

Nuove terapie agnostiche in Oncologia: approccio diagnostico-terapeutico

Carmine Pinto,¹ Giordano Beretta,² Nello Martini,³ Nicola Normanno,⁴ Antonio Gaudioso,⁵ Giovanni Ravasio⁶

¹ *Presidente Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)*

² *Presidente Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)*

³ *Presidente Fondazione ReS - Ricerca e Salute*

⁴ *Direttore Dip. Ricerca Traslazionale - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale, Napoli*

⁵ *Presidente CittadinanzAttiva*

⁶ *Direttore Editoriale Economia Sanitaria*

Si è assistito in questi anni a un grande sviluppo dell'Oncologia di precisione che, attraverso l'identificazione di alterazioni molecolari coinvolte nello sviluppo delle neoplasie, ha permesso di tracciare il profilo genetico-molecolare delle varie forme tumorali al fine di trattare i pazienti con terapie personalizzate.

La profilazione genomica era inizialmente limitata all'individuazione di una singola alterazione molecolare, spesso una mutazione (il "biomarcatore"), rilevabile con un test, che si trasferiva poi in un'informazione in merito alla sensibilità/resistenza a un singolo farmaco e per una specifica sede tumorale. Si è successivamente passati alla determinazione di multiple alterazioni genomiche studiate insieme per una singola patologia neoplastica, consentendo la stratificazione dei pazienti per l'impiego di combinazioni attive a più farmaci a bersaglio molecolare.

Importanti innovazioni tecnologiche, quali la Next-Generation Sequencing (NGS), in grado di valutare contemporaneamente la presenza di un elevato numero di alterazioni in diversi geni, e la possibilità di ricercare specifiche alterazioni molecolari il cui ruolo è riconosciuto come rilevante in diverse neoplasie, caratterizzano l'attuale fase. L'Oncologia di precisione si apre quindi a un nuovo approccio diagnostico/terapeutico – che può anche non essere più strettamente legato alla specifica localizzazione anatomica e all'istologia, come quello tradizionale, ma diventare trasversale alle diverse neoplasie – definito agnostico.

BIOMARCATORI E FARMACI AGNOSTICI

Uno degli esempi più paradigmatici di alterazione genetica e potenziale bersaglio farmacologico agnostico è rappresentato dalle fusioni dei geni NTRK. I farmaci che hanno come bersaglio queste alterazioni molecolari, bloccando l'azione delle proteine tropomiosina chinasi (Tropomyosin Receptor Kinase, TRK) che favoriscono la diffusione e la crescita di diverse neoplasie, hanno prodotto elevate percentuali di risposta (di lunga durata) e vantaggi importanti in sopravvivenza, indipendentemente dalla sede tumorale. Alcune rare neoplasie quali fibrosarcoma infantile, nefroma mesoblastico congenito, carcinomi mammario secretorio e secretorio della ghiandola salivare presentano una frequenza superiore al 90% dei riarrangiamenti di NTRK, che sono altresì presenti con una bassa frequenza in numerose forme tumorali ("Estratto Scheda Registri AIFA - Farmaci Agnostici NTRK", integrato con frequenza fusioni, a pag.3). Per le fusioni di NTRK abbiamo oggi già disponibili farmaci con indicazione agnostica. Si tratta di inibitori selettivi delle proteine TRK (TRKA, TRKB e TRKC), codificate rispettivamente dai geni NTRK1, NTRK2 e NTRK3.

Il nostro SSN (con le Determine DG-AIFA n. 1007/2021 e n. 1014/2021, pubblicate in G.U. il 7 settembre) ha riconosciuto – per primo nell'ambito dei Paesi europei con sistemi di Pricing & Reimbursement simili (Francia, Spagna e Italia) – la rilevanza per la cura dei pazienti oncologici dei primi due farmaci con indicazione agnostica per le fusioni di NTRK attribuendone anche il requisito di INNOVATIVITA'.

APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

La gestione dei test per la profilazione genomica da cui deriva la scelta terapeutica per l'utilizzo di un farmaco agnostico, con indicazioni rimborsate, richiede approcci diversi in relazione alla frequenza con cui l'alterazione molecolare viene rilevata nei diversi tumori, in uno scenario di continuo sviluppo dell'Oncologia di precisione e quindi di una necessaria evoluzione dell'organizzazione sanitaria. Per quanto riguarda i farmaci agnostici autorizzati per le fusioni di NTRK, le schede dei Registri AIFA riportano come test da utilizzare le metodiche NGS, FISH oppure RT-PCR per le neoplasie che presentano questa alterazione molecolare con elevata frequenza e l'utilizzo di NGS obbligatorio come test confirmatorio sempre nei tumori a NON elevata frequenza di NTRK (estratto, pag. 3).

E' richiesto, inoltre, che la "valutazione deve essere effettuata da Centri individuati dalle Regioni che prevedono la presenza di un gruppo multidisciplinare (costituito, nella sua composizione minima, almeno da un oncologo medico con esperienza in terapie a bersaglio molecolare, un anatomopatologo esperto in diagnostica molecolare, un chirurgo, un radiologo, un radioterapista e un farmacista ospedaliero) per la valutazione delle alternative terapeutiche e l'interpretazione dei test diagnostici".

Le determinate di cui sopra segnalano l'opportunità che nell'ambito di ciascuna Regione l'inquadramento diagnostico avvenga in centri in possesso delle tecnologie necessarie e delle specifiche competenze, in collegamento con le reti oncologiche regionali, per assicurare un equilibrio tra i volumi di lavoro espletati e le risorse richieste per l'aggiornamento tecnologico, l'acquisizione e il mantenimento delle competenze. Precisando, però, che la fattibilità e il corretto funzionamento dell'organizzazione diagnostico-terapeutica descritta dovranno essere rivalutati periodicamente per consentire eventuali aggiustamenti.

L'approccio diagnostico-terapeutico è stato trattato, insieme ad altri temi correlati alla profilazione genomica, nel documento 2020 FICOG-ISS "Test molecolari e terapie target in Oncologia", con il contributo di 50 tra Rappresentanti delle Istituzioni, Oncologi e Ricercatori.

Il documento – al fine di garantire un "corretto e rapido" accesso ai farmaci da parte dei pazienti oncologici, anche per quanto riguarda le terapie agnostiche, evitando inutili complessità, lungaggini e sovrapposizioni – ha ribadito il ruolo dei "Molecular Tumor Board (MTB) che hanno la finalità di definire i criteri di selezione dei soggetti per i quali già non sussistano indicazioni definite a trattamenti target e/o a profilazione genomica estesa. Pazienti da sottoporre conseguentemente a profilazione NGS con l'obiettivo di valutare il significato e le potenziali indicazioni cliniche derivate dalle alterazioni molecolari identificate, intervenendo poi sulla base di farmaci a target molecolare e delle conoscenze cliniche disponibili nella decisione in merito alla scelta di terapie target correlate".

Quindi, nella situazione in cui già esiste autorizzazione e rimborsabilità per un farmaco, anche agnostico come è il caso per i due farmaci per le fusioni di NTRK, l'indicazione al test per individuare questi riarrangiamenti dovrebbe essere considerata automatica per i tumori nei quali questa alterazione molecolare è presente con elevata frequenza.

Per alcune neoplasie, quali l'adenocarcinoma del polmone e il colangiocarcinoma, caratterizzate da una bassa frequenza di queste alterazioni molecolari ma per le quali esiste la necessità clinica (ribadita dalla Raccomandazione ESMO) per una profilazione NGS finalizzata alla programmazione terapeutica, le fusioni di NTRK sono già incluse nella maggioranza dei pannelli impiegati.

Per le altre patologie tumorali, per le quali non è prevista una profilazione molecolare estesa finalizzata alla decisione terapeutica, dovranno essere i Gruppi Multidisciplinari a valutare quali pazienti sottoporre ai test per NTRK.

In questo strutturato percorso diagnostico-terapeutico è centrale il "Il livello di valutazione da parte dei MTB", per tutti i casi che presentano incertezze nella caratterizzazione molecolare.

Estratto Scheda Registri di monitoraggio AIFA			
Farmaci AGNOSTICI per il trattamento dei tumori solidi che esprimono una fusione dei geni NTRK (1)(2)			
integrato con frequenza fusioni NTRK (%) tratte dalla Letteratura (A)(B)			
TEST CONFIRMATORIO DELLA FUSIONE NTRK <small>(scheda AIFA)</small>	FISH		
	RT-PCR		
	NGS		
<i>Test obbligatorio se NON tumore ad elevata frequenza (vedi Tipo di tumore)</i>			
TIPO DI TUMORE <small>(scheda AIFA)</small>	FREQUENZA FUSIONI NTRK (%)		INDICAZIONI <small>(scheda AIFA)</small>
	(A)	(B)	
Tumore delle ghiandole salivari	100	>90	per tumore ad elevata frequenza di NTRK: non obbligatorio NGS come test confirmatorio <small>(vedi Test confirmatorio della fusione NTRK)</small>
Fibrosarcoma infantile	91-100	>90	
Nefroma mesoblastico congenito	83-92	>90	
Carcinoma mammella secretorio	92	>90	
Carcinoma mammella non secretorio		<5	per tumore NON ad elevata frequenza di NTRK: obbligatorio NGS come test confirmatorio <small>(vedi Test confirmatorio della fusione NTRK)</small>
Sarcoma dei tessuti molli	1	<5	
Sarcoma dell'osso	1	<5	
Carcinoma colonretto	0.7-3.6	<5	
Carcinoma tiroide	2.4-12	5-25	
GIST	0.7-3.6	5-25	
NSCLC	0.2-3.3	<5	
Melanoma (neoplasie spitzoidi)	0.3-0.5 (16)	<5 (5-25)	
Colangiocarcinoma		<5	
Carcinoma pancreas esocrino		<5	
Glioma ad alto grado (pediatrici)	(10)	<5 (<5)	
Ganglioglioma			
Glioblastoma	1.2		
Epatocarcinoma			
Carcinoma prostata			
Carcinoma ovaio			
Carcinoma endometrio			
Tumore neuroendocrino			
Neuroblastoma			
Tumore a sede primitiva sconosciuta			
Altro: Specificare altro tipo di tumore			

(A) Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici (Gruppo di Lavoro AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF)

(B) Cocco E, et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. NatRevClinOncol 2018 Dec;15(12):731-747

(1) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda_registro_ROZLYTREK-entrectinib_NTRK_09.08.2021.zip(2) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda_registro_VITRAKVI_NTRK_nuova-AIC_08.09.2021.zip