

da p.11 → al meglio i malati con tutte le risorse disponibili evitando terapie non efficaci.

Possibile puntare su trial appositi per una medicina così personalizzata?

Sicuramente sì. Gli studi di fase III possono darci dei segnali importanti sull'efficacia dei farmaci in una popolazione, ma non si conciliano con la *precision medicine*. Dobbiamo modificare l'evidenza statistica su modelli che tengano in conto la selezione dei pazienti secondo le caratteristiche della loro malattia e valorizzino l'impatto della percentuale di lungo sopravvivenza in base alle sequenze terapeutiche. Inoltre è diventato imperativo conoscere al meglio la malattia che stiamo trattando e, se non è possibile con ripetute biopsie delle lesioni, si troverà il modo con le nuove tecniche di "biopsia liquida", cioè studiando i frammenti di DNA rilasciati nel sangue dalle cellule tumorali. Ci si attende grandi progressi da queste tecniche.

Che impatto potrà avere questa medicina personalizzata sulla professione dell'oncologo e, forse più, su quella del medico di medicina generale che deve gestire il ritorno a casa ed il convivere del malato oncologico con la propria malattia?

Il medico di medicina generale dovrà disporre, innanzitutto, su informazioni precise su cosa *non fare*: e questo non è difficile. Il medico di medicina generale ha un ruolo cruciale, a lui spetta forse il lavoro più difficile e deve poterlo far bene. Aggiornarlo sui principali meccanismi dei nuovi farmaci e sulla gestione degli eventi avversi sarà importante, soprattutto se si tratterà di un aggiornamento pratico, ma tanto quanto stabilire una relazione fiduciaria tra il MMG e l'oncologo, così da favorire l'interazione nel momento in cui insorgesse il problema. Per un malato di cancro oggi curarsi significa potersi porre degli obiettivi e non dover accettare una condanna: fare Natale insieme ai propri cari, e poi magari il secondo Natale, veder nascere la prima nipotina, decidere se fare un mutuo o comprare una macchina: insomma, gli obiettivi di cui si compone la vita quotidiana di ognuno. In questo, il ruolo del medico di medicina generale è fondamentale. Siamo tutti esposti al rischio: per cui sopravvivere da malati, al dunque, assomiglia molto al vivere, se si ha una buona qualità di vita. Con la coscienza che c'è un problema in più: sentirsi guariti o meno è anche una questione soggettiva. Se mi si chiede se una donna in remissione di malattia dopo un tumore al seno può sentirsi guarita, la risposta è sì, ma spesso lei non si sente così e se mi chiedete se quella donna è scientificamente guarita, la risposta è "non lo so". Infatti, si tratta di una malattia che può recidivare anche dopo vent'anni, o può venire un secondo tumore, o un tumore dell'ovaio. Chiunque di noi viaggia molto in macchina o faccia certi sport non ha un problema molto diverso in termini di rischi, li accetta più volentieri perché li ha scelti o non ne ha coscienza. C'è un'unica malattia sicuramente mortale... si chiama vita. F

La ricerca di precisione tra ombrelli e cestini

Dobbiamo porre un limite alla "ricerca clinica di precisione"?
Quale attenzione dovrebbe essere riservata alla prospettiva del paziente?
La strada da fare è ancora lunga...



Francesco Trotta¹
Giuseppe Traversa²

1. Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario della Regione Lazio
2. Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità

La medicina di precisione prevede che la selezione dei pazienti da trattare, in base alla combinazione di un farmaco e di un biomarcatore (correlato al meccanismo d'azione del farmaco), si traduca in un beneficio clinico maggiore per un tempo più lungo. Tuttavia, la disponibilità di test molecolari per un numero elevato di biomarcatori ha determinato, ad esempio in ambito oncologico, l'aumento non solo di nuovi farmaci potenzialmente utili, ma anche dei sottotipi di malattie tumorali da trattare. In pratica, attraverso una progressiva segmentazione, anche tumori frequenti sono trattati oggi come malattie rare. Questo ha fatto sì che gli studi clinici relativi alla medicina di precisione siano diventati difficili da condurre attraverso i disegni classici di RCT per la difficoltà nel reclutamento dei pazienti. Ad esempio, se un biomarcatore è presente nel 2% della popolazione (prevalenza tipica di molti segmenti molecolari), la valutazione di 100 pazienti renderà possibile l'inclusione in un trial sulla medicina di precisione solo di due soggetti.

Per discutere le implicazioni sul disegno degli studi clinici e sulle strategie di sviluppo dei nuovi farmaci in oncologia – l'area di riferimento della medicina di precisione – a ottobre 2015 la rivista *Nature* ha dedicato una review all'argomento¹. I biomarcatori possono guidare la selezione dei pazienti da includere negli studi ma, preliminarmente, deve essere testata la stessa utilità clinica di ciascun biomarcatore nell'identificare coloro che hanno probabilità di rispondere a una terapia. Una volta disponibili i marcatori, per aumentare l'efficienza degli studi clinici sono stati sviluppati due nuovi disegni: lo studio a ombrello (umbrella trial) e lo studio a canestro (basket trial). Nel primo, i pazienti con un tipo di tumore (cioè con lo stesso organo d'origine) sono esaminati per la presenza di una serie di biomarcatori e su

questa base allocati ai bracci di trattamento con i farmaci corrispondenti (ciascun farmaco è accoppiato allo specifico biomarcatore). Nel secondo, i pazienti sono reclutati solo sulla base delle caratteristiche molecolari, e quindi anche tumori che hanno origine in organi diversi possono essere allocati negli stessi bracci di trattamento.

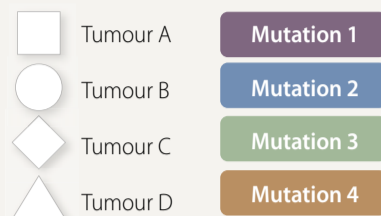
Per superare i limiti di numerosità inevitabilmente associati all'uso dei biomarcatori, un approccio ulteriore, sul quale si stanno concentrando molti investimenti, prevede lo sviluppo di infrastrutture con l'obiettivo di trovare il trial giusto per il singolo paziente. Allo scopo vengono impiegati i cosiddetti "master protocol", che prevedono l'uso di batterie di test diagnostici per assegnare i pazienti a una rete di trial in corso.

In tutti questi studi, si prevede anche di introdurre caratteristiche di disegni adattativi, in base ai quali i risultati preliminari che via via vanno accumulandosi durante la conduzione possono essere utilizzati (secondo modalità definite a priori) per modificare il corso o la struttura del trial. Disegni adattativi o flessibili non sono una novità e non rappresentano un ostacolo a priori per l'approvazione dei farmaci. Il problema purtroppo sorge quando si effettuano modifiche non previste esplicitamente in anticipo dal protocollo. Ad esempio, quando pur in presenza di risultati negativi è stata presentata per l'approvazione di un farmaco un'analisi ancillare "a posteriori", che selezionava un sottogruppo di rispondenti sulla base della presenza di un biomarcatore.

In generale, questi nuovi disegni di studio sembrano essere principalmente dedicati ad aumentare l'efficienza degli studi, in altre parole per gestire il numero elevato di biomarcatori che guidano la selezione dei pazienti, innanzitutto nelle fasi precoci dello sviluppo clinico. Tuttavia, per la dimostrazione dell'efficacia clinica (la cosiddetta fase

Garraway LA. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol.* 2013;31:1806-14.

Gran parte delle sperimentazioni cliniche in oncologia segue il modello dei trial tradizionali nei quali i nuovi farmaci sono valutati in pazienti con lo stesso tipo di tumore. Il cancro, però, è tutt'altro che una sola patologia: sono noti oltre 200 sottotipi di tumore con una notevole variabilità genetica e quest'ultima rappresenta ormai un aspetto almeno tanto importante quanto la sede di origine della malattia, ai fini della risposta al trattamento.



III) non sembrano emergere proposte alternative a quella del disegno RCT, che rimane quindi lo standard di riferimento, in particolare se si vuole procedere con la registrazione presso le autorità regolatorie.

Dalla lettura dell'articolo di Biankin et al. emerge che la strada da fare è ancora tanta, i problemi aperti restano molti e, anzi, se ne aggiungono di nuovi. Un primo problema riguarda l'utilità stessa dell'applicazione della biologia molecolare alla pratica clinica. Infatti, fino a che punto vale la pena di caratterizzare la malattia tumorale, tanto da renderla rara e mettere a rischio la fattibilità di condurre studi clinici? In pratica, dobbiamo porre un limite alla "precisione", visto che la biologia molecolare produce infiniti sottotipi dello stesso tumore sui quali siamo in grado di acquisire solo un numero ridotto di

dai trattamenti precedenti. Un paziente che oggi, sulla base del test negativo al biomarcatore, potrebbe essere definito come *non responder* (non eleggibile), potrebbe diventare eleggibile in momenti successivi. Per rendere ancora più confuse le cose, bisogna considerare che biopsie ripetute in sedi diverse del medesimo organo possono generare profili biomolecolari differenti. Ancora, vi sono studi in corso mirati a determinare l'effetto del farmaco (targeted) nei pazienti che sono negativi al test per un determinato biomarcatore. Si ritorna allora al punto di partenza, quando si deve ancora determinare l'utilità del biomarcatore all'interno di una strategia terapeutica.

Nella ricerca spinta di più biomarcatori come criterio di eleggibilità per la partecipazione agli studi non va dimenticata la pro-

“ Per la dimostrazione dell'efficacia clinica non sembrano emergere proposte alternative a quella del disegno RCT, che rimane quindi lo standard di riferimento. ”

evidenze? L'eccesso di segmentazione, in ultima analisi, impedisce di "validare" un trattamento, con implicazioni sia per la pratica clinica che per il processo regolatorio che porta all'autorizzazione dei nuovi farmaci.

Un secondo problema riguarda la stessa definizione di "precisione". In genere, siamo abituati a pensare che un nuovo trattamento abbia una relazione lineare con un singolo biomarcatore. Tuttavia, sempre più spesso i dati mostrano invece che una serie di biomarcatori è coinvolta nel meccanismo di azione di un singolo farmaco, e quindi più di un biomarcatore è predittivo dell'efficacia clinica. In pratica, il farmaco presentato come "targeted" si scopre come "multi-targeted". Non è una novità! Si pensi ai farmaci per il SNC, per i quali è noto da sempre che l'equilibrio tra l'attività sui diversi recettori adrenergici, serotoninergici, gabaergici e dopaminergici determina l'effetto del farmaco.

Un problema ulteriore ha a che fare con la "dinamica" del biomarcatore e del target. Anche in oncologia lo stato di espressione di un biomarcatore varia nel tempo, dipende dallo stadio della malattia tumorale e

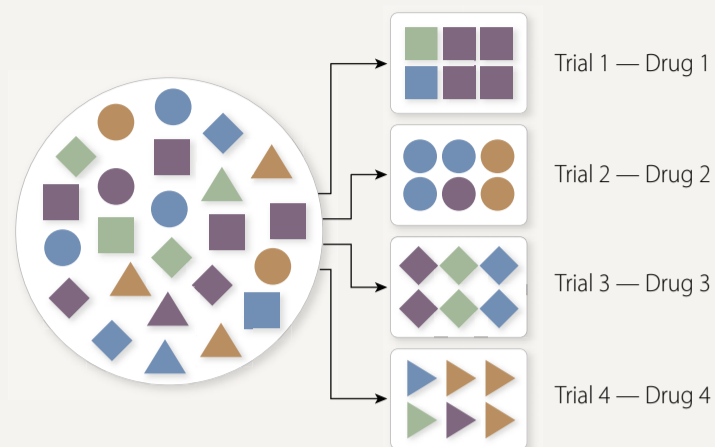
spettiva del paziente. Alla fine, il percorso a ostacoli per eseguire o ripetere esami per vari biomarcatori può risultare deludente, vista la bassa prevalenza di ciascun marcatore, con la conseguente limitazione delle opzioni terapeutiche.

Infine, nella review di *Nature* viene data enfasi all'approccio che prevede il coinvolgimento dei gruppi collaborativi e delle reti per trovare il trial giusto per il singolo paziente. Viene anche richiamata la necessità di integrare l'assistenza sanitaria e la pratica clinica nel processo di sviluppo della medicina di precisione, e si fa riferimento al ruolo di alcuni grandi programmi finanziati dai governi o *charities*. Naturalmente, la speranza è che i risultati siano all'altezza delle aspettative. Rimarrà poi comunque da verificare se l'investimento pubblico o non profit riuscirà a contenere il prezzo dei farmaci sviluppati attraverso questo approccio. F

— • —
Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015;526:361-70.

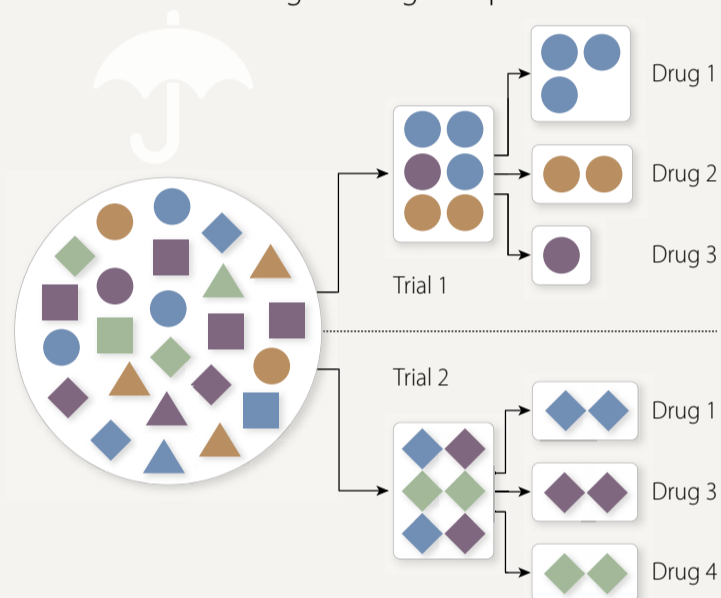
Clinical trial

Basato sull'istologia tumorale



Umbrella trial

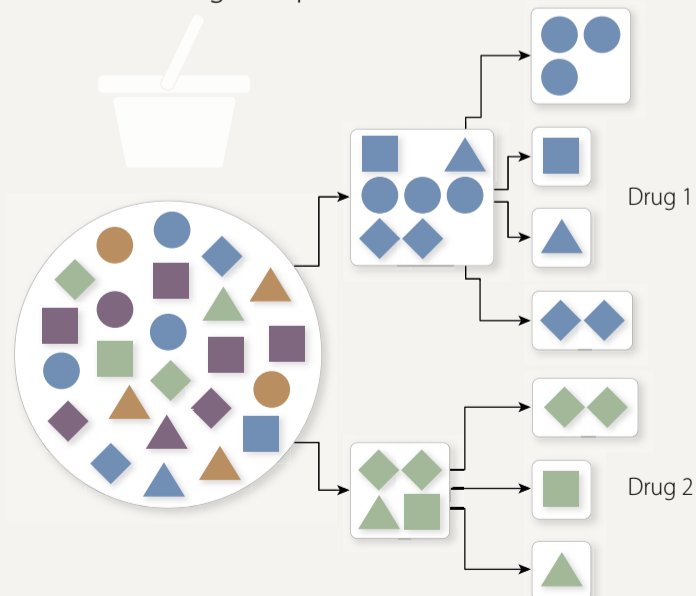
Basato sull'istologia e sul genotipo



Lo studio "ad ombrello" valuta anche l'efficacia dei farmaci sul tipo di tumore individuale. La genotipizzazione del tumore suddivide i pazienti sulla base delle mutazioni per valutare le terapie target appropriate. I farmaci sperimentali possono essere valutati per diversi tipi di tumore con la stessa mutazione all'interno dello stesso studio o in un trial separato.

Basket trial

Basato sul genotipo del tumore



Il basket trial è indipendente dalla valutazione istologica e i bracci di trattamento si basano sulle mutazioni "condivise" dai pazienti. Le coorti di trattamento possono dunque essere più inclusive di mutazioni rare. Le risposte possono essere valutate per l'intera coorte o per le caratteristiche individuali.