

Individuare nuovi target e indicatori nella ricerca clinica al passo con l'innovazione

La terapia medica dei tumori è un campo in cui si sono alternati periodi di avanzamenti dirompenti e di lenti e gradualmente progressi. L'individuazione di bersagli molecolari specifici dei tumori presenta alcuni esempi di introduzione di farmaci innovativi che hanno chiaramente segnato un punto di svolta nel trattamento di alcune forme tumorali. Una storia esemplificativa di una scoperta rivoluzionaria comincia con l'identificazione alla fine degli anni '50 di un'anomalia cromosomica presente quasi sempre nella leucemia mieloide cronica la cui caratterizzazione molecolare negli anni '70 ha condotto alla realizzazione di un farmaco che ha cambiato la storia clinica della malattia. Prima della sua introduzione, all'inizio degli anni 2000, la leucemia mieloide cronica aveva una sopravvivenza a cinque anni del 20% che oggi, grazie ai nuovi farmaci a bersaglio molecolare, è intorno al 90%. Nella seconda giornata di "ONCOConnection 2022 – Disruptive innovation in oncologia", organizzata da Motore Sanità, Mauro Biffoni, Direttore del Dipartimento Oncologia Medicina Molecolare dell'Istituto Superiore di Sanità, ha aperto il lavoro spiegando come individuare nuovi target e indicatori nella ricerca clinica in rapporto all'innovazione.

“L'enorme aumento di potenza delle tecnologie per la caratterizzazione molecolare dei tumori ha accelerato l'identificazione di potenziali bersagli molecolari e favorito lo sviluppo di nuovi farmaci specifici – ha spiegato Mauro Biffoni -. Dei 14 nuovi farmaci oncologici autorizzati dall'EMA nel 2020 ben 8 prevedono la valutazione di un biomarcatore predittivo della risposta. Lo spostamento verso terapie a bersaglio è testimoniato dalla crescita progressiva dei farmaci autorizzati da FDA con utilizzo raccomandato sulla base dell'individuazione di un biomarcatore, che nel corso di venti anni sono aumentati di oltre 10 volte (da 7 a 79). La sperimentazione clinica in corso fa ritenere che altre ne aggiungeranno nei prossimi anni”.

Continuando nella sua relazione, il dottor Biffoni ha spiegato che l'approvazione dei farmaci oncologici si muove in un precario equilibrio tra bisogni che spesso sono in contrasto tra di loro: quello di avere evidenze solide di efficacia e sicurezza e quello di rendere disponibili con rapidità farmaci che rispondono a necessità terapeutiche non soddisfatte.

“La via ottimale prevede una ricerca clinica di potenza adeguata condotta con studi clinici di confronto diretto con uno o più comparatori attivi adeguati, con attribuzione casuale ai bracci di trattamento e la valutazione di esiti solidi di efficacia e di sicurezza prolungati nel tempo – ha puntualizzato Biffoni -. L'indicatore di efficacia più solido in oncologia è ovviamente la capacità di prolungare la sopravvivenza dei pazienti rispetto ai trattamenti più efficaci già disponibili. Per alcune patologie per le quali anche stadi relativamente avanzati consentono sopravvivenze prolungate questo parametro potrebbe richiedere dei tempi di studio molto lunghi o arruolamenti molto grandi e può rendersi necessario ricorrere a dei parametri surrogati dei quali però deve essere dimostrata la correlazione con il parametro più indicativo. Purtroppo con una frequenza non trascurabile farmaci autorizzati con procedure accelerate e basate su parametri surrogati di sopravvivenza non confermano a distanza di tempo le promesse di efficacia che ne avevano motivato l'approvazione. Un aspetto molto rilevante ma ancora poco utilizzato negli studi registrativi è la valutazione della qualità della vita dei pazienti conseguente ai diversi trattamenti. Una valutazione della qualità della vita condotta su parametri solidi potrebbe rappresentare un importante supporto alla validità di parametri di sopravvivenza surrogati”.

Pur rimanendo lo studio clinico randomizzato in doppio cieco un riferimento metodologico per l'acquisizione di evidenze che consentono di comprendere il potenziale ruolo nella terapia, in diversi ambiti nei quali la rarità della patologia rende difficile adottare questo tipo di disegno è talora accettabile ricorrere a studi di confronto indiretto o storico.

“Questo approccio – ha ammesso il Direttore Biffoni – sta diventando più frequente in oncologia perché ai tumori rari per incidenza complessiva si aggiungono quelli pur essendo frequenti hanno



