SE L'IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA SI MERITA IL PREMIO NOBEL

Sono stati due (Fisiologia e medicina e Chimica) gli ambìti riconoscimenti che nel 2018 hanno premiato il valore di farmaci in grado di sfruttare il sistema immunitario per combattere il cancro: un sogno che i medici inseguono da cento anni, come l'ha definito Alberto Mantovani, ma anche un "continente" sul quale siamo appena approdati e che offre tante opportunità

Cristina Tognaccini
AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

Persino a un medico dei primi del '900, catapultato nel 2018, sarebbe sembrata magia. O un miracolo. Il melanoma di Carlo infatti, al quarto stadio con metastasi, fino a una decina di anni fa non era curabile e operabile. Eppure Carlo sette anni dopo è ancora vivo e le metastasi sono tutte sparite. È l'inganno della mente, che quando non riesce a spiegarsi fenomeni troppo complessi per la sua limitata conoscenza, grida al prodigio, all'impossibile. Eppure una spiegazione logica, da mostrare al "medico-viaggiatore nel tempo", c'è. E ai primi di ottobre il suo valore scientifico e clinico è stato suggellato con il conferimento del Premio Nobel per la medicina e la fisiologia a James P. Allison e a Tasuku Honjo, considerati appunto i padri dell'immunoterapia antitumorale. La quarta arma contro il cancro, dopo chirurgia, radioterapia e chemioterapia (importanza suggellata anche dal Premio Nobel per la Chimica andato al biochimico britannico Gregory P. Winter, con George Smith e Frances H. Arnold, pioniere negli studi degli anticorpi monoclonali).

UN SOGNO LUNGO UN SECOLO

Alberto Mantovani, direttore scientifico di Humanitas e docente di Humanitas University – che di recente per Mondadori ha pubblicato il libro "Bersaglio mobile" in cui ripercorre anche la storia dell'immunoterapia – racconta che l'idea di usare le armi del sistema immunitario contro il cancro, è un sogno molto antico, che nasce all'inizio del '900. "Per circa cento anni si sono succeduti tentativi simili – continua – e in effetti alla fine del millennio scorso abbiamo cominciato a usare anticorpi contro il cancro. Intorno ai primi anni 2000 sono successe due cose in particolare: da una parte c'è stato un grande cambiamento di visione dell'essenza del cancro. Fino a poco prima veniva presa in considerazione solo la cellula tumorale in sé, bersaglio di radio e chemioterapia. Ma una parte degli immunologi, me compreso, la pensavano un po' diversamente: cioè che il microambiente nel quale si sviluppa un tumore sia altrettanto importante, quanto la cellula tumorale stessa. Quando abbiamo un paziente affetto da cancro, al suo sistema immunitario succedono due cose: una parte delle sue cellule di difesa sono passate al nemico e si comportano come "poliziotti corrotti". Un'altra parte è come se si fosse addormentata o, per semplificare, è come se avesse il freno tirato. Sono gli stessi poliziotti corrotti che impediscono agli altri di compiere il loro lavoro".

CTLA-4

Ad Allison e Honjo va il merito di aver individuato i primi due "freni" del sistema immunitario e di averne intuito le potenzialità per contrastare il tumore. I cosiddetti checkpoint immunitari, come vengono chiamate queste molecole capaci di regolare i processi chiave del sistema immunitario. Allison, in particolare, negli anni '90 grazie agli studi sui linfociti T compiuti nel suo laboratorio dell'Università della California, a Berkeley (ora è attivo presso il Md Anderson Cancer Center dell'Università del Texas) ha capito che inibendo il recettore CTLA-4 (scoperto in precedenza da Pierre Golstein ricercatore del Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy) presente su alcune cellule

© 2018 Health Publishing & Services S.r.l. – Tutti i diritti riservati

immunitarie, queste diventavano più attive contro il tumore. Per questo sviluppò un anticorpo che poteva legarsi a CTLA-4 e bloccarne la funzione, disinnescando così il freno e attivando il sistema immunitario contro le cellule tumorali. Da questi e altri studi nacque il primo farmaco immunoterapico inibitore di CTLA-4, ipilimumab, approvato poi nel 2011 dalla Fda per i pazienti affetti da melanoma.

PD-1

Tasuku Honjo invece, studiando la morte delle cellule del sistema immunitario presso l'Università di Kyoto, scoprì il PD-1, un'altra proteina espressa sulla superficie dei linfociti. Bersaglio oggi anche più usato per lo sviluppo di nuovi farmaci oncologici. Anch'essa funzionava come un freno delle cellule T ma con un meccanismo di azione differente dalla proteina CTLA-4. Nel 2012 un importante studio clinico ne ha dimostrato una chiara efficacia: i risultati hanno portato a una remissione a lungo termine e alla possibile cura in diversi pazienti con carcinoma metastatico, condizione praticamente non trattabile in precedenza. Nel 2014 la Fda ha approvato pembrolizumab, primo inibitore del checkpoint PD-1, per il trattamento del melanoma. Da allora, l'agenzia ha approvato almeno altri quattro inibitori del PD-1 per il trattamento di nove tipi di cancro.

"Questo è quello che è successo all'inizio del nuovo millennio – riprende Mantovani – un grande cambio di paradigma su cosa sia un tumore, con l'accettazione che le difese immunitarie sono parte del microambiente che gli sta attorno. E l'aver identificato i freni del sistema immunitario".

UN NUOVO CONTINENTE

La terapia immunologica però non è solo questo. È un continente nuovo appena scoperto come lo descrive il direttore scientifico di Humanitas, in cui le sfide sono tantissime. A oggi i checkpoint approvati per uso clinico sono solo i due già citati, ma tanti altri – tra cui due scoperti in Italia e uno dallo stesso Mantovani – sono in fase di studio, diretti verso la clinica. Inoltre si stanno vagliando altre strade, come lo sblocco di altre molecole del sistema immunitario – macrofagi e cellule natural killer per esempio – la cui azione sembra anch'essa essere frenata in presenza di un tumore. Da tantissimo tempo inoltre in clinica sono in uso gli anticorpi monoclonali, alcuni dei quali funzionano rendendo riconoscibili, al nostro sistema di difesa, le cellule tumorali. Infine si è iniziato ad armare il sistema immunitario contro i tumori, con le terapie cellulari Car-T (le prime sono state approvate di recente anche in Europa), in cui i linfociti T vengono prelevati direttamente dal paziente, modificati per renderli più attivi contro la malattia e reinfusi. "Abbiamo un sacco di lavoro da fare – afferma ridendo Mantovani – ci stiamo provando con risultati interessanti. Inoltre non va dimenticato che solo circa un quarto dei pazienti eleggibile alla terapia con inibitori dei checkpoint ne ha beneficiato, se consideriamo tutti i dati insieme. E forse solo nel melanoma e in qualche altro tumore possiamo parlare di guarigioni".

GUARITI

A proposito di melanoma. C'è un farmaco, ipilimumab, che in effetti ha

 © 2018 Health Publishing & Services S.r.l. – Tutti i diritti riservati

cambiato la storia della malattia, come commenta Paolo Ascierto, direttore dell'Unità di oncologia melanoma, immunoterapia oncologica e terapie innovative dell'Istituto nazionale tumori Fondazione G. Pascale di Napoli: "Oggi sappiamo che due persone su dieci, cioè il 20%, è ancora vivo a dieci anni e li possiamo considerare guariti. È un risultato eccezionale se si considera che prima soltanto il 25% sopravviveva a un anno (dati del 2008). Oggi oltre il 75% dei pazienti con melanoma metastatico sopravvive a un anno, il triplo. Poi sono arrivati anche i farmaci anti PD-1 che sono ancora più potenti. Non abbiamo ancora i dati a dieci anni perché si tratta di medicinali più recenti, ma il trend sembra essere quello del 40% vivo a dieci anni, cioè il doppio di ipilimumab. Risultato ancora più eccezionale".

NON SOLO MELANOMA

Il melanoma è dunque il tumore su cui gli inibitori del checkpoint funzionano meglio ma non l'unico. Secondo Mantovani oggi si fa prima a menzionare i tumori che per adesso non possono essere curati con la terapia immunologica, come quello del pancreas o della mammella, per citare due dei "big killer". Poi ci sono una serie di situazioni intermedie. "Oggi abbiamo attive circa una quarantina di sperimentazioni cliniche di tipo immunologico, praticamente su qualsiasi tipo di tumore solido", ha spiegato in tv durante la trasmissione Petrolio, Michele Maio, direttore del Centro di immunoncologia (Cio) e dell'Uoc Immunoterapia oncologica del policlinico Santa Maria alle Scotte di Siena. "L'immunologia funziona in teoria su qualsiasi tumore perché vengono potenziate le difese immunitarie dei pazienti. Per alcune forme come il melanoma abbiamo più risultati perché abbiamo iniziato prima. Dieci anni fa era il modello di tumore umano sul quale era possibile condurre qualsiasi sperimentazione che avesse un valido razionale, perché non c'era una cura. Ma da lì siamo passati al polmone, vescica, testa-collo, non Hodgkin, tutti tumori per i quali abbiamo già disponibili farmaci immuno-oncologici. In alcuni tipi di tumore la chemioterapia fa parte del passato. Da noi arrivano pazienti da tutta Italia e anche dall'estero per accedere a clinical trial e avere accesso a cure promettenti ma ancora in fase di studio e non autorizzate in commercio".

I NON RESPONDER

Come già ricordato da Mantovani, solo una percentuale di pazienti risponde però alla terapia immunologica. La restante parte è oggi oggetto di studio per gran parte della comunità scientifica, per capire quali meccanismi fanno sì che questi trattamenti falliscano. Le spiegazioni potrebbero essere diverse. Per esempio Mantovani racconta che in alcune situazioni prevalgano i "poliziotti corrotti", per cui non si riesce a togliere il freno. In altre forme le cellule del sistema immunitario sono escluse dal micro ambiente attorno al tumore: è il caso dei cosiddetti "deserti immunologici". Tumori anche dello stesso tipo istologico possono dunque porre problemi diversi. Un altro motivo secondo Maio è legato alla capacità del tumore di rendersi invisibile al sistema immunitario. "Il nostro centro di Siena per esempio sta coordinando un progetto finanziato dall'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (Airc) – continua – che coinvolge molti ricercatori in tutta Italia, per capire alcune caratteristiche specifiche del tumore che lo rendono "invisibile". Siamo già arrivati alla clinica, dove stiamo sperimentando combinazioni a sequenze di nuovi farmaci per rendere il tumore più visibile al sistema immunitario".

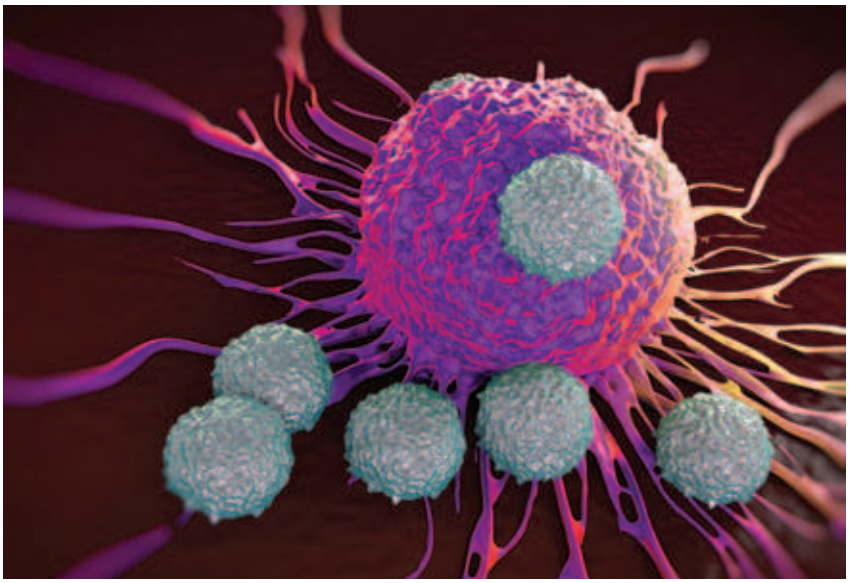
LE COMBINAZIONI

Anche Paolo Ascierto conferma che ora la ricerca è concentrata sul superare i meccanismi di resistenza primaria e secondaria. "La primaria – spiega – è quella dei pazienti che non rispondono per niente, quindi bisogna capire perché e bypassare questo ostacolo. La secondaria è quella acquisita, tipica dei pazienti in cui il farmaco inizialmente dà una risposta e poi non più". In entrambi i casi la combinazione di più farmaci potrebbe essere utile. Nel caso della resistenza primaria perché si cerca di rendere il tumore più immunosensibile. Nella secondaria perché ci sono più meccanismi da scardinare. "Nel tumore del polmone per esempio – continua Ascierto – la chemioterapia in combinazione con l'immunoterapia sta dando risultati interessanti. Ma anche le combinazioni di altri immunoterapici tra di loro, perché il tumore o è immunosensibile o non lo è, quindi bisogna trovare il modo per renderlo tale. E alcuni farmaci immunoterapici potrebbero funzionare in tal senso".

ANTI CTLA-4 + ANTI PD-1

Ma il gioco delle combinazioni, con le opportunità che questo offre, non finisce qui. C'è infatti anche la possibilità di mettere insieme un inibitore del checkpoint CTLA-4 come ipilimumab, con un inibitore di PD-1, come nivolumab, che insieme per la cura del melanoma sembra portare a una sopravvivenza del 50% a dieci anni. La rimborsabilità della terapia – già approvata in Europa e in altri paesi per i pazienti con melanoma e metastasi cerebrale asintomatiche, in genere accompagnato da prognosi infausta – lo scorso settembre non è però stata accettata da Aifa come ribadisce Ascierto, che spera però in un ripensamento dell'Agenzia: "Confido in una rivalutazione – commenta – perché avere l'opportunità di offrire una sopravvivenza a lungo termine a questi pazienti e non poterla dare ci demoralizza". Una sperimentazione clinica su centinaia di pazienti ha

© 2018 Health Publishing & Services S.r.l. – Tutti i diritti riservati



dimostrato che la terapia combinata anti CTLA-4 con anti PD-1, è quella con maggiori effetti collaterali (per il sistema immunitario si tratta quasi di uno shock) ma con maggiori risultati: un salvavita in alcuni casi, che il Servizio sanitario italiano al momento non rimborsa. Chi finora è riuscito a beneficiarne lo ha fatto grazie all'arruolamento in trial clinici, come quelli condotti al Pascale di Napoli per testare l'efficacia della terapia combinata quando ancora non era stata approvata.

IDENTIFICARE I NON RISPONDER

Non è certo un segreto che il Ssn italiano (così come gli altri) rischi di non poter sostenere gli oneri dei sempre più numerosi farmaci innovativi che riempiono gli scaffali delle farmacie ospedaliere. Al Pascale di Napoli per esempio vengono spesi più di 8 milioni di euro l'anno per tre farmaci di immunoterapia, su una spesa totale di 40 milioni: il 20% dell'interno budget per tre medicinali. In generale in Italia la spesa per le terapie contro i tumori è in costante crescita, passando dai 3,6 a 5 miliardi di euro in cinque anni (2013-2017). Così come a livello globale: nel mondo nel 2017 queste uscite hanno raggiunto i 133 miliardi di dollari (nel 2013 ammontavano già a 96 miliardi).

Che fare dunque per rendere le terapie innovative accessibili a tutti? La battaglia da vincere non è facile e probabilmente servirà più di una soluzione, ma un aiuto potrebbe arrivare anche dall'identificare i pazienti non responder. Per non sottoporli a inutili trattamenti clinici, con i conseguenti effetti collaterali e non sprecare medicinali costosi. "La sfida alla sostenibilità si affronta su più livelli" commenta Mantovani. "Uno dei livelli è identificare i pazienti che risponderanno alla terapia e proporre terapie immunologiche qualsiasi esse siano, solo al paziente che ne trae beneficio. Sia per il bene dei pazienti sia per contribuire a garantire la sostenibilità" Anche su questo fronte l'Italia sarà attiva con un progetto che l'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom), per mano di Stefano Casola, dal prossimo anno porterà avanti in collaborazione proprio con il premio Nobel Tasuku Honjo e l'Università di Kyoto, per identificare i meccanismi di resistenza.

UN PICCOLO RISPARMIO

Una buona notizia anche sul lato economico c'è. Durante il congresso della Società europea di oncologia medica (Esmo), svoltosi a Monaco alla fine di ottobre, è emerso infatti che le nuove molecole antitumorali, in generale, hanno consentito di ottenere importanti risparmi sulla spesa sanitaria totale italiana. Nel nostro Paese infatti sono stati risparmiati circa un miliardo e 500 milioni di euro in un quinquennio (2013-2017), riducendo per esempio il numero delle ospedalizzazioni e il costo di altre prestazioni, migliorando la qualità di vita dei pazienti. Inoltre i farmaci antitumorali rappresentano soltanto il 7% del costo totale del cancro (che include anche le spese sociali, il mancato reddito del malato e delle persone che prestano assistenza e altri costi indiretti). "Nel periodo 2012-2016 nel mondo sono state lanciate 55 nuove molecole anticancro – spiega Stefania Gori, presidente nazionale Aiom (Associazione italiana di oncologia medica) e direttore del Dipartimento oncologico, Irccs Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar – l'Italia, che ha consentito l'accesso a 36 di queste terapie entro il 2017, si colloca al quarto posto dopo gli Stati Uniti (47), Germania (44) e Regno Unito (41) e davanti a Francia (35), Canada (33) e Spagna (31). Si tratta di un risultato molto importante. Quando si parla di farmaci oncologici però non si può considerare soltanto il parametro 'costo', senza analizzare anche il risultato che ne deriva".

Parole chiave
Immunologia, tumore, melanoma, Ctla-4, Pd-1
Aziende/Istituzioni
Istituto clinico Humanitas, Humanitas University, Università della California, Anderson Cancer Center, Università del Texas, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Università di Kyoto, Istituto nazionale tumori Fondazione G. Pascale di Napoli, Food and drug administration, Centro di immunoncologia (Cio), Policlinico Santa Maria alle Scotte di Siena, Agenzia italiana del farmaco, Associazione italiana di oncologia medica Aiom, Irccs Ospedale Sacro Cuore Don Calabria-Negrar, Associazione italiana ricerca sul cancro Airc, Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom)

 © 2018 Health Publishing & Services S.r.l. – Tutti i diritti riservati