

Oncologia personalizzata per offrire il farmaco giusto al momento giusto per ogni paziente

A colloquio con Alberto Stanzione

BU Head Pfizer Oncology Italia



L'aspettativa di vita postdiagnosi in oncologia è in aumento: una sfida sempre aperta per la ricerca clinica in oncologia, fatta anche di diagnosi precoce, trattamenti targettizzati, possibilità di cronicizzare il carcinoma. D'altro canto, Pfizer Oncology è impegnata nella ricerca, nello studio e nello sviluppo di opzioni terapeutiche innovative per migliorare le prospettive di vita dei pazienti affetti da tumore in tutto il mondo.

*Quale il ruolo dell'industria
farmaceutica?*

Il trattamento medico dei tumori ha fatto notevoli passi avanti, in particolare nelle ultime due decadi, anche se con risultati differenti per le singole neoplasie. L'impegno dell'industria farmaceutica, al fianco della comunità scientifica nella comprensione della biologia dei tumori e nello sviluppo di farmaci sempre più innovativi, ha giocato un ruolo fondamentale nel conseguimento di questi importanti risultati.

Come?

Farmaci chemioterapici progressivamente più efficaci hanno garantito benefici incrementali in termini di risposte, di tempo alla progressione della malattia, di sopravvivenza e - nel caso dei trattamenti in fase più precoce di alcune malattie ad alta incidenza, quali il tumore della mammella - di vite umane salvate. Negli ultimi 10 anni la sempre maggiore comprensione dei meccanismi che stanno a monte della trasformazione delle cellule normali in cellule tumorali ha portato alla creazione di nuovi farmaci biologici, mirati a bloccare specifici "pathways" necessari alla crescita e alla replicazione delle cellule tumorali. In alcune patologie questi nuovi farmaci hanno portato a un ulteriore beneficio incrementale in termini di attività e/o efficacia, anche in associazione alla chemioterapia (per es., tumore della mammella e del colon). In altri casi, invece, essi hanno rappresentato per la prima volta la possibilità di affrontare in modo efficace patologie che prima di allora non disponevano di opzioni terapeutiche soddisfacenti (per es., del tumore stromale gastrointestinale - GIST - e carcinoma renale). I pazienti affetti da carcinoma renale in fase metastatica, per es., la cui prospettiva, fino a 5-6 anni fa, era una sopravvivenza mediana di pochi mesi, hanno oggi una prospettiva di vita superiore ai 2 anni grazie a un farmaco come sunitinib.

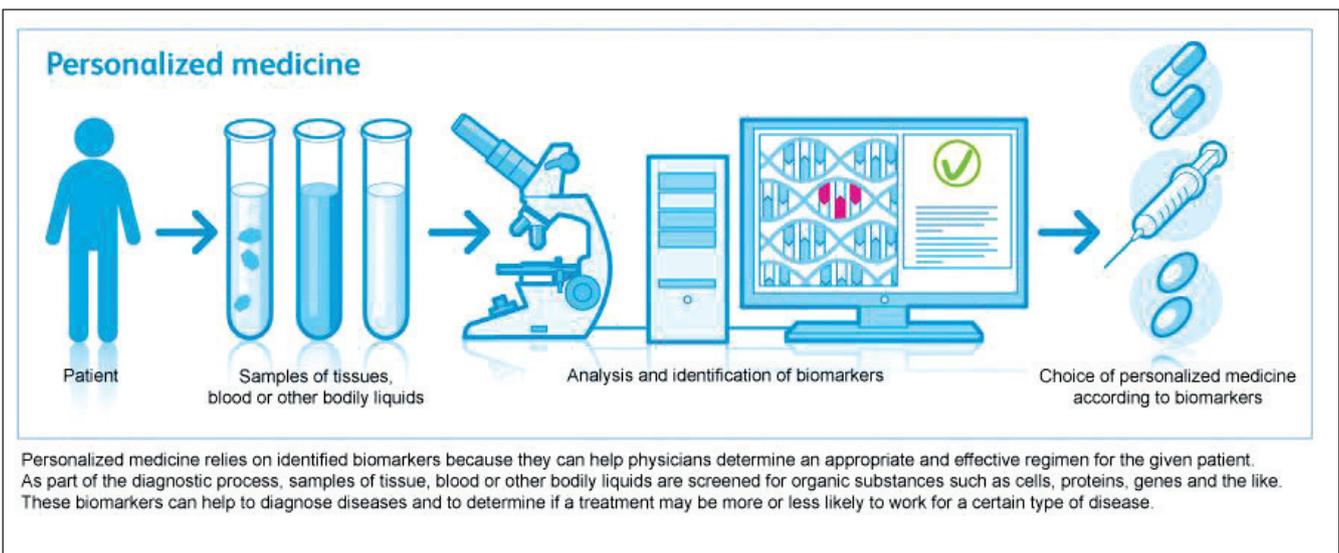
Risultati che giudica sufficienti, buoni, ottimi?

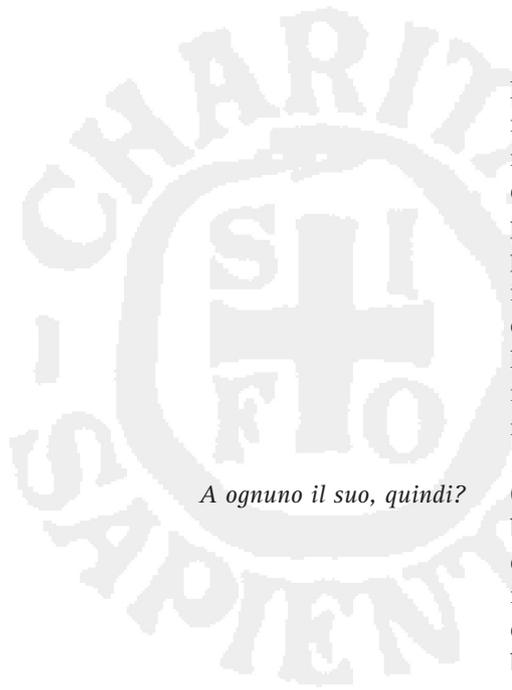
Credo che non sia così semplice una valutazione in questi termini. In generale, penso che la terapia medica dei tumori abbia contribuito nel tempo, insieme con i progressi nel campo della prevenzione e della chirurgia, alla progressiva riduzione della mortalità a cui stiamo assistendo, a fronte di una crescente incidenza dovuta prevalentemente all'invecchiamento della popolazione, all'esposizione a fattori di rischio, ma anche a un miglioramento e a un'anticipazione delle diagnosi. Nonostante i significativi progressi registrati nel trattamento di diverse neoplasie, valutati su popolazioni ampie di pazienti, un limite ancora esistente nella maggior parte dei casi è l'impossibilità di prevedere in anticipo quali pazienti beneficerebbero maggiormente (o esclusivamente) di un certo trattamento. Il fatto che pazienti diversi possano beneficiare o meno, in modo spesso molto differente, di uno stesso trattamento per una stessa neoplasia, testimonia dell'enorme diversità e complessità biologica del cancro. Gli oncologi hanno ormai compreso da tempo che il cancro non può essere semplicemente considerato come un'unica malattia, ma piuttosto come un gruppo complesso di malattie con numerose e diverse origini. Progressi nella comprensione di questa diversità e complessità porteranno auspicabilmente a ulteriori miglioramenti dei risultati terapeutici.

La centralità del paziente è un concetto chiave nella mission aziendale di Pfizer che si è evoluto fino a definire, per quanto riguarda l'oncologia, un tipo di approccio di "medicina personalizzata". Come e in che termini è possibile spiegare questo tipo di approccio?

La centralità del paziente è un concetto estremamente importante e di respiro molto ampio, che assume una notevole valenza nell'intero percorso terapeutico dei pazienti e va anche al di là degli aspetti più strettamente farmacologici del trattamento. La possibilità di disporre di valide opzioni terapeutiche in oncologia, in grado di combattere sempre più efficacemente la malattia di ogni singolo paziente, assume però innegabilmente un ruolo di primaria importanza in questo percorso. In tale contesto il contributo dell'azienda farmaceutica sta quindi nel cercare di garantire una sempre maggiore efficacia e personalizzazione delle cure sforzandosi di generare farmaci sempre più mirati, in grado di aggredire specifiche caratteristiche biologiche delle neoplasie diverse in pazienti diversi. La ricerca oncologica, e in particolare la ricerca dell'industria farmaceutica impegnata in oncologia, sta facendo ulteriori e importanti passi avanti verso la personalizzazione delle cure, e Pfizer è senza dubbio a livello mondiale una delle aziende maggiormente focalizzate sul tema della medicina personalizzata in oncologia.

B O L L E T T I N O S I F O _ 1 _ 2 0 1 2





A ognuno il suo, quindi?

L'obiettivo è identificare specifiche alterazioni geniche, quali mutazioni o riarrangiamenti di geni, in grado di attivare processi metabolici che svolgono un ruolo importante nella trasformazione e nella crescita tumorale, e possono diventare un bersaglio specifico di farmaci biologici mirati. Tali alterazioni possono caratterizzare percentuali variabili di pazienti nell'ambito della popolazione più ampia affetta da una certa neoplasia, e possono essere identificate attraverso avanzate metodiche diagnostiche. Questo approccio sta già cambiando la pratica clinica e le prospettive terapeutiche di alcune neoplasie, tra le quali il carcinoma mammario, i melanomi, alcune neoplasie ematologiche e, negli anni più recenti, anche i tumori del polmone, che notoriamente rappresentano una delle sfide più ardue per l'oncologia medica.

Questo step della medicina personalizzata, a cui accennavo, prevede che la ricerca biologica porti all'identificazione di mutazioni determinanti per lo sviluppo e la diffusione di un certo tumore, che i tumori che esprimono queste mutazioni siano individuabili accuratamente attraverso test diagnostici validati, e che siano disponibili farmaci altamente efficaci mirati a colpire specificamente i prodotti biologici di queste mutazioni, e con essi l'intero tumore! Si può facilmente intuire quanto i vantaggi di un simile approccio possano essere potenzialmente rilevanti. Per i farmaci di questo tipo è, infatti, possibile identificare *a priori* i pazienti che possono trarne beneficio, evitando di esporre tutti gli altri a una terapia per loro inefficace e generalmente gravosa in termini di tossicità e costi, garantendo nel contempo ai pazienti trattati livelli di efficacia che potenzialmente si prospettano significativamente più elevati rispetto a quelli ottenibili nella popolazione generale. Si tratta in pratica di aumentare l'appropriatezza terapeutica riducendo i trattamenti inefficaci e gli effetti collaterali indesiderati. Dal punto di vista della ricerca clinica, questo approccio ha anche il vantaggio di poter far ricorso a studi su popolazioni più piccole e ben definite di pazienti per le quali il vantaggio atteso sia altamente significativo, riducendo i tempi necessari a dimostrare il valore e i benefici di un farmaco e renderlo disponibile per l'utilizzo in pratica clinica.

Cosa può dirci della pipeline di Pfizer Oncology?

La pipeline di Pfizer Oncology è senza dubbio tra le più varie e interessanti dell'industria farmaceutica, e prevediamo che lo sviluppo di un numero considerevole di farmaci innovativi ci porterà nei prossimi anni a consolidare la leadership della nostra azienda in quest'area terapeutica. Per quanto riguarda il panorama attuale di trattamenti oncologici offerti da Pfizer, non si può partire se non da Sutent (sunitinib), lanciato in Italia cinque anni fa, approvato e rimborsato dal SSN per il trattamento del carcinoma renale metastatico e del GIST resistente o intollerante a imatinib, e in attesa di rimborso per il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) metastatici. Sulla base degli interessanti risultati ottenuti attraverso rigorosi studi clinici, Sutent è diventato uno standard riconosciuto in tutto il mondo nelle patologie per le quali è indicato, e in particolare nel trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico. Sutent è un farmaco che sentiamo anche molto italiano, essendo prodotto per l'intero mercato mondiale nel nostro stabilimento di Ascoli Piceno. Per il trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico ad alto rischio prognostico è presente Torisel (temsirrolimus), unico farmaco specificamente studiato e registrato per questo segmento di pazienti, che quest'anno è stato rilanciato sul mercato con una seconda indicazione per il linfoma a cellule mantellari (MCL) refrattario o recidivante in pazienti adulti, una rara forma di linfoma non Hodgkin. A questi si aggiungono prodotti come Farmorubicina (epirubicina), Campto (irinotecan) e Aromasin (exemestane), più datati e con brevetto ormai scaduto, ma che



rappresentano tuttora un importante punto di riferimento per la terapia di neoplasie altamente incidenti, quali il carcinoma mammario e il tumore del colon-retto. Inoltre, Pfizer Oncology sta studiando nuove molecole sulla base di specifiche piattaforme di ricerca – angiogenesi, trasduzione del segnale, immunoterapia, ciclo cellulare e metabolismo – per il trattamento di diversi tipi di tumore, volte a identificare soluzioni in grado di curare o tenere sotto controllo il cancro in modo sempre più efficace. La nostra pipeline è composta da circa 20 farmaci biologici e piccole molecole in fase di sviluppo clinico e più di 25 in fase di sviluppo preclinico, alcuni dei quali capostipiti di nuove classi terapeutiche. Il nostro obiettivo è quello di rendere disponibili agli oncologi e ai pazienti nuove e innovative opzioni terapeutiche in grado di migliorare sensibilmente l'outcome del trattamento sia dei tumori più incidenti, i cosiddetti “big killers”, sia delle neoplasie rare o orfane, e con un approccio sempre più personalizzato, lì dove lo stato delle conoscenze lo permette. Lanceremo in Europa tre nuovi farmaci nel 2012/2013 per il trattamento del carcinoma renale metastatico in seconda linea (axitinib), del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK-positivo (crizotinib) e della leucemia mieloide cronica (CML) in prima linea (bosutinib). Tutti questi farmaci porteranno un contributo di innovazione e di efficacia significativo al trattamento delle patologie citate.

All'ASCO 2011 sono stati presentati, durante la seduta plenaria, alcuni importanti risultati di ricerche riferite proprio a crizotinib. Quali le prospettive?

Il congresso annuale dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology) rappresenta uno dei principali momenti di confronto della comunità scientifica oncologica mondiale, e il fatto che i risultati a oggi disponibili per crizotinib nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK-positivo in stadio avanzato siano stati inseriti tra gli argomenti della sessione plenaria ne testimonia l'alto interesse e valore scientifico, e ci rende molto orgogliosi del cammino finora compiuto. Crizotinib rappresenta un ottimo esempio di medicina personalizzata dei tumori.

Il farmaco è mirato al trattamento di pazienti affetti da uno specifico tumore del polmone, caratterizzato dalla traslocazione genica EML4/ALK, che si stima sia presente in circa il 3-5% di tutti i tumori polmonari non a piccole cellule. Questo approccio personalizzato ha generato in una popolazione di pazienti pesantemente pretrattati, con tumori caratterizzati dal gene di fusione EML4/ALK, risultati senza precedenti in termini di percentuale di risposte (61%) e sopravvivenza libera dalla progressione (10 mesi), di gran lunga superiori a quelli generalmente riportati in letteratura per i pazienti nella popolazione generale (risposte nel 10% dei casi, progressione in circa 3 mesi). Tutto ciò a fronte di una tossicità estremamente limitata e con la compliance della terapia orale. Sulla base di questi risultati, crizotinib ha ottenuto alla fine di agosto 2011 un “accelerated approval” da parte dell'FDA negli Stati Uniti, dove è stato lanciato con il nome commerciale di Xalkori, ed è attualmente in fase di registrazione in Europa.

In sintesi?

Attraverso questi risultati siamo sempre più convinti che l'approccio della medicina personalizzata in oncologia potrebbe determinare un “salto quantico” nel trattamento di alcuni tumori, offrendo di volta in volta la prospettiva a specifici gruppi di pazienti di un aumento significativo di efficacia, superiore a quello ottenuto fino ad ora in anni di graduali miglioramenti nella popolazione generale, garantendo nel contempo un migliore uso delle risorse e un rapporto costo-beneficio più favorevole. Affinché la medicina personalizzata diventi un approccio sempre più diffuso in oncologia, occorre però continuare a investire molto in ricerca nel campo della biologia dei tumori, come Pfizer Oncology sta già facendo, nella speranza di poter identificare per un numero sempre maggiore

Qual è a suo avviso il ruolo dell'azienda farmaceutica in questo scenario?

di neoplasie dei bersagli molecolari specifici su cui costruire farmaci mirati, sempre più efficaci e meglio tollerati.

Siamo consapevoli dell'importanza che una ricerca farmacologica di qualità, insieme alla prevenzione e ai progressi in campo chirurgico, gioca nella lotta ai tumori. Le grandi aziende farmaceutiche di ricerca hanno sempre svolto un ruolo fondamentale nella cura di importanti patologie in diverse aree terapeutiche, contribuendo al miglioramento della qualità di vita, al prolungamento dell'aspettativa stessa di vita, e anche a debellare pericolose malattie nei passati decenni. Ora che i tumori rappresentano, dopo le malattie cardiovascolari, la seconda causa di morte nei Paesi più industrializzati, è assolutamente necessario

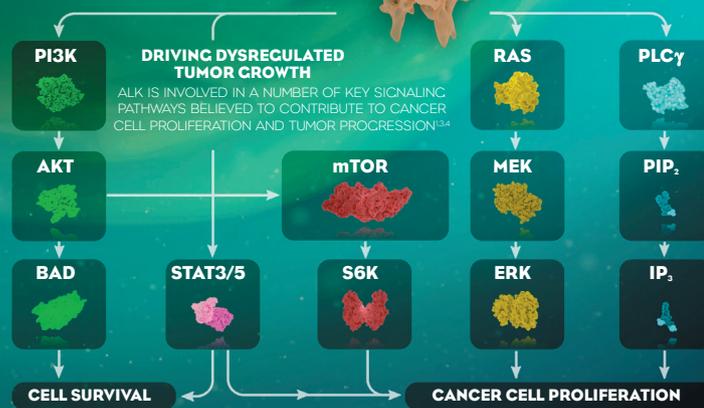
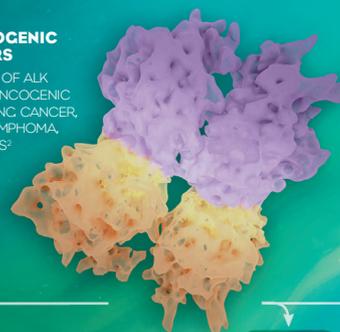
ALK AN INVESTIGATIONAL NEW CANCER TARGET



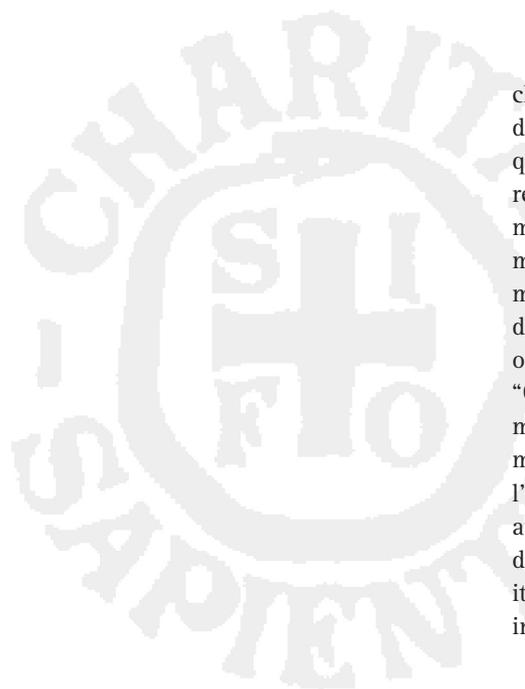
ALTERATION OF THE ALK GENE
GENETIC ALTERATIONS RESULT IN AN *ALK* FUSION GENE, THE EXPRESSION OF WHICH LEADS TO ACTIVATION OF ONCOGENIC ALK, A TUMOR-SPECIFIC PROTEIN

IDENTIFIED AS AN ONCOGENIC DRIVER OF TUMORS

CONSTITUTIVE ACTIVATION OF ALK HAS BEEN IDENTIFIED AS AN ONCOGENIC DRIVER IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER, ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA, AND RARE SARCOMAS*



ALK inhibition is believed to block important growth and survival pathways in tumor cells, potentially leading to stabilization and regression of tumors.⁵



che le aziende farmaceutiche assumano un ruolo di primo piano nella risoluzione del problema, focalizzando sempre più la loro attenzione sulla lotta al cancro. In qualità di azienda farmaceutica leader a livello mondiale, sentiamo in Pfizer la responsabilità di investire e concentrare i nostri sforzi e il lavoro dei nostri migliori ricercatori nell'innovazione in oncologia, e di collaborare in tutto il mondo con i ricercatori, con gli oncologi e con tutti gli specialisti coinvolti per migliorare i risultati del trattamento farmacologico delle neoplasie, in termini sia di efficacia sia di qualità di vita, per rendere disponibili le terapie migliori per ogni paziente. Questa filosofia è ben espressa nella missione di Pfizer Oncology: "Curare o controllare il cancro con farmaci innovativi; lavorando insieme miglioreremo le nostre conoscenze scientifiche per offrire il farmaco giusto al momento giusto per ogni paziente". Mi auguro che l'impegno verso la ricerca, l'innovazione e il progresso in oncologia incontri una sempre maggiore attenzione e considerazione da parte delle istituzioni del nostro Paese; ciò al fine di mettere in campo uno sforzo comune in grado di favorire l'accesso dei pazienti italiani ai nuovi farmaci in tempi più rapidi, sviluppando modalità autorizzative innovative e sempre più efficienti ed eque.