

Quando la ricerca apre nuove strade alle cure

Dai vaccini personalizzati all'intelligenza artificiale, l'oncologia sta cambiando volto. Paolo Ascierto racconta le nuove prospettive della medicina di precisione e le sfide che attendono la scienza

Il vaccino personalizzato a mRNA contro il melanoma ha superato il passaggio decisivo della fase 3, riducendo il rischio di recidiva e di metastasi a distanza nei pazienti trattati in combinazione con l'immunoterapia. Un risultato che il professor Paolo Ascierto, oncologo dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale di Napoli e tra i principali esperti internazionali di melanoma e immunoterapia, considera un passo importante verso nuove possibilità di cura. Da anni impegnato negli studi clinici internazionali, Ascierto è tra gli specialisti che hanno contribuito a portare l'immunoterapia al centro della cura del melanoma. Ma prima dell'arrivo nella pratica clinica restano i passaggi dell'iter regolatorio, oltre alle questioni legate all'accesso e alla sostenibilità della terapia. Nell'intervista, Ascierto spiega anche come l'intelligenza artificiale stia cambiando lo sviluppo dei vaccini personalizzati, quali prospettive si aprano per altri tumori, il ruolo che fondazioni e soggetti privati possono avere nel sostenere progetti di innovazione in ambito sanitario e come stia evolvendo il rapporto tra ricerca, vaccini e fiducia nella scienza.

1. Professore Ascierto, quali sono i risultati clinici che il vaccino personalizzato contro il melanoma può apportare secondo i dati emersi dalla fase 3?

Il risultato più importante è che lo studio internazionale di fase III INTerpath-001, condotto su oltre 1.100 pazienti, ha dimostrato che aggiungere il vaccino personalizzato a mRNA al pembrolizumab riduce il rischio che il melanoma ritorni e riduce anche il rischio che compaiano metastasi a distanza, rispetto al solo pembrolizumab.

Quest'ultimo dato per me è particolarmente importante, perché impedire o ritardare la comparsa di metastasi significa avvicinarci al nostro obiettivo principale: aumentare le possibilità di guarigione del paziente.

Al momento Moderna e MSD hanno annunciato il risultato positivo dello studio, ma non hanno ancora comunicato tutti i numeri. Questi saranno presentati alla comunità scientifica nel prossimo convegno di oncologia ESMO. Quindi oggi sappiamo che il vaccino ha superato la prova decisiva della fase III.

2. Quali sono i tempi stimati per l'approvazione finale da parte di AIFA in Italia?

Bisogna distinguere diversi passaggi. Prima le aziende dovranno presentare tutti i dati e chiedere l'autorizzazione alle autorità regolatorie. In Europa la valutazione spetterà all'EMA; solo dopo l'eventuale autorizzazione europea entrerà in gioco AIFA per definire in Italia prezzo, rimborsabilità e modalità di utilizzo.

Per questo oggi non possiamo indicare una data precisa. Se il percorso regolatorio procederà rapidamente, il 2027 può rappresentare una prospettiva possibile, ma sarebbe scorretto presentarlo come una certezza.

Una fase III positiva ci porta molto vicino al traguardo, ma fase III positiva non significa ancora farmaco approvato.

3. Il farmaco potrebbe essere reso disponibile anticipatamente per specifiche categorie di pazienti ad altissimo rischio?

In Italia esistono strumenti di accesso precoce ai farmaci sperimentali, tra cui l'uso compassionevole e, in determinate condizioni, la legge 648/96. Ma non sono automatismi e non possiamo oggi dire che questo vaccino sarà immediatamente disponibile attraverso queste vie.

L'uso compassionevole, per esempio, è previsto per pazienti con malattie gravi quando non esistano valide alternative terapeutiche, richiede il parere del Comitato Etico e soprattutto la disponibilità dell'azienda a fornire gratuitamente il farmaco.

Nel caso del melanoma operato ad alto rischio esiste già una terapia standard efficace, il pembrolizumab. Quindi un eventuale accesso anticipato al vaccino dovrà essere valutato con grande attenzione dalle autorità e dall'azienda, sulla base dei dati completi di fase III. Non vorrei creare oggi nei pazienti un'aspettativa che non possiamo ancora soddisfare.

4. È in fase di sperimentazione il vaccino per altre neoplasie?

Sì, ed è uno degli aspetti più interessanti. La tecnologia non è limitata al melanoma.

Il programma di sviluppo comprende già studi di fase III nel tumore del polmone non a piccole cellule, studi di fase II nel carcinoma renale e nei tumori della vescica, oltre a studi nel melanoma metastatico e in altre forme avanzate di tumore del polmone. Moderna indica attualmente diversi programmi di fase II e III con questa piattaforma.

Il melanoma potrebbe quindi essere ancora una volta un apripista, come è già accaduto con l'immunoterapia. Ma ogni tumore è diverso e l'efficacia dovrà essere dimostrata separatamente.

5. Quanto è importante l'intelligenza artificiale nella ricerca contro i tumori e nello sviluppo di nuovi vaccini e farmaci? E come si concilia tutto questo con costi e sostenibilità del Servizio sanitario nazionale?

Nel vaccino personalizzato l'intelligenza artificiale ha un ruolo fondamentale. Quando analizziamo geneticamente un tumore troviamo moltissime mutazioni. Alcune producono dei neoantigeni, cioè caratteristiche nuove che il sistema immunitario può riconoscere come estranee.

Possiamo immaginare di avere migliaia di fotografie di un ricercato e di dover scegliere quelle nelle quali è più facilmente riconoscibile. Gli algoritmi ci aiutano a selezionare fino a 34 neoantigeni, quelli considerati più adatti a provocare una risposta efficace del sistema immunitario. Su questa selezione viene costruito il vaccino.

Questa è la vera forza dell'intelligenza artificiale in medicina: non sostituire il medico, ma permettergli di utilizzare in tempi rapidi una quantità di informazioni che la mente umana da sola non potrebbe elaborare.

Naturalmente tutto questo avrà un costo. Sequenziamento, bioinformatica, produzione personalizzata e logistica rendono questa terapia molto più complessa di un farmaco prodotto in milioni di dosi identiche.

La sfida sarà quindi anche economica. Io credo però in un principio molto semplice: l'innovazione non può diventare un privilegio. Se una terapia dimostra di salvare vite e viene approvata, industria, istituzioni e sistemi sanitari devono trovare insieme un modello che la renda sostenibile e accessibile.

6. Cosa pensa dei nuovi approcci immunoterapeutici che puntano a rendere "caldi" i tumori che oggi non rispondono alle terapie e a creare un'immunità contro le recidive, per esempio combinando virus oncolitici con neoantigeni tumorali e immunoterapia?

Noi diciamo che se il tumore è infiammato, infiammato significa che all'interno ci sono tanti globuli bianchi e quindi sono pronti ad agire, risponde all'immunoterapia. Se invece non ci sono, non è infiammato, questo non capita. I tumori freddi sono quei tumori dove non c'è l'infiammazione, non ci sono all'interno delle cellule del sistema immunitario.

Quindi dobbiamo rendere caldi, ovvero infiammati, i tumori freddi. L'approccio con virus oncolitici è un approccio molto interessante. Recentemente è stato approvato dall'FDA in America un trattamento con un virus, un virus cosiddetto oncolitico, l'RP1, che funziona in questo modo, viene iniettato nel tumore e quindi rende caldo un tumore freddo e viene sempre associato all'immunoterapia.

La particolarità di questo studio è che è stato fatto proprio in pazienti che avevano già fallito in precedenza l'immunoterapia. Quindi di sicuro è una strategia questa dell'iniezione con virus oncolitici che in futuro verrà applicata a altre combinazioni e sicuramente anche la possibilità di combinazioni con i vaccini RNA messaggero con neoantigeni.

7. Quanto è importante oggi il ruolo della Fondazione nell'investire in ricerca e progetti dedicati alla salute? E quale contributo può dare al panorama scientifico italiano?

Le fondazioni sono importantissime, d'altra parte noi abbiamo creato una fondazione, la fondazione Melanoma, quando l'abbiamo creata era per fornire uno strumento su una sorta di modello pubblico privato che potesse aiutare il pubblico attraverso l'attrarre finanziamenti per dare impulso alla ricerca, nel caso nostro la ricerca sul melanoma. La fondazione Tech e Biomedical è una fondazione che ha uno scopo molto simile, è uno di quei modelli americani di integrazione tra pubblico e privato dove il privato deve essenzialmente aiutare il pubblico nel finalizzare delle progettualità. La ricerca ha fatto passi da gigante, l'immunoterapia è stata una rivoluzione perché abbiamo visto la guarigione di pazienti che però non è il 100%.

8. Il Covid e la pandemia che cosa hanno rappresentato per l'Italia? E come è cambiato l'approccio degli italiani verso le sperimentazioni scientifiche in campo sanitario?

La pandemia è stata un'esperienza drammatica, ma ci ha insegnato anche quanto la ricerca scientifica possa incidere direttamente sulla vita delle persone.

Abbiamo visto sviluppare vaccini e terapie in tempi molto rapidi, non perché siano state saltate le regole, ma perché risorse, ricercatori, aziende e istituzioni hanno lavorato contemporaneamente su un obiettivo comune.

Credo che una parte degli italiani abbia compreso meglio il valore della ricerca e degli studi clinici. Ma la pandemia ha prodotto anche l'effetto opposto: ha polarizzato il dibattito e alimentato in una parte della popolazione diffidenza verso vaccini, scienza e istituzioni.

Quindi direi che ci ha lasciato due eredità: una maggiore consapevolezza della potenza della ricerca, ma anche la necessità di comunicare molto meglio la scienza. Non basta produrre buoni dati: dobbiamo anche saper spiegare come vengono ottenuti e perché ci possiamo fidare del metodo scientifico.

9. Ai no-vax e agli scettici in generale, che sono tanti, cosa si sente di dire?

Direi innanzitutto di non avere fede nella scienza, perché la scienza non chiede fede. Chiede di guardare i dati, discuterli, verificarli e, quando nuove evidenze lo richiedono, anche cambiare idea. Essere scettici non è sbagliato: il dubbio è alla base della scienza stessa. Il problema nasce quando il dubbio diventa rifiuto delle evidenze indipendentemente dai dati.

E userei proprio la storia di questi vaccini contro il melanoma come esempio. Per decenni abbiamo sperimentato vaccini terapeutici contro il cancro e molti studi sono falliti. Non abbiamo nascosto quei fallimenti. Abbiamo imparato da essi, abbiamo capito meglio il sistema immunitario, abbiamo sviluppato l'immunoterapia e oggi, molti anni dopo, siamo arrivati a uno studio di fase III positivo con un vaccino personalizzato a mRNA.

Questa è la differenza tra scienza e convinzione: la scienza accetta anche di avere torto, impara dai

fallimenti e continua a verificare. In poche parole, non fidatevi di uno slogan, nemmeno se è favorevole alla scienza. Chiedete sempre quali sono i dati.