

Premesse e scenario

Il sistema socio-sanitario si trova oggi ad affrontare:

- un' aumentata incidenza di malattie infettive, la crescente prevalenza di malattie croniche ad ampia diffusione, e di patologie neoplastiche caratterizzate da lunga sopravvivenza;
- l' aumento della popolazione di soggetti anziani e super-anziani;
- la disponibilità di importanti innovazioni sia farmaceutiche, in particolare in oncologia (e.g. target therapy, terapie immunologiche) che tecnologiche (e.g. terapia genica, cellulare etc.);
- la necessità di fornire risposte adeguate in termini di accesso alle nuove tecnologie in base ai principi di equità e di innovatività sostenibile.

La companion diagnostics è uno strumento indispensabile nell'individuazione della terapia potenzialmente più efficace, attraverso l'individuazione di biomarcatori bersaglio, nel monitorare il decorso della malattia attuando i necessari aggiustamenti terapeutici, nella gestione delle complicanze, e nel riconoscimento dello stato di guarigione (e.g. Epatite C, Leucemia Mieloide Cronica, etc.).

L'inevitabile consolidarsi della tendenza all'aumento di malattie croniche, unitamente all'invecchiamento della popolazione che ne è una delle cause sottese, comporta un significativo aumento del relativo "burden" economico, sociale e clinico, rendendo sempre più urgente l'esigenza di **garantire accesso a soluzioni terapeutiche mirate, con l'intento di aumentare l'efficacia degli interventi** e parallelamente la loro sostenibilità.

Una diagnosi ed una cura certa significano migliore allocazione di risorse durante il percorso di cura e follow-up; riduzione dei costi, della durata dell'ospedalizzazione e della frequenza delle riammissioni; raggiungimento degli obiettivi di appropriatezza terapeutica; gestione efficace del follow-up terapeutico e della storia naturale di patologia.

È questa la promessa della **Medicina di Precisione**, il cui scopo fondamentale è quello di portare alla guarigione o alla stabilizzazione di una malattia, garantendo ai pazienti una qualità di vita tale da permettere la conservazione di socialità e produttività.

L'industria sanitaria, farmaceutica e diagnostica, sta intraprendendo un percorso sul quale viaggiano insieme lo sviluppo di farmaci biotech e quello di nuovi test diagnostici *in vitro*, per il sequenziamento di DNA, lo studio della gene expression, la valutazione della risposta dell'ospite (i.e. host signature) con i relativi marcatori di severità e prognosi, l'identificazione di marcatori con tecniche di anatomia patologica, questo con obiettivo di:

- a. indirizzare il paziente verso la terapia più indicata (**personalizzazione** delle terapie);
- b. contribuire alla sostenibilità grazie all'**appropriatezza** prescrittiva (evitando, per esempio, l'utilizzo di farmaci non efficaci per uno specifico paziente, così come eventi avversi evitabili).

Diventa, quindi, molto importante lo sviluppo e l'accesso coordinato di test diagnostici e di farmaci nell'area dell'oncologia, dell'immunologia, del metabolismo, delle neuroscienze e delle malattie infettive.

In un contesto di questo tipo, in cui innovazione, valore scientifico e complessità tecnologica richiedono una elevata specializzazione tanto in ambito farmaceutico quanto in quello diagnostico, Assobiotech ha voluto

istituire un gruppo di lavoro misto, che metta insieme per la prima volta aziende farmaceutiche e aziende di diagnostica, al fine di far scaturire le sinergie migliori dal confronto di queste competenze diverse ma certamente integrate con il fine ultimo di **co-sviluppare un modello di accesso multidimensionale alla Medicina di Precisione**.

Una delle aree più sfidanti in questo contesto è l'Oncologia, che sta attraversando un profondo cambiamento basato sull'acquisizione ed elaborazione di numerose, nuove e complesse informazioni sullo stato di malattia, e sull'uso di terapie che hanno rappresentato passaggi fondativi della medicina di precisione. Una misura diretta del processo di cambiamento in atto è data dalla recente introduzione di terapie che hanno avuto un impatto straordinariamente positivo sulla sopravvivenza complessiva e sulla progressione di diverse patologie neoplastiche.

Il nuovo approccio si basa sull'individuazione nei tumori di specifiche alterazioni molecolari, che consentono di predire la risposta a terapie target. Tra i vari tipi di alterazioni, genomiche, epigenetiche, dell'RNA, delle proteine, del metabolismo, etc., le mutazioni del DNA sono quelle correntemente più utilizzate per orientare la scelta della maggior parte delle nuove terapie, è questo il caso dell'Oncologia Mutazionale, che permette in alcuni casi di intervenire indipendentemente dal tipo istologico con il cosiddetto approccio agnostico, ovvero adottato in base alla mutazione e non al tumore per sé.

La crescente disponibilità sul mercato di farmaci con bersaglio molecolare, efficaci e maneggevoli, richiede oggi strumenti diagnostici che forniscano informazioni ampie e multi-parametriche per identificare il profilo molecolare delle varie forme tumorali per approntare quindi interventi mirati. Una fotografia costantemente aggiornata sulla diagnostica molecolare oncologica, disponibile attualmente in Italia, non è immediatamente semplice, principalmente a causa della rapida e costante evoluzione di contenuti e strumenti. Una discussione dettagliata delle opzioni tecnologiche, strumentali e dei prodotti disponibili esula dallo scopo di questo documento.

Il contributo del CDx al percorso terapeutico di ogni singolo paziente

La diagnostica complementare è disciplina relativamente recente, e ha permesso di dare concretezza al principio della medicina di precisione.

Inoltre, lo sviluppo di un numero sempre maggiore di test di diagnostica in vitro permette oggi non solo di

- guidare l'uso mirato dei farmaci, come nel caso di patologie oncologiche, infiammatorie, autoimmunitarie e infettive, con un ruolo centrale dei CDx anche nel processo di sviluppo di terapie mirate;

ma anche di

- migliorare la conoscenza dell'eziopatogenesi delle malattie, comprendendone le cause, e di svelare le basi biologiche dell'eterogeneità delle manifestazioni fenotipiche di malattia, consentendo di indirizzare le scelte terapeutiche verso la massimizzazione della sicurezza e dell'efficacia degli interventi.

Pertanto un modello di sviluppo associato di un test diagnostico e del farmaco complementare (companion) garantirebbe diversi vantaggi:

- a. Clinico per il singolo paziente (riceve la cura più sicura ed efficace);
- b. Sociale e produttivo, in quanto il paziente può conservare un ruolo attivo (costi indiretti);
- c. Economico per il Servizio Sanitario Nazionale (costi diretti).

Nella Medicina di Precisione, il ruolo chiave della diagnostica è anche definito da uno *status* regolatorio, la Companion Diagnostics (CDx), che specifica l'azione del test diagnostico, associandolo alla terapia sin dallo sviluppo della stessa.

Definizione di Companion Diagnostics

La definizione di companion diagnostic è stata data per la prima volta dal Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro – articolo 2 (7):

«test diagnostico di accompagnamento (companion diagnostic)»: un dispositivo essenziale per l'uso sicuro ed efficace di un corrispondente medicinale al fine di:

- a) identificare, prima e/o durante il trattamento, i pazienti che hanno le maggiori probabilità di trarre beneficio dal corrispondente medicinale; o
- b) identificare, prima e/o durante il trattamento, i pazienti che hanno probabilità di vedere aumentare il rischio di reazioni avverse gravi, a seguito del trattamento con il corrispondente medicinale;

Un companion diagnostic è un diagnostico in grado di:

- fornire informazioni essenziali per una diagnosi iniziale che identifichi i soggetti che hanno maggiore possibilità di beneficiare del medicinale corrispondente, garantendo quindi l'uso sicuro ed efficace del medicinale o del farmaco biologico corrispondente (Il test aiuta il medico a determinare se, i benefici di un particolare prodotto terapeutico, ne superano qualsiasi potenziale effetto collaterale grave o rischio correlato);
- sostenere il follow-up del trattamento e della storia naturale della malattia.

Un CDx può:

- identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di un particolare prodotto terapeutico (diagnostica iniziale);
- monitorare la risposta al trattamento di un prodotto terapeutico allo scopo di adeguarne la posologia (escalation/de-escalation) o di prevederne la sostituzione al fine di raggiungere il miglior rapporto tra sicurezza ed efficacia;
- monitorare il decorso della storia naturale della malattia (e.g. risoluzione, progressione, complicanze etc.).

Il contributo del CDx al percorso terapeutico di ogni singolo paziente

La diagnostica complementare è disciplina relativamente recente, e ha permesso di dare concretezza al principio della medicina personalizzata, passando dalla medicina di popolazione alla medicina di precisione.

Lo sviluppo di un numero sempre maggiore di test di diagnostica molecolare, così come di immunodiagnostica (Ag-Ab), per misurare biomarcatori predittivi e citochine, permette oggi di disporre di tutte le conoscenze che possono aiutare nel:

- guidare l'uso mirato dei farmaci, come nel caso di patologie oncologiche, infiammatorie, autoimmunitarie e infettive, con un ruolo centrale dei CDx anche nel processo di sviluppo di terapie mirate;
- migliorare sempre più la conoscenza dell'eziopatogenesi delle malattie, comprendendone le cause, con soluzioni diagnostiche ad elevatissima sensibilità e accuratezza in grado di svelare le basi biologiche dell'eterogeneità delle manifestazioni fenotipiche di malattia, questo al fine di indirizzare le scelte terapeutiche verso la massimizzazione della sicurezza e dell'efficacia degli interventi.

Pertanto un modello di sviluppo associato di un test diagnostico e del farmaco complementare (companion) garantirebbe diversi vantaggi:

- a. Clinico per il singolo paziente (riceve la cura più sicura ed efficace);
- b. Sociale e produttivo, in quanto il paziente può conservare un ruolo attivo (costi indiretti);
- c. Economico per il Servizio Sanitario Nazionale (costi diretti).

Companion Diagnostics (CDx) e nuova regolamentazione europea – In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation

A maggio 2017 è entrato in vigore in Europa il Regolamento 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro, noto come IVDR. Tale regolamento, dopo un periodo transitorio di 5 anni, andrà a sostituire completamente l'attuale normativa IVD-D (98/79/CE) con data di prima applicazione il 26 maggio 2022. L'adozione dell'IVD-R segna un significativo sviluppo e rafforzamento dell'esistente quadro normativo in Europa, sostituendo la direttiva originale in vigore da oltre 20 anni, e porta implicazioni significative anche nella regolamentazione dei CDx.

In base all'IVDR, i CDx saranno classificati come dispositivi di Classe C (il secondo livello di rischio più alto) e la loro valutazione di conformità richiederà l'interazione sia con un Notified Body che con l'Agenzia europea per i medicinali (EMA)/Autorità nazionali competenti (NCA). Per Notified Body si intendono, nell'Unione Europea, gli organismi di valutazione della conformità designati da uno Stato membro per valutare se un prodotto soddisfa determinati standard o regolamenti prestabiliti. La valutazione può includere ispezioni ed esame del prodotto, progettazione e fabbricazione.

Questa nuova regolamentazione vedrà applicare in Europa un primo legame normativo tra l'approvazione del medicinale e il relativo CDx.

Sebbene l'IVDR identifichi quanto richiesto e atteso per CDx e medicinale associato, c'è ancora un livello di incertezza su alcuni aspetti attuativi del regolamento. Per questa ragione sono necessari chiarimenti e linee guida. Non da ultimo, indicazioni sui percorsi per la ricertificazione.

Altro tema è quello dei follow-on test, questi sono nuovi test CDx da utilizzare con i farmaci di precisione già presenti sul mercato UE. In questi casi il medicinale è stato originariamente approvato con un diverso test CDx marcato CE, tipicamente quello utilizzato per il pivotal study.

Altro aspetto da considerare è quello relativo alla disponibilità (i.e. capacity) sufficiente di quei Notified Body designati per condurre nuove valutazioni e ricertificazioni.

Una non completa chiarezza su alcuni aspetti attuativi del Regolamento, unita alla limitata disponibilità di Notified Body, potrebbe avere un impatto critico sulle aziende produttrici di diagnostica in vitro, rallentandone i processi di certificazione. Questo potrebbe portare alcuni produttori alla momentanea indisponibilità di test diagnostici certificati IVD-R, diminuendone la competitività nel mercato.

Tale indisponibilità può avere anche un impatto per le aziende farmaceutiche che sviluppano terapie target ed i pazienti potenzialmente eleggibili a tali terapie: la mancanza di un test CDx certificato IVD-R comporterebbe infatti maggiori difficoltà nell'identificazione dei pazienti, riducendo l'accesso alle terapie suddette.

Obiettivi del CDx-Working Group

Il CDx-Working Group intende svolgere un ruolo attivo nell'informazione, educazione e adozione della Precision Medicine in ambito diagnostico ponendosi come obiettivi il:

- 1. Intervenire sullo sviluppo di adeguati meccanismi di accesso nazionale-centrale e regionale anche attraverso l'aggiornamento della lista dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e delle tariffe di rimborsabilità per i CDx.**

Attenzione dovrà esser posta alla creazione di adeguati meccanismi di accesso per i CDx sostenendo parallelamente lo sviluppo di una diagnostica innovativa. Ciò è di fondamentale importanza per consentire l'accesso a una medicina personalizzata clinicamente efficace e finanziariamente sostenibile

Questo obiettivo, una volta raggiunto, permetterà di superare le differenze regionali di accesso ai test, diminuendo i gradienti di accesso inter-regionali.

La situazione attuale, infatti, determina effetti di migrazione sanitaria rilevanti, sia in termini di costi sostenuti dai pazienti che in termini di tempi di attesa per interventi terapeutici spesso non procrastinabili. È quindi necessario assicurare una maggiore uniformità a livello nazionale nonché equità di accesso all'innovazione vera, rappresentata sia dalle tecnologie diagnostiche che da quelle terapeutiche. Il costo di un CDx, pur rappresentando una spesa addizionale, si pone mediamente come una quota marginale (circa l'1%) di quella complessiva sostenuta nel percorso diagnostico-terapeutico.

Si raccomanda, in primo luogo, l'istituzione di una Cabina di Regia tra Ministero, AIFA e Regioni finalizzata alla condivisione della priorità istituzionali e alla definizione di una strategia comune in tema di Medicina di Precisione. La Cabina di Regia, in quest'ottica, dovrebbe costituire il luogo privilegiato di confronto, nel quale affrontare i temi del progresso scientifico in ambito diagnostico, dell'impatto economico delle nuove tecnologie diagnostiche, dell'approvazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco di nuove molecole che necessitano la preliminare erogazione di un test genetico ai fini della prescrizione (la Companion Diagnostic) e delle conseguenti misure normative e di governo clinico da intraprendere per assicurarne un accesso ai pazienti che sia rapido e omogeneo su tutto il territorio nazionale.

Al contempo, pare opportuno impegnarsi affinché gli organi istituzionali già esistenti, preposti al monitoraggio dell'attuazione e dell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza, operino in condizioni di efficienza e in coerenza con gli obiettivi assegnatigli dalle norme che ne legittimano e regolano il funzionamento. Ci si riferisce, in particolare, alla necessità di assicurare nuovo slancio e maggiore speditezza ai lavori della Commissione per l'aggiornamento dei LEA, costituita in seno al Ministero della Salute, che, prevedendo ex lege anche la partecipazione delle Regioni per la sua regolare costituzione, potrebbe di per sé assicurare pluralismo e dialogo interistituzionale, sufficienti ad un aggiornamento dei LEA coerente con i bisogni di salute di tutti i cittadini.

2. Assicurare un finanziamento adeguato e vincolato al rimborso delle prestazioni diagnostiche associate alla Medicina di Precisione, per eliminare le differenze di accesso tra le diverse Regioni

L'uso di tecnologie diagnostiche ad alto valore aggiunto (es. Next Generation Sequencing) consente, nella Medicina di Precisione, e in particolare nell'Oncologia di Precisione, l'identificazione multipla di biomarcatori fino alla profilazione genomica, rappresentando non solo un beneficio per i pazienti, ma anche una riduzione per l'SSN dei costi già in essere determinati dall'esecuzione dei test per singoli biomarcatori. Tuttavia, per assicurarne l'accesso uniforme in tutta Italia, risulta necessario stanziare risorse adeguate vincolando a tale scopo prioritario una porzione del Fondo Sanitario Nazionale e distribuendola successivamente alle diverse Regioni, sulla base dei fabbisogni di ciascuna.

Il finanziamento di un fondo vincolato per profilazione genomica con tecnologie diagnostiche ad alto valore aggiunto – a cui le Regioni dovrebbero poter accedere sulla base dei propri fabbisogni, a prescindere dalla propria condizione finanziaria (piano di rientro o commissariamento) – consentirebbe di superare le differenze regionali di accesso a tali prestazioni e garantirebbe ai pazienti eleggibili di avere un accesso rapido e omogeneo alle tecnologie diagnostiche su tutto il territorio nazionale, mitigando la migrazione sanitaria degli stessi.

3. IVDR - Regolamento sui dispositivi medico-diagnostici in vitro La Regulation 2017/746 sui dispositivi diagnostici in vitro (IVDR), pone la necessità di chiarirne alcuni aspetti, anche attraverso un dialogo con gli enti regolatori coinvolti.

A tale proposito si individuano, coerentemente con quanto già espresso da MedTech Europe - l'associazione di categoria europea per l'industria della tecnologia medica, tra cui diagnostica, dispositivi medici e salute digitale – le questioni ancora meritevoli di approfondimento che qui di seguito riportiamo.

- In che modo le aziende potranno richiedere una *formal consultation e/o scientific advice* volontaria sul percorso di joint-submission, presentazione e approvazione del CDx e del medicinale corrispondente;

- Quali saranno i tempi per una co-revisione ai fini del rilascio delle autorizzazioni;
- Quali saranno le modalità per risolvere le divergenze di opinione durante la revisione e quale sarà l'Autorità di riferimento in questi casi (NCA, EMA, NB);
- Come risolvere le situazioni in cui il medicinale è soggetto ad una procedura accelerata (ad es. approvazione condizionale); quale sarà in questo l'iter procedurale per CDx;
- Come sarà coordinato il labelling del medicinale e del CDx; quali le informazioni riportate.

4. Contribuire, con gli esperti di settore e con la comunità scientifica di riferimento, alla definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutici (PDTA) che integrino il ruolo dei CDx attivando programmi di “early adoption” basati sulla medicina e sulla diagnostica delle evidenze.

Questo permetterà di standardizzare i percorsi secondo le indicazioni della comunità scientifica e delle relative linee guida, evitando interventi diagnostico-terapeutici non appropriati e/o non sostenuti dalle evidenze più recenti. L'aggiornamento dei PDTA è diretto a ottimizzare la presa in carico del paziente da parte del SSN ed è teso ad assicurare efficaci standardizzazioni degli interventi.

5. Avviare un approfondimento con gli stakeholder di riferimento sul valore dell'Artificial Intelligence e del Machine Learning nel raggiungere gli obiettivi di medicina di precisione. L'obiettivo è quello di

evidenziare come la medicina di precisione contribuisca alla generazione di big data e utilizzi estensivamente informazioni molecolari (i.e. genomiche, trascrittomiche, proteomiche, metabolomiche), dati fenotipici e sanitari dei pazienti per generare gli elementi necessari alla “personalizzazione” degli interventi sanitari. Oggi, la convergenza degli obiettivi della medicina di precisione con l'Intelligenza Artificiale e il “Machine Learning” promettono di rivoluzionare la clinica e l'assistenza sanitaria laddove percorsi di collaborazione integrata pubblico-privato possano trovare spazio e sostegno.

L'intelligenza artificiale e le relative infrastrutture digitali sono quindi elementi necessari al raggiungimento degli obiettivi della medicina di precisione, in quanto permettono calcoli inferenziali complessi oltre a consentire ai sistemi di ragionare e apprendere, così supportando scelte e decisioni mediche multidimensionali.

In quest'ottica, appare prioritario che il nostro SSN venga dotato di una Rete Unica, a gestione centralizzata, per la raccolta e l'analisi dei dati collezionati all'interno dei laboratori autorizzati all'erogazione di prestazioni di profilazione genomica con tecnologie diagnostiche ad alto valore aggiunto. Tale sistema di raccolta e gestione dei dati in ambito diagnostico, alla luce delle considerazioni su scritte riguardo “Big data” e “Machine learning”, può costituire un supporto costante per le decisioni cliniche e deve rappresentare il terminale di una vera e propria rete di centri (anche quelli appartenenti alla componente di diritto privato del SSN), capaci di effettuare test, su tutto il territorio nazionale. Una Rete capace di raccogliere e gestire dati relativi alle prestazioni diagnostiche ad alto valore aggiunto consentirebbe, in primo luogo, di mappare ed enumerare con precisione le prestazioni effettivamente erogate da parte di ciascun centro, in termini quantitativi e qualitativi. E, di conseguenza, costituirebbe anche uno strumento utile per una determinazione efficiente dei fabbisogni di prestazioni per ogni singolo centro erogatore, in fase di programmazione sanitaria.

6. Indicare e mantenere opportunità di cross-fertilizzazione tra tutte le componenti dell'ecosistema di riferimento stimolando la creazione di gruppi multidisciplinari.

L'obiettivo è quello di incoraggiare e sostenere una multidisciplinarietà, che preveda condivisione nell'ambito di gruppi di miglioramento, coordinati a rotazione da clinici, patologi, radiologi, biologi e laboratori, per attualizzare e ottimizzare i percorsi di cura basati sulla medicina di precisione.

Conclusioni

Ai CDx riconosciamo un ruolo centrale nel permettere l'erogazione di cure di sicure ed efficaci, in grado al contempo di migliorare l'efficienza dei sistemi sanitari, reindirizzando le risorse dove più necessarie.

Le informazioni diagnostiche fornite consentono ai medici di prendere decisioni informate, individuando quindi i percorsi di cura più appropriati; viene inoltre ottimizzata l'assistenza sia ospedaliera che ambulatoriale anticipando l'identificazione dei potenziali *responder* e di quei soggetti per i quali il rapporto rischio/beneficio dovrebbe suggerire scelte terapeutiche diverse.

L'efficientamento del percorso di cure, attraverso strategie personalizzate, ne riduce peraltro i costi. A tal proposito corre l'obbligo di ricordare che sebbene la spesa sanitaria complessiva e la sostenibilità siano temi prioritari, gli ostacoli per accedere alla medicina di precisione attraverso la diagnostica dovrebbero essere cercate oltre i vincoli di budget, dato che meno dell'1% della spesa sanitaria totale è investita in CDx.

Il CDx Working Group vuole sostenere attivamente il dialogo con le Istituzioni di riferimento e con la *Healthcare Community*, al fine di accelerare l'accesso alla Medicina di Precisione.

In tal senso, si sottolinea l'importanza di sviluppare approcci specifici per valutare gli impatti positivi della medicina personalizzata, tenendo conto delle diverse prospettive di clinici, pagatori e pazienti. Sarà molto importante, nell'immediato futuro, che valutazioni di tecnologia (HTA) si rivolgano sempre più anche alla diagnostica (CDx) per sostenerne pienamente l'adozione e il riconoscimento del valore.

Il CDx Working Group promuove inoltre un focus specifico e multidisciplinare (clinico-medico, tecnologico, informatico-AI ed economico) sulla medicina personalizzata e sulle tecnologie mediche, come la diagnostica in vitro, in grado di supportare l'identificazione dei soggetti *responders* e *best-responders* alle terapie, nonché guidare nella definizione di severità, rischio e prognosi.

Questo sforzo, oltre a raccogliere le migliori competenze, le esperienze, le *best-practice* e gli *stakeholder* di settore, dovrà essere diretto pragmaticamente alla definizione di modalità di lavoro congiunto per sostenere il pieno sviluppo della Medicina di Precisione nel nostro paese.