

Position Paper Assobiotec-Federchimica

SGdL COMPANION DIAGNOSTICS

SCENARIO

Il sistema socio-sanitario contemporaneo si trova oggi ad affrontare:

- o la crescente prevalenza di malattie ad ampia diffusione e croniche, di malattie oncologiche e infettive a lunga sopravvivenza nonché l'aumento della popolazione geriatrica;
- o l'arrivo di importanti innovazioni farmaceutiche, in particolare in oncologia (target therapy, terapie immunologiche) e tecnologiche (terapia genica, cellulare e così via);
- o la necessità di fornire risposte ai cittadini in termini di accesso alle nuove tecnologie attraverso il principio di equità e sostenibilità.

La companion diagnostic è strumento indispensabile nell'individuazione della terapia tramite biomarker, nel monitoraggio del decorso della malattia per la correzione della dose, l'eventuale cambio di terapia, la gestione delle complicanze, e stabilirne la guarigione (es. Epatite C, Leucemia Mieloide Cronica, ecc.).

La tendenza all'aumento di malattie croniche, unita all'invecchiamento della popolazione, comporta una significativa intensificazione del carico economico, sociale e clinico, rendendo sempre più urgente l'esigenza di garantire l'**accessibilità alla soluzione sanitaria corretta per il singolo paziente e nel momento corretto**. È questo il significato della **medicina di precisione** il cui precipuo scopo è quello di guarire o cronicizzare una malattia garantendo una adeguata qualità di vita del paziente (es. nel paziente giovane garantire una vita sociale e lavorativa "normale").

E nell'era della medicina di precisione, l'industria sanitaria (farmaceutica e di diagnostica) sta percorrendo un doppio binario sul quale viaggiano insieme lo sviluppo di farmaci biotech e di diagnostica molecolare (test diagnostici, analisi di sequenziamento di DNA e di gene expression) con il seguente duplice obiettivo:

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

Diventa, quindi, una *condicio sine qua non* lo sviluppo parallelo di test e analisi diagnostiche e di farmaci – nell'area dell'oncologia, dell'immunologia, del metabolismo, della neuroscienza e delle malattie infettive. Ma altre aree rilevanti possono e devono essere via via incluse in questo approccio.

In un simile contesto, in cui l'elevato valore scientifico e tecnologico richiede una pari elevata specializzazione tanto farmaceutica quanto diagnostica, Assobiotec ha ritenuto importante ed indispensabile creare un gruppo di lavoro misto, che metta insieme per la prima volta aziende farmaceutiche e aziende di diagnostica, al fine di permettere la sinergia fra le migliori expertise per la **co-creazione di un modello di accesso alla medicina di precisione**.

Una delle aree di patologia dove le sfide sopra elencate si stanno concretizzando è l'Oncologia, che sta attraversando un profondo cambiamento basato sull'acquisizione ed elaborazione di informazioni sullo stato di malattia e l'uso conseguente di terapie mirate (Terapie Personalizzate e di Precisione). Una misura diretta del processo di cambiamento in atto è data dalla recente introduzione di terapie curative per molti tipi di tumori fino a pochi anni fa non curabili.

Il nuovo approccio si basa sull'individuazione nei tumori di specifiche alterazioni molecolari, che consentono di predire la sensibilità a terapie target. Tra i vari tipi di alterazioni (genomiche, epigenetiche, dell'RNA, delle proteine, del metabolismo, ecc.) le mutazioni del DNA sono quelle correntemente più utilizzate per orientare la scelta della maggior parte delle nuove terapie (Oncologia Mutazionale), in alcuni casi indipendentemente dal tipo istologico (approccio agnostico).

La crescente disponibilità sul mercato di farmaci a bersaglio molecolare efficaci e maneggevoli, richiede oggi strumenti diagnostici che forniscano informazioni ampie e multiparametriche per identificare il profilo molecolare delle varie forme tumorali al fine di trattare i pazienti con terapie personalizzate.

Una fotografia dello stato dell'arte sulla diagnostica molecolare oncologica disponibile attualmente in Italia non è semplice, principalmente a causa della rapida e costante evoluzione della tecnologia e dei prodotti immessi sul mercato. Una discussione dettagliata delle opzioni tecnologiche e dei prodotti disponibili esula dallo scopo di questo documento.

DEFINIZIONE DI COMPANION DIAGNOSTICS

A companion diagnostic is a medical device, often an in vitro device, which provides information that is essential for the safe and effective use of a corresponding drug or biological product. The test helps a health care professional determine whether a particular therapeutic product's benefits to patients will outweigh any potential serious side effects or risks.

Companion diagnostics can:

- o identify patients who are most likely to benefit from a particular therapeutic product;*
- o identify patients likely to be at increased risk for serious side effects as a result of treatment with a particular therapeutic product; or*
- o monitor response to treatment with a particular therapeutic product for the purpose of adjusting treatment to achieve improved safety or effectiveness.*

(FDA, Settembre 2018)

Sulla base delle premesse fin qui espresse, il Gruppo di Lavoro ha ritenuto opportuno rivedere la definizione di Companion Diagnostics data dalla FDA, declinandola come segue:

“Si definisce *companion diagnostic* un qualsiasi test che fornisca:

- o informazioni essenziali per la diagnostica iniziale, garantendo l'uso sicuro ed efficace di uno specifico farmaco o prodotto biologico (Il test aiuta un operatore sanitario a determinare se, i benefici di un particolare prodotto terapeutico per i pazienti, superino qualsiasi potenziale serio effetto collaterale o rischio);
- o il follow-up sia del trattamento che della storia naturale della malattia.

Un *companion diagnostic* può:

- o identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di un particolare prodotto terapeutico (diagnostica iniziale);
- o identificare i pazienti che potrebbero essere a maggior rischio di gravi effetti indesiderati a seguito del trattamento con un particolare prodotto terapeutico (uso sicuro ed efficace di uno specifico farmaco o di un prodotto biologico);
- o monitorare la risposta al trattamento con un particolare prodotto terapeutico allo scopo di adeguarlo (es. cambio posologia, cambio farmaco, ecc.) al fine di raggiungere il miglior bilanciamento tra sicurezza o efficacia;
- o monitoraggio e decorso della storia naturale della malattia.”

IL CONTRIBUTO DEL COMPANION DIAGNOSTICS AL PERCORSO TERAPEUTICO DI OGNI SINGOLO PAZIENTE

Lo sviluppo della diagnostica complementare è una disciplina relativamente nuova ed ha permesso di dare concretezza al principio della medicina personalizzata, passando da un approccio empirico ad un approccio di precisione della terapia.

Infatti, lo sviluppo di un numero sempre maggiore di test di diagnostica molecolare (per misurare biomarker predittivi), consente oggi ai clinici di disporre di tutte le conoscenze che possono aiutarli a:

- o guidare l'uso mirato dei farmaci (specie per curare patologie oncologiche e infettive), rivelando un vero e proprio ruolo centrale da parte dei Companion Diagnostics nel processo di sviluppo e nel successo di questo tipo di terapie mirate;
- o migliorare sempre più la conoscenza dell'eziopatogenesi delle malattie (diagnostica molecolare) e comprenderne le cause dell'eterogenità al fine di guidare la scelta terapeutica verso la massimizzazione dell'efficacia (es. accade molto spesso che pazienti con una diagnosi simile rispondano in modo diverso allo stesso intervento farmacologico, con una grande variabilità sia in termini di efficacia che di sicurezza).

Pertanto un modello di sviluppo congiunto (companion) dei test diagnostici e di un farmaco garantisce un vantaggio:

- Clinico per il singolo paziente (riceve la cura corretta e migliora la propria qualità di vita)**
- Sociale in quanto in paziente mantiene un ruolo attivo (costi indiretti)**
- Economico per il Servizio Sanitario Nazionale (costi diretti)**

Il SGdL, intende quindi svolgere un ruolo attivo e concreto nella divulgazione e adozione della Precision Medicine in ambito diagnostico perseguendo i seguenti obiettivi:

- 1. Favorire i processi di Governance nazionali e regionali che permettano l'aggiornamento della lista LEA e la definizione delle relative tariffe di rimborsabilità per i test Companion diagnostics.** Questo obiettivo, una volta raggiunto, permetterà di superare le differenze regionali in ambito di accesso ai test, diminuendo il gradiente di accesso tra le regioni ed in alcuni casi intra-regionali. La situazione attuale, infatti, determina effetti di migrazione sanitaria importanti sia in termini di costi sostenuti dai pazienti che in termini di tempi di attesa per avere i risultati del test effettuato. È quindi necessaria maggiore uniformità a livello nazionale ed equità di accesso da parte dei pazienti alle stesse opportunità in termini di tecnologie innovative e opzioni terapeutiche in tempi ridotti
- 2. Supportare la comunità scientifica nella definizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici a livello Regionale e locale che prevedano l'utilizzo di test Companion Diagnostics,** seguendo le linee guida nazionali o internazionali (in assenza delle linee guida nazionali). Questo obiettivo, una volta raggiunto, permetterà di standardizzare i percorsi secondo le indicazioni della comunità scientifica al fine di evitare l'adozione di percorsi non appropriati rispetto alle tecnologie da utilizzare. Ciò consentirebbe di avere, quindi, percorsi in grado di accelerare le tempistiche di accesso alle cure, una standardizzazione delle tempistiche rispetto a quando è necessario utilizzare una determinata tecnologia lungo il Percorso Diagnostico e Terapeutico del paziente, e consentirebbe una migliore presa in carico del paziente da parte del SSN.
- 3. Favorire l'informazione, il dialogo e la collaborazione tra tutti gli attori del SSN e le Società Scientifiche che gravitano sul PDTA del paziente, dal primo contatto con la struttura ospedaliera alla presa in carico del paziente sul territorio.** Questo obiettivo, una volta raggiunto, permetterebbe l'implementazione di gruppi integrati multidisciplinari tra le differenti professionalità (clinici, patologi, radiologi, ecc.) al fine di permettere la massima condivisione dei dati del paziente, che sono cruciali per l'identificazione da parte del clinico del miglior percorso di cura personalizzato per il paziente.
- 4. Promuovere attivamente il dialogo tra le Istituzioni (Ministero della Salute, AIFA, Regioni) affinché il nuovo approccio alla oncologia mutazionale venga recepito come cardine per lo sviluppo della Sanità in tutto il Paese.** Questo obiettivo, una volta raggiunto, permetterà di ingaggiare le istituzioni sul tema degli investimenti in Sanità, ed in particolare nell'ambito della Precision medicine in Oncologia fornendo le evidenze di impatto economico rispetto all'adozione di del percorso di Precisione Medicine che prevede l'utilizzo dei test diagnostici molecolari, la condivisione di tutte le informazioni tra i professionisti che prendono il cura il paziente, e l'accesso alla migliore terapia personalizzata per il paziente.

5. Favorire la Sostenibilità per il SSN e aumentare l'impatto positivo per i pazienti. Un test di Companion Diagnostic consente di effettuare una diagnosi indicando innanzitutto se quel determinato paziente può essere trattato con uno specifico farmaco. Non solo, permette un follow up del decorso della malattia potendo fornire al clinico indicazioni su come procedere nella somministrazione della terapia, data l'elevata specificità del test.

I vantaggi per il malato sono facilmente individuabili:

- a) una cura personalizzata (in frequenza e dosaggio) limita o addirittura evita effetti collaterali;
- b) possibilità di utilizzare il farmaco più opportuno con il conseguente aumento della possibilità di guarigione in tempi più rapidi: un paziente oncologico in età lavorativa (50-60 anni) potrà tornare ad una vita normale più velocemente con beneficio anche per i familiari, e aspetto non trascurabile, per il nostro sistema di previdenza sociale. A tal proposito ad esempio esistono già dati pubblicati (si vedano Allegato I **Oltre la ricerca: nuovi modelli di innovazione sostenibile per la salute** e Allegato II *Il nuovo modello mutazionale in oncologia*) che supportano e sottolineano come una corretta adozione di test diagnostici validati porti ad una riduzione significativa di costi, diretti ed indiretti che possono gravare sul SSN. Il costo del test rappresenta comunque, in media, una quota molto bassa del costo complessivo del percorso diagnostico-terapeutico complessivo del paziente e rappresenta un fattore predittivo della costo-efficacia solo se ne viene previsto l'uso a fini diagnostici/di screening;
- c) il beneficio potenziale per il SSN è notevole, in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi della terapia. Nel caso delle patologie cardiache, per esempio, una persona su tre potrebbe non essere ospedalizzata se si facesse ricorso a test genetici per il dosaggio del farmaco. Nel caso dei trattamenti oncologici, i costi della terapia potrebbero essere ridotti di un terzo se venissero condotti test genetici specifici per verificare l'efficacia dei farmaci¹.

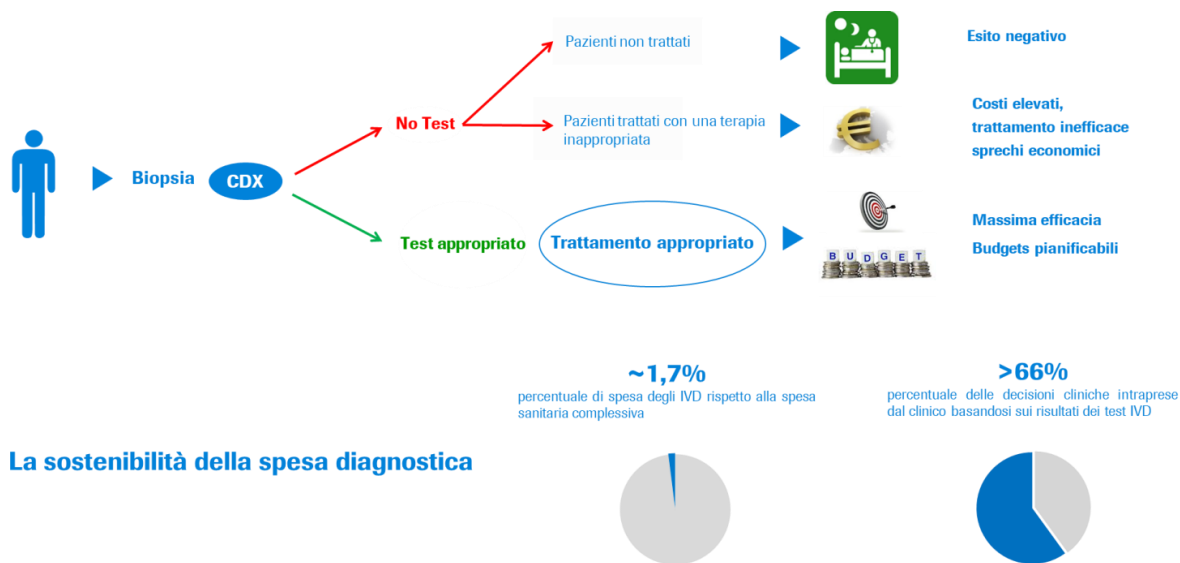
Gli effetti positivi sono inoltre ben individuabili e quantificabili anche per il Sistema Sanitario Nazionale. Un test di Companion Diagnostic ad oggi costa di più ma la sua specificità, precisione ed efficacia, porta un netto risparmio nel medio-lungo termine e su più fronti.

Una diagnosi e una cura certa, significano:

- a) poter allocare budget in modo più preciso
- b) minor tempi e costi di ospedalizzazione
- c) appropriatezza prescrittiva: nel 66% dei casi un clinico decide una terapia in base ai risultati del test diagnostico.

¹ Oltre la ricerca: nuovi modelli di innovazione sostenibile per la salute Pre-reading Terzo Forum *Future by Quality* - Vicenza, 13 Giugno 2016

d) follow up della malattia: possibilità di interromperla o modularla nel tempo, con grande beneficio ancora una volta per il paziente e per il SSN.



Preme infine sottolineare come la proposta del GdL CD, si allinei con gli obiettivi strategici EMA per il 2025 (rif. Allegato III *EMA Regulatory Science to 2025 – Marzo 2020*) ove c'è una forte indicazione allo sviluppo e utilizzo della Companion Diagnostics. Questo anche in virtù del fatto che tra meno di 2 anni (26 maggio 2022) verrà applicato il nuovo IVDR (nuova CE-IVD), regolamento UE 2017/746 che stabilisce appunto l'introduzione anche in Europa dei Companion Diagnostics.

È fondamentale quindi poter sensibilizzare tutti gli stakeholder pubblici e privati affinché siano pronti per questa importante transizione.

CONCLUSIONI

Alla luce dello scenario delineato e degli obiettivi sopra menzionati si chiede un momento di confronto con le Istituzioni per delineare un piano operativo con azioni concrete e condivise.