



**Universitat
Pompeu Fabra**
Barcelona



Colección Health Policy Papers

2015 - 11

**LA REGULACIÓ DE PROVES DIAGNÒSTIQUES
I BIOMARCADORS: UNA ASSIGNATURA PENDENT**

Pere Ibern Regàs

Investigador del CRES

Barcelona



Obra Social "la Caixa"

La Colección Policy Papers, engloba una serie de artículos, en Economía de la Salud y Política Sanitaria, realizados y seleccionados por investigadores del Centre de Recerca en Economia y Salud de la Universitat Pompeu Fabra (CRES-UPF). La Colección Policy Papers se enmarca dentro de un convenio suscrito entre la UPF y Obra Social “la Caixa”, entre cuyas actividades se contempla el apoyo no condicionado de Obra Social “la Caixa” a la divulgación de estudios y trabajos de investigación del CRES-UPF.

Barcelona, diciembre de 2015

LA REGULACIÓ DE PROVES DIAGNÒSTIQUES I BIOMARCADORS: UNA ASSIGNATURA PENDENT

Pere Ibern Regàs

Introducció

A partir de l'any 2010, a Europa va augmentar la preocupació per la seguretat i l'eficàcia dels subministraments mèdics i proves diagnòstiques. Les alertes relatives a la seguretat de les pròtesis mamàries PIP (*Poly Implant Prothèse*) van ser-ne el detonant. El Parlament europeu va iniciar una revisió de la regulació existent perquè la considerava desfasada i insatisfactòria per assolir els objectius que pretenia. L'any 2012 es van publicar les propostes de nova regulació, però malauradament el cicle electoral no va permetre la seva aprovació. Recentment, el mes de juny de 2015 s'ha publicat la nova proposta que conté múltiples esmenes i tracta d'arribar a un consens definitiu. Si tenim en compte que la regulació actual relativa a proves diagnòstiques és de 1998, i que es proposa un termini de 5 anys per a la seva aplicació, hauran passat efectivament més de vint anys sense adaptar-ne la regulació en un context d'innovació tecnològica accelerada.

La medicina estratificada

La regulació per a protegir la salut dels ciutadans hauria de seguir un procés paral·lel al canvi tecnològic i la innovació, però sabem que es produeixen retards notables en la presa de decisions públiques. Així, per exemple, en aquestes dues darreres dècades hem estat testimonis de l'eclosió de la medicina estratificada¹. Entenem per medicina estratificada aquella que millora els resultats de salut i la capacitat predictiva mitjançant la utilització de biomarcadors. Les condicions necessàries per desenvolupar la medicina estratificada són tres: un mecanisme biològic singular que aporti respostes diferencials dels pacients a la teràpia, unes opcions terapèutiques múltiples

que ofereixin respostes heterogènies i un biomarcador clínic que relacioni les teràpies amb una subpoblació de pacients que probablement mostrarà una resposta diferencial. L'aparició de proves diagnòstiques complementàries (*companion diagnostics*), una de les modalitats de biomarcadors, permet l'estratificació de pacients i la selecció de medicaments i dosi; així augmenta l'eficàcia i es redueixen els efectes adversos.

L'Agència Europea del Medicament (EMA, sigla de l'anglès European Medicines Agency) havia autoritzat fins a 20 medicaments oncològics a principis de 2014 que inclouen un biomarcador farmacogenòmic (Tau1a 1)². L'aplicació acurada de la medicina estratificada té la singularitat de reduir la mida del mercat potencial de la medicina empírica, quan s'administra als pacients que presenten una característica determinada. Aquest fet té implicacions múltiples en relació al preu i el retorn de la investigació, qüestions que ara són de gran actualitat.

La dificultat essencial rau en l'avaluació de les proves diagnòstiques complementàries en la mesura que presenten nous reptes desconeguts fins el moment³. Els tres àmbits on el regulador ha d'oferir resposta són: validesa analítica (la fiabilitat i precisió per detectar la variació genètica d'interès), validesa clínica (fiabilitat i precisió per detectar pacients amb la malaltia d'interès) i utilitat clínica (possibilitat que aporti una millora en la salut). Tradicionalment, l'enfoc de l'avaluació de les proves diagnòstiques ha estat en la validesa analítica; amb la medicina estratificada cal anar més enllà i relacionar-ho conjuntament amb l'opció terapèutica.

Actualment, els biomarcadors són considerats per la regulació europea de diagnòstic *in vitro* com de baix risc i, per tant, no calen dades d'eficàcia clínica o utilitat clínica per a la seva adopció. A la proposta de nova regulació hi ha un canvi de classificació i es consideren classe C, és a dir, que tenen un risc moderat per a la salut pública o un alt risc individual. En aquests casos, el procediment actual d'autocertificació ja no serà suficient; caldrà aportar informació precisa de validesa analítica i clínica i d'utilitat clínica a les entitats certificadores. El procés de coordinació amb l'EMA encara no està definit i aquesta és una mancança important. Les diferències entre la

regulació europea i la dels Estats Units són notables. La Unió Europea ha optat per autoregulació i certificació en l'àmbit privat, amb empreses certificadores, mentre que als Estats Units hi ha regulació directa des de l'àmbit públic. Ara bé, la darrera proposta europea assenyala un nivell d'intervenció superior que implica major control directe sobre les entitats certificadores i sobre els requeriments d'informació. Es trobaria, per tant, a mig camí. Atesa la complexitat dels biomarcadors, la garantia d'aplicació d'un procés d'avaluació homogeni pot quedar en dubte quan no hi ha un organisme central que ho verifica, com és el cas de l'EMA per als medicaments. És llavors quan, *a posteriori*, les agències d'avaluació de tecnologies previsiblement acabaran tenint un paper clau en aquest àmbit.

L'experiència d'avaluació de tecnologies sanitàries per a les proves diagnòstiques complementàries és encara molt primerenca. L'aplicació de l'anàlisi cost-efectivitat a aquestes proves planteja reptes metodològics nous que han estat descrits per part de l'agència britànica NICE (National Institute for Health and Care Excellence)⁴. La diferència clau sorgeix si la prova diagnòstica s'ha desenvolupat en el marc de l'assaig clínic del medicament o no i, per tant, quin és el seu impacte per estratificar subpoblacions. En aquest sentit, la guia del NICE suggereix avaluar l'impacte diferencial d'una prova diagnòstica complementària en el cost-efectivitat del medicament. El programa d'avaluació de proves diagnòstiques dins el NICE ha anat prenent forma i publica els informes corresponents una vegada els medicament tenen l'autorització de comercialització.

Allò que les agències d'avaluació de tecnologies prendran com a punt de partida són uns biomarcadors que han estat aprovats per ser aplicats conjuntament amb un possible medicament segons la indicació establerta per l'EMA. Però cal tenir en compte que la definició dels punts de tall (*cut off*) de la prova diagnòstica i aquesta definició la duu a terme el fabricant. En la mesura que la sensibilitat i l'especificitat no siguin del 100%, hi ha proves diagnòstiques que mostraran falsos negatius i falsos positius. És llavors quan la definició del punt de tall té a veure amb la

mida del mercat potencial per al medicament. Per exemple, si el punt de tall és alt això comportaria una elevada especificitat i pocs falsos positius i s'obtidrien els millors resultats clínics. Però, alhora, el fabricant obtindria menors ingressos degut al sistema de preus vigents, que no té en compte el valor en salut que aporten els medicaments. Hi ha, per tant, implicacions múltiples de la definició del punt de tall, tant per a pacients com per a empreses, regulador i finançador. Per ara, aquesta decisió recau en les empreses, però caldria avaluar-ne possibles alternatives i que les agències hi tinguessin un paper. Segons Trusheim i Berndt⁵, amb l'actual sistema de preus dels medicaments, l'estratègia preferida per fabricants i pacients seria la d'un punt de tall baix o mitjà —que aporta més tractaments a més pacients i també amb més falsos positius. Però això els portaria a una situació tipus “dilema del presoner”, on cadascú fent el millor per ell mateix acaba obtenint el pitjor resultat, lluny de l'eficiència òptima.

Hi ha almenys dues qüestions diferencials de caràcter regulador en la medicina estratificada: l'avaluació conjunta de medicament i prova diagnòstica complementària i la fixació del preu. Tant la US Food and Drug Administration (FDA) com l'EMA han publicat les seves guies d'avaluació sobre aquest tema, si bé la qüestió dels punts de tall comentada resta pendent de clarificació. De fet, planteja problemes pràctics perquè més enllà d'exigir que la prova diagnòstica s'inclogui a l'assaig clínic —que no passa sempre—, cal també establir diferents escenaris per calibrar millor l'impacte de la sensibilitat i l'especificitat en els resultats en salut.

En relació a les alternatives a la fixació de preus, en certa mesura, els acords de risc compartit serien una opció a tenir en compte si els indicadors fisiològics de la malaltia són clars i unívocs. Sabem que no sempre és així i aquest és el motiu pel qual no es poden dur a terme o que aquells que ho fan acabin essent imperfectes. Les decisions de prioritats terapèutiques de recerca i previsions de facturació a la indústria farmacèutica es fan amb caràcter global. Els preus acaben essent locals; cada país o cada finançador té els seus. L'opció pràctica a considerar és que si es mantenen els preus com a mecanisme i no hi ha o no són possibles contractes de risc compartit,

les agències del medicament també haurien de tenir veu a l'hora de decidir el punt de tall que maximitza el valor en salut.

La medicina de precisió

Al llarg d'aquest article s'ha utilitzat el terme medicina estratificada. Recentment, el terme medicina de precisió ha estat objecte de gran ressò per la inversió multimilionària en recerca anunciada pel govern nord-americà. La definició que s'estableix és pròxima: són aquells tractament dirigits a les necessitats de pacients individuals a partir de característiques genètiques, epigenètiques i biomarcadors que els distingeixen d'altres pacients similars. Aquesta definició ens situa més enllà dels biomarcadors farmacogenòmics dels que hem parlat abans.

Ens trobem doncs en un moment de confluència d'aplicació de tecnologies a la medicina que obliga a estar atents a la seva adopció en funció del valor que aporten. La comprensió de la seva complexitat exigeix, a més a més, millor coneixement i formació per part dels diferents actors en el sistema de salut. Entre ells destacaria també els organismes reguladors. Les proves diagnòstiques són una peça clau d'aquest desenvolupament tecnològic i, a data d'avui, la seva regulació encara és una assignatura pendent de resoldre.

TAULA 1. Medicaments oncològics autoritzats per l'Agència Europea del Medicament a principis de 2014 que inclouen un biomarcador farmacogenòmic²

Nom UE (Fabricant)	DCI	Any d'autorització	Tipus d'autorització (obligacions en el moment de l'autorització)	Marcador de la indicació	Indicació (breu)
Herceptin (Roche)	Trastuzumab	2000	Estàndard	HER2	Càncer de mama Càncer gàstric
Glivec (Novartis)	Imatinib	2001	Situacions especials	<i>BCR-ABL</i>	Leucèmia mieloide crònica; leucèmia limfoblàstica aguda
				reordenament de PDGFR	Malalties mielodisplàsiques/mieloproliferatives
				reordenament de FIP1L1-PDGFR	Síndrome hipereosinofílic; leucèmia eosinofílica crònica
				Kit	Tumor de l'estroma gastrointestinal
Trisenox (Teva)	Triòxid d'arsènic	2002	Situacions especials	translocació t(15;17)/RARA	leucèmia promielocítica aguda
Erbitux (Merck)	Cetuximab	2004	Estàndard	EGFR, Ras salvatge	Càncer colorectal
Tarceva (Roche)	Erlotinib	2005	Estàndard	EGFR	Càncer pulmonar
Sprycel (Bristol-Myers Squibb)	Dasatinib	2006	Estàndard	<i>BCR-ABL</i>	Leucèmia mieloide crònica; leucèmia limfoblàstica aguda
Tasigna (Novartis)	Nilotinib	2007	Estàndard	<i>BCR-ABL</i>	Leucèmia mieloide crònica
Vectibix (Amgen)	Panitumumab	2007	Condicionada (ACA en primera i segona línia)	Ras salvatge	Càncer colorectal
Tyverb	Lapatinib	2008	Condicionada (ACA per avaluar la incidència de metàstasi cerebral; anàlisi de supervivència global actualitzada)	HER2	Càncer de mama
Iressa (AstraZeneca)	Gefitinib	2009	Estàndard	mutacions activadores de EGFR	Càncer pulmonar
Adcetris (Takeda)	Brentuximab vedotina	2012	Condicionada (anàlisi de supervivència global actualitzada; Estudi de seguretat post-autorització; estudi de braç únic en la indicació)	CD30	limfoma de Hodgkin
Caprelsa (AstraZeneca)	Vandetanib	2012	Condicionada (estudi de braç únic en la indicació autoritzada)	Mutació de <i>RET</i>	Càncer medul·lar tiroïdal
Xalkori (Pfizer)	Crizotinib	2012	Condicionada (ACA en primera i segona línia)	ALK	Càncer pulmonar
Zelboraf (Roche)	Vemurafenib	2012	Estàndard	Mutació <i>BRAF</i> V600	Melanoma
Bosulif (Pfizer)	Bosutinib	2013	Condicionada (estudi de braç únic en la indicació autoritzada)	<i>BCR-ABL</i>	Leucèmia mieloide crònica
Giotrif (Boehringer Ingelheim)	Afatinib	2013	Estàndard	Mutació activadora de EGFR	Càncer pulmonar
Iclusig (Ariad)	Pontinib	2013	Estàndard	<i>BCR-ABL</i> ; Mutació T315I	Leucèmia mieloide crònica

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(4):287-93.
2. Pignatti F, Ehmann F, Hemmings R, Jonsson B, Nuebling M, Papaluca-Amati M, et al. Cancer drug development and the evolving regulatory framework for companion diagnostics in the European Union. *Clin Cancer Res.* 2014;20(6):1458-68.
3. Ibern P. The hole for genetic testing market entry. Bloc Econsalut, 25 de febrer de 2014. Consultable a: <http://econsalut.blogspot.com/2014/02/the-hole-for-genetic-testing-market.html>. Accés el 9 d'octubre de 2015.
4. Byron SK, Crabb N, George E, Marlow M, Newland A. The health technology assessment of companion diagnostics: experience of NICE. *Clin Cancer Res.* 2014;20(6):1469-76.
5. Trusheim MR, Berndt ER. An overview of the stratified economics of stratified medicine. Working Paper No. w21233. National Bureau of Economic Research; 2015.

CENTRE DE RECERCA EN ECONOMIA I SALUT (CRES-UPF):
<http://www.upf.edu/cres/>

