

15 MARZO 2021

TWENTY/TWENTY ONE

***L'INNOVAZIONE DIROMPENTE
NELL'ANNO 2021***

DOCUMENTO DI SINTESI



INTRODUZIONE DI SCENARIO

Numerosi sono i dispositivi che saranno disponibili nel prossimo biennio. Le proposte interesseranno la sensoristica, i micro/macro infusori, l'apparato cardiocircolatorio in termini di controllo di patologie aritmiche, coronariche e di deficit muscolare cardiaco.

La Teragnostica implementerà i prodotti a disposizione, così come la Radioterapia e la Radiologia (tecnologia innovativa che permetterà di vedere gli organi come strutture trasparenti), gli Xenobots (piccoli robot che introdotti nell'apparato vascolare permetteranno di ripulire le arterie e veicolare farmaci, le CAR-T che amplieranno la propria copertura terapeutica, la medicina di precisione che si avvarrà di strumenti digitali di implementazione, super computer per analisi di big data per accelerare la scoperta farmacologica e la possibile applicazione clinica, e non ultima l'Intelligenza Artificiale che migliorerà le performance in tutti gli ambiti terapeutici e diagnostici a supporto dell'attività specialistica.

L'Home Care sarà inoltre una possibilità di espansione della tecnologia medica a partire dalla telemedicina, fino a dispositivi di monitoraggio e cura. Non vanno dimenticati i prodotti misti farmaco/dispositivo, non ultimi quelli per migliorare l'aderenza terapeutica o sistemi di impianto o esterni con delivery di sostanze.

I CAMPI DI INNOVAZIONE IN MEDICINA

Il valore e il loro impatto al tempo del Covid

Nell'Opinione su "Disruptive innovations" o innovazione dirompente, l'Expert Panel on investing in health della Commissione Europea (EXPH), ha definito "l'innovazione dirompente nel settore sanitario" come "un tipo di innovazione che crea nuove reti e nuove organizzazioni sulla base di una nuova serie di valori, coinvolgendo nuovi attori, che consente di migliorare la salute e di raggiungere altri obiettivi preziosi, come equità ed efficienza". Oltre alla definizione "europea" di innovazione dirompente il Panel ha elaborato anche una nuova tassonomia delle innovazioni dirompenti basata sui "campi di applicazione" e sulle loro categorie tecnologica (tecnologie a bassa ed alta complessità), organizzativa (modelli, strutture, processi), prodotti e servizi e risorse umane (personale sanitario, pazienti, cittadini e comunità).

GLI SVILUPPI NELLA IMMUNOTERAPIA

Alcuni campi di innovazione dirompente in medicina sono la **ricerca traslazionale**, le **tecnologie innovative**, la **medicina di precisione**.

L'Unione Europea sta già finanziando alcuni progetti per esplorare questo problema in numerosi Stati membri spingendo a valutare i costi e i benefici delle attività di diagnostica molecolare per identificare le persone che potrebbero beneficiare di particolari attività di prevenzione e per identificare alcuni gruppi che dovrebbero ricevere o meno un trattamento particolare, e attività di identificazione di gruppi di pazienti che potrebbero trarre beneficio da un particolare tipo di trattamento specifico per quel sottogruppo.

Nei prossimi anni ci sarà uno sviluppo importante dell'**immunoterapia**. Uno dei trattamenti che probabilmente avrà un futuro importante è quello dei **TILs**, linfociti intratumorali. Il dato interessante che sta emergendo da alcuni clinical trials come questo è che nei pazienti che hanno fallito l'immunoterapia con checkpoint inhibitors, possono avere circa 40% di risposte da questo trattamento.

C'è poi un altro approccio molto interessante che è quello del **recettore T solubile**, una sorta di surrogato delle Car-T cell: è un approccio abbastanza innovativo che sta facendo parlare di sé nei tumori solidi sia nel trattamento del melanoma uveale; questo approccio potrebbe avere un seguito importante in quei tumori in cui l'immunoterapia ha dimostrato di avere dei limiti.

Per quanto riguarda le **CAR-T** per i tumori solidi ci sono dei limiti dovuti alla loro tipologia rispetto ai tumori ematologici e dovuti al target che a volte non è specifico del tumore.

Infine, c'è una serie di sviluppi, che purtroppo il Covid ha fermato e che hanno visto coinvolti i ricercatori napoletani: **progetto CARMA**. In un breve futuro si sentirà parlare anche di CAR NK, il CAR Macrophage-CAR Ms, CAR-Trucks" (P. Ascierto).

Di grande rilievo è, infine, il tema dei **farmaci innovativi non orfani in oncologia**, farmaci a bersaglio molecolare e l'immunoterapia di nuova generazione

I PROSSIMI PASSI A LIVELLO EUROPEO

In cardiologia la rivoluzione riguarda diversi aspetti: ci sono **nuovi device** (dall'angioplastica coronarica al trattamento percutaneo delle arteriopatie periferiche, by pass off pump, riparazione anziché sostituzione delle valvole cardiache, interventi valvolari con "accesso Port", impianto percutaneo valvole aortiche (Tavi), riparazione percutanea (Clip) della valvola mitralica, riparazione percutanea della valvola tricuspide, chiusura percutanea di difetti del setto interatriale e interventricolare, assistenza ECMO del ventricolo sinistro, miniaturizzazione del cuore artificiale); si parla anche di una **nuova metodologia decisionale** che non può essere più sulle spalle del singolo cardiologo ma su un gruppo di specialisti altamente competenti sulle varie co-morbilità del singolo paziente (Heart Team), nonché di un **allargamento delle indicazioni terapeutiche**, di un **nuovo approccio per la invasività sul paziente** che consente ferite chirurgiche meno estese, anestesi meno invasive con risvegli precoci, precoce mobilizzazione e riabilitazione, risparmio di sangue, ridotto uso della circolazione extracorporea (off pump), avere degenze più ridotte possibile sia in terapia intensiva che ospedaliera globale. Per quanto riguarda il risparmio di sangue del paziente, ha portato presso l'Ospedale Maria Pia Hospital di Torino ad una riduzione del 28% della mortalità in ospedale; ad una riduzione del 15% della durata media della degenza ospedaliera; di ridurre del 21% le infezioni ospedaliere e del 31% l'incidenza di infarto e ictus; a ridurre del 41% l'uso dei prodotti sanguigni.

Sempre in campo cardiologico l'innovazione dirompente passa anche attraverso la **capacità diagnostica con l'intelligenza artificiale**, nonché il **recupero di vecchi esami semplici (ECG)**; di **nuovi trattamenti farmacologici**; di una **evoluzione della capacità diagnostica** (dall'ecocardiogramma tridimensionale alla tac coronarica e calcium score coronarico, alla telemedicina e scompenso cardiaco alla risonanza magnetica cardiaca) e si parla di **Intelligenza Artificiale**: essa permette da un banale ECG di vedere una funzione cardiaca profondamente alterata. Oppure: dal tono della voce permette di capire la presenza di una malattia coronarica in un paziente con sintomatologia ambigua o equivoca; dal tono della voce con il supporto di un biomarker vocale, di valutare l'andamento di uno scompenso cardiaco (S. Marra).

Ci sono altre novità in **aree cardiovascolari di rilievo** come la prevenzione secondaria, e questa volta riguardano le nuove terapie farmacologiche. Per esempio nella, circa la trombosi, è appurato che è possibile ottenere miglioramenti usando **rivaroxaban** associato all'aspirina; contro il metabolismo lipidico l'impiego di **Inclisiran**, che è molto efficace nella riduzione del colesterolo LDL, è in corso uno studio di grande dimensione per verificare se a questo effetto farmacologico molto favorevole corrisponde un effetto terapeutico favorevole; il target antinfiammatorio: la **colchicina** a bassa dose ha dimostrato la capacità di ridurre del 23% ulteriori eventi cardiovascolari in pazienti con infarto del miocardio recente o con coronaropatia cronica; per i diabetici che hanno già avuto un evento cardiovascolare ci sono dati molto favorevoli per due classi di farmaci:

GLP1 Ra o SGLT2-1; il **crifozine** SGLT2 in pazienti anche non diabetici, si è dimostrato nell'ambito dello scompenso cardiaco estremamente utile; il **Finerenone** ha dimostrato di ridurre la progressione della malattia renale in pazienti diabetici ed eventi cardiovascolari: è un altro farmaco che entrerà nel mondo della diabetologia e dell'insufficienza renale, che da molti anni non vede dei nuovi trattamenti; il **Crifozine**: utili nei pazienti diabetici e anche nei pazienti non diabetici: il Dapa Ckd è un trial di grandi dimensioni che ha dimostrato in soggetti con insufficienza renale, albuminuria con o senza diabete un effetto favorevole anche nella riduzione della morte cardiovascolare; lo stesso grazie all'Empa Kidney.

Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco: il **valsartan** è alla base di uno studio in corso, di cui si sta finendo la raccolta dei dati: viene testato in pazienti che dopo un infarto hanno una disfunzione ventricolare sinistra, è possibile che questo farmaco sostituirà gli acinibitori nell'ambito del trattamento di questa condizione. i risultati saranno disponibili tra un paio di mesi al Congresso americano di cardiologia.

Circa la terapia mirata su un profilo molecolare, risultati di uno studio farmacogenetico (con **dalcetrapib**) del gene Dal si studia la riduzione di eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto, stroke) in pazienti che hanno avuto un infarto miocardico recente (i risultati arriveranno ad agosto 2021) (A. Maggioni)

IL PLASMA

come cura contro il Covid-19

E' stato approfondita la cura contro l'infezione Sars-Cov-2 attraverso l'impiego di plasma. I quattro studi più importanti non hanno mostrato con certezza il vantaggio del trattamento con plasma convalescente né nel ridurre la mortalità né nell'impedire il peggioramento respiratorio. Ma si continua a parlare di plasma come cura contro il Covid perché ci sono altre evidenze che segnalano che il plasma convalescente se è realmente ad alto titolo anticorpale e se viene somministrato precocemente nel decorso della malattia può ridurre il rischio di progressione dell'infezione in adulti e anziani infettati nelle fasi iniziali del Covid.

Un'altra esperienza, condotta dal gruppo dei ricercatori (tra cui Michael Joyner) della Mayo Clinic negli Usa, non è prospettica e randomizzata, ma è degna di nota perché è solida dal punto di vista numerico in quanto ha coinvolto oltre 3mila pazienti: stratificandoli per qualità del plasma ricevuto si nota che il plasma ad alto titolo anticorpale riduce il rischio di morte rispetto ai trasfusi con un plasma a più basso titolo anticorpale.

Lo studio *Tsunami Italia*: il primo e unico studio promosso dall'Istituto Superiore di Sanità e AIFA: 474 soggetti arruolati giunti all'analisi finale: il plasma ritenuto come potenziale terapia se viene rispettata la precocità di intervento, se è rispettata la qualificazione del plasma ad alto titolo anticorpale, se il titolo degli anticorpali del recipiente è più basso del titolo anticorpale del plasma trasfuso (F. Menichetti)

LE NUOVE CURE

per le malattie croniche infiammatorie intestinali

Circa l'impatto dei **farmaci biosimilari nelle malattie infiammatorie croniche intestinali** (colite ulcerosa e malattia Crohn), negli ultimi 20 anni la terapia con farmaci biotecnologici è diventata la pietra miliare del loro trattamento, con elevata efficacia clinica ma a costi elevati.

GLI SVILUPPI IN NEUROLOGIA

Lo scenario in **neurologia, in particolare per le patologie neurodegenerative** come l'Alzheimer, sarà modificato grazie a **nuovi farmaci** che potrebbero essere disponibili già nei prossimi anni, ma l'Italia non è ancora pronta ad accogliere questa grande rivoluzione per un inadeguato numero di neurologi, geriatri, neuropsicologi e di Pet, e poi non tutti i centri possono fare l'esame del liquor cerebrospinale.

L'INNOVAZIONE dei vaccini anti-Covid

I vaccini contro il Covid-19 aprono una porta verso il futuro poiché sono dotati di un potere immunogeno straordinario e rappresentano una innovazione vincente che fa onore alla ricerca scientifica e va sostenuta politicamente (P. Viale).

Secondo Fnomceo, la Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri liberare i vaccini antiCovid dai brevetti per la durata dell'emergenza, attraverso la licenza obbligatoria, garantirebbe uno sfruttamento diffuso e universale e rappresenterebbe una precisa strategia preventiva (G. Giustetto).

LE INFEZIONI DA OPPORTUNISMO MICROBICO questioni aperte

Il Covid ha portato ad un incremento significativo del **rischio di infezioni da opportunismo microbico** all'interno delle aree di terapia intensiva dedicate (causa sovraffollamento, necessità di impiegare infermieri senza un adeguato training, necessità di misure comportamentali finalizzate a proteggere gli operatori sanitari hanno ridotto l'attenzione sulla protezione dei pazienti, il ricorso a pressioni negative, normalmente non utilizzate in tale setting, l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, una minore attenzione ai principi dell'antimicrobial stewardship), riproponendo con forza la **grande necessità di farmaci innovativi**.

Rispetto a questi ultimi, il mondo scientifico e gli Enti regolatori si trovano di fronte ad un dilemma di difficile soluzione: una necessità sempre più stringente e una relativa carenza di evidenze, correlata alla estrema difficoltà a condurre trials clinici su casistiche di grandi dimensioni in grado di arruolare pazienti in condizioni di estrema criticità e complessità (P. Viale).

CONCLUSIONI

Il sistema sanitario nazionale si trova di fronte all'inizio di una rivoluzione che ricade sia sulle aziende sia sui singoli professionisti e sulla loro capacità di accettare questo tipo di nuova organizzazione, che è inevitabile, in cui ci dovrà essere un regista e una serie di professionisti coinvolti (D. Croce). Perché quando l'innovazione si trasferisce nel mondo reale le questioni riguardano la disponibilità, l'accessibilità, l'uso appropriato, l'applicabilità ai singoli casi (strette condizioni di eleggibilità, mutazioni specifiche), vantaggio clinico per il paziente e la società (P. Facchin) Il Disruptive innovations nel prossimo futuro chiede un **cambio culturale** di approccio da parte di tutti gli attori del sistema salute.

PERTANTO IL PANEL DI ESPERTI CONCORDA SU QUESTE PREMESSE:

- Innovazione dirompente si coniuga attraverso processi differenti ma con una matrice comune: **pensare e progettare out of the box qualunque sia il settore di appartenenza**. Che sia farmaco, o dispositivo medico, o alta tecnologia o organizzazione, è dirompente ciò che muta completamente o trasforma la realtà attuale. La pandemia lascia macerie ma anche insegnamenti e capacità sino a prima impensabili come la creazione di decine di vaccini in circa 12 mesi. La rincorsa della scienza ha aperto nuovi scenari impensabili con nuove terapie e nuove possibilità diagnostiche;
- Oggi l'innovazione porta tante promesse, ma anche diversi rischi come illusioni e una spesa inefficiente di risorse, per questo è necessario fare **training ai pazienti** e fare strutturare ad hoc i corsi universitari, sia per le professioni sanitarie sia in medicina, per far capire agli studenti perché c'è il bisogno di usare alcune tecnologie e come utilizzarle per arrivare all'obiettivo comune di diventare preventivi e predittivi (A. Monterosso);
- Grande **necessità di tecnologie per raccogliere dati** che possano affiancare l'evidence based medicine perché solo questo può mantenere le competenze e farle diventare competenze integrate nei team. Oggi è necessario focalizzarsi sulle competenze e sulla appropriatezza dei Centri che possono offrire determinate terapie e revisionare le infrastrutture che consentono di scambiare i dati in terapia intensiva. Inoltre ci deve essere un network tra professionisti e colloquio più aperto e franco con le istituzioni (F. Petrini);
- L'Italia ha bisogno a livello infrastrutturale di dotarsi di tecnologie per poter sfruttare queste opportunità, ma non esiste ancora un sistema standard di comunicazione dei dati, mentre negli altri stati è una prerogativa (A. Monterosso);
- La Disruptive innovations in sanità richiede: **valutazioni corrette** e di **seguire approcci economici rigorosi** che consentano di effettuare una vera e propria valorizzazione dell'innovazione in senso lato; di **valutare una innovazione che è in grado di creare nuovi mercati** per introdurre il concetto di concorrenza; richiede nuovi **ruoli professionali** e **nuove competenze**, fondamentali per consentire anche il raggiungimento degli obiettivi in termini di outcome in maniera migliore (F. S. Mennini);

- In **Oncologia** è fondamentale nell'organizzazione tenere insieme alcuni valori come qualità della cura, diritto all'innovazione, appropriatezza delle cure e sostenibilità: ciascuno di questi termini possono convivere e essere l'uno il supporto dell'altro in una organizzazione.
Il modello a rete dell'organizzazione può avere un valore aggiunto perché si muove in una logica di squadra, ragiona attraverso percorsi condivisi di accesso all'innovazione. E' necessario un superamento della competitività a livello regionale e ripensare ai finanziamenti per l'oncologia (G. Amunni);
- Le grandi sfide nel campo della **terapia genica avanzata** sono come implementare collaborazioni fruttuose tra istituzioni accademiche e industrie anche in Italia, come presentare nella maniera più corretta il rapporto benefici-rischi collegati a queste terapie e come meglio definire il loro posizionamento nella strategia più globale di trattamento di un paziente e il costo di queste terapie e della loro sostenibilità (F. Locatelli);
- Nei prossimi anni il trattamento di molte patologie ematologiche verrà modificato sostanzialmente dai trattamenti innovativi. Sicuramente il futuro sarà rappresentato da nuovi farmaci, da nuove indicazioni, da linee di trattamento più precoci e saranno sempre di più i pazienti che avranno bisogno di questo tipo di trattamento (M.C. Tisi);
- L'utilizzo dei **farmaci biosimilari nell'ambito delle malattie infiammatorie** rappresenta una grossa opportunità per la sostenibilità del Sistema sanitario; continuità terapeutica e switch; le dinamiche di acquisto e libertà prescrittiva tra originator e biosimilari; appropriatezza prescrittiva e monitoraggio dei consumi: sono auspicabili studi randomizzati e registri internazionali per raccogliere dati su sicurezza ed efficacia (F. Castiglione);
- I **prodotti di terapia genica avanzata** rappresentano l'avanguardia della medicina personalizzata e di precisione, e nei prossimi anni questi approcci terapeutici cambieranno la storia naturale di molte malattie ematologiche sia ereditarie sia acquisite (F. Locatelli);
- **Terapie geniche per la cura delle malattie rare**: ci sono diverse questioni aperte: drug delivery (formulazione, trasporto, farmacocinetica, dosaggio, via di somministrazione, per sicurezza ed efficacia), durata dell'espressione transgenica, immunogenicità, efficacia a lungo termine, limiti e pericoli vettori virali, i santuari;
- La **medicina molecolare** è diventata la **medicina per tutte le patologie**, per questo esige razionalizzazione e condivisione delle risorse (A. Sapino);
- Gli investimenti in sanità previsti dal piano del Recovery Found, possono aiutare a sostenere il progetto di **mettere in rete i Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze** (CDCD) affinché siano in grado di affrontare la grande sfida delle nuove terapie (C. Ferrarese).

CALL TO ACTION

del panel di esperti:

1. Servono **metodologie nuove** per valutare queste innovazioni dirompenti e **nuovi meccanismi di acquisto, strumenti per remunerare adeguatamente queste tecnologie** e un **modello organizzativo che le accolga** nonché una **prospettiva di analisi dal punto di vista dell'apprezzamento del valore nel tempo** che non può essere quella attuale (di breve periodo) al fine di cogliere appieno l'impatto nel medio e lungo termine di una tecnologia dirompente.
2. Il **paziente deve essere informato e aggiornato** per vivere meglio e pesare di meno sul sistema sanitario: è necessario sviluppare quindi **nuovi percorsi formativi** che siano continuativi. Inoltre il Pdta deve rispondere alle esigenze del paziente e non del sistema sanitario (S. Nervo)
3. Nella medicina molecolare è necessario un **percorso programmatico adeguato** che garantisca la qualità di questo tipo di diagnosi e cura e l'applicabilità e la sostenibilità utilizzando tutte quelle che sono già le esperienze maturate fino ad ora. Anche la rete è fondamentale per permettere che i farmaci nuovi possono essere utilizzati (A. Sapino).
4. Aprire una **nuova stagione di confronto tra clinici ed Enti regolatori** per identificare nuovi strumenti di valutazione dell'innovazione in terapia antimicrobica e di aumentare il livello di responsabilizzazione dei prescrittori (P. Viale).
5. Trasferire il valore dirompente dell'innovatività di iniziative in campo medico a **livello territoriale** appena si può (G. Giustetto).

SONO INTERVENUTI NEL CORSO DELL'EVENTO:
(I nomi sono riportati in ordine alfabetico)

Gianni Amunni, Direttore Generale ISPRO Regione Toscana

Paolo Ascierto, Direttore reparto di oncologia, melanoma, immunoterapia oncologica e terapie innovative IRCCS

Fabiana Castiglione, Professore di Gastroenterologia Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia Università Federico II Napoli

Davide Croce, Direttore Centro Economia e Management in Sanità e nel Sociale LIUC Business School, Castellanza (VA)

Massimo Di Maio, Segretario Nazionale AIOM

Paola Facchin, Coordinamento Malattie Rare Regione del Veneto

Carlo Ferrarese, Direttore Centro di Neuroscienze di Milano, Università di Milano Bicocca e Direttore Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo di Monza

Guido Giustetto, Presidente OMCEO Torino

Franco Locatelli, Direttore Dipartimento Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Presidente Consiglio Superiore di Sanità

Aldo Maggioni, Direttore Centro Studi ANMCO

Sebastiano Marra, Direttore Dipartimento Cardiologia Villa Pia Hospital, Torino

Francesco Menichetti, Direttore UO Malattie infettive AOU Pisana

Francesco S. Mennini, Presidente SIHTA

Alessandro Monterosso, Referente FNOPI

Stefano Nervo, Presidente Diabete Italia

Flavia Petrini, Presidente SIAARTI

Anna Sapino, Direttore Scientifico IRCCS Candiolo (TO)

Maria Chiara Tisi, Coordinatore CAR Team ULSS 8 Berica

Giuseppe Turchetti, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Stefano Vella, Adjunct Professor Global Health, Catholic University of Rome

Pierluigi Viale, Direttore unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità**

Con il contributo incondizionato di:



Con il patrocinio di:

