



Vazamento de informações de diagnóstico complementar em Oncologia

As empresas biofarmacêuticas continuam adotando abordagens de medicina personalizadas que utilizam biomarcadores específicos de pacientes para estratificá-los. Os testes complementares de diagnóstico (CDx) são indispensáveis para a medicina personalizada, que se baseia em testes precisos, confiáveis e clinicamente significativos para identificar os medicamentos apropriados para cada paciente.

A comercialização desses testes gera desafios para empresas biofarmacêuticas, que se esforçam para fornecer acesso a medicamentos. Biofarmacêuticas normalmente fazem parcerias com empresas globais de diagnóstico *in vitro* (IVD) para concluir as etapas que levam a um teste CDx bem-sucedido: desenvolvimento, aprovação regulatória (frequentemente solicitada durante o teste principal do medicamento), comercialização e ampla distribuição em laboratórios. Laboratórios locais ou centrais geralmente processam amostras coletadas, realizam os testes (do parceiro IVD) e relatam os resultados dos exames aos médicos. Os laboratórios também podem criar seus próprios “homebrews” ou testes desenvolvidos em laboratório (LDTs) para reduzir os custos de insumos.

Existem pontos de vazamento, apesar da comercialização bem-sucedida

A maioria das empresas biofarmacêuticas que lança produtos com diagnósticos complementares inevitavelmente enfrenta vazamentos de informações relacionadas ao CDx ou a falha de pacientes positivos para biomarcadores elegíveis em receber terapia direcionada apropriada. O

vazamento de informações ocorre durante todo o fluxo de trabalho do teste desde a coleta de uma amostra/biópsia até o recebimento de um relatório de teste acionável (ver a Figura 1). Embora as questões de acesso à amostra sejam bem conhecidas (especialmente em ambientes com restrições de amostra, como NSCLC) neste Executive Insights, a L.E.K. Consulting se concentra em questões durante o pedido de testes, desempenho de testes e relatórios de resultados que podem levar ao vazamento.

Problemas de pedido de teste

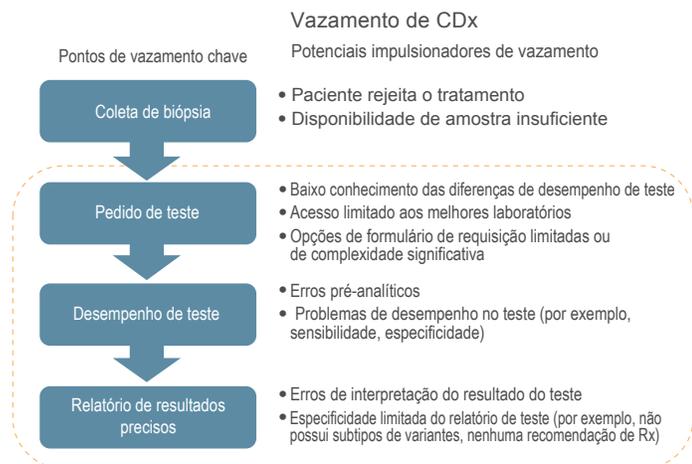
A maioria dos médicos — especialmente fora da oncologia — tem uma compreensão limitada da natureza técnica da medicina laboratorial. Eles geralmente confiam em seus laboratórios locais/nacionais para oferecer os testes e os algoritmos apropriados, selecionar as melhores tecnologias e relatar resultados com precisão. Embora tenham em mente os melhores interesses dos pacientes, talvez não seja viável para os laboratórios oferecer o teste ou o algoritmo de teste ideal.

Um paciente sem conseguir receber o teste apropriado ou o algoritmo de teste mais abrangente para um determinado biomarcador é uma fonte importante de vazamento de informações de paciente. Descobrimos que dois fatores inversos direcionam o vazamento relacionado ao pedido: (1) a variedade de opções, o que dificulta aos médicos escolher a opção mais apropriada para uma determinada situação de paciente; e (2) a disponibilidade de poucas opções, que podem não incluir a ideal. Um dos principais laboratórios de referência é exemplo de vasta gama de opções — neste caso, vários testes e algoritmos para o HER2, usados como diagnósticos associados ao Herceptin (veja a Figura 2).

Vazamento de diagnóstico complementar em Oncologia foi escrito por **Alex Vadas** e **Brian Baranick**, Diretores administrativos na Prática Biofarmacêutica e de Ciências da Vida da L.E.K Consulting. Alex e Brian residem em Los Angeles.

Para mais informações, entre em contato com industrials@lek.com.

Figura 1



Fonte: Análise da L.E.K.

Esse vasto leque de opções de teste é ideal apenas se o médico que faz o pedido tiver conhecimento aprofundado de medicina laboratorial e, como dito anteriormente, a maioria não o tem. Pedidos de teste inadequados podem levar a testes ou algoritmos insuficientes de HER2 e subsequentes falsos negativos, impedindo assim que pacientes elegíveis recebam terapia benéfica.

Problemas de desempenho de teste

Assumindo que o teste e o algoritmo ideais foram selecionados, o vazamento ainda pode ocorrer devido à variação no desempenho do teste analítico. O desempenho do teste analítico geralmente varia de acordo com a modalidade do teste (por exemplo, PCR, IHC, FISH) e por fornecedor, além de uma ampla gama de fatores técnicos (por exemplo, cobertura de variantes, especificidade da sonda, sensibilidade do anticorpo) poder influenciar nesse desempenho. Estudos revisados por especialistas sugerem que questões relacionadas à sensibilidade podem levar a taxas de falso-negativos

Figura 2
Testes e diagnósticos para o HER2

Modalidade	Nome de teste	Descrição
IHC	HER2 (HercepTest®), IHC	Dako (Agilent) HercepTest para HER2
	InScape® HER2, Quantitativo, IHC	IHC para HER2
	InScape® ER / PR / HER2, Quantitativo, IHC	IHC para ER, PR e HER2
ELISA	HER2, ELISA	ELISA para quantificação de HER2
Múltiplo	ER / PR / DNA / HER2 com reflexo para HER2, FISH	Citometria de fluxo para ciclo celular de DNA, IHC para ER e PR, e reflexos para FISH se o resultado do IHC for 2+
	ER / PR / HER2 com Reflexo para HER2, FISH	IHC para ER, PR, HER2 e reflexos para FISH se o resultado do IHC for 2+
	FISH, HER2 / neu com reflexo para IHC	Usa FISH para HER2 e reflexos para IHC se FISH for equivoco

Fonte: Quest Diagnostics

de 4-10% para testes de diagnóstico molecular aprovados, mas a pesquisa L.E.K. observou situações em que uma confluência de fatores pode torná-los tão altos quanto 25%.

Testes de patologia (por exemplo, IHC, FISH) também podem enfrentar desafios adicionais de interpretação, uma vez que os resultados são frequentemente subjetivos. A interpretação geralmente requer um patologista altamente qualificado e treinado, mas a natureza subjetiva dos testes de patologia pode levar a uma variação significativa entre patologistas e laboratórios. Em um esforço para reduzir a variação de interpretação, a maior parte dos fabricantes de IVD frequentemente desenvolve “manuais de interpretação de teste”, que fornecem uma forma de padronização de interpretação de teste (consulte a Figura 3).

Alguns estudos tentaram quantificar o verdadeiro impacto da interpretação subjetiva, relatando taxas de falso-positivo de até 26% para amostras testadas localmente, re-testadas por laboratórios centrais, onde os patologistas podem estar mais familiarizados com os testes. Um estudo recente descobriu que 4% dos pacientes HER2 negativos testados localmente foram realmente positivos após o teste de laboratório central, sugerindo que aproximadamente 7.000 pacientes nos EUA não estavam recebendo a terapia HER2 apropriada.¹

Problemas de relatório de resultados

Os formulários de relatório de teste podem contribuir para o vazamento de informações e, de forma descuidada, levar o médico a não entender o verdadeiro status do biomarcador ou tomar decisões de escolha de terapia inadequadas. O relato pode ser heterogêneo, com alguns relatórios incluindo um simples “biomarcador negativo/positivo” (por exemplo, mutação de EGFR positiva ou mutação de EGFR negativa) ou pode fornecer diferenças específicas de mutação (por exemplo, EGFR positivo com deleções do exon 19) dentro de um dado biomarcador.

Como estudo de caso, investigamos o EGFR em adenocarcinomas pulmonares. Neste contexto específico, um simples relatório negativo/positivo do EGFR é insuficiente para tomar decisões informadas sobre a escolha da terapia. Estudos demonstraram que a suscetibilidade aos inibidores da tirosina quinase (TKIs) gefitinibe e erlotinibe podem variar muito, dependendo do padrão de mutação do EGFR específico (ver Figura 4).

Suscetibilidade ao TKI

No caso do EGFR, é importante que os laboratórios usem uma modalidade de teste capaz de interrogar as várias mutações. É igualmente importante que o relatório associado forneça, no mínimo, o status de mutação para cada mutação específica de EGFR. Idealmente, o relatório deve armar o médico com as informações necessárias para tomar decisões informadas sobre a seleção da terapia.

Não encontramos estudos específicos que quantifiquem o impacto de relatórios laboratoriais de alta qualidade sobre o vazamento de pacientes, mas nossa experiência sugere que uma porcentagem significativa de pacientes pode ser perdida devido à variação no relato do laboratório.

Vai ficar melhor e pior daqui para frente

A indústria está trabalhando para melhorar a situação das seguintes maneiras:

- Aumentar a educação genética nas escolas médicas e através do CME
- Adotar tecnologias com sensibilidade muito alta (por exemplo, NGS, PCR digital), o que pode melhorar a sensibilidade
- Usar tecnologias que têm ampla cobertura de variantes (por exemplo, NGS)
- Adotar soluções de patologia digital que ajudem a padronizar a interpretação
- Aumentar a supervisão e orientação regulatória

Figura 3

Dako HercepTest interpretação manual do câncer de mama

Pontuação para relatar	Avaliação de superexpressão de proteína Her2	Padrão de coloração
0	Negativo	Nenhuma coloração é observada ou a coloração da membrana é observada em <10% das células tumorais.
1+	Negativo	Uma coloração de membrana fraca/quase imperceptível é detectada em >10% das células tumorais. As células exibem coloração incompleta da membrana.
2+	Fracamente positivo	Uma coloração de membrana completa de fraca a moderada é observada em >10% das células tumorais
3+	Positivo	Uma forte coloração completa da membrana é observada em >10% das células tumorais

Fonte: Dako HercepTest

Figura 4

Suscetibilidade ao TKI

Sensíveis/Respondentes	Possível resposta/Dados limitados	Sem Resposta/Resistência
Deleções do Exon 19	Mutações pontuais do Exon 18	Inserção do Exon 20
Exon 21 L858R Mutação pontual	Exon 21 L861Q	Exon 20, S768I mutação única
	Mutações duplas exon 19 ou 21 mutações com exon 20, S768I	Exon 20 T790M

Fonte: Dako HercepTest

Apesar desses esforços, esperamos que aumentos contínuos no número de biomarcadores, número de ofertas de teste, número de algoritmos de teste e complexidade geral do teste levem a mais vazamentos de paciente durante o pedido de teste, desempenho do teste e relatório de resultados.

Soluções Potenciais

As empresas biofarmacêuticas precisam estar cientes de que o lançamento de um medicamento com um teste de CDx que tenha aprovação regulatória não garante o acesso. Mesmo com uma estratégia de comercialização bem-sucedida, um teste de CDx não é necessariamente imune a vazamentos de pacientes devido a pedidos de testes, desempenho de testes e relatórios de resultados, o que pode levar a receitas de medicamentos menores do que o esperado e benefícios clínicos reduzidos para os pacientes. Estratégias potenciais para minimizar o vazamento de paciente e maximizar o acesso a medicamentos com CDx podem incluir:

- Caracterizar e quantificar os pontos de vazamento e como eles variam de acordo com a situação (configuração de cuidados, região, específica do paciente)
- Identificar forças contribuintes para o vazamento e desenvolvimento de planos para lidar com essas forças por parte dos envolvidos (por exemplo, patologista, médico, pagador, provedor, paciente)
- Desenvolver estratégias comerciais para abordar pontos de vazamento e fatores contribuintes
- Desenvolver estratégias de ciclo de vida CDx
- Delinear novas estratégias de parceria que podem ajudar a reduzir o vazamento de pacientes

¹Kaufman et al., Cancer 2014; 120:2657-64

Sobre os autores



Alexander Vadas, Ph.D., é Diretor Administrativo e Sócio da prática Biofarmacêutica e de Ciências da Vida da L.E.K. Consulting. Ele se juntou à L.E.K. em 2000 e se concentra em diagnósticos, ferramentas de pesquisa e medicina personalizada. Dentro dessas áreas, o Dr. Vadas trabalhou com uma gama de clientes estabelecidos e emergentes nas áreas de estratégia corporativa, estratégia de produto e suporte a transações.



Brian Baranick é diretor administrativo e sócio no Escritório de Los Angeles da L.E.K. Consulting.

Ele se juntou à prática de Biofarmacêutica e Biociências da L.E.K. em 2007 e tem ajudado clientes em vários setores, incluindo biofarmacêuticos, ferramentas de ciências da vida, diagnósticos e medicina personalizada. Brian também tem experiência em uma ampla gama de áreas terapêuticas e segmentos de tecnologia.

Sobre a L.E.K. Consulting

L.E.K. Consulting é empresa global de consultoria de gestão que utiliza profundo conhecimento do setor e análise rigorosa para ajudar os líderes de negócios a obter resultados práticos com impacto real. Somos intransigentes em nossa abordagem para ajudar clientes a tomar melhores decisões de maneira consistente, proporcionar um melhor desempenho dos negócios e gerar maiores retornos aos acionistas. A empresa assessora e apoia empresas globais que são líderes em suas indústrias — incluindo as maiores organizações dos setores público e privado, empresas de private equity e empresas empreendedoras emergentes. Fundada há mais de 30 anos, a L.E.K. emprega mais de 1.200 profissionais em 21 escritórios nas Américas, Ásia-Pacífico e Europa. Para mais informações, acesse www.lek.com.