

Libro bianco

DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA
IN ONCOLOGIA



Associazioni **P**azienti, insieme per il diritto
alla **M**edicina **P**ersonalizzata in oncologia

Indice

Introduzione Per una medicina personalizzata equa e accessibile	4
Contributi Istituzionali	6
Capitolo 1 Medicina personalizzata: un nuovo modello di cura	12
Capitolo 2 Oltre l'oncologia, la personalizzazione della cura	15
Capitolo 3 Il ruolo della tecnologia, fra efficienza e tutela dei diritti	21
Capitolo 4 La medicina personalizzata come risorsa per creare valore	25
Capitolo 5 Protagonista, informato, ascoltato: il ruolo del paziente nella medicina personalizzata	29
Storie dei pazienti	35
Postfazione Alle radici del significato della medicina	38
Raccomandazioni per l'implementazione della medicina personalizzata in oncologia	40
Contributors	42
Ringraziamenti	44
Chi siamo	45
Glossario	46

Introduzione

Per una medicina personalizzata equa e accessibile




Sono circa 3,6 milioni i pazienti oncologici in Italia. Storie diverse, ma con un percorso comune. Tutti questi uomini e donne, infatti, vogliono sentirsi presi in carico in maniera globale, hanno bisogno di accedere alle tecnologie più avanzate e alle cure più efficaci in maniera tempestiva, chiedono il supporto psicologico e sociale di cui hanno diritto. Per dare voce a queste persone, e per promuovere in Italia la medicina personalizzata in oncologia, abbiamo dato vita ad APMP - Associazioni Pazienti, insieme per il diritto alla Medicina Personalizzata in oncologia, che riunisce 11 associazioni impegnate nel sostegno ai malati e ai loro caregiver.

Questo *Libro bianco della medicina personalizzata in oncologia* è parte del progetto "Ogni storia è unica". Il nostro obiettivo è mostrare a tutti gli stakeholders, dai rappresentanti delle Istituzioni ai decisori, le opportunità offerte all'intero Sistema Salute da questo nuovo approccio alla cura, i vantaggi di cure più efficaci e meno tossiche, il valore di terapie a misura di paziente. Per scegliere consapevolmente è necessario conoscere: con questo *Libro* vogliamo dunque generare informazione su un tema cruciale non solo per la salute delle persone ma anche per la sostenibilità del Sistema Sanitario.

Siamo convinti che il nuovo approccio che chiamiamo "medicina di precisione" debba avere il paziente come fulcro. Pensiamo che debba prendere in considerazione la sua storia, le condizioni in cui vive, le sue aspettative e i suoi bisogni. Ma sappiamo bene che queste condizioni si possono realizzare se, e solo se, le innovazioni della ricerca scientifica vengono accompagnate da un cambiamento culturale profondo, che coinvolga tutti gli attori del Sistema della Sanità italiana, e che porti alla presa in carico globale della persona.

Siamo convinti che la nuova medicina si debba basare sulla persona, che debba prendere in considerazione la sua storia, le condizioni in cui vive, le sue aspettative e i suoi bisogni. Condizioni che si possono realizzare se e solo se alle tecnologie e alle innovazioni messe a disposizione dalla ricerca scientifica si affianca un cambiamento culturale profondo che coinvolga tutti gli attori del Sistema della Sanità italiana e che porti alla presa in carico globale della persona. In questo senso, la gestione delle nuove terapie non può prescindere da una nuova gestione della relazione fra curante e curato, fra équipe e malato.



Il *Libro* si avvale del contributo dei maggiori esperti nel campo dell'oncologia, della genetica umana, dell'anatomopatologia, della sanità pubblica, della psichiatria e della psicologia. Non solo: a delineare questo quadro hanno concorso anche i rappresentanti delle Istituzioni, che volentieri hanno esposto il loro punto di vista e risposto alle nostre domande.

Nel primo capitolo viene presentato il nuovo modello organizzativo necessario a governare in efficienza la medicina personalizzata, modello che convive con quello attuale ma che chiede il ripensamento di alcuni processi decisionali. Nel secondo si entra nel cuore della scienza medica e delle opportunità che la profilazione genomica offre in termini di diagnosi e cura; anche in questo caso si tratta di far coesistere gli schemi terapeutici tradizionali con quelli più innovativi, là dove è possibile implementarli. Il terzo capitolo è dedicato alla necessità di sviluppare strutture tecnologiche in grado di gestire la crescente mole di dati generati dalla medicina personalizzata, e che sono il cuore della sua spinta innovativa. Il quarto affronta il tema della sostenibilità e dell'analisi del valore: l'introduzione di nuove tecnologie deve essere vantaggiosa non soltanto per i pazienti ma per l'intero Sistema Sanita-

rio. Nel quinto si dà spazio alle nuove relazioni che impone la medicina personalizzata: quella con il medico e/o l'équipe di cura, quella del paziente con se stesso e quella dei pazienti con la società. In tutti i casi il percorso "a misura" di malato prevede una maggiore informazione, condivisione, confronto attraverso diversi strumenti offerti al paziente, primo fra tutti il counseling psicologico.

Gli esperti sono concordi nel sottolineare l'efficacia della medicina personalizzata e la sua sostenibilità dal punto di vista scientifico, economico, psicologico. Forti di queste evidenze scientifiche, vogliamo ribadire che ricevere una cura il più "a misura" possibile è un diritto di tutti i pazienti. Un obiettivo che vogliamo raggiungere con tutti coloro che agiscono nel Sistema Salute: la strada da fare è lunga ma – forse anche grazie al *Libro bianco della medicina personalizzata in oncologia* – ci auguriamo che si proceda spediti verso un cambio culturale. Serve insomma un'implementazione di nuovi modelli e pratiche per consentire ai pazienti di essere curati più efficacemente, e al Sistema Sanitario di garantire a tutti la migliore assistenza possibile.

Contributi Istituzionali

Medicina di genere, il primo passo verso le cure personalizzate

Paola Boldrini

Vicepresidente della Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica

Nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, un ruolo di rilievo è assunto dal concetto di One Health, ovvero un approccio che ponga la persona al centro del percorso terapeutico. Questo deve essere stabilito da una équipe medica multidisciplinare, anche a partire dal contesto socio-culturale nel quale si muove il paziente. Un nuovo paradigma, dunque, che prevede non tanto la cura della malattia o dell'organo colpito, come è stato in passato, ma la presa in carico della persona in quanto tale. Questo nuovo sguardo olistico rappresenta dunque una grandissima innovazione che oggi riguarda in modo particolare l'oncologia, ma che in generale deve essere applicata ai diversi ambiti patologici.

È quella che chiamiamo medicina personalizzata, ovvero l'idea che ciascun paziente abbia caratteristiche uniche da valorizzare e da considerare sin dal momento della diagnosi, per tutto il percorso terapeutico fino alla guarigione. Ma la medicina personalizzata può riguardare anche la prevenzione: mantenere i cittadini in salute grazie a campagne di informazione focalizzate sugli stili di vita significa saper parlare alle persone fragili dopo aver individuato le categorie a rischio, riconoscendo dunque una specificità individuale che è parte integrante della personalizzazione della medicina.

In quest'ottica, le istituzioni hanno un ruolo molto importante anche per quanto riguarda la consapevolezza dei pazienti, quella che chiamiamo *awareness*. Una consapevolezza delle potenzia-

lità di questo nuovo approccio personalizzato, ma anche dei propri diritti e delle possibilità di accesso alle cure. Grazie a pianificazioni e provvedimenti del legislatore, il paziente diventa protagonista della cura grazie alla sua conoscenza, e alla condivisione dei percorsi terapeutici con l'équipe che lo ha preso in carico.

Tra gli ambiti all'interno nei quali si può delineare questo nuovo approccio della medicina non va inoltre trascurato quello relativo al genere, che è la prima forma di personalizzazione, dunque di distinzione delle specificità degli individui. Da tempo sappiamo infatti che le differenze tra uomini e donne, non soltanto biologiche ma anche sociali e culturali, incidono fortemente sull'incidenza delle diverse malattie, sulla loro evoluzione, così come sull'efficacia delle terapie o sui loro effetti collaterali. E troppo a lungo queste differenze di genere sono state trascurate. La medicina occidentale così come la conosciamo si è andata costruendo sul corpo maschile, lasciando spazio alle differenze tra uomini e donne solo in tema di apparato riproduttivo. In realtà da una ventina di anni sappiamo che l'organismo maschile e quello femminile sono diversi sotto moltissimi aspetti per quanto riguarda, per esempio, l'insorgenza di alcune patologie. Uno dei casi più eclatanti è quello dell'infarto del miocardio, malattia considerata prevalentemente maschile che invece si manifesta con grandissima frequenza anche nelle donne, soprattutto quando hanno perso la prote-

zione ormonale con l'arrivo della menopausa. Ebbene, sappiamo che le donne vengono curate più tardi e peggio degli uomini, anche perché manca la consapevolezza – anche nella classe medica – delle diversità nella sintomatologia: il classico dolore al braccio sinistro che preannuncia l'infarto, tipico dell'uomo, nella donna assume invece i contorni di un malessere simile ad una influenza o una indigestione. Imparare a riconoscere queste differenze è dunque il primo passo per un approccio personalizzato.

Anche in oncologia ci sono ormai evidenze relative alle differenze di genere: sappiamo per esempio che l'aderenza alle terapie è diversa nei due sessi, così come l'efficacia di alcuni approcci terapeutici o la frequenza di reazioni avverse. Ecco perché è necessario promuovere studi clinici con equa rappresentanza dei due sessi e l'analisi dei risultati in una prospettiva di genere, per una migliore qualità di vita ma anche per compiere un ulteriore passo verso la

personalizzazione della medicina.

Naturalmente non possiamo e non dobbiamo dimenticare le criticità che ancora gravano sull'intero percorso, e che la pandemia ha fatto emergere con maggior forza. Mi riferisco per esempio alle risposte diversificate rispetto a questo nuovo paradigma nelle diverse aree della penisola. Salvaguardando l'autonomia decisionale delle Regioni, dobbiamo però individuare strumenti di monitoraggio nell'applicazione delle norme nazionali. Per raggiungere questo obiettivo è importante la collaborazione delle associazioni dei pazienti, che rappresentano un riferimento importante sul territorio e che possono segnalare alle istituzioni quello che non funziona o che potrebbe essere migliorato. Solo in questo modo possiamo garantire l'equità di accesso ed evitare il noto fenomeno del turismo sanitario, con trasferimenti da una Regione all'altra in cerca di una cura che dovrebbe essere disponibile a tutti e in prossimità.

Accogliere il progresso scientifico: il ruolo decisivo della politica

Angela Iannaro

Componente della Commissione Politiche dell'Unione Europea e della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati, Professoressa associata di Farmacologia, Università Federico II di Napoli

La ricerca scientifica sfida la malattia, ma non solo: sfida lo status culturale, l'approccio metodologico ed etico con cui la comunità si pone di fronte ai temi della salute. La medicina personalizzata, più in particolare, segna una rivoluzione dello scenario terapeutico oncologico, un cambio di paradigma non solo scientifico, andando verso un modello mutazionale, ma anche organizzativo – gestionale dell'intero sistema.

In questo scenario, illuminante ed emozionante, la politica non può e non deve unicamente assistere alle innovazioni della scienza, ma riconoscerle, accompagnarle, favorirle; non deve rincorrere, ma anticipare le risposte ai nuovi fabbisogni tracciati dalla scienza, neutralizzando i fattori di rischio connessi alle complessità gestionali ed organizzative che accompagnano tutte le innovazioni.

Il legislatore e gli amministratori della salute sono chiamati dalla scienza ad avviare un processo metodologico nuovo, i cui processi decisionali siano basati sull'ascolto delle voci della ricerca, delle società scientifiche e dei produttori, affinché le scelte siano adottate con visione consapevole e consentano quindi lo sviluppo di modelli gestionali ed organizzativi coerenti; è quindi necessario, a titolo esemplificativo, che vi sia l'accompagnamento tanto del politico quanto del paziente – categorie non specialistiche – alla comprensione dei farmaci, le cui informazioni non sono più determinate dalla sola tossicità ma anche dalla loro "attività diretta sui target".

Il paziente deve quindi essere accompagnato all'accoglimento dei nuovi paradigmi che la me-

dicina personalizzata definisce; un accompagnamento dedicato, che abbraccia sia gli aspetti logistico organizzativi della cura sia quelli, più intimi, relativi all'affidamento emotivo al nuovo approccio. Sarà quindi utile valutare, tra altre possibili azioni, proposte di aggiornamento alle linee guida del 2017 per l'*engagement* del paziente, che tengano conto dell'impatto personale derivato dai nuovi modelli di cura.

Sembra quindi quanto mai opportuno che vengano strutturati e sviluppati audit scientifico – organizzativi approfonditi e periodici, che possano meglio indirizzare il decisore politico e l'amministratore a scelte coerenti sia con lo stato dell'arte ed in divenire della ricerca sia con le "infrastrutture" necessariamente da porsi a garanzia del soddisfacimento dei bisogni del sistema di cura, che potrebbe attuarsi anche con l'Osservatorio di Monitoraggio delle Reti Oncologiche Regionali ed AIFA.

Il politico dovrà adoperarsi affinché l'erogazione delle cure innovative possa essere strutturata ed organizzata secondo alti standard di qualità minimi su tutti i territori in misura omogenea, contrastando l'insorgere spontaneo di centri che non rispondono ad una programmazione basata su rigorose analisi demografiche, epidemiologiche ed orografiche e - secondo un processo già avviato con le Rete Oncologica - la migliore comprensione possibile dei fattori di insorgenza ed incidenza delle patologie tumorali, attraverso una misurazione periodica innovativa e la piena condivisione dei dati; l'annullamento delle disomogeneità presenti sul territorio nella modulazione delle risposte ai bisogni di salute presenti sul territorio necessita un approccio nuovo, laddove

quello sino ad ora attivato non ha dimostrato il raggiungimento di successi ottimali.

La concentrazione di centri di eccellenza in poche aree del Paese genera peraltro anche una refrattarietà all'accesso alle cure dal lato del paziente, il cui diritto garantito deve rimanere quello di accedere alle cure innovative e non all'albo del turista sanitario.

Sono da definirsi quindi percorsi formativi ed informativi di nuova generazione, flessibili, che realizzino l'acquisizione di competenze anche trasversali, interdisciplinari e complesse, per l'allocatione delle risorse umane necessarie, diffuse sull'intero bacino territoriale nazionale, con effettiva capacità di azione e valutazione multidisciplinare del paziente.

Pur nel rispetto delle ripartizioni di competenza Stato – Regioni, è urgente quindi un approccio che dovrà consentire il miglioramento del coordinamento istituzionale ed inter-istituzionale, da fondarsi sulla base degli indicatori e dei dati resi disponibili in primis dalla Rete Oncologica, per l'attenta pianificazione e la puntuale osservazione dei centri deputati all'esecuzione dei test di profilazione genomica, con conseguente alimentazione dei dati afferenti alla Rete Oncologica di una piattaforma genomica nazionale. Sarà, in questo senso, sempre più necessaria la lettura inter-funzionale dei dati per permettere la con-

divisione continua ed il confronto misurato degli output, comprensivi di quelli derivanti dall'adozione di diversi modelli organizzativi nelle diverse Regioni. La digitalizzazione della sanità caratterizzerà, secondo le linee di indirizzo condivise, la capacità di dialogo dei diversi strumenti informativi ai fini della più corretta estrapolazione dei dati. Non da ultimo, tali infrastrutture potranno favorire i processi di misurazione delle innovazioni terapeutiche che, dall'essere calcolati come costi dovranno assurgere a valore della cura.

Ancora, sarà utile una riflessione che associ alla misurazione degli esiti dei percorsi assistenziali terapeutici la valutazione (e la validazione) del grado di aggiornamento scientifico. Tale aspetto si associa profondamente, nella architettura della salute che il legislatore è chiamato a disegnare, al sopra richiamato principio del valore della terapia, soprattutto considerando che al crescere del numero delle mutazioni individuate si amplia lo spettro della popolazione da gestire, con evidente crescita dei test e dell'eleggibilità ai trattamenti.

Le sfide della politica sono in sintesi quelle di comprendere appieno i nuovi orizzonti che la ricerca scientifica consegna alla comunità, e adempiere al proprio dovere di accorciare le distanze tra i pazienti e la linea di quegli stessi orizzonti. Senza indugi.

La salute dei cittadini, un valore per la società

Marialucia Lorefice

Presidente della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati

Quello della medicina personalizzata è un tema molto importante sul quale deve puntare la programmazione sanitaria dei prossimi anni. Personalizzare la strategia di cura è sinonimo di maggiore efficacia, perché consente di ottenere una diagnosi e un trattamento migliori rispetto al modello generico, tenendo conto di molteplici fattori, dal profilo biologico del paziente alla sua dimensione personale, sociale e culturale. Ma l'accesso non è ancora garantito per tutti e su tutto il territorio. In questo senso la politica può fare molto per accelerare questo processo, per superare le differenze territoriali e assicurare eguale accesso ai trattamenti a tutti i pazienti, a prescindere dalla zona in cui vivono, così da ridurre i problemi e i costi legati alla mobilità sanitaria.

L'Italia parte già con notevoli punti di forza, che è nostro compito valorizzare: abbiamo una ricerca biomedica di altissimo livello, strutture oncologiche di eccellenza, una grande disponibilità di farmaci oncologici e siamo in grado di fornire diagnosi molto accurate; inoltre, ad oggi, possiamo garantire l'accesso gratuito a terapie innovative, che ci permettono di curare molte malattie rare. Occorre dunque proseguire su questa strada, migliorando il coordinamento e la condivisione delle scoperte scientifiche a livello europeo.

Non possiamo però trascurare la componente economica. Dell'innovazione che è al cuore della medicina personalizzata, infatti, spesso si evidenziano soprattutto i costi. Ma la salute dei cittadini dovrebbe essere considerata come un valore. Per questo occorre rovesciare la prospettiva, partendo dal presupposto che un trattamento persona-

lizzato, seppur costoso, è maggiormente efficace sul paziente ed ha effetti indesiderati ridotti, quindi di fatto può giovare alla spesa sanitaria nazionale riducendo il ricorso a terapie non necessarie ed eliminando sprechi di risorse pubbliche.

In questo anno pandemico abbiamo finalmente capito che il Paese non può progredire facendo a meno degli investimenti nella sanità. Siamo usciti a fatica da un decennio di tagli sconsiderati al nostro Servizio Sanitario Nazionale, che hanno compromesso i servizi, gravato sugli operatori sanitari e penalizzato i cittadini. Nell'ultimo anno, però, abbiamo invertito la rotta e abbiamo investito dodici miliardi di euro in più nella sanità. Di questo sono molto orgogliosa e sono certa che un ulteriore aiuto arriverà dalle risorse europee del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza. Fondi che gioveranno all'innovazione e alla digitalizzazione del nostro SSN e allo sviluppo di terapie di nuova generazione.

Nelle prossime settimane il Ministero della Salute, sulla base delle indicazioni ricevute dal Parlamento, elaborerà in via definitiva i progetti da presentare a Bruxelles, tra questi rientreranno quelli dedicati alla ricerca biomedica, che andranno a vantaggio della medicina personalizzata e della medicina di genere. Nella bozza del PNRR esaminata dalle Commissioni Parlamentari, nella sezione dedicata all'Innovazione, alla Ricerca e alla Digitalizzazione dell'Assistenza Sanitaria, ad esempio, si fa riferimento ad un investimento di 100 milioni di euro nella ricerca al fine di sviluppare terapie mirate che diano risposte concrete ai bisogni di salute dei pazienti affetti da patolo-

gie rare. Gli investimenti nella ricerca, nella prevenzione delle malattie e sull'assistenza sanitaria personalizzata sono la chiave per strutturare la sanità dei prossimi anni.

Un altro fattore che non dobbiamo trascurare è quello della consapevolezza dei pazienti. La loro centralità nella programmazione delle scelte sanitarie e il loro coinvolgimento nel percorso assistenziale e di cura è un fatto imprescindibile, per il miglioramento della loro salute e della loro qualità di vita.

Il paziente deve essere informato e coinvolto e con lui le persone che gli sono accanto, come i familiari. A tale fine è necessario poter contare su figure socio-sanitarie adeguatamente formate. Un aiuto prezioso può derivare dal lavoro svolto dalle Associazioni di pazienti, che supportano lo Stato e le Regioni per far sì che nessun cittadino si senta lasciato solo. Credo che una persona, confrontandosi con una rete di pazienti affetti dalla propria patologia, possa andare incontro alle terapie con più coraggio e consapevolezza.

Capitolo 1

Medicina personalizzata: un nuovo modello di cura

L'attuazione della medicina personalizzata offre nuove possibilità ma pone altrettante sfide. Si impone un ripensamento della gestione dei casi clinici: al modello istologico si deve affiancare quello mutazionale. Solo così sarà possibile assumere decisioni terapeutiche sulla base delle più recenti evidenze scientifiche e ottenere il massimo dei benefici per i pazienti

Nello Martini

Presidente di Fondazione Ricerca e Salute (ReS)

La medicina personalizzata e la medicina di precisione, pur con alcune differenze terminologiche e semantiche, rappresentano un avanzamento assai rilevante della cultura e della pratica della medicina, perché consentono trattamenti "personalizzati" e "precisi" sulla base delle caratteristiche fenotipiche e genetiche dei pazienti. Uno degli ambiti in cui risultano più consolidate le esperienze e gli studi della medicina personalizzata è rappresentato dalla oncologia e, in particolare, dalla oncologia mutazionale.

Tradizionalmente l'oncologia era basata sul modello istologico a partire cioè dalla localizzazione e dallo *staging* del tumore. Più recentemente si sta affermando un nuovo paradigma basato sul modello mutazionale, in base al quale il *driver* dei nuovi trattamenti si fonda sulla profilazione genomica e sulle mutazioni *druggable*, indipendentemente dalla sede del tumore. Ovviamente i due modelli coesistono e si integrano nella pratica clinica.

L'implementazione della medicina personalizzata, nell'ambito della oncologia mutazionale, richiede un nuovo modello organizzativo, in quanto l'innovatività non sta solo nel farmaco ma nella gestione dell'intero processo assistenziale. In particolare, il nuovo modello organizzativo richiede:

- l'istituzione di *Molecular Tumor Board* (MTB) quali strutture inter- e multi-disciplinari all'interno delle Reti Oncologiche Regionali e secondo i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) delle singole patologie, in modo da saper governare l'estrema complessità della oncologia mutazionale;
- l'individuazione dei Centri Specialistici Regionali per l'esecuzione dei test di profilazione genomica (*Next Generation Sequencing* - NGS) sulla base di specifici criteri di qualità e di accreditamento, al fine di evitare un'eccessiva frammentazione di Centri non qualificati;
- l'implementazione di una piattaforma genomica nazionale come repository di tutti i dati delle mutazioni e per raccogliere e integrare i risultati delle profilazioni genomiche con i dati clinici e di follow-up dei pazienti che consentono di generare studi e ricerche avanzate.

La medicina personalizzata rappresenta, quindi, una grande opportunità per il paziente, ma tra le associazioni dei cittadini e dei pazienti e tra le società scientifiche (che rappresentano la pratica clinica) deve essere trovato e condiviso un consenso sui criteri e sulle modalità di accesso dei pazienti alla profilazione genomica e all'esame dei MTB. Un ricorso incontrollato e inappropriato

alla profilazione genomica, infatti, può introdurre elementi di conflittualità e di contrasto tra i pazienti, i MTB e i clinici di riferimento.

Le condizioni per un buon governo dell'innovazione

Le condizioni che devono essere soddisfatte per una implementazione governata della medicina personalizzata, specie in ambito oncologico, prevedono:

- un riconoscimento legislativo primario della medicina personalizzata e della profilazione genomica per assicurare la necessaria base istituzionale;
- l'inserimento dei test di profilazione genomica nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) per il tramite della commissione di aggiornamento dei LEA;
- la rimborsabilità dei farmaci da profilazione genomica da parte di AIFA;
- l'istituzione dei MTB e dei Centri NGS da parte delle singole Regioni, sulla base di un documento di intesa nell'ambito della Conferenza Stato - Regioni.

Tutti questi passaggi sono necessari e tra loro interdipendenti, richiedendo pertanto una governance di sistema che sia in grado di gestire tutte le variabili dell'intero processo. A tutt'oggi la situazione appare frammentata e richiede un forte coordinamento da parte delle istituzioni nazionali e regionali: Parlamento, Ministero della Salute, Conferenza Stato - Regioni, AIFA e AGENAS.

Per quanto attiene ai test NGS, la situazione risulta ancora più frammentata, per cui diventa urgente un intervento di coordinamento forte da parte del Ministero della Salute e della Conferenza Stato - Regioni. Per quanto attiene il rimborso dei test di profilazione genomica, sebbene alcune Regioni (Lombardia ed Emilia Romagna) abbiano previsto un rimborso parziale di alcuni test, la soluzione risiede nell'inserimento dei test di profilazione genomica nell'ambito dei LEA, con l'applicazione delle relative tariffe regionali. Sulle indicazioni alla profilazione genomica c'è un consenso unanime da parte degli esperti e delle società scientifiche, tuttavia è prematuro definire indicazioni univoche e definitive alla stessa profilazione genomica. Quindi risulta più utile avviare nei MTB un percorso condiviso per indirizzare la profilazione alle seguenti condizioni cliniche:

- fallimento alle terapie standard disponibili;
- neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato;
- presenza di una buona aspettativa di vita (≥ 6 mesi; performance status ECOG ≤ 1);
- fase avanzata della malattia oncologica (tipicamente, una malattia metastatica) da considerare come condizione potenzialmente modificabile sulla base delle evoluzioni delle conoscenze;
- pazienti che, pur in presenza di alterazioni molecolari predittive, abbiano una malattia refrattaria a trattamenti di provata efficacia.

I Molecular Tumor Board (MTB)

I MTB sono team multi- e inter-disciplinari disegnati per gestire la complessità dell'oncologia mutazionale e delle terapie basate sulla profilazione genomica. L'implementazione dei MTB ha dimostrato di migliorare il decorso clinico e l'outcome di pazienti che sono sottoposti a *molecular profiling*. Quindi il MTB aiuta a prendere decisioni terapeutiche appropriate. Altri vantaggi del MTB sono l'aumento di *referral* per counseling genetico, l'identificazione di mutazioni germinali, una formazione continua per chi partecipa. Inoltre, il MTB aumenta la confidenza dei clinici nei vantaggi e limiti delle tecnologie di *sequencing*; dissemina informazioni su dati di laboratorio, sui software di analisi e sull'interpretazione e sull'utilizzo di dati genetici.

Le Regioni e le Province Autonome (PA) devono programmare l'istituzione di MTB, nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali, tenendo conto dei volumi di popolazione, dell'organizzazione sanitaria regionale e dei PDTA di patologia. Il principio fondamentale dell'istituzione dei MTB è quello di assicurare unitarietà di accesso in tutte le Regioni e PA, evitando la frammentazione dei MTB che devono essere limitati ad un numero essenziale e compatibile con le caratteristiche della Regione.

Non esiste un modello organizzativo ideale, né un modello organizzativo unico. Il modello organizzativo dei MTB deve essere flessibile in ragione delle diversità regionali, ma l'uniformità di trattamento per i pazienti può avere come strumento conoscitivo e decisionale una Piattaforma genomica nazionale di raccolta e analisi dati, che può consentire una razionalizzazione dell'offerta terapeutica. Attualmente sono presenti (o sono in fase di discussione) in Italia diversi modelli organizzativi con diversi livelli di riconoscimento istituzionale e attività:

- modello organizzativo regionale unico e 3 Hub per la profilazione genomica (es. Regione Veneto e Regione Toscana);
- modello organizzativo regionale unico (es. Regione Piemonte);
- modello organizzativo dei Centri di eccellenza (es. Regione Lazio);
- modelli organizzativi di singoli ospedali, IRCCS o Aziende (es. La Sapienza, Istituto Regina Elena, Istituto Nazionale Tumori, altri).

L'attività dei MTB potrà consentire non solo l'acquisizione di dati con finalità di ricerca, ma anche la possibilità di impiegare trattamenti con farmaci a target molecolare per pazienti in buone condizioni cliniche, ma privi di valide alternative terapeutiche.

Inoltre, sarà possibile, collegando l'attività dei MTB all'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche di AIFA, la rapida identificazione di Centri italiani che hanno sperimentazioni cliniche idonee per uno specifico paziente con malattia caratterizzata da un determinato profilo molecolare. Ciò determina una conseguente accelerazione del reclutamento dei pazienti, a cui consegue un vantaggio per i pazienti stessi, grazie a una più rapida inclusione e chiusura degli studi clinici, una maggiore competitività del nostro Paese nella ricerca, un rilevante risparmio di risorse per il SSN italiano e una maggiore equità di accesso. Infine, la possibilità di condividere informazioni

strutturate sul profilo mutazionale e clinico, consentirà ad AIFA di valutare con maggiore precisione e affidabilità il valore terapeutico aggiuntivo del trattamento derivante dalla profilazione genomica, nonché di definire le risorse da utilizzare e i processi di rimborsabilità.

Conclusioni

I punti chiave della medicina personalizzata, con specifico riferimento all'oncologia mutazionale, possono essere così riassunti:

- l'innovatività della medicina personalizzata e dell'oncologia mutazionale si basa sulla innovazione del modello organizzativo in grado di governare l'intero processo e non solo il farmaco o la profilazione genomica;
- i MTB non sono strutture indipendenti, ma fanno parte integrante delle reti oncologiche regionali;
- le attività dei MTB e i test di profilazione genomica non costituiscono funzioni a parte, ma rientrano all'interno di uno specifico percorso assistenziale (PDTA);
- l'accesso ai MTB e alla profilazione genomica non è diretto ma di 2° livello tramite i Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM);
- I MTB esprimono parere vincolante per l'esecuzione dei test di profilazione e per la prescrizione dei trattamenti basati sulla profilazione genomica.

Capitolo 2

Oltre l'oncologia, la personalizzazione della cura*

Disporre di informazioni specifiche per ogni singolo paziente oncologico permette una diagnosi e un trattamento più accurati. Grazie alla diagnostica molecolare è possibile definire per alcuni tumori (mammella, ovaio, colon-retto) un'indicazione di rischio eredo-familiare, così come, nel corso della malattia neoplastica, per diversi tumori è possibile ottenere informazioni preziose per poter scegliere la terapia più efficace. Una possibilità che per essere fornita a tutti i pazienti deve essere inserita in un modello organizzativo nuovo che ancora non ha trovato piena attuazione

L'approccio personalizzato in oncologia è senz'altro rivoluzionario: individualizzare il trattamento sulla base delle caratteristiche del paziente e della neoplasia da cui è affetto ha la potenzialità di offrire un beneficio clinico maggiore e un profilo di tossicità diverso rispetto ai trattamenti tradizionali. Il principio è di riuscire a riconoscere in ogni paziente le alterazioni molecolari che guidano (*driver mutations*) la crescita tumorale, e utilizzare farmaci mirati ove disponibili.

È quindi necessario conoscere il significato di queste alterazioni molecolari, e avere disponibili dei farmaci in grado di intervenire in maniera specifica. Le alterazioni molecolari possono essere di diverso tipo – per esempio mutazioni o riarrangiamenti – e rappresentare fattori di sensibilità o di resistenza ad uno specifico trattamento. È importante notare che molte volte, nella storia naturale di un tumore, questi fattori sono incostanti: a causa della "eterogeneità intra-tumorale", spaziale e temporale, le alterazioni molecolari possono modificarsi sotto la pressione selettiva della terapia causando una resistenza che deve essere identificata e contrastata con nuovi test molecolari e farmaci attivi. Oggi abbiamo a disposizione trattamenti orientati sui bersagli molecolari per tutte le principali patologie oncologiche: i tumori della mammella, del polmone – in particolare l'adenocarcinoma – del colon retto, dello stomaco e dell'ovaio, il melanoma e i tumori stromali gastrointestinali (GIST). Tuttavia, il continuo e progressivo sviluppo di tecnologie innovative, prima fra tutte il *Next Generation Sequencing* (NGS), che può permettere con un solo test una profilazione estesa del tumore, ha la grande potenzialità di modificare ulteriormente lo scenario terapeutico oncologico.

"Siamo solo all'inizio dell'era della medicina personalizzata: per renderla realtà è necessario puntare maggiormente sulla stratificazione dei pazienti e quindi sull'accessibilità ai test genetici."

- Nicola Normanno -

Una recente evoluzione del concetto di medicina personalizzata è rappresentata dall'approvazione "agnostica" di alcuni farmaci oncologici, ovvero l'indicazione terapeutica del farmaco attivo su una determinata alterazione molecolare *driver*, indipendentemente dalla sede del tumore, dall'età e dal genere. A oggi, l'approvazione agnostica riguarda prevalentemente l'immunoterapia nei tumori "mismatch repair (MMR)-deficient", in cui cioè è individuabile un deficit della capacità di riparazione del DNA, e gli inibitori di "Tropomyosin Receptor Kinase (TRK)" nei pazienti in cui si rileva la presenza di riarrangiamenti specifici del DNA dette fusioni a carico dei geni NTRK. Sono tuttavia, numerosi i biomarcatori pan-tumorali che, con l'ulteriore sviluppo e diffusione dei test e degli studi basati sulla profilazione genomica, potrebbero in futuro costituire la nuova "oncologia di precisione".

"L'NGS è utile nell'indirizzare la terapia, ma dobbiamo porre attenzione a non creare false aspettative nei pazienti spiegando loro se e quando sono effettivamente utili."

- Anna Sapino -

NGS nella ricerca di nuovi farmaci per le neoplasie pancreatico-duodenali

Davide Melisi

Professore Associato di Oncologia Medica, Università degli studi di Verona;
Direttore dell'UOS di Terapie Sperimentali in Oncologia, Azienda Ospedaliera Integrata di Verona.

Le neoplasie pancreatico-duodenali sono un gruppo di tumori che colpiscono gli organi della regione ampollare, cioè la testa del pancreas, l'ampolla di Vater, il dotto biliare principale e il duodeno. Se la diagnosi avviene precocemente si interviene chirurgicamente, ma per gli stadi avanzati non esiste a oggi una terapia approvata davvero efficace, e tutti questi tumori possono contare su un set limitato di opzioni terapeutiche. Una situazione rimasta immutata nel corso degli ultimi decenni, che potrebbe cambiare grazie all'uso della tecnologia NGS, come dimostra uno studio retrospettivo di uso secondario dei dati, condotto su 68 pazienti affetti da neoplasie pancreatico-duodenali. Infatti, nel corso degli ultimi anni sono stati sviluppati diversi farmaci a target molecolare che hanno dimostrato efficacia nei pazienti portatori di specifiche mutazioni, alcune delle quali – quelle relative alle vie di segnale RAF, BRCA ed FGFR per esempio – sono presenti anche nei tumori pancreatico-duodenali. Il nostro studio ha voluto esplorare la possibilità di usare test NGS in un gruppo di pazienti con malattia avanzata, già trattati in precedenza, alla ricerca di mutazioni per cui è disponibile un farmaco a bersaglio molecolare, così da poterli indirizzare verso questi trattamenti. I dati raccolti confermano che nella malattia avanzata i test NGS, eseguiti sia su biopsia solida sia liquida, sono uno strumento efficace per identificare mutazioni e sottolineano l'urgenza della creazione di studi prospettici per validare il significato predittivo e prognostico delle mutazioni più frequenti in questo setting di pazienti.

1. Melisi D et al, *Role of next-generation genomic sequencing in targeted agents repositioning for pancreatico-duodenal cancer patients, in via di pubblicazione*

La medicina personalizzata in oncologia sta quindi realizzando un cambio di paradigma: da un tradizionale modello istologico, in cui la terapia veniva definita sulla base della classificazione per sede e tipo istologico del tumore, a un modello mutazionale, nel quale si identificano le alterazioni molecolari *driver* che guidano la crescita della neoplasia nelle diverse fasi del suo sviluppo verso cui indirizzare farmaci mirati.

L'accesso ai test

In questo nuovo scenario, per poter assicurare l'accesso a una terapia personalizzata, è indispensabile la disponibilità di test sensibili, specifici e riproducibili per identificare le alterazioni molecolari del tumore. Mentre nel recente passato era sufficiente individuare una o solo alcune alterazioni molecolari per informare circa l'utilizzo di un farmaco, il modello mutazionale oggi rende necessaria una caratterizzazione

molecolare molto più ampia. Infatti ci sono casi, per esempio l'adenocarcinoma del polmone, dove già oggi sono a disposizione non uno ma più farmaci che colpiscono differenti alterazioni molecolari: alcuni sono medicinali registrati, altri sono ottenibili con accesso nominale, altri ancora mediante la partecipazione a studi clinici. La tecnologia *Next Generation Sequencing* (NGS), consente un'ampia profilazione genomica (Comprehensive genomic profiling, CGP), sia su biopsia tissutale che su DNA estratto dal plasma (biopsia liquida). Nella pratica clinica, questo test permette di valutare in una singola analisi le alterazioni molecolari presenti in centinaia di geni coinvolti nello sviluppo e nella progressione tumorale, e di fornire dati relativi anche a marcatori complessi come il carico mutazionale del tumore (Tumor Mutational Burden), un biomarcatore utilizzato per predire la sensibilità all'immunoterapia; e può essere utilizzato nell'ambito della terapia agnostica, su tumori avanzati, per

individuare eventuali *driver* aggredibili con terapie mirate. La biopsia liquida si è dimostrata ad oggi particolarmente utile per poter seguire nel corso del tempo, in maniera poco invasiva (prelievo di sangue), l'eventuale sviluppo di mutazioni che rendono il tumore resistente alle terapie.

“L'uso delle metodiche NGS richiede l'intervento di professionalità specifiche, con un know-how ampio e diversificato. Serve un disegno nazionale per garantire accesso ai test a tutta la popolazione.”

- Giancarlo Pruneri -

La Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) ha recentemente pubblicato¹ le prime raccomandazioni sull'utilizzo clinico della tecnologia NGS nella diagnosi e cura del paziente oncologico. L'utilizzo della profilazione molecolare estesa è quindi uno strumento fondamentale per l'oncologia di precisione. Purtroppo, questo test è ancora poco diffuso ed è distribuito in modo eterogeneo sul territorio italiano. Una recente survey condotta dalla Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC) ha evidenziato che i Centri che disponevano di laboratori in grado di eseguire test NGS sono 30 e si trovavano prevalentemente al Centro-Nord (14 centri di tipo universitario, 8 grandi ospedali pubblici, 7 IRCSS e una struttura privata accreditata). Le cause principali della scarsa implementazione di questa tecnologia sul territorio nazionale sono riconducibili alla necessità di personale altamente qualificato, con un know-how ampio e diversificato, e alla carenza di una strategia centralizzata volta a garantire una equa distribuzione territoriale.

È pertanto necessario individuare al più presto criteri condivisi di accreditamento dei centri per l'esecuzione del test, e definirne l'inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Allo stato attuale, infatti, solo alcune Regioni hanno stabilito tariffe specifiche per questo tipo di prestazioni, creando una ulteriore disparità nell'accesso ai test su scala nazionale.

La valutazione multidisciplinare

La valutazione multidisciplinare del paziente oncologico è diventata ormai un presupposto imprescindibile e una realtà sempre più diffusa sul territorio nazionale. La discussione collegiale

è, infatti, fondamentale per integrare i differenti background specialistici, nell'ottica della personalizzazione del trattamento. Tutti i pazienti con diagnosi di tumore sono potenzialmente idonei per una valutazione e una gestione multidisciplinare, oggi effettuata all'interno dei cosiddetti Gruppi Oncologici Multidisciplinari che, riunendosi a cadenze regolari, e con particolare expertise nell'ambito di un determinato tipo di neoplasie, contribuiscono a definire il migliore percorso diagnostico e terapeutico per i pazienti oncologici. Si tratta di un percorso in divenire, in cui lo sviluppo e diffusione dei team multidisciplinari dovranno essere ulteriormente promossi affinché diventino una realtà omogenea e siano ben strutturati nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali.

“La valutazione multidisciplinare del paziente oncologico è ormai imprescindibile. La discussione collegiale è, infatti, fondamentale per integrare i differenti background specialistici, nell'ottica della personalizzazione del trattamento.”

- Antonio Russo -

La medicina personalizzata offre nuove opportunità, ma allo stesso tempo presenta una forte complessità: il numero dei pazienti potenzialmente candidabili a valutazione del profilo molecolare è notevolmente aumentato negli ultimi anni, e parallelamente è aumentato anche il numero di alterazioni genetico-molecolari allo studio come potenziali bersagli terapeutici. Diventa pertanto di fondamentale importanza saper tradurre e interpretare questi dati genetici e molecolari complessi che provengono dallo studio della neoplasia in informazioni che i clinici possono utilizzare per proporre al paziente il trattamento più adeguato e “personalizzato”.

A questo scopo l'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) sta promuovendo, insieme ad altre società scientifiche quali la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP), la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBIOC), la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) e la Società Italiana di Farmacologia (SIF), l'istituzione dei cosiddetti *Molecular Tumor Board* (MTB), ovvero gruppi mul-

tidisciplinari che prevedono il coinvolgimento di diversi soggetti e professionalità sulla base delle proprie competenze: l'oncologo o ematologo, a seconda della neoplasia, che seleziona il paziente idoneo alla discussione, l'anatomo-patologo con competenze molecolari e il biologo, il genetista con competenze in oncogenetica, e altre figure professionali quali il farmacista e il farmacologo clinico, l'esperto di metodologia e di bioinformatica, l'infermiere di ricerca, il bioeticista, l'epidemiologo clinico e il rappresentante delle associazioni di pazienti.

La multidisciplinarietà e l'interdisciplinarietà sono infatti irrinunciabili se si vuole fare davvero medicina personalizzata. In questo contesto, per esempio, il medico genetista lavora per aiutare il clinico a personalizzare la presa in carico, in particolare nella gestione dei percorsi per tumori eredo-familiari. È il caso delle persone affette da carcinoma mammario correlato a mutazioni nei geni BRCA1-2, per le quali esiste uno specifico trattamento con farmaci biologici e specifico follow-up per la persona affetta, e *screening* dedicati per i familiari a rischio.

“Lo scopo ultimo della medicina personalizzata non è combattere la malattia, ma prendere in carico la persona, considerando le sue caratteristiche biologiche uniche, la storia personale e familiare.”

- Achille Iolascon -

L'istituzione dei MTB rappresenta, tuttavia, solo un primo passo. È importante continuare a lavorare affinché essi siano riconosciuti da parte del Sistema Sanitario Nazionale ma è altresì importante lavorare per l'accreditamento dei laboratori qualificati per l'esecuzione dei test molecolari, e per garantire una adeguata formazione di tutte le figure professionali coinvolte, con l'obiettivo finale di offrire una terapia personalizzata sulla base delle conoscenze scientifiche più avanzate. È necessario anche costruire una infrastruttura tecnologica che permetta l'effettiva collaborazione da remoto dei diversi professionisti: una piattaforma che consenta il collegamento online e in teleconferenza delle strutture oncologiche afferenti al singolo MTB così da poter seguire nel tempo l'andamento dei casi clinici. Tutti i dati relativi a ogni singolo paziente, per il quale esista

una indicazione appropriata per la discussione nel MTB – esami ematici e strumentali, profilazione genomica, caratteristiche del tumore, report NGS, decisioni terapeutiche ecc - devono essere opportunamente archiviati in un sistema centralizzato e resi disponibili nell'ambito del follow up del singolo caso. Il Sistema Sanitario Nazionale dovrebbe, per esempio, garantire l'uso di sistemi digitali per il trasferimento del materiale per tutte le anatomo-patologie e riconoscere, regolare, tracciare e retribuire lo scambio del materiale e la consulenza diagnostica.

“La medicina personalizzata è un diritto per i pazienti e un'opportunità per le Istituzioni ma serve ancora molto lavoro: maggiore accesso alla tecnologia, nuovi modelli organizzativi e di autorizzazione dei farmaci.”

- Paolo Marchetti -

Un nuovo modello organizzativo

Quanto descritto richiede un adeguato e efficiente modello organizzativo e normativo. In prospettiva, infatti, il compito dei MTB non sarà più solo quello di ratificare delle scelte terapeutiche ma quello di individuare percorsi terapeutici nuovi. Assistenza e ricerca diventano quindi connesse in maniera imprescindibile, ma perché questo possa dare i frutti sperati è necessario creare piattaforme di raccolta dati in formato standard così da monitorare cosa accade su tutto il territorio. Sarebbe quindi auspicabile la costituzione di una rete nazionale interconnessa – network - di MTB non solo per rilevare le alterazioni molecolari che permettano di trattare i pazienti con i farmaci disponibili negli ospedali italiani, ma anche, alla luce delle alterazioni rilevate, per indirizzare i malati nei centri dove sono attivi studi clinici specifici. L'osservatorio degli studi clinici dovrebbe essere aperto da AIFA ai MTB in modo da poter inserire tempestivamente i pazienti nelle sperimentazioni cliniche e cominciare quanto prima trattamenti specifici. In questo modo i centri di ricerca potrebbero contare su un bacino più ampio di pazienti, con vantaggio sia dei malati sia della ricerca italiana, che diventerebbe più competitiva a livello internazionale.

La ricerca si trasforma

La medicina personalizzata influenza anche gli schemi classici di sviluppo dei farmaci: dall'ac-

quisizione dei dati preclinici all'autorizzazione all'immissione in commercio i processi si velocizzano. Per alcuni farmaci è possibile ridurre le fasi iniziali di un trial clinico, in particolare le fasi 1 e 2. Lo sviluppo di farmaci citotossici prevede infatti la valutazione di sicurezza e tossicità del prodotto, caratteristiche che permettono di definire la dose massima tollerata e quindi la dose raccomandabile. Questo perché un farmaco citotossico non distingue tra cellule normali e cellule tumorali: se un farmaco risulta tossico per le cellule normali, l'ipotesi è che sia anche più efficace contro le cellule tumorali, che presentano alterazioni biologiche. L'obiettivo della fase 1 in questi casi è definire un equilibrio tra la tossicità tollerata e la massima efficacia potenziale sulle cellule tumorali.

Nel caso di farmaci a bersaglio molecolare non citotossici, invece, si utilizzano biomarcatori di sensibilità al trattamento al fine di valutarne l'attività diretta sulle cellule tumorali. Ciò permette di riservare il trattamento ai pazienti con una specifica modificazione molecolare, un approccio che consente un passaggio più rapido alla fase 3 con un numero relativamente contenuto di pazienti. Se infatti fino a dieci anni fa era necessario disegnare grandi studi prospettici randomizzati, che coinvolgevano migliaia di pazienti, basati su un braccio di controllo e uno interventistico con la terapia sperimentale, le tecnologie di sequenziamento genomico oggi permettono di selezionare i pazienti sulla base di una specifica alterazione molecolare. Il gruppo selezionato viene esposto un determinato farmaco, che potrebbe garantire una maggiore efficacia, secondo un modello definito di *enrichment*, o arricchimento della popolazione. Questo disegno dello studio permette, in tempi relativamente contenuti e con popolazioni limitate di pazienti, di dimostrare l'attività e l'efficacia di un farmaco, riducendo i tempi di registrazione dei farmaci a 2-3 anni rispetto ai 6-7 anni con lo schema tradizionale. Con un vantaggio in termini di accesso alle cure da parte dei pazienti.

"La medicina personalizzata ha profondamente trasformato lo schema di sviluppo dei farmaci, velocizzando i processi e consentendo un accesso più rapido all'innovazione."

- Valter Torri -

La medicina personalizzata modifica anche il

disegno degli studi con cui si dimostra l'efficacia dei farmaci. Accanto ai trial tradizionali, gli strumenti di profilazione genetica permettono di disegnare due nuovi tipi di studi: *basket* e *umbrella*. Nei primi si identifica una singola alterazione e si somministra, indipendentemente dal tipo di patologia e di organo colpito, a tutti i pazienti quel determinato farmaco che colpisce il target individuato. Nei secondi le alterazioni a livello molecolare vengono trattate tenendo conto della sede istologica del tumore.

"L'approccio agnostico diventerà sempre più rilevante, ma continuerà ad esistere anche l'algoritmo di trattamento orientato sulla singola malattia. La ricerca esplora diverse strategie per rispondere sempre meglio ai bisogni dei pazienti."

- Giuseppe Curigliano -

Un esempio tutto italiano di questo nuovo modo di condurre la ricerca è il Rome trial, promosso dall'Università Sapienza di Roma, dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Fondazione per la Medicina Personalizzata (FMP), che coinvolge le principali istituzioni oncologiche italiane. L'obiettivo principale è quello di valutare l'efficacia di un trattamento guidato dalle alterazioni genomiche confrontandolo con un trattamento convenzionale scelto dal medico curante, combinando tutte le informazioni disponibili per guidare la scelta della terapia sulla base del profilo genomico. In questo modo ai pazienti che presentano un'alterazione genomica trattabile con specifica terapia biologica verrà offerta la possibilità di accedere anche a terapie mirate ancora non disponibili in commercio. Inoltre, attraverso lo studio del carico mutazionale e dello stato dei microsatelliti, verrà considerata l'opportunità di trattare con immunoterapia i pazienti con predisposizione alla risposta sia a breve che a lungo termine.

Occorre inoltre registrare e raccogliere i dati già ottenuti da queste profilazioni genomiche. Con questo obiettivo è nato ed è in corso nel nostro Paese lo Studio Rational, Registro Nazionale delle mutazioni "Actionable", promosso dalla *Federation of Italian Oncology Groups* (FI-COG) e coordinato dalla Struttura Complessa di Biologia Cellulare e Bioterapie, INT-Fondazione Pascale di Napoli. Questo studio, che ha già registrato i dati di oltre 800 pazienti e si propone

di raggiungere i 1.600 casi, ha come obiettivo primario proprio la descrizione della frequenza di mutazioni *actionable* in una popolazione di pazienti che ricevano una caratterizzazione genetico-molecolare con metodiche di *high throughput*.

“Dobbiamo riuscire a dare informazioni in maniera adeguata, per spiegare in quale situazione è opportuno l’uso di test NGS e quando invece non lo è, con un dialogo franco e aperto con il paziente.”
- Carmine Pinto -

Conclusioni

Se una terapia “personalizzata” su base molecolare sembrava impossibile fino a qualche decennio fa, oggi la tecnologia e le conoscenze nell’ambito della genetica e della genomica permettono di implementare una cura definita sulla singola persona. L’innovazione diagnostica consente una sempre più precisa, accurata e completa identificazione delle alterazioni genetiche dei tumori anche indipendentemente dalla loro localizzazione nell’organismo. Una vera e propria rivoluzione che per realizzarsi concretamente ha bisogno però di un cambiamento culturale, di una nuova governance e una stretta collaborazione fra tutti i soggetti coinvolti nella presa in carico dei pazienti oncologici.

* scritto con il contributo di

- **Giuseppe Curigliano**, Direttore Struttura Complessa di Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Istituto Europeo di Oncologia, Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università di Milano La Statale, Milano
- **Achille Iolascon**, Presidente Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)
- **Paolo Marchetti**, Direttore Oncologia Medica B del Policlinico Umberto I di Roma, Ordinario di Oncologia all’Università La Sapienza
- **Nicola Normanno**, Responsabile della SC Biologia Cellulare e Bioterapie dell’Istituto Nazionale Tumori – IRCCS Fondazione “Pascale” di Napoli
- **Carmine Pinto**, Direttore Struttura Complessa di Oncologia, Azienda USL IRCCS, Reggio Emilia e presidente della Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)
- **Giancarlo Pruneri**, Direttore Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori di Milano
- **Antonio Russo**, Professore Ordinario di Oncologia Medica presso Università di Palermo, membro comitato direttivo di AIOM
- **Anna Sapino**, Presidente della Società Italiana di Anatomia Patologica (SIAPEC)
- **Valter Torri**, Dipartimento di Oncologia Medica, Istituto ‘Mario Negri’ – IRCCS, Milano

1. Mosele F. et al, *Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group*, Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491-1505. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.15

Capitolo 3

Il ruolo della tecnologia, fra efficienza e tutela dei diritti

Senza la tecnologia non ci sarebbe personalizzazione: la tecnologia digitale applicata alla salute da una parte e la profilazione - omica (intendendo con questo non solo l'assetto genomico germinale, ma anche l'analisi proteomica, l'analisi di biomarcatori circolanti, l'epigenetica ed altro ancora) dall'altra permettono di raccogliere e accumulare dati sulle condizioni di salute e malattia di ogni singola persona. Questi dati vanno poi confrontati con quelli di altri pazienti affetti dalla stessa patologia, in modo da evidenziare le caratteristiche di ognuno al fine di indirizzare le strategie terapeutiche più appropriate per ciascun individuo. Per analizzare moli sempre crescenti di dati è necessario avere a disposizione una grande potenza di calcolo e sistemi sofisticati che permettano di ottenere il massimo dei risultati nel rispetto della privacy dei pazienti

Stefania Boccia

Professoressa di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Direttore della Sezione di Igiene del Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" IRCCS

Per poter realizzare la promessa di prevenzione, diagnosi e trattamenti su misura per i cittadini, la medicina personalizzata richiede l'impiego di numerose tecnologie: la disponibilità di grandi set di dati biologici e di sistemi di archiviazione dati ed elaborazione ad alta performance sono infatti elementi fondamentali per l'implementazione di percorsi improntati alla persona che abbiano un impatto sulla salute del cittadino. Al centro di questa strategia c'è un insieme di algoritmi informatici che identificano modelli all'interno di set di dati multidimensionali che, in base alla disponibilità di dati simili, vengono poi utilizzati sul caso di singoli pazienti per prevedere cosa accadrà o per ottimizzare le scelte. Nella medicina clinica, per esempio, ciò potrà comportare l'utilizzo di algoritmi informatici che, sulla base delle informazioni derivanti da miriadi di campioni (ad esempio le biopsie dei tumori), permettono l'analisi, la diagnosi e la stadiazione automatizzata di nuovi campioni. È evidente

quindi che sono necessari grandi investimenti, da una parte per ottenere i dati biologici necessari, dall'altra per sviluppare le infrastrutture informatiche adatte a processare le moli di dati raccolte.

In Italia, dobbiamo però fare i conti con la riduzione progressiva dei finanziamenti al Sistema Sanitario Nazionale da un lato, e la modesta attuazione della personalizzazione della cura già oggi possibile. La pandemia da COVID-19 ha infatti portato all'attenzione di tutti il risultato dei tagli subiti dalla sanità pubblica negli ultimi dieci anni: oggi in Italia il settore raccoglie l'8,6% del PIL, assai meno della media europea. D'altra parte, se con medicina personalizzata intendiamo una presa in carico della persona nella sua interezza e non solo lo studio del suo profilo - omico, vediamo come raramente oggi si faccia già quello che sarebbe possibile fare, ovvero tenere conto non solo dell'età e della storia fa-

miliare, ma dello stile di vita e delle condizioni ambientali (il cosiddetto esposoma) nella profilazione del paziente e nella scelta dell'approccio preventivo e terapeutico più indicato. La sfida che ci pone la medicina personalizzata è quindi sicuramente di tipo tecnologico, ma anche e forse soprattutto di tipo culturale e sociale.

Il potenziamento delle infrastrutture digitali, che permetterà di incrociare dati di molti tipi - omici ma anche relativi a stili di vita, o a fattori ambientali e socioeconomici - ci consentirà addirittura di superare il concetto di medicina personalizzata per andare verso l'obiettivo più ampio di una salute di precisione personalizzata. Nel campo dell'oncologia questo vuol dire non solo terapie mirate che migliorino la prognosi per alcuni sottotipi molecolari di tumore, ma anche nuove strategie di prevenzione e di screening individualizzate sulle caratteristiche di ciascuno. Un obiettivo ambizioso da raggiungere per il quale l'Unione Europea ha messo a punto alcuni strumenti, piani e gruppi di lavoro.

La strategia dell'Unione Europea

Il ritardo nella digitalizzazione della sanità accomuna molti Paesi europei. Non a caso Horizon Europe, il programma quadro per la ricerca e l'innovazione europeo 2021-2027, nel capitolo dedicato alla lotta contro il cancro prevede 4 miliardi di investimenti dedicati sì alla ricerca ma anche allo sviluppo di infrastrutture tecnologiche necessarie a migliorare la condivisione delle informazioni, a livello sia transfrontaliero sia dei singoli Stati membri. Di più, lo *European Beating Cancer Plan*, il programma lanciato dalla Commissione Europea lo scorso 4 febbraio che dovrebbe aiutare tutti gli Stati membri a sviluppare prevenzione, ricerca e cura contro il cancro, specifica bene come una parte importante dell'impulso a questa battaglia verrà dato dalla capacità di sfruttare al meglio i dati e la digitalizzazione, sia nel campo della prevenzione sia in quello della diagnosi e cura. Basti pensare che il 30% dei dati sanitari archiviati nel mondo è prodotto dai sistemi sanitari, che però non sanno come sfruttare questo potenziale. Un vulnus che la Commissione intende colmare attraverso finanziamenti a progetti di rafforzamento dell'infrastruttura di archiviazione e condivisione dei dati che verranno erogati anche attraverso Eu4Health, il programma dedicato a finanziare proprio i sistemi sanitari.

Sempre grazie ai fondi di Eu4Health verrà creata una *smart card* per i malati di cancro, una specie di passaporto digitale che conterrà i dati sanitari del cittadino archiviati in maniera standardizzata in modo che siano leggibili in tutta Europa.

A questo si affiancherà entro il 2023 un centro digitale europeo virtuale del paziente oncologico - lo *European Cancer Patient Digital Center* - dove saranno raccolte le informazioni dei cosiddetti *cancer survivors*: dati fondamentali per la libera circolazione delle persone, che devono poter essere riconosciuti e curati sul territorio europeo, e per la ricerca che potrà fare affidamento su grandi moli di dati uniformi e confrontabili.

I dati genomici

Il dato genomico è ritenuto speciale perché rappresenta un'impronta digitale unica di ciascun individuo, nonché porta con sé informazioni che possono avere delle ricadute sui familiari, dunque proprio per la sua natura è stato assoggettato a restrizioni dal punto di vista della privacy. Il Regolamento generale per la protezione dei dati (GDPR) lo classifica come dato sensibile. Anche in questo caso l'Europa può venirci in aiuto: il progetto "Verso un milione di genomi" ha come scopo la raccolta dei genomi di un milione di cittadini europei nonché la definizione delle cornici all'interno delle quali questi dati possano essere utilizzati e condivisi tra gli Stati membri. Un obiettivo realmente ambizioso, perché attualmente ogni Paese in Europa sta procedendo in maniera indipendente. Finlandia ed Estonia, per esempio, hanno sequenziato una proporzione di popolazione molto ampia; nel Paese scandinavo sono stati raccolti ben 200mila genomi su una popolazione di 5,5 milioni di abitanti. In Italia nelle biobanche sono custoditi poco meno di 10 mila genomi a fronte di 60 milioni di abitanti, provenienti sia da cittadini sani sia da cittadini affetti da patologie complesse, tra cui il cancro.

Sfruttare meglio le informazioni fornite dalla genomica sarebbe essenziale anche in ottica preventiva, come suggerisce lo *European Beating Cancer Plan* che individua nella prevenzione uno dei pilastri fondamentali per arrivare a sconfiggere il cancro, se è vero che il 40% delle forme oncologiche è prevenibile. Ecco perché l'Europa ha deciso di finanziare progetti per capire in che modo una persona sana, una volta genotipizzata per il rischio di cancro, possa essere indirizzata a trattamenti e prevenzione precoci. A que-

sto proposito in Italia, nel 2017, è stato redatto il Piano per l'innovazione del Sistema Sanitario basato sulle scienze omiche¹, successivamente approvato dalla conferenza Stato - Regioni nel gennaio 2018. Un documento in cui si spiega nel dettaglio quello che la genomica può fare per la salute pubblica, sia sul piano della prevenzione sia della diagnosi e della cura delle malattie croniche, in particolare del cancro. Il piano contiene anche un capitolo dedicato all'utilizzo dei dati, e un invito alla creazione di percorsi di prevenzione per il tumore della mammella in nome delle solide evidenze scientifiche sull'utilità di condurre un'indagine attenta della storia familiare, con l'obiettivo di identificare le donne che possono trarre maggiore beneficio dall'esecuzione del test di predisposizione genetica per lo sviluppo di questa neoplasia. Tale piano, però, non può contare su un finanziamento dedicato e quindi ha trovato attuazione dove le risorse erano maggiori o sfruttate meglio. In Emilia Romagna, in Lombardia, in Piemonte e nel Lazio per esempio, esistono percorsi di prevenzione che indirizzano le donne con storia familiare ai centri hub che fanno consulenza genetica per la mutazione BRCA. Ma non in tutte le Regioni è così, nonostante il piano nazionale lo preveda da diversi anni.

Gli investimenti in tecnologia di sequenziamento

Fra gli strumenti che potremo sfruttare c'è anche il Recovery Fund, o Next generation EU. Alla Commissione Europea l'Italia ha dichiarato che investirà una larga parte dei fondi sul potenziamento delle infrastrutture digitali in campo sanitario, comprese auspicabilmente quelle necessarie all'archiviazione dei dati genomici. Il dato genomico è un dato speciale, molto voluminoso – un singolo genoma occupa diversi terabyte – e non è assimilabile al dato ordinario. In Italia tra i maggiori hub che gestiscono i dati - omici si può menzionare ELIXIR, che nasce come infrastruttura di ricerca europea per i dati biologici e che ha come obiettivo primario quello di supportare la ricerca nel campo delle "scienze della vita" e le attività traslazionali per la medicina, l'ambiente, le industrie biotecnologiche e la società. ELIXIR è costituita come una infrastruttura distribuita su diversi Nodi, uno per Stato membro, ospitati da centri di eccellenza localizzati in tutta Europa (i "Nodi ELIXIR"). I Nodi sono collegati a un hub centrale ('ELIXIR-Hub') che è localizzato ad

Hinxton (Regno Unito) presso il "Wellcome Genome Campus" dove è anche ospitato l'*European Bioinformatics Institute* dell'EMBL (EMBL-EBI). Il nodo italiano di ELIXIR è coordinato dal CNR e attualmente comprende più di 20 partner che includono istituti di ricerca, università e istituzioni tecnologiche. Lo sforzo dell'Italia dovrà quindi essere quello di mettere in sinergia tutte le potenzialità esistenti per costruire su queste basi un sistema migliore.

Uno dei passi da compiere in questa direzione, per esempio, dovrebbe essere quello di aumentare il sequenziamento di interi genomi, e non solo l'esecuzione di pannelli di geni, o di esomi, piccole porzioni di genoma. Operazione, quest'ultima, che ha sì un costo minore rispetto al sequenziamento dell'intero genoma, ma che genera meno informazioni. Rispetto alle realtà scientifiche di altri Paesi europei l'Italia da questo punto di vista è indietro, e per recuperare il tempo perso è necessario aumentare la capacità di sequenziamento, per esempio adottando un numero maggiore di sequenziatori di nuova generazione che permettano di svolgere analisi di *Next Generation Sequencing* (NGS) e aumentando la capacità di analizzarli e interpretarli.

Un cambio culturale per garantire accessibilità ai dati

Qual è il modo più efficiente ed etico per raccogliere i dati genetici? La risposta non è facile da dare. Il paziente-cittadino ha paura che il proprio dato genomico venga gestito o condiviso con terzi; un pensiero legittimo che nasce dalla scarsa informazione sulle grandi potenzialità che possono derivare dalla condivisione dei dati, incluso il contributo alla ricerca stessa. Dobbiamo quindi costruire due processi: uno che muove dall'alto e l'altro dal basso. Nell'ambito del progetto "Verso un milione di genomi" è stato costituito un gruppo di lavoro italiano proprio per mettere insieme delle regole che valgano nel nostro contesto nazionale, mutuandole dalle regole europee; ma allo stesso tempo è necessario promuovere il coinvolgimento dei cittadini, che devono considerarsi i veri protagonisti di questa rivoluzione della medicina. Se è vero infatti che i malati condividerebbero qualunque dato pur di guarire, gli individui sani non riescono a vedere le opportunità insite nella condivisione dei propri dati. E questo è un pro-

blema dei ricercatori, che evidentemente non sono in grado di comunicare in maniera corretta: è necessaria un'appropriate comunicazione ai cittadini del valore della condivisione dei dati, nel rispetto della privacy, perché senza il loro contributo niente di quello che viene deciso a livello europeo avrà valore. In Finlandia, per esempio, si è riusciti a sequenziare una grande fetta di popolazione. Merito del lavoro incredibile di cosiddetto *engagement* dei cittadini, che hanno partecipato in maniera straordinariamente vivace tutte le volte che sono stati chiamati a "condividere" il loro genoma. In quel caso è sta-

to ben recepito il valore dell'operazione, anche grazie a una comunicazione efficace. Ai cittadini che partecipavano alla campagna, infatti, è stato mostrato non solo il guadagno futuro in termini di possibili scoperte di nuove terapie, ma anche il vantaggio di poter contare su un monitoraggio continuo delle loro condizioni di salute. Questa esperienza ci insegna che se il Sistema Sanitario chiede ai cittadini di essere partecipi fornendo i dati genomici, deve in cambio restituire fiducia. Solo così possiamo pensare di costruire i database di dati necessari alla realizzazione di una sanità finalmente personalizzata.

Capitolo 4

La medicina personalizzata come risorsa per creare valore

L'impatto economico della medicina personalizzata o di precisione può essere misurato sia rispetto al rapporto tra costi e benefici per ogni paziente trattato sia in termini di effetti complessivi sulla spesa. I principali vantaggi della medicina di precisione sono che i pazienti vengono selezionati (con un impatto complessivo sulla spesa inferiore a parità di costo unitario per paziente) e che si tratta di terapie che dovrebbero presentare maggior efficacia e minori effetti collaterali rispetto allo standard di cura. Questo dovrebbe avere un impatto anche su aderenza e persistenza dei pazienti. Le terapie personalizzate presentano però costi tendenzialmente maggiori (per effetto sia dei maggiori benefici sia del minor numero di pazienti target) e richiedono a monte un percorso diagnostico più complesso. Elementi che le autorità regolatorie hanno cominciato a tenere nella giusta considerazione nella loro valutazione

Medicina di precisione e NGS: quali evidenze economiche

Claudio Jommi

Professor of Practice Government, Health and Not for Profit Knowledge Group, Director of Mihmep (Master of International Health Management, Economics and Policy), SDA Bocconi School of Management, Bocconi University

I vantaggi clinici della medicina di precisione sono noti: i pazienti, essendo selezionati in relazione alla presenza di mutazioni, dovrebbero rispondere meglio e/o con minori effetti collaterali alle terapie target di riferimento, con vantaggi su benefici, profilo di sicurezza e, eventualmente, di aderenza al trattamento. D'altra parte le terapie personalizzate presentano costi tendenzialmente elevati: tali costi riflettono il valore delle terapie stesse e le imprese, dovendo recuperare i costi pregressi di ricerca e sviluppo, richiedono prezzi più elevati in quanto tali terapie si rivolgono a target di pazienti più limitati.¹

Medicina di precisione: le evidenze di costo-efficacia

Le valutazioni di impatto economico comprendono le analisi costo-efficacia, finalizzate a misurare

la coerenza, per ogni paziente (o persona target di programmi di prevenzione/screening), tra i costi ed i benefici incrementali prodotti dallo stesso intervento (il cosiddetto *value for money*) e l'analisi dell'impatto sul budget, finalizzata a stimare i costi incrementali complessivi generati da tale intervento, rispetto alla sua mancata introduzione. Nello specifico, per costo-efficacia si intende il rapporto tra il costo incrementale e l'efficacia incrementale di due alternative per lo stesso problema di salute. L'esito finale di un'analisi di costo-efficacia è il Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), ovvero il rapporto tra differenza di costo e la differenza di beneficio tra due programmi/interventi alternativi. Qualora un nuovo intervento sanitario fosse più efficace e più costoso rispetto allo *standard of care*, la valutazione del *value for money* dipende da quanto si è disposti a pagare al massimo per unità

incrementale di efficacia (valore/i soglia all'ICER). I risultati degli studi di costo-efficacia della medicina di precisione sono stati recentemente sintetizzati in una revisione descrittiva di letteratura.² Tali studi riguardano per il 43% applicazioni in ambito oncologico e per il 28% le patologie cardiovascolari e sono stati realizzati nel Nord America (28%) e in Europa (31%) (non sono riportate evidenze riferite al contesto italiano). La prospettiva adottata nell'analisi dei costi è in gran parte quella del Sistema Sanitario, mentre sono pochi gli studi che hanno utilizzato la prospettiva della società nel suo complesso. La medicina di precisione comporta risparmi nel 2% degli studi oggetto di tale revisione descrittiva, mentre in tutti gli altri casi presenta costi (e benefici) incrementali.

Il valore dell'ICER è stato valutato nel 69% dei casi accettabile e nel 17% non accettabile dagli autori degli studi sulla base di eventuali indicazioni di valori-soglia all'ICER. Gli estensori della revisione ricordano però come i valori soglia dell'ICER, se esistenti, sono molto diversi da Paese a Paese e ciò che è accettabile negli Stati Uniti non è detto che lo sia nei Paesi europei. Un altro dato molto interessante della revisione sono i fattori predittivi dell'ICER. Gli autori mostrano come, in ordine di rilevanza, pesino maggiormente sulla costo-efficacia, il costo e l'efficacia della terapia conseguente all'individuazione della/e mutazione/i, la prevalenza della mutazione (maggiore è la prevalenza, minore è l'incidenza dei pazienti per i quali non si prosegue con il trattamento a seguito del test diagnostico), la sensibilità e specificità del test e, in alcuni casi, il costo del test, che comunque è nettamente inferiore rispetto al costo del farmaco successivo.

Profilazione genica: test singoli o pannelli?

La profilazione genica di un paziente può avvenire individuando una singola alterazione molecolare rilevabile con un test (approccio tradizionale del test di un singolo gene - SGT) o l'individuazione di più mutazioni, con la conseguente stratificazione dei pazienti per l'impiego di combinazioni attive a più livelli di farmaci a bersaglio molecolare. Nello specifico, il *Next Generation Sequencing* (NGS) è una tecnologia che consente il sequenziamento simultaneo di regioni selezionate del genoma, o anche dell'intero genoma. L'approccio basato su SGT viene solitamente utilizzato per rilevare quei biomarcatori che sono oggetto dell'azione di trattamenti approvati e rimborsati. Ad esempio, i pazienti con carcinoma polmonare non a picco-

le cellule avanzato (aNSCLC) possono essere trattati con farmaci che colpiscono EGFR, ALK o ROS; questi biomarcatori possono essere rilevati attraverso test singoli basati sulla reazione a catena della polimerasi in tempo reale (RT-PCR), sequenziamento di un singolo gene, tecniche di ibridazione in situ e immunoistochimica. L'approccio basato su NGS mira a valutare simultaneamente diversi biomarcatori utilizzabili, indipendentemente dall'approvazione e dal rimborso di terapie, fornendo al contempo il grande vantaggio di consentire più rapidamente l'individuazione di mutazioni diverse e lo svantaggio di poter individuare mutazioni cui al momento non corrispondono trattamenti in sviluppo o già approvati.

La valutazione dell'opportunità di rendere NGS rimborsabile a livello nazionale, richiede, tra gli altri elementi, una valutazione del suo *value-for-money* e sostenibilità (impatto sul budget) rispetto all'approccio tradizionale del test di un singolo gene (SGT). Gli studi di costo-efficacia su NGS sono ancora molto limitati. Una revisione di letteratura piuttosto recente e focalizzata su NGS in ambito oncologico ha individuato sei soli studi di costo-efficacia (nessuno riferito al contesto italiano³), di cui tre riferiti ad uso di NGS ai fini del successivo trattamento e tre nell'ambito di programmi di screening di mutazioni. In un caso l'uso di NGS con successivo trattamento è risultato dominante (meno costoso e più efficace) rispetto a SGT, in altri due l'ICER è risultato accettabile e in tre studi gli autori hanno concluso che NGS non risulta costo-efficace. Alcuni recenti contributi hanno messo in evidenza le criticità degli studi di valutazione economica applicati a NGS, in generale e con riferimento nello specifico alle stime di costo.^{4,5,6} Tra le criticità vengono segnalate la prevalenza di stime basate su un approccio di gross-costing (ovvero stime che attribuiscono i costi di unità operative alle diverse attività, tra cui NGS), la natura retrospettiva degli studi con il rischio di incompletezza delle informazioni, il fatto che le stime non siano specifiche per patologia, che si riferiscano a campioni limitati di pazienti e che il confronto venga effettuato tra SGT e NGS, nell'ipotesi implicita che NGS sostituisca integralmente SGT, e non considerando gli effetti prospettici di ampiezza delle mutazioni geniche investigate.

Le evidenze per l'Italia

Un recente contributo pubblicato in letteratura ha superato, almeno parzialmente, i limiti metodolo-

gici di cui *supra* (pur mantenendo un approccio retrospettivo), fornendo la prima evidenza per l'Italia sui costi di NGS. Lo studio,⁷ condotto su tre ospedali italiani, si è focalizzato su due patologie (aNSCLC e cancro coloretale metastatico non resecabile, per un totale di 1196 pazienti / anno) e ha adottato un approccio analitico alla stima dei costi pieni. La stima, riferita ai costi unitari della sola procedura diagnostica per paziente diagnosticato, è stata effettuata in quattro scenari: set minimo di mutazioni, attuale set di mutazioni testate nei centri, sviluppo ulteriore di test in futuro senza e con TMB (Tumour Mutational Burden). Secondo tale studio il costo per paziente diagnosticato risulta essere quasi sempre inferiore con utilizzo (laddove possibile) di NGS rispetto a uso (prevalente) di SGT, con una riduzione dei costi di sequenziamento da € 30 a € 1249 per paziente. La riduzione dei costi aumenta al crescere delle mutazioni esaminate. Un altro risultato importante è che in tutti i casi il tempo del personale dedicato al sequenziamento si riduce, offrendo così l'opportunità di riallocare questo tempo in altre attività, compresa la tracciatura di mutazioni in altri pazienti (stimati tra 890 e 1670 all'anno a seconda dei diversi scenari). Infine, la ricerca propone una stima del numero minimo di pazienti necessario per rendere l'approccio basato prevalentemente su NGS meno costoso rispetto al ricorso, laddove possibile, a SGT (cosiddetto punto di break-even). Questi risultati hanno importanti implicazioni: l'utilizzo dell'approccio basato su NGS appare vantaggioso da un punto di vista economico, a condizione che venga sottoposto a screening un numero sufficiente di pazienti, con la necessaria selezione di centri accreditati ad utilizzare tali tecnologie e l'identificazione di un sistema di rete che conduca i centri minori a effettuare un'attività di referral a centri di riferimento o a ricorrere all'utilizzo di NGS offerto da soggetti privati.

La sostenibilità in futuro

Lo studio italiano sopra citato, evidenziando una tendenziale riduzione dei costi unitari per paziente diagnosticato con NGS, rispetto al ricorso prevalente a SGT, mostra che NGS è sostenibile. Le analisi di costo-efficacia assumono particolare rilevanza alla luce dei problemi di sostenibilità che il Sistema Sanitario sta affrontando negli ultimi anni. Tuttavia trovare un equilibrio tra risorse disponibili e costi dell'innovazione è possibile. La valutazione di sostenibilità di uno strumento come i test NGS non può prescindere da altre importanti conside-

razioni. In primo luogo la sostenibilità è condizionata dal fatto che tali procedure vengano gestite in centri che possano sfruttare al meglio la capacità produttiva e interpretativa dei test "a pannello", come sopra specificato. Il secondo elemento è la disponibilità di trattamenti adeguati: l'intercettazione di mutazioni cui non corrispondono trattamenti esistenti in pratica clinica pone il Sistema Sanitario nella difficile condizione di interfacciarsi con i pazienti per condividere tale informazione. Le procedure diagnostiche non rappresentano il costo più rilevante fra quelli sostenuti per il trattamento dei malati di tumore, ma stanno giocando e giocheranno un ruolo centrale sempre più importante nel processo decisionale clinico. L'ottimizzazione delle procedure diagnostiche è importante alla luce dell'aumento costante dei trattamenti stabiliti in base alle mutazioni, e della recente approvazione di trattamenti agnostici. Anche dei trattamenti, ovviamente, va valutata la coerenza tra costo e valore e tra risorse disponibili e impatto sulla spesa.

1. Faulkner E. et al, *Personalized Medicine Development and Reimbursement Working Group. Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine-payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: a report of the ISPOR personalized medicine special interest group*, Value Health. 2012 Dec;15(8):1162-71

2. Kasztura M. et al, *Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review*, Int J Public Health 2019;64(9):1261-1271.

3. Tan O. et al, *Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness*, Clin Genet. 2018 Mar;93(3):533-544.

4. Phillips KA. et al, *Methodological issues in assessing the economic value of next-generation sequencing tests: many challenges and not enough solutions*, Value Health. 2018;21(9):1033-42.

5. Fahr P. et al, *A review of health economic studies comparing traditional and massively parallel sequencing diagnostic pathways for suspected genetic disorders*, Pharmacoeconomics 2020;38:143-58.

6. Schwarze K. et al, *Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature*, Genet Med. 2018;20(10):1122-30.

7. Pruneri G. et al, *Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach?* Pharmacoecon Open. 2021 Mar 4.

Giovanna Scroccaro

Direttore Direzione Farmaci Dispositivi medici e Protesica della Regione Veneto, e Presidente del Comitato Prezzi e Rimborso di AIFA

Uno dei traguardi che la medicina personalizzata deve raggiungere è certamente quello dell'accesso equo ai test di profilazione genomica. Affinché questo obiettivo si concretizzi, è necessaria una stringente definizione dei percorsi di accesso: è importante cioè stabilire quali siano i pazienti che devono sottoporsi a queste profilazioni, e il modo in cui verranno utilizzati i dati che ne derivano. I test genomici infatti non possono essere considerati una risorsa da estendere in modo incontrollato a tutta la popolazione con tumore. Se per una patologia tumorale ci sono dei farmaci efficaci già registrati e rimborsati, i percorsi terapeutici devono prevederne l'uso. Laddove invece ci siano delle aree vuote di terapia, o pazienti che non rispondono ai farmaci tradizionali, è chiaro che la profilazione genomica si offre come utilissimo strumento in grado di individuare eventuali alternative di cura con i farmaci oncologici target, proprio alla mutazione evidenziata dai test. Affinché dunque l'accesso sia garantito in modo equo a tutti coloro che ne trarrebbero giovamento, è necessario definire i percorsi con grande attenzione, sia a livello nazionale che regionale.

C'è tuttavia un ulteriore tema da affrontare quando si parla di queste innovazioni in campo medico. Perché sia i test sia i farmaci mutation-driven, dunque indirizzati a colpire la mutazione individuata dai test, devono essere gestiti e somministrati con competenza, da personale adeguatamente formato e in centri specializzati. Ecco allora che si pone il problema di una distribuzione uniforme su tutto il territorio nazionale di strutture in grado di gestire questi importanti strumenti diagnostici e di stabilire le terapie in relazione agli esiti dei test. Penso dunque che ogni Regione debba avere almeno un centro di riferimento, con una logica proporzione tra Regioni più densamente popolate e Regioni con un numero di abitanti inferiore. Per quanto attiene alle questioni regolatorie, è importante sottolineare quanto il cambio di paradigma avvenuto nella ricerca debba in qualche modo riflettersi anche sul percorso autorizzativo. Sappiamo che per valutare i farmaci l'AIFA si affida a due commissioni: la Commissione Tecnico Scientifica, che valuta le richieste di

autorizzazione dal punto di vista strettamente scientifico, e il Comitato Prezzi e Rimborso, che negozia i prezzi dei farmaci con le aziende produttrici. Ebbene, finora gli studi controllati randomizzati hanno rappresentato il riferimento per le Agenzie regolatorie la prova di efficacia più solida considerata indispensabile per stabilire il valore clinico aggiunto dei nuovi farmaci. Oggi però gli studi relativi ai nuovi farmaci oncologici target sono di altro tipo: spesso sono studi in aperto, cioè senza gruppo di controllo, e su svariati tipi di tumore. Questo significa che anche la valutazione della CTS dovrà aggiornare i propri criteri, cosa che per altro sta già accadendo, e quindi analizzare evidenze e dati clinici prodotti attraverso questo nuovo approccio metodologico e scientifico.

Anche il Comitato Prezzi e Rimborsi dovrà individuare nuovi criteri di valutazione perché gli strumenti classici di valutazione rischiano di non essere sufficienti. Sappiamo infatti che due elementi chiave nella definizione di un prezzo sono la casistica attesa (vi è maggiore disponibilità del SSN ad attribuire un prezzo più elevato, quando i pazienti candidati alla terapia sono pochi) e il costo delle strategie terapeutiche alternative già in uso per quella determinata patologia. Ma quando il nuovo farmaco ha un'indicazione per più tipi di tumore le alternative si moltiplicano, e diventa più complesso individuare quale debba essere presa come riferimento per stabilire il prezzo. Infine, per quanto non implicata direttamente nella definizione del prezzo dei test diagnostici, AIFA dovrà anche tenere conto del loro costo nella definizione del prezzo dei farmaci target, visto che questi vengono prescritti a valle di una profilazione e può essere necessario l'impiego di test su molti pazienti, prima di individuare il paziente candidato alla terapia.

Questo aggiornamento negli strumenti valutativi è, già una realtà perché sono in corso di valutazione presso AIFA farmaci che agiscono su mutazione genetica, indicati quindi per numerosi tumori. AIFA è quindi impegnata a sviluppare nuovi strumenti di analisi delle evidenze per poter garantire ai pazienti oncologici tutti gli strumenti terapeutici in grado di migliorare la loro aspettativa e qualità di vita.

Capitolo 5

Protagonista, informato, ascoltato: il ruolo del paziente nella medicina personalizzata

L'innovazione diagnostica e terapeutica non bastano per rendere la cura a misura del singolo. È necessario rifondare la relazione fra paziente e curanti, garantendo il giusto supporto psicologico e fornendo al malato gli strumenti per essere attivo e competente

La relazione al centro, un diritto di medici e pazienti

Luca Ostacoli

Psichiatra, psicoterapeuta dinamico corporeo. Docente di Psicologia Clinica e Psicoterapia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Torino

La personalizzazione delle cure attraverso una maggiore attenzione alla dimensione psicologica ed esistenziale del paziente è da più parti auspicata come antidoto a una medicina sempre più tecnologica e standardizzata. Esistono evidenze del fatto che un paziente "protagonista", seguito da team multidisciplinare, ha una qualità di vita o una prognosi migliore, seppure con qualche distinzione. Per quanto riguarda la qualità di vita, infatti, ormai le prove in letteratura sono schiacciati: se un paziente è inserito in un percorso di cura che pone una attenzione più allargata alla persona, la sua qualità di vita migliora nettamente. Per quanto riguarda la prognosi, la valutazione è più complessa: la prognosi *quoad vitam* della sopravvivenza è molto più legata a parametri oncologici. Tuttavia, un aspetto evidente è il fatto che vivere meglio è già vivere di più! Non bisogna però cadere nell'equivoco che lega la prognosi all'atteggiamento della persona, per cui un pensiero positivo sarebbe in grado di sconfiggere il male.

Questo è pericoloso perché, nel momento in cui la malattia dovesse avanzare o ripresentarsi, può insorgere una forte depressione, dovuta alla colpevolizzazione, al sentirsi responsabili del fallimento. L'aspetto psicologico è solo uno dei fattori che incidono sulla prognosi, e nei casi con indici oncologici meno sfavorevoli a lungo termine può fare la differenza. Ma c'è un altro aspetto importante. I bersagli molecolari hanno aperto orizzonti prognostici che un tempo non c'erano. Tuttavia questo miglioramento nelle terapie ha indotto aspettative molto forti negli ammalati oncologici, che però non sempre hanno indicazioni per quelle terapie. Ecco perché bisogna stare attenti a non cavalcare queste aspettative, e anche l'oncologo deve restare realista: perché la qualità di vita è inversamente proporzionale alla distanza tra la realtà e le aspettative. Maggiore è il divario, più si soffre. Più le aspettative sono vicine alla realtà, anche se in una fase iniziale può esserci una delusione, migliore è la qualità di vita.

L'umanizzazione necessaria

In questo senso la personalizzazione è un diritto del paziente oncologico anche dal punto di vista dell'umanizzazione del rapporto con il medico. Uno dei fattori determinanti è l'ascolto, che si verifica quando nel corso di un colloquio il paziente si sente compreso, quando percepisce che l'oncologo sta veramente pensando a lui. Per questo è importante che ci sia una protezione dello spazio di incontro, soprattutto alla prima visita o nella restituzione di risultati di esami. Il tempo che l'oncologo può dedicare al paziente non deve essere disturbato, interrotto da telefonate o persone che si intromettono. Una o più interruzioni, anche solo di 30 secondi, spezzano un processo, impediscono che si instauri una relazione. Il secondo fattore è quello della comunicazione. Partiamo dal presupposto che non esiste una sola modalità: la comunicazione è efficace in base a quando e chi la riceve. Ci sono pazienti che vogliono sapere tutto, altri che invece si affidano totalmente allo specialista, in momenti diversi del percorso possono avere bisogni di informazione differenti. Sono esempi diversi, per affrontare i quali c'è una esigenza di formazione per l'oncologo, che deve saper modulare la comunicazione per non risultare evasivo o, al contrario, sovraccaricare di informazioni.

L'altro aspetto fondamentale nella personalizzazione delle cure è il poter condividere le emozioni in certi momenti della malattia. Nella quasi totalità dei casi, se durante una visita medica un paziente esprime un'emozione di solito negativa, il medico si sente in dovere di rassicurare. Se la circostanza lo giustifica non ci sono problemi, ma in fase avanzata della malattia si toccano alcune paure che vanno oltre l'aspetto medico, paure umane che riguardano anche i medici, gli infermieri e il personale assistenziale. Quando chiediamo ai pazienti quale circostanza, immagine, ha determinato il sentimento di fiducia nei confronti del medico, la risposta più ricorrente riguarda proprio questo aspetto: il fatto che l'oncologo non sia fuggito davanti all'emozione, e che - senza immediatamente rassicurarlo - lo abbia accolto sul piano umano. I medici che sanno accogliere l'emozione, di cui spesso i pazienti si vergognano, suscitano la massima fiducia, più di tante parole e rassicurazioni. Purtroppo ancora oggi la maggior parte degli

oncologi non ha una formazione che vada oltre la teoria su come accogliere le emozioni dei pazienti e solo una parte ha acquisito capacità relazionali e di ascolto.

Per progredire in questo percorso di personalizzazione e umanizzazione delle cure è importante che del team multidisciplinare di cura faccia parte anche uno psicologo. Questa figura può avere un ruolo importante in molte situazioni. A monte, nella formazione dell'oncologo per quel che riguarda la comunicazione, e anche nella pratica clinica, aiutandolo a cogliere l'impatto della comunicazione sull'ammalato. Entrando in contatto con il paziente, lo psicologo può restituire all'equipe medica indicazioni molto importanti per riuscire a comunicare con quella persona, farla sentire veramente riconosciuta, che è uno dei punti chiave della medicina personalizzata.

I bisogni degli oncologi

In questo panorama, però, è necessario considerare anche un altro aspetto: i bisogni insoddisfatti degli oncologi. Rispetto alla gestione emozionale, negli ultimi anni c'è stata una crescente consapevolezza della necessità di una formazione sulla gestione delle emozioni, più che sulla comunicazione, perché un oncologo che sa confrontarsi con la dimensione emotiva generalmente sa anche comunicare. Non solo: saper gestire le emozioni è anche una protezione per i medici nei confronti dello stress a cui sono esposti quotidianamente. Tuttavia, rispetto ad altri specialisti, gli oncologi sono restii a partecipare a corsi di formazione su questo tema. Per questo, con la Rete Oncologica Piemonte abbiamo organizzato dei corsi per piccoli gruppi solo per medici che lavorano in oncologia: la partecipazione è stata oltre le aspettative. Parlando con i partecipanti ai corsi è quindi emerso un altro aspetto, poco considerato. Nella loro attività gli oncologi hanno delle responsabilità molto elevate: sono riferimento per i pazienti, per l'equipe e anche per i familiari. Di conseguenza, c'è il timore di poter mostrare una fragilità nello svolgimento di questo ruolo centrale, che comporta aspetti clinici, organizzativi e tutto il carico emozionale dei pazienti, dei familiari e degli stessi infermieri. È più facile aprirsi, raccontare le difficoltà incontrate, con chi vive le stesse situazioni: c'è un senso di riconoscimento reciproco.

Il punto è quindi che la medicina deve essere personalizzata non solo sui pazienti, ma anche sui medici e gli infermieri. Tutti gli operatori della salute devono sapere gestire le emozioni, entrare in relazione con l'ammalato. Di più: anche il paziente deve imparare a comunicare con l'oncologo, non solo perché ciò gli consente di esprimere meglio le proprie esigenze e quindi di essere ascoltato, ma anche perché così facendo aiuta l'oncologo nel suo lavoro. Formare il paziente in questo senso fa risparmiare molto tempo e rende più efficaci i colloqui. Ecco allora che "mettere il paziente al centro" non deve far dimenticare l'altra metà della relazione di cura.

Oggi, con il proliferare degli aspetti tecnici – molto positivi ma che, ricordiamolo, riguarda-

no ancora un numero molto ristretto di pazienti oncologici – si tende a sottovalutare l'importanza di una personalizzazione anche nei confronti del medico. Questo è il cambio che secondo noi deve avvenire. Altrimenti il fiorire di queste nuove possibilità terapeutiche rischia di avere un contraltare drammatico, nei casi in cui queste possibilità vengano meno o falliscano. D'altronde, sappiamo che le terapie molecolari hanno aperto una possibilità di guarigione laddove un tempo c'erano prognosi infauste. Però solo una parte dei pazienti ne ha beneficiato. Per cui bisogna fare molta attenzione a controllare le aspettative per evitare poi una sofferenza maggiore. Per questo è necessario che si metta al centro la coppia "medico-paziente", la relazione: è il "centro" da cui agire, per personalizzare veramente le cure sul paziente.

Lasciamo spazio alla medicina delle 5P

Gabriella Pravettoni

Professore Ordinario di Psicologia Generale, UNIMI, Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, UNIMI, Direttore della Divisione di Psiconcologia, IEO

Quando si parla di medicina personalizzata in campo oncologico, è inevitabile ricordare l'approccio 4P, riferendosi ad un modello di cura predittivo, personalizzato, preventivo e partecipativo per il trattamento dei pazienti. In un articolo scritto per il *Journal of Evaluation in Clinical Practice* ho tuttavia sottolineato quanto sia altrettanto importante dare rilevanza alla componente psicologica, oltre che clinica. Le emozioni ed i pensieri influiscono sul modo in cui gli individui agiscono per prevenire, affrontare e reagire alle malattie, guidano nella scelta tra le diverse opzioni terapeutiche, modulano la relazione medico-paziente e influenzano l'aderenza al trattamento. Partendo da tali considerazioni, risulta necessario incominciare a parlare di me-

dicina delle 5P, dove la quinta P rappresenta gli aspetti psico-cognitivi da considerare per responsabilizzare il paziente ed aumentare la sua qualità di vita, così da trasformarlo da ricevente passivo a decisore attivo nel processo di cura.

P non solo come "psicologia", ma anche come "persona" con una serie di bisogni: se pensiamo ai determinanti della medicina di precisione non possiamo prescindere dal fatto che il singolo individuo presenta esigenze cognitive, motivazionali, psicologiche che lo differenziano dagli altri. Perché un paziente accetta un certo tipo di intervento e non un altro? Come gestisce emotivamente la mancanza di ulteriori trattamenti? O ancora, perché si rifiuta di sottoporsi all'enne-

simo ciclo di chemioterapia? Attraverso queste scelte il paziente fornisce indicazioni sulla sua persona, sul disagio che vive e sul modo di reagire alla malattia, sulle sue motivazioni, sulla presenza o sull'assenza di una rete di supporto familiare e sociale, e sull'accettazione, anche culturale, delle innovazioni proposte. Se non poniamo sufficiente attenzione alla comunicazione e alla relazione medico-paziente, concentrandoci solo sugli aspetti innovativi, sulle nuove terapie e sulle cosiddette "4 p", trascurando esigenze e motivazioni della persona, perdiamo tutto il valore aggiunto dell'approccio personalizzato.

D'altra parte un paziente informato e coinvolto nel percorso di cura, dunque *empowered*, è in genere anche un paziente "migliore", soprattutto in oncologia. Trattare una persona consapevole è, anche per lo specialista, più gratificante perché gli esiti sono più spesso favorevoli: abbiamo evidenze del fatto che un paziente *empowered* è meno a rischio di abbandonare la terapia, mostra una maggiore aderenza al trattamento, ha meno problemi nella relazione con lo specialista. Perché se il paziente sceglie in maniera consapevole è più alta la probabilità che vada fino in fondo e sia più fiducioso, chiedendo fra l'altro un numero minore di *second opinion* richieste.

Per raggiungere questi obiettivi è necessario fornire al paziente una consulenza decisionale nel momento in cui il medico prospetta il piano di cura. Il paziente si può dire *empowered* quando conosce bene le alternative, comprende qual è il peso dei benefici, quali sono i rischi e qual è lo scopo del trattamento, e quando la decisione avviene anche sulla base dei propri deside-

ri, obiettivi, e valori. La consulenza psicologica deve quindi permettere alla persona di mettere a fuoco i suoi scopi, le preferenze, nonché di diventare consapevole delle alternative possibili e delle implicazioni di una determinata scelta. Purtroppo – sebbene siano passati ormai 10 anni dall'introduzione del concetto della medicina 5P – siamo ancora molto indietro su questo approccio.

In questa cornice complessa, anche la tecnologia può fare la sua parte all'interno della relazione medico-paziente. Contrariamente a quanto spesso si pensa, la tecnologia può mostrare al paziente i diversi elementi che coabitano all'interno della sua esperienza di malattia. Ed è un aiuto anche per il medico, dato che semplifica diversi aspetti inerenti la presa in carico della persona. Questi strumenti consentono al professionista di svolgere più rapidamente alcune operazioni, dunque di concentrarsi maggiormente sulla relazione col paziente, prestandogli più attenzione e liberando del tempo. Non solo, la tecnologia favorisce anche una migliore comunicazione: basta pensare a una semplice visita in cui il medico può raccogliere in anticipo informazioni, attraverso questionari, sulla storia clinica e della persona. Questa opzione fornisce allo specialista una cornice per relazionarsi meglio con il paziente, per avere informazioni sulla sua personalità, su eventuali fragilità e tematiche rilevanti. Questi elementi porteranno lo specialista a concentrarsi più e meglio su una relazione che risponda in maniera adeguata e personalizzata alle esigenze della persona. La tecnologia non fa solo risparmiare del tempo, ma regala un sostegno per strutturare e organizzare meglio la relazione.

Guendalina Graffigna

Professore Ordinario, Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano.
Direttore di EngageMinds Hub, Consumer, Food & Health Engagement Research Center

Una delle prime criticità che emerge quando si affronta il tema della medicina personalizzata è certamente quella relativa agli alti costi dei farmaci innovativi. Non bisogna dimenticare, però, che in genere le terapie personalizzate presentano maggiore efficacia e minori effetti collaterali rispetto allo standard di cura. In questo senso, a guidare le scelte sanitarie dovrebbe essere non tanto il tema del risparmio tout court, quanto quello della migliore allocazione delle risorse. Non tanto spendere meno dunque, ma spendere meglio. Le cure personalizzate, in altre parole, devono essere intese anche come un valore: perché un paziente più attivo può, in diversi modi, restituire il costo che le istituzioni hanno investito su di lui. Diversi studi condotti negli Stati Uniti, unitamente a indagini del nostro gruppo di ricerca in Italia, mostrano infatti che i pazienti con un alto livello di *engagement* presentano minori costi diretti nella gestione della sanità, e in parte anche minori costi indiretti, nella misura in cui sono persone mediamente più attive e che riescono a mantenere una vita produttiva e relazionale di buon livello. Non pazienti schiacciati dalla diagnosi, ma persone motivate che continuano a lavorare.

Si tratta di fattori che a livello individuale possono sembrare piccoli, ma che su grandi numeri e sul lungo periodo hanno invece un impatto in termini di riduzione dei costi e di migliore sostenibilità del sistema.

Un altro dato importante è che un paziente ingaggiato spreca meno risorse: quando si ha consapevolezza del valore di una prestazione sanitaria, si fa più attenzione alla sostenibilità dell'intero sistema. Per cui, per esempio, si evita l'accesso improprio al Pronto Soccorso, oppure si evita il cosiddetto "doctor shopping", ovvero il ricorso alla second opinion anche se non c'è necessità. Si crea, quindi, una situazione virtuosa e di collaborazione con l'istituzione sanita-

ria pubblica, di cui si riconosce il valore, dunque da preservare anche evitando gli sprechi. Non solo. Diversi studi dimostrano anche che un paziente informato è anche più compliant. All'aumentare dell'*engagement* aumenta anche l'aderenza e la persistenza terapeutica.

Ecco perché *empowerment* ed *engagement* sono due fattori chiave in grado di migliorare il percorso terapeutico e gli esiti della guarigione. E certamente i pazienti hanno in generale compreso bene l'importanza di questi fattori. Da un punto di vista sociologico e psicologico, infatti, la popolazione è molto cambiata rispetto al passato e oggi, al di là della sanità, vediamo come tutti noi vogliamo capire di più sui prodotti di cui usufruiamo. E ciò è dovuto a molti fattori, tra cui le nuove tecnologie, che ci rendono più partecipi, e rendono più democratico l'accesso alle informazioni. Di conseguenza anche nell'ambito sanitario c'è l'aspettativa di capire e sapere di più e far valere le proprie preferenze e i propri diritti rispetto al percorso di cura. Questa è di fatto l'essenza del *patient engagement*, che si va a innestare su un cambiamento culturale paradigmatico in medicina a cui assistiamo da diversi decenni: l'idea che il paziente non sia soltanto un organismo biologico da trattare e guarire, ma con una dimensione soggettiva, sociale, psicologica e comunitaria, legate all'impatto della malattia sulla qualità di vita, che vanno necessariamente considerate.

Questo nuovo paradigma ha generato un'altra conseguenza, il riconoscimento del fatto che il paziente debba essere considerato un esperto. Non un esperto del farmaco o degli aspetti biologici della malattia, naturalmente, ma delle ricadute psicologiche e sociali della malattia e del suo impatto sulla sua qualità di vita. Il paziente, in questo senso, è esperto di se stesso e delle sue priorità di cura: sostanzialmente,

nel momento in cui si passa da una medicina centrata solo sulla componente biologica a una medicina centrata sul paziente, si allarga la visione alla qualità di vita e quindi non soltanto all'efficacia terapeutica nel trattare la componente biologica, ma a una terapia che sia anche efficace nel ridurre l'impatto della malattia in termini di limitazione della vita quotidiana e sociale. Da questa esperienza e consapevolezza deriva l'idea che il paziente possa avere voce in capitolo nel dare indicazioni rispetto alle sue aspettative e priorità, con uno spazio di condivisione delle scelte cliniche. Penso ad esempio ad alcuni trattamenti, soprattutto in oncologia, che promettono un aumento dell'aspettativa di vita a fronte, però, di effetti collaterali particolarmente invalidanti, oppure di somministrazioni che impattano sulla vita di ogni giorno, dunque soluzioni non sostenibili da un paziente con una vita ancora attiva, e che potrebbe essere poco disponibile ad accettare un farmaco, seppure avanzato, che comporterebbe forti limitazioni alla sua quotidianità.

Questo cambiamento nella partecipazione del paziente al percorso terapeutico sta avvenendo gradualmente ma in modo evidente. È fondamentale però creare un ecosistema all'interno del quale attivare le sinergie tra tutti gli stakeholder. Nel 2017 abbiamo pubblicato, insieme a Regione Lombardia, all'Istituto Superiore di Sanità e ad oltre 100 esperti del mondo delle associazioni dei pazienti, delle professioni sanitarie e delle istituzioni, le prime raccomandazioni per il *patient engagement* in Italia.¹

E già allora era apparso chiaro come la partecipazione all'*engagement* non fosse solo un'esigenza del paziente, ma dovesse essere obiettivo comune di tutto il sistema. Questo significa policy che permettano la partecipazione e processi a livello istituzionale che creino degli spazi, e cabine di regia per indirizzare le collaborazioni. Il tutto in forte sinergia con il territorio. Solo così riusciremo a rendere i pazienti davvero informati e attivi all'interno di una collaborazione proficua ed efficace con gli operatori della sanità.

1. Gabriella Pravettoni, Alessandra Gorini, *A P5 cancer medicine approach: why personalized medicine cannot ignore psychology*, J Eval Clin Pract. 2011 Aug;17(4):594-6. doi: 10.1111/j.1365-2753.2011.01709.x. Epub 2011 Jun 16

2. Graffigna G. et al, *Promozione del patient engagement in ambito clinico-assistenziale per le malattie croniche: raccomandazioni dalla prima conferenza di consenso italiana*, Recenti Progressi in Medicina, 108(11), 455-475.

Medici di base, un nuovo ruolo di raccordo tra pazienti e specialisti

Emanuela Bellet

Associazione ACTO onlus

Mi sono ammalata a 47 anni, nel 2012. Un tumore ovarico scoperto per caso, dopo una visita dalla ginecologa. Sono entrata per fare una ecografia, sono uscita con una diagnosi di cancro. L'impatto è stato durissimo. Ma ho avuto la fortuna di essere indirizzata immediatamente a un centro di eccellenza in Lombardia, dove risiedo, dove ho iniziato il mio percorso di cura. Il primo passo è stato l'intervento chirurgico, che mi ha tolto tutto quello che si poteva togliere. È stato devastante. Ma il resto del mio organismo era sano, e la mia famiglia mi ha dato la forza e il coraggio di andare avanti. Così ho cominciato anche la chemio.

Nel 2014 ho avuto la prima recidiva. Così la chirurga che mi aveva operato ha pensato che potesse esserci una mutazione genetica. Il test in effetti ha confermato la mutazione BRCA1. Nella sventura ero stata fortunata – mi disse il genetista – perché buona parte della ricerca dell'epoca era indirizzata proprio verso la "mutazione di Angelina Jolie", e le cure stavano prendendo la strada della personalizzazione. Quindi dopo un altro ciclo di chemio tradizionale sono passata ai PARP inibitori: gli studi clinici erano appena terminati, e dunque sono rientrata nel cosiddetto uso compassionevole.

Per qualche tempo, grazie a questi farmaci, sono stata libera dalla malattia. Ma il mio è un tumore che recidiva lentamente: ogni tanto scopro noduli di pochi millimetri o centimetri nell'area del peritoneo, per fortuna lontani da tutti gli organi vitali, e ricominciavo con gli interventi, a volte anche qualche seduta di radioterapia, e con altri farmaci PARP inibitori. Si procedeva così, cercando di volta in volta la terapia che sembrava più adatta alla mia situazione e per il mio tipo di malattia.

Oggi la situazione è diversa, e gli studi sono in fase più avanzata rispetto a quando mi sono ammalata io. I medici sono più pronti e hanno più strumenti per avviare una terapia mirata, personalizzata, funzionale a seconda della malattia e della recidiva, dunque anche la qualità della vita è migliore

rispetto a quando mi sono operata. Ma in questi lunghi anni di convivenza con il cancro ho capito, anche grazie alle persone che mi hanno seguito, che il tumore è un po' come un diabete importante: dobbiamo renderlo una malattia cronica da tenere sotto controllo. Si va avanti poco a poco, e vincendo le battaglie si può arrivare a vincere la guerra.

Anche il ruolo delle associazioni dei pazienti è cambiato in questi anni. Inizialmente io stessa ho avuto un approccio guardingo, un po' lento. Ho cominciato ad andare alle conferenze e a partecipare alle iniziative diversi anni dopo la comparsa del tumore. Ma dal dicembre dell'anno scorso sono diventata vicepresidente di ACTO onlus, l'Alleanza contro il tumore ovarico che raggruppa le varie associazioni a livello regionale. Penso che le associazioni siano di grande aiuto quando si tratta di indirizzare i pazienti verso i centri di eccellenza. Il tumore ovarico è un tumore subdolo, con tante varianti, difficile da diagnosticare e senza prevenzione. Bisogna conoscerlo, e nei centri di eccellenza si può trovare il supporto e le terapie di precisione che in centri più periferici magari non sono disponibili. Non solo: le associazioni sono un aiuto prezioso anche nelle campagne di informazione, sono importanti per fare gruppo, per confrontarsi e avere un punto di riferimento, per incontrare altri pazienti e medici come la chirurga che mi ha salvato la vita.

Restano, dal mio punto di vista, alcune criticità. La principale riguarda la concentrazione di centri di eccellenza in alcune aree del paese e la scarsità di riferimenti in altre Regioni. Ma soprattutto manca, secondo me, una figura che faccia da raccordo tra lo specialista e il paziente, qualcuno che sappia supportare i malati nelle loro necessità quotidiane, quelle che vanno oltre la terapia. Una figura radicata sul territorio, con quelle competenze scientifiche che magari le associazioni non hanno. In passato era il medico di famiglia, oggi rischiamo di delegare queste competenze ai social, con tutti i rischi che ne derivano.

Velocità di accesso e di approvazione, così noi pazienti siamo tutelati

Isabella Frigo

Associazione IPOP

La mia storia di malattia è cominciata nel 2014, quando ho ricevuto la diagnosi di adenocarcinoma polmonare multifocale e bilaterale al quarto stadio. Proprio a causa di queste caratteristiche, il mio era un tumore inoperabile. L'oncologo mi aveva però inviato a effettuare i test genetici per individuare eventuali mutazioni. Un prelievo di tessuto polmonare, i test genetici per diverse tipologie di mutazione, e alla fine l'intuizione dello specialista si era rivelata corretta: avevo una mutazione del gene EGFR (il recettore del fattore di crescita dell'epidermide), mutazione comune soprattutto nei pazienti non fumatori come nel mio caso. Così, a meno di un mese dalla diagnosi, ho ricevuto indicazioni sulla terapia: un trattamento di prima linea con un farmaco molecolare mirato per questa specifica mutazione.

Così è iniziato il mio incontro con la medicina personalizzata. E posso dire di avere avuto fortuna, per tanti motivi. In primo luogo, perché per la mia mutazione era disponibile una terapia specifica, un farmaco ad hoc che ha mostrato immediatamente tutta la sua efficacia, con un decisivo miglioramento e una riduzione notevole del tumore evidenziata dalla prima TAC fatta a sei mesi dall'inizio della terapia.

Il secondo fattore importante è la disponibilità di un centro di eccellenza nella città in cui abito, Milano, dove ottenere diagnosi rapide e precise e dove poter eseguire in sicurezza test e trattamenti. So bene che questa è una condizione non così comune tra i pazienti, che spesso sono costretti a spostarsi da altre città, a volte addirittura da altre Regioni, per raggiungere strutture di eccellenza che altrimenti non sarebbero disponibili nelle vicinanze. Lo vediamo anche all'interno della nostra Associazione: pazienti che devono fare lunghi viaggi da diverse parti dell'Italia per ricevere le informazioni e le cure necessarie.

Ecco perché il supporto delle associazioni di pazienti è importante. È grazie all'aiuto dei volontari se anche chi arriva da lontano riesce a orientarsi e a ricevere il supporto di cui ha bisogno: un posto dove alloggiare, per esempio, che grazie all'aiuto delle reti dei pazienti diventa più facile da trovare, a prez-

zi modici o addirittura gratuitamente. Ma non solo. Le associazioni possono fare tanto anche a livello informativo. Poter parlare con altri pazienti rispetto ad eventi avversi che si possono verificare nel corso del trattamento, condividere grandi paure e piccoli progressi, ricevere consigli su terapie di supporto per alleggerire gli effetti secondari della cura, ci fanno sentire meno soli e possono rendere il percorso terapeutico meno pesante.

Nella mia esperienza di malattia, naturalmente, ho trovato anche alcune criticità. Nella presa in carico è previsto un supporto psicologico, che tuttavia si attiva solo se viene richiesto. Un aspetto che alcuni pazienti possono non conoscere o non ritenere rilevante, perdendo così uno strumento prezioso. Soprattutto, non sempre viene riservata la giusta attenzione agli eventi avversi che possono insorgere: personalmente ho dovuto rivolgermi a uno specialista (un dermatologo, ma poteva essere un oculista o un altro specialista) al di fuori dell'istituto di cura, perché non potevo fare riferimento a un team multidisciplinare dell'ospedale.

Cosa resta dunque da fare per garantire a tutti l'accesso alla medicina personalizzata, facendo in modo che il paziente si senta effettivamente al centro di una relazione di cura? La mia storia dice innanzitutto che è necessaria prontezza nell'incanalare il paziente all'interno di un percorso di precisione. È importante che il medico invii rapidamente all'esecuzione di test genetici, e questo però implica che i test siano alla portata di tutti. Un'altra criticità riguarda la disponibilità dei farmaci, necessari per garantire a tutti la fruizione di una cura personalizzata. Qualche anno fa ho avuto una progressione della malattia, e il test genetico ha individuato una mutazione della mutazione. Di conseguenza ho avuto bisogno di un altro farmaco, che per fortuna era in commercio da un paio di mesi. Se non avessi avuto a disposizione questa alternativa, le cose non sarebbero andate come sono andate. Per questo è fondamentale la tempestività nell'approvazione dei farmaci: una riduzione dei tempi che abbiamo visto per il COVID-19 e che mi auguro avvenga anche per i nuovi antitumorali.

Anna Costato

Associazione Salute Donna

Ricordo bene il 13 giugno 2003 perché quella mattina avevo ricevuto la diagnosi di tumore al seno. Avevo 49 anni. Un po' me lo aspettavo, provenendo da un nucleo familiare colpito da malattie oncologiche frequenti: papà, mamma, nonna materna, alcuni zii e altri parenti, vicini e lontani. Tra questi, anche una sedicenne. Così ero entrata ufficialmente nel mondo dei malati di cancro e stavo sperimentando di persona quello che gli esperti definiscono "sindrome psico-neoplastica". In altre parole, noi pazienti spieghiamo che il nostro vissuto da quel momento si era diviso in un "prima" e un "dopo".

Fortunatamente, la mia era una diagnosi precoce, il tumore era piccolo, localizzato e non aveva ancora fatto grossi danni, compromettendo "solo" il linfonodo sentinella. Avevo ottime probabilità di guarire, dopo la chirurgia e la terapia adiuvante. La chemioterapia "rossa" non era stata una passeggiata, ma soprattutto mi aveva fatto cadere i capelli, un aspetto della cura che allora mi disturbava oltremodo. Mi ero procurata una parrucca per tempo che mi avrebbe garantito lo stesso aspetto di prima. Dopo due settimane dalla prima chemioterapia citotossica, esattamente come previsto dai medici e con insopportabile puntualità, i capelli erano caduti.

Dopo circa un anno dalla diagnosi le terapie erano terminate. Nessuna cura ormonale, dato che il mio tumore era di tipo triplo negativo. Avevo continuato il mio lavoro di impiegata, con poche interruzioni per le terapie, così come quello in famiglia – ininterrotto – con due figlie adolescenti. Facevo controlli semestrali e la mia vita era tornata "normale". Leggevo gli articoli di stampa che raccontavano come la cantante famosa o l'attrice tal dei tali avevano affrontato il tumore al seno e "avevano vinto la battaglia contro il cancro". Avevo assorbito come una spugna l'idea che anch'io ne sarei uscita "vittoriosa", cioè guarita.

Ecco perché era stata una doccia fredda nell'ottobre 2008, dopo 5 anni dalla chirurgia, apprendere di una recidiva. Ricordo di averci impiegato

un mese intero prima di accettare l'idea che non ero guarita, che da allora in poi sarei dipesa da terapie croniche, che il mio obiettivo non sarebbe stato più la guarigione, ma la speranza di rispondere il più a lungo possibile ad ogni diversa linea terapeutica. Tutto ciò per tenere controllata la malattia. La parola magica era "stabilità". Il mio scopo era diventato "guadagnare tempo" e vivere fino alla terapia successiva.

In questo percorso, anche il mio concetto di qualità della vita era cambiato. Dopo quella prima volta nel 2003, i miei capelli erano caduti altre due volte e dopo sono sempre ricresciuti. Non ne ho più fatto una tragedia. Si può convivere con un tumore al seno metastatico e condurre una vita lavorativa, familiare e sociale di buona qualità. È sorprendente come l'istinto di sopravvivenza renda adattabili a tanti disagi.

Nel maggio 2016 avevo accettato di entrare in uno studio clinico di Fase I di immunoterapia. Non ero tanto speranzosa ed ero esausta dopo tutti quegli anni di chemio, ma non c'erano più alternative farmacologiche per me. La vita però è imprevedibile: già dopo poche settimane stavo meglio e c'erano evidenze che la mia malattia era tornata sotto controllo. Dopo quasi 5 anni sono ancora nel trial e spero di restarci a lungo. Ogni tre settimane vado al Day Hospital per l'infusione endovenosa. In anni passati, la prospettiva di una terapia cronica mi sarebbe sembrata una sciagura mentre oggi ringrazio il cielo e la medicina per questo trattamento.

Mi reputo fortunata perché ho risposto a quasi tutte le linee di chemioterapia che ho ricevuto. L'altra mia fortuna è stata di vivere a Milano ed essere in cura all'Istituto dei Tumori in via Venezian, dove ho ricevuto quello che si definisce "cura personalizzata". Sono diventata una delle numerose volontarie dell'associazione Salute Donna Onlus e Salute Uomo. Si parla sempre al femminile del carcinoma mammario, ma anche gli uomini ne sono colpiti. C'è lavoro da fare per migliorare la condizione dei malati nel nostro Paese!

Alle radici del significato della medicina

La personalizzazione dell'atto di cura risponde alla missione originaria della scienza medica, e allo stesso tempo pone problemi di sostenibilità ed eguaglianza di accesso. Ecco perché l'innovazione deve essere applicata sì sul fronte della diagnosi e delle terapie ma anche su quello della valutazione e della gestione di queste nuove opportunità di cura.

Gilberto Corbellini

Ordinario di storia della medicina e docente di bioetica presso l'Università di Roma – Sapienza

La medicina personalizzata è un approccio scientifico alle malattie e alle cure che recupera il significato antropologico originario della medicina. Un testo classico della medicina ippocratica, *Pronostico* (V sec a.C.), iniziava affermando che il medico deve essere bravo soprattutto nella prognosi e saper scoprire e prevedere fatti relativi al paziente, senza che questi lo informi, in particolare come evolverà la malattia e quali effetti avrà il trattamento. In questo modo, dimostrando di sapere passato, presente e futuro della condizione del paziente guadagnerà fiducia e reputazione. La medicina prescientifica per millenni usava come informazioni cliniche sintomi e segni, raccolti attraverso i cinque sensi ed analizzati con il ragionamento analogico: gli interventi erano basati su decisioni intuitive, ovvero sull'esperienza individuale trasmessa da medico a medico e mediante testi scritti. La medicina, per diventare scientifica ed efficace, ha dovuto accantonare temporaneamente il paziente, usando in prima istanza il metodo sperimentale per scoprire le cause delle malattie, in modo da spiegarle e quindi diagnosticarle meglio, nonché per trovare i bersagli verso cui dirigere i trattamenti farmacologici. Dalla metà dell'Ottocento circa, le informazioni che i medici usano riguardano i processi e meccanismi fisiopatologici, scoperti in laboratorio mediante esperimenti, misurazioni e tecnologie di imaging; gli interventi e le decisioni diventano razionali in quanto basate

sulla conoscenza scientifica della malattia. Quando sono apparsi i limiti del metodo sperimentale nel guidare la decisione clinica e la scoperta dei trattamenti, è stata messa a punto dal 1948 la sperimentazione clinica, che consente di stabilire la significatività di correlazioni statistiche, come l'efficacia di trattamenti innovativi per una malattia, senza necessariamente disporre di modelli causali della patologia, trattamenti che sono standardizzati rispetto alla popolazione e non individuali. I dati e le informazioni cliniche sono di natura strumentale e si impone l'uso di protocolli ricavati dalle pubblicazioni criticamente analizzate di studi clinici (RCT), per cui le decisioni non si basano più su intuizioni o conoscenze biologiche, ma su prove controllate (*evidence based medicine*).

I medici sanno da sempre che ogni paziente sviluppa una data malattia secondo forme cliniche diverse e che risponde ai trattamenti manifestando effetti terapeutici o non terapeutici singolari. Si tratta prima di tutto della conseguenza del fatto che ogni persona è geneticamente unica, in quanto, a parte i gemelli monozigoti, il genoma di ognuno di noi è diverso per la combinazione di varianti geniche che possono condizionare la predisposizione ad ammalare, il decorso delle malattie e la risposta ai farmaci. Inoltre, ogni individuo è ancor più unico considerando il piano epigenetico dello sviluppo e la storia personale in termini di contesti

ambientali e sociali. La medicina personalizzata usa non solo i dati eziopatologici o epidemiologici, ma anche e soprattutto quelli omici e comportamentali relativi al singolo individuo, per cui si tratta della vera medicina scientifica in quanto aderisce davvero agli scopi per cui la medicina è nata, che non sono solo alleviare sofferenze e curare malattie ma farlo fornendo trattamenti e misure di profilassi ritagliate per la singola persona. Tutte le malattie, da quelle acute a quelle cronico-degenerative sono la conseguenza di dinamiche cellulari e molecolari controllate dall'espressione di genomi le cui sequenze variano in modi imprevedibili determinando diversi fenotipi della malattia che sono selezionati anche dai trattamenti, come per esempio nel caso delle malattie oncologiche. Le terapie e decisioni della medicina personalizzata ricorrono a una mole immensa di informazioni molecolari e non molecolari relative ai singoli casi e ottenibili con diverse tecnologie, che possono essere elaborate usando protocolli e algoritmi che consentono di moltiplicare le capacità di analisi e intervento attraverso sinergie tra èquipe mediche diversamente specializzate e distribuite su scala planetaria.

In prima istanza, la medicina personalizzata inter-cetta gli ideali etici della medicina. L'etica medica raccomanda che il paziente sia rispettato nella sua capacità di autodeterminarsi, che non subisca danni a causa di imperizie, che riceva i trattamenti migliori e con minori rischi tra quelli possibili e che abbia accesso alle cure essenziali senza subire ingiustificate discriminazioni. La medicina personalizzata in teoria consente di adeguare sempre più le scelte mediche a questi principi. La disponibilità di dati e informazioni più precisi e controllati permette di fornire più elementi conoscitivi e di migliore qualità al paziente per un consenso informato più soddisfacente. Le decisioni e i trattamenti ritagliati sui pazienti, in quanto migliorano le scelte cliniche consentono di migliorare il rapporto rischi/benefici per un trattamento a vantaggio dei secondi. Per quanto riguarda la giustizia, la scelta personalizzata dei trattamenti più appropriati consente di differenziare i trattamenti per motivi che sono giusti o controllati, producendo anche un risparmio di costi sociali.

Non è tutto così facile. La medicina personalizzata richiede particolare vigilanza etica in quanto si possono determinare danni o peggioramenti sul piano del rispetto della privacy, per quanto riguarda il rapporto medico-paziente e rispetto all'equità

di accesso ai mezzi di cura. Le tecnologie genomiche, di imaging e informatiche generano enormi quantità di dati sensibili, per cui la circolazione incontrollata di informazioni medico-sanitarie personali può compromettere la riservatezza e consentire discriminazioni. Sono necessarie regole rigide tali da garantire che i pazienti abbiano tutto il controllo possibile e una solida formazione etica di chi accede a questi dati. Inoltre, la disponibilità di questi dati potrebbe portare a cambiamenti nel rapporto medico-paziente, attraverso aumentate aspettative e pretesti per contenziosi legali. Le disuguaglianze nella disponibilità e accesso, a causa dei costi o della logica dei sistemi sanitari, per quanto riguarda le tecnologie per praticare la medicina personalizzata, resteranno a lungo una sfida, che inizialmente vedrà l'accentuarsi delle disparità già esistenti in sanità, e non solo nell'ambito di comunità nazionali, ma anche sul piano della salute umana globale.

La medicina personalizzata si sta caratterizzando per il fatto che sostiene un aumento dei prezzi dei farmaci, che sono di norma prodotti molto complessi, difficili da progettare e realizzare, e che per definizione usati solo su gruppi di pazienti con determinati profili biomolecolari, per i quali si sa che avranno effetti apprezzabili. Il prezzo dei farmaci è legato all'innovazione e mettere un limite significherebbe rinunciare all'innovazione e quindi a un continuo miglioramento dell'efficacia delle cure. Per evitare che il processo che sostiene la medicina personalizzata abbia conseguenze eticamente discutibili, ovvero che alimenti la percezione negativa del sistema industriale farmaceutico, servirà che in qualche maniera il prezzo venga collegato ai benefici che il farmaco apporta sul piano della qualità della vita del paziente. Un approccio per stabilire con qualche oggettività il valore di un trattamento è quello adottato dall'autorità di controllo dei prezzi del *National Health Service* del Regno Unito, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), e basato su un punteggio QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) che fornisce una misura degli anni con una qualità di vita ragionevole che una persona potrebbe guadagnare come risultato del trattamento. Tuttavia, le organizzazioni di pazienti hanno criticato il NICE per aver rifiutato alcuni farmaci oncologici che non erano ritenuti convenienti. Nel complesso, sembra che serva ancora molta innovazione non solo nello sviluppo di farmaci ma anche nei metodi per stimare il valore di tali farmaci per i sistemi sanitari, poiché non esistono standard universalmente accettati.

Raccomandazioni per l'implementazione della medicina personalizzata in oncologia

Ricerca scientifica e innovazione tecnologica mettono a disposizione di medici e pazienti un'opportunità mai avuta prima: individuare la terapia più adatta per ogni singola persona sulla base del suo profilo genomico, delle sue aspettative e bisogni. È la medicina personalizzata che nell'oncologia di precisione trova uno strumento di realizzazione imprescindibile. APMP - Associazioni Pazienti, insieme per il diritto alla Medicina Personalizzata in oncologia, che riunisce 11 associazioni impegnate nel sostegno ai malati oncologici e a chi si prende cura di loro, è nata con lo scopo di portare all'attenzione delle Istituzioni e di tutta la cittadinanza il valore di questo nuovo approccio alla cura, che rivoluziona il modo di guardare ai pazienti e alla loro malattia. Un'opportunità che deve essere garantita a tutti, quando disponibile. Per questo, a seguito del confronto avuto con i massimi esperti chiamati a contribuire alla stesura del Libro Bianco della medicina personalizzata in oncologia, abbiamo voluto riassumere in 10 Raccomandazioni le azioni concrete che devono essere implementate affinché la medicina personalizzata e l'oncologia di precisione diventino una realtà, a beneficio dei pazienti e dell'intero Sistema Salute.

- 1 La medicina personalizzata deve essere riconosciuta come diritto dei pazienti e per questo deve essere garantito accesso equo e uniforme all'oncologia di precisione su tutto il territorio nazionale: un accesso con standard di qualità, rapidità ed efficacia elevati
- 2 I test di profilazione genomica devono essere inseriti nei Livelli Essenziali di Assistenza e i farmaci da profilazione genomica devono essere rimborsati sulla base della loro sostenibilità e soprattutto su quella dei bisogni insoddisfatti dei pazienti rilevati dalle Associazioni
- 3 I *Molecular Tumor Board* (MTB) devono essere istituiti all'interno delle Reti Oncologiche Regionali o dell'organizzazione sanitaria regionale e secondo i PDTA delle singole patologie opportunamente aggiornati alla luce delle evidenze scientifiche. Ogni paziente oncologico deve essere preso in carico da un'équipe multidisciplinare e la scelta terapeutica deve prendere in considerazione, oltre la situazione clinica, le aspettative, i bisogni e le abitudini di vita del paziente
- 4 È necessario individuare e accreditare Centri Specialistici Regionali per l'esecuzione dei test di profilazione genomica (*Next Generation Sequencing* - NGS): l'eccessiva frammentazione non garantisce qualità e tempestività dei risultati

5 È necessario costruire una piattaforma genomica nazionale che abbia la funzione di archivio di tutti i dati delle mutazioni e che possa aiutare i ricercatori a mettere in relazione le profilazioni genomiche con i dati clinici dei pazienti così da migliorare la conoscenza scientifica

6 È fondamentale garantire un'informazione capillare e territorialmente uniforme per i pazienti e una formazione adeguata e sempre aggiornata per il personale sanitario che a diverso titolo entra in contatto con il paziente oncologico

7 È necessario aumentare l'informazione sugli studi clinici di oncologia di precisione in corso in Italia così da garantire un rapido indirizzamento dei pazienti che potrebbero beneficiarne

8 La ricerca scientifica alla base della medicina personalizzata in oncologia deve essere finanziata e sostenuta dalle Istituzioni, dalle Aziende e dalle Associazioni dei pazienti: oggi non tutti i tipi di tumore possono trovare risposte terapeutiche grazie alla profilazione genomica, ma future scoperte potranno aumentare le opportunità per i pazienti

9 La privacy e la proprietà dei dati personali e genetici devono essere tutelate in tutte le fasi della storia di malattia

10 Le modalità di accesso dei pazienti alla profilazione genomica e all'esame dei MTB devono essere individuate e condivise con le società scientifiche, con il coinvolgimento diretto delle Associazioni dei pazienti.

- *Stefania Boccia*
Professoressa di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Direttore della Sezione di Igiene del Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" IRCCS
- *Paola Boldrini*
Vicepresidente della Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica
- *Gilberto Corbellini*
Ordinario di storia della medicina e docente di bioetica presso Sapienza Università di Roma
- *Giuseppe Curigliano*
Direttore Struttura Complessa di Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Istituto Europeo di Oncologia, Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università di Milano La Statale, Milano
- *Guendalina Graffigna*
Professore Ordinario, Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano. Direttore di EngageMinds Hub, Consumer, Food & Health Engagement Research Center
- *Angela Ianaro*
Componente della Commissione Politiche dell'Unione Europea e della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati, Professoressa associata di Farmacologia, Università Federico II di Napoli
- *Achille Iolascon*
Presidente Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)
- *Claudio Jommi*
Professor of Practice Government, Health and Not for Profit Knowledge Group, Director of Mihmep (Master of International Health Management, Economics and Policy), SDA Bocconi School of Management, Bocconi University
- *Marialucia Lorefice*
Presidente della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati
- *Paolo Marchetti*
Direttore Oncologia Medica B del Policlinico Umberto I di Roma, Ordinario di Oncologia all'Università La Sapienza
- *Nello Martini*
Presidente della Fondazione Ricerca e Salute (ReS)
- *Davide Melisi*
Professore Associato di Oncologia Medica, Università degli studi di Verona; Direttore UOS di Terapie Sperimentali in Oncologia, Azienda Ospedaliera Integrata di Verona
- *Nicola Normanno*
Responsabile della SC Biologia Cellulare e Bioterapie dell'Istituto Nazionale Tumori – IRCCS Fondazione "Pascale" di Napoli

- *Luca Ostacoli*
Psichiatra, psicoterapeuta dinamico corporeo, Docente di Psicologia Clinica e Psicoterapia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Torino
- *Carmine Pinto*
Direttore Struttura Complessa di Oncologia, Azienda USL IRCCS, Reggio Emilia e presidente della Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)
- *Gabriella Pravettoni*
Professore Ordinario di Psicologia Generale, UNIMI, Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, UNIMI, Direttore della Divisione di Psiconcologia, IEO
- *Giancarlo Pruneri*
Direttore Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori di Milano
- *Antonio Russo*
Professore Ordinario di Oncologia Medica presso Università di Palermo, membro comitato direttivo di AIOM
- *Anna Sapino*
Presidente della Società Italiana di Anatomia Patologica (SIAPEC)
- *Giovanna Scroccaro*
Direttore Direzione Farmaci Dispositivi medici e Protesica della Regione Veneto, e Presidente del Comitato Prezzi e Rimborso di AIFA
- *Valter Torri*
Dipartimento di Oncologia Medica, Istituto 'Mario Negri' – IRCCS, Milano

Storie di pazienti

- *Emanuela Bellet*
Associazione ACTO onlus
- *Isabella Frigo*
Associazione IPOPOP
- *Anna Costato*
Associazione Salute Donna

Ringraziamenti

Il *Libro Bianco della medicina personalizzata in oncologia* personalizzata in oncologia è un'opera corale che non avrebbe potuto vedere la luce senza l'impegno di tutti gli esperti i cui contributi trovate in queste pagine. Vogliamo ringraziarli per il tempo e le competenze messe al servizio della corretta informazione. Solo attraverso uno sforzo collettivo di comunicazione, infatti, si può dare conto del valore rappresentato da questo nuovo approccio alla malattia e alle persone. Ci auguriamo che questo sia il primo passo di un lungo cammino di collaborazione nell'ottica comune di promuovere maggiore salute, efficienza e sostenibilità del Sistema Salute italiano.

Un sentito grazie alle pazienti che hanno voluto condividere la loro storia all'interno di questo volume: le testimonianze rendono la richiesta di una presa in carico e di una terapia personalizzate più concrete e più urgenti.

Infine un ringraziamento a Roche che ha permesso lo sviluppo del progetto "Ogni storia è unica" nell'ambito del quale il *Libro Bianco* è stato realizzato.



Chi siamo



Fondata nel 2010 e presente con una rete di affiliate in 7 regioni, **Acto**

onlus - Alleanza contro il Tumore Ovarico

è la rete nazionale di associazioni pazienti impegnata nella lotta contro il tumore ovarico e i tumori ginecologici. Ha come missione di promuovere la conoscenza delle neoplasie ginecologiche, promuovere la prevenzione, la diagnosi tempestiva e l'accesso a cure di qualità, sostenere la ricerca scientifica e tutelare i diritti delle pazienti e dei loro familiari.

www.acto-italia.org/it



F.A.V.O.

Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

F.A.V.O. - Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

riato in Oncologia è costituita da oltre 550 associazioni e ha come obiettivo quello di affermare nuovi diritti a fronte dei nuovi bisogni dei malati di cancro e delle loro famiglie. Sostiene il riconoscimento del ruolo centrale dei malati nei processi decisionali, tutelandone i diritti, e agisce come rete di informazione per facilitare l'accesso ai servizi.

www.favo.it



Supportare a 360° le Persone che vivono l'esperienza del cancro è la finalità di **La**

Lampada di Aladino Onlus, tramite i servizi offerti in sede dal Centro P.A.R.O.L.A. (acronimo di Prevenzione-Assistenza-Riabilitazione Oncologica, Lampada Aladino). La mission dell'associazione è aiutare a recuperare qualità di vita nella fase acuta e post-acuta di malattia, in considerazione dei bisogni del malato e dei familiari.

www.lampada-aladino.it/



Unipancreas è un'Associazione che opera per aiutare Pazienti

affetti da tumore al pancreas e loro familiari e caregivers. Svolge azioni di sensibilizzazione e fornisce assistenza gratuita con il PRONTO PANCREAS, un numero dedicato cui risponde personale qualificato (0454858022). Porta avanti il progetto Uniwebpancreas in partnership con il CNR con l'obiettivo di realizzare una piattaforma web per la telemedicina.

www.unipancreas.org



Member EUROPA DONNA
The European Breast Cancer Coalition

Europa Donna Italia è il movimento per la prevenzione e cura del tumore al seno che ha a cuore i diritti delle donne e si batte per loro attraverso le 166 associazioni di volontariato che lavorano per facilitare la prevenzione e la cura, non solo per sconfiggere il tumore,

ma per una migliore qualità di vita. Si batte affinché l'accesso all'informazione e alle cure nel nostro Paese seguano gli standard d'eccellenza europei.

www.europadonna.it



Incontra Donna

Onlus è un'Associazione che si occupa di prevenzione del tumore al seno

ma con attenzione alla salute di tutti. Nasce innanzitutto per rispondere ai bisogni delle donne, con l'intento di fornire strumenti per affrontare sì il percorso di diagnosi e cura, ma soprattutto per non sentirsi abbandonate nel "dopo" supportando la comunicazione e promuovendo una cultura della prevenzione. In Italia ci sono attualmente 5 Comitati regionali della Onlus.

www.incontradonna.it



APS Associazione
PaLiNUro
PAZIENTI LIBRI DALLE NEOPLASIE UROTELIALI

L'associazione PaLiNuro - Pazienti Liberi dalle

Neoplasie Uroteliali è l'unica in Italia che si occupa dal 2014 di persone affette dal carcinoma uroteliale, il più frequente dei quali è il tumore alla vescica. Si rivolge a ex-pazienti, pazienti, loro familiari e accompagnatori e coinvolge anche il personale medico sanitario e tutte le persone interessate alla patologia per offrire ascolto, sostegno, informazione, condivisione e confronto.

www.associazionepalinuro.com



Women Against Lung Cancer in Europe (WALCE) Onlus è un'organizzazione "a respiro europeo",

dedicata alle persone affette da tumore del polmone e alle loro famiglie. È attiva nella prevenzione primaria nelle diverse fasce di età della popolazione e nelle iniziative di informazione, educazione e supporto ai pazienti, e in quelle volte a ridurre le disparità in termini di accesso a test molecolari, farmaci innovativi e studi clinici.

www.womenagainstlungcancer.org



L'associazione Europa Uomo Italia nasce per volontà del professor Umberto Veronesi e del dottor Alberto

Costa con l'obiettivo di promuovere un'alleanza collettiva di cittadini, istituzioni, società scientifiche nei confronti della ricerca, della prevenzione in termini di stili di vita e delle alternative terapeutiche (chirurgia, radioterapia, sorveglianza attiva) nella cura delle patologie prostatiche.

www.europauomo.it



Insieme per i pazienti di oncologia polmonare

L'associazione IPOP, Insieme per i pazienti di Oncologia Polmonare,

Onlus, costituita a luglio 2018 ha come

mission "Il miglioramento delle condizioni di vita e delle prospettive di sopravvivenza delle persone affette da patologie oncologiche polmonari. Operando affinché le cure innovative, sempre più mirate, efficaci e con ridotti effetti collaterali siano rese disponibili, in tempi rapidi, al maggior numero possibile di pazienti".

www.associazione-ipop.org



Salute Donna è nata nel 1994 all'Istituto

dei Tumori di Milano a seguito dell'esperienza della sua fondatrice Annamaria Mancuso, colpita da un tumore al seno all'età di 32 anni. Dal 2005 è membro del Comitato Etico della Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e si occupa di prevenzione dei tumori femminili; nel 2016 avvia la sezione maschile Salute Uomo. È presente in 7 Regioni grazie al supporto di quasi 350 volontari, oltre 50 medici e moltissimi altri sostenitori.

www.salutedonnaonlus.it



Associazioni Pazienti, insieme per il diritto alla Medicina Personalizzata in oncologia

Glossario

- **Actionable:** detto di mutazione capace di produrre una proteina non trattabile direttamente, ma che si trova all'interno di una via di segnale che può essere modificata dall'azione di un farmaco.
- **Basket trial:** studio clinico in cui i pazienti hanno tutti la stessa alterazione genomica indipendentemente dalla sede del tumore, cioè dalla sua istologia.
- **Biobanca:** struttura che raccoglie in maniera organizzata materiale biologico.
- **Break-even:** punto di pareggio, ossia l'equilibrio fra i costi e i ricavi.
- **Compliance:** in medicina indica il grado con cui il paziente segue le prescrizioni mediche, siano esse farmacologiche o non farmacologiche.
- **Counseling genetico:** consulenza genetica, ossia percorso di informazione sul significato dei test genetici, i loro risultati e conseguenze con lo scopo di aiutare i pazienti a prendere decisioni relative alla gestione della loro malattia, e agli eventuali rischi riproduttivi legati alla trasmissione della stessa alla prole.
- **Driver:** detto di mutazione che svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo del tumore poiché conferisce alle cellule malate un vantaggio di crescita.
- **Druggable:** detto di mutazione capace di produrre una proteina che può essere agganciata da un farmaco e quindi oggetto di terapia.
- **Empowerment del paziente:** processo attraverso il quale il paziente può acquisire un maggiore controllo sulle decisioni e sulle azioni che riguardano la sua salute.
- **Engagement del paziente:** coinvolgimento attivo del paziente in tutto ciò che riguarda il suo percorso di cura.
- **Esposoma:** l'insieme delle esposizioni di un soggetto lungo il corso di tutta la sua vita.
- **Genoma:** l'insieme dell'informazione genetica di un organismo vivente.
- **Genotipizzazione:** Processo che permette di determinare le differenze nel genotipo tra individui, tramite test biologici, solitamente analizzando il DNA.
- **Gross-costing:** costo standard generico.
- **High throughput:** analisi scientifiche in grado di effettuare dei test su un numero molto grande di dati in un tempo ristretto grazie a macchinari e strumentazioni automatizzate.
- **Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER):** il rapporto tra differenza di costo e la differenza di beneficio tra due programmi/interventi alternativi.
- **Indicazione agnostica:** quando il farmaco è indicato a prescindere dall'istotipo tumorale e sulla base dell'individuazione di uno specifico biomarcatore.
- **Microsatelliti:** brevi sequenze ripetute del DNA presenti normalmente nel genoma umano. A seguito di specifiche mutazioni, essi possono variare nel numero di ripetizioni rendendo in tal modo il DNA instabile.
- **Molecular Tumor Board (MTB):** gruppo di professionisti sanitari in grado di effettuare test genomico-molecolari complessi e di interpretarne l'esito, al fine di identificare, nei tumori dei pazienti o in biopsie liquide, alterazioni molecolari di vario tipo.
- **Next Generation Sequencing (NGS):** sequenziamento in parallelo. Indica una serie di tecnologie che permettono di sequenziare grandi genomi in un tempo ristretto, dell'ordine di settimane.
- **Profilazione genomica:** mappatura dei geni di una persona o di un tipo di cellula specifico grazie alla quale si ottengono informazioni sul modo in cui i geni interagiscono fra loro e con l'ambiente.
- **Referral:** in medicina, è il rinvio a consulto medico.
- **Second opinion:** il ricorso al parere di un altro medico esperto di quella specifica area patologica, al fine di confrontare, confermare o rivalutare una prima diagnosi o un'indicazione terapeutica.
- **Staging tumorale:** stadiazione del tumore, indicazione della sua gravità secondo parametri standard.
- **Stakeholder:** ciascuno dei soggetti direttamente o indirettamente coinvolti in un progetto o nell'attività di un'azienda, che può influenzare o essere influenzato da un'organizzazione o dalle sue attività
- **Standard of care (SOC):** standard di cura.
- **Sequencing:** sequenziamento. In biologia molecolare, indica il processo per la determinazione dell'ordine delle basi nel caso di un acido nucleico (DNA o RNA) o degli amminoacidi nel caso di proteine, le strutture sequenziate in prevalenza.
- **Tumor Mutational Burden (TMB):** carico mutazionale del tumore, ovvero misura delle mutazioni presenti nelle cellule tumorali, utilizzato per predire la sensibilità all'immunoterapia.
- **Umbrella trial:** studi clinici in cui i pazienti vengono trattati con farmaci specifici per le mutazioni o i biomarcatori che vengono identificati nel loro tumore.
- **Value for money:** in sanità, il rapporto di costo/efficacia.

Libro bianco

DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA
IN ONCOLOGIA



Associazioni Pazienti, insieme per il diritto
alla Medicina Personalizzata in oncologia



Con il supporto incondizionato di

