



# Medicina di precisione

02

Cos'è la medicina di precisione

04

Le incognite di un viaggio nella conoscenza  
Francesco Perrone

07

Come praticare la *Personomics*  
Intervista a Roy C. Ziegelstein

08

Sfide regolatorie della medicina di precisione  
Luca Pani

09

Medicina di precisione in cardiologia: il futuro è adesso  
Intervista a Geoffrey S. Pitt

10

Precisione, speranze, rischi e obiettivi possibili  
Intervista a Filippo de Braud

12

La ricerca di precisione tra ombrelli e cestini  
Francesco Trotta  
Giuseppe Traversa

14

Malattie rare: la strategia è nella rete  
Domenica Taruscio

16

Medicina di precisione: è un'arma di distrazione di massa?  
Intervista a Ronald Bayer

18

Gli investimenti sulla medicina di precisione possono distrarre risorse dalla prevenzione?  
Ranieri Guerra

Tonight, I'm launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.

— President Barack Obama, State of the Union Address, January 20, 2015

# Cos'è la medicina di precisione

La grande novità della precision medicine è destinata a innescare grandi cambiamenti nella ricerca e nella clinica. È necessario che tutti gli stakeholder della sanità siano consapevoli delle opportunità e delle criticità che si accompagnano ai nuovi scenari.

“

*Tutto comincia con l'individuo*”

affermava Carl Gustav Jung. In una società sempre più attenta ai bisogni individuali e alla personalizzazione di offerte e servizi, anche la medicina sembra prendere un'inclinazione soggettiva. In ambito sanitario si sta affermando un concetto di medicina cucito sulle differenze individuali, che tiene conto della variabilità genetica, dell'ambiente, delle caratteristiche del microbioma e dello stile di vita delle singole persone. Il minuzioso processo di individuazione di terapie e cure in modo così soggettivo prende il nome di medicina di precisione. Motivata dall'esplosione dei dati legati agli studi di biologia molecolare, che hanno evidenziato la forte variabilità tra individui, la medicina di precisione sarà caratterizzata dall'ampliamento della tassonomia delle diverse patologie, perché terrà conto delle singole peculiarità.

Il sequenziamento del genoma umano ha avviato un nuovo modo di indagare i meccanismi cellulari. Epigenetica, trascrittomico, proteomica e metabolomica hanno prodotto una vasta quantità di informazioni, che permettono una sempre più precisa caratterizzazione del paziente. L'innovazione tecnologica e lo sviluppo di test a livello cellulare hanno ampliato le possibilità di indagine. A partire da saggi genetici rapidi e affidabili fino ai sensori da indossare sviluppati dalle più moderne tecnologie, i medici oggi hanno la possibilità di accedere a una vasta varietà di parametri fisiologici.

Secondo i National Institutes of Health, applicare tali approcci alla medicina potrebbe estendere le possibilità di trattamento anche a molte patologie ancora intrattabili, di cui non è stato ancora individuato un marcatore bersaglio da colpire in modo specifico con un farmaco.

Il primo articolo presente nella banca dati NCBI che cita la medicina di precisione risale al 1952, ma l'interesse intorno a questo tema è esploso negli anni 2000 e in particolare nel 2014, quando si è registrato un aumento delle pubblicazioni scientifiche inerenti all'argomento del 66%.

Tuttavia il concetto di medicina di precisione non è così recente. A fine Ottocento, il medico canadese Sir William Osler lo introdusse giustificandosi con l'osservazione della grande variabilità esistente tra gli individui. Fu l'identificazione dei gruppi sanguigni, risalente al 1900, a far penetrare il concetto in modo più incisivo. La distinzione e

la classificazione delle varie categorie ebbe ricadute a livello terapeutico (si pensi alle trasfusioni), sociale (la distribuzione dei gruppi sanguigni nelle varie etnie) e legale.

Successivamente, a rafforzare l'idea della variabilità umana fu la risposta anomala ad alcuni trattamenti farmacologici, risposta che era possibile registrare solo in certe persone. Per esempio, negli anni Cinquanta il medico tedesco Vogel scoprì che non tutti sono in grado di percepire il gusto della feniltiocarbammide. Negli stessi anni si identificò nella primachina, il farmaco anti-malaria, la causa dell'anemia emolitica che colpiva solo gli afroamericani dopo l'assunzione del farmaco. A questi seguirono altri episodi.

Malgrado le evidenze, la medicina però continuò ad avere un approccio di popolazione nella ricerca delle terapie per i pazienti. Nella scelta dei farmaci più efficaci il più delle volte è stata privilegiata la risposta media alla terapia rispetto al caso particolare. Anche nel contesto di un approccio più – come dire? – “tradizionale” alla ricerca clinica, non sono però mancate sorprese che hanno concorso all'individuazione di terapie più mirate. Stuart A. Scott sottolinea come ci siano stati casi in cui, dopo l'immissione sul mercato di un farmaco, sia stato possibile individuare effetti collaterali o inattesi che coinvolgevano solo un gruppo di persone.<sup>1</sup> Il controllo post-marketing ha permesso il riconoscimento di geni, recettori o meccanismi cellulari coinvolti nel metabolismo di innumerevoli sostanze, che sono state elencate dalla Food and Drug Administration per invitare all'attenzione nei dosaggi e nell'uso. Ad oggi sono circa 150 i farmaci approvati dalla FDA che prevedono raccomandazioni su dosaggi o modalità di prescrizione in relazione alle caratteristiche genetiche.

*È molto più importante sapere quale tipo di paziente ha una malattia che quale malattia ha un paziente.*

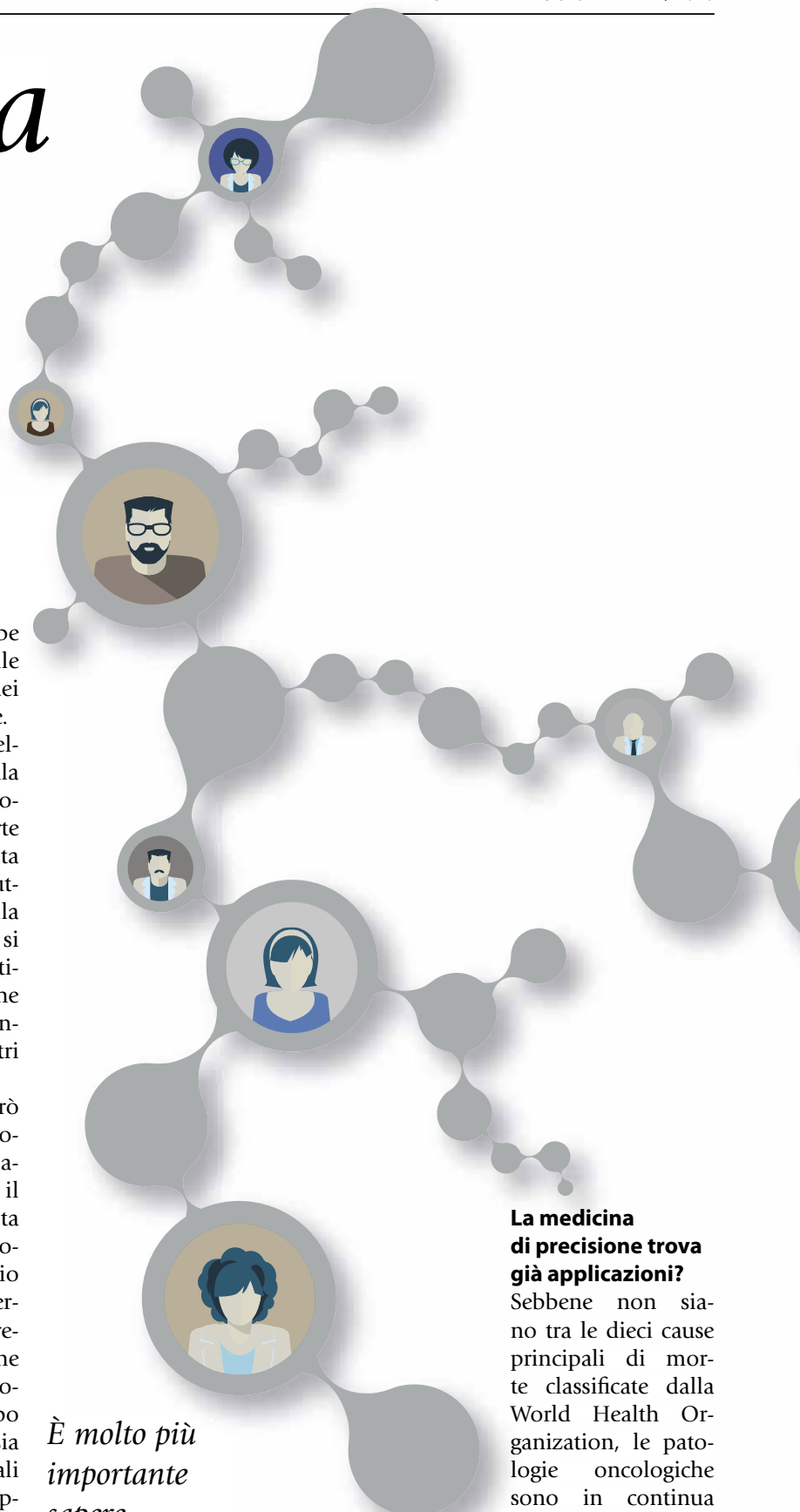
— William Osler

## La medicina di precisione trova già applicazioni?

Sebbene non siano tra le dieci cause principali di morte classificate dalla World Health Organization, le patologie oncologiche sono in continua diffusione. Secondo

l'International Agency for Research on Cancer nel 2012 si sarebbero ammalate 14 milioni di persone e circa 7 milioni di decessi si sarebbero registrati per l'insieme delle patologie neoplastiche.

Nonostante la compresenza di molteplici fattori nell'etiologia del cancro, il profondo legame tra genoma e neoplasie ha dato un impulso particolare allo sviluppo della medicina personalizzata: soprattutto in questo settore, ricerca e sviluppo di nuovi farmaci operano a stretto contatto. La prima ha identificato gruppi di pazienti con alterazioni simili a livello genomico e molecolare e ha sviluppato linee guida, come il Master Protocol<sup>2</sup>, per promuovere ricerca in modo standardizzato. La ricerca farmacologica ha cercato di associare trattamenti alla genomica, registrando la risposta ai farmaci e la sopravvivenza. Malgrado l'impegno nel tradurre la ricerca in terapia<sup>3</sup> nel più breve tempo possibile, il passaggio dal laboratorio al letto del paziente resta uno dei momenti più critici. Uno degli obiettivi più immediati della medicina di precisione resta dunque quello di tradurre in strategie terapeutiche mirate gli sforzi che il Cancer Genome Atlas Project





sta compiendo per la prevenzione e la cura dei tumori. Un orientamento analogo si sta sviluppando anche per altre patologie, come per esempio l'epilessia<sup>4</sup>, la cirrosi epatica<sup>5</sup> o il diabete di tipo 1<sup>6</sup>.

### Una rivoluzione circoscritta

Resta da chiedersi quanto sia diffusa la rivoluzione che accompagna la medicina di precisione. Quanti medici, istituti, governi sono orientati verso le nuove terapie del futuro?

Uno dei primi ad assumersi l'impegno per lo sviluppo della medicina di precisione è stato il governo americano. All'inizio di quest'anno, l'amministrazione Obama ha istituito la Precision Medicine Initiative coinvolgendo pazienti, medici, ricercatori, avvocati e leader dell'industria farmaceutica e definendo nuove sfide per la ricerca. Per l'anno 2016 il governo statunitense ha stanziato 215 milioni di dollari, suddivisi tra National Institutes of Health, NIH

National Cancer Institute e Food and Drug Administration. La Precision Medicine Initiative migliorerà l'applicazione della genomica, impiegherà metodi moderni per gestire immense quantità di dati e sfrutterà tutte le conoscenze tecnologiche per ampliare le scoperte in ambito biomedico.

Se gli obiettivi a breve termine consistono in terapie mirate per patologie diffuse, su un lasso di tempo più ampio la ricerca investirà

sulla raccolta dati, coinvolgendo più di un milione di americani. La banca dati servirà per individuare nuovi meccanismi patologici e cercare terapie più mirate per un numero sempre crescente di condizioni patologiche. La rivoluzione introdotta dal governo americano non mancherà di mettere a punto delle norme per permettere lo sviluppo della ricerca al servizio della medicina di precisione e per proteggere la privacy di pazienti e partecipanti volontari.

In Europa, la Commissione europea ha cominciato la sua riflessione sulla medicina di precisione a partire dal 2013, anno della pubblicazione del report "Use of '-omics' technologies in the development of personalised medicine"<sup>7</sup>. Il rapporto, oltre a sottolineare il ruolo delle nuove tecnologie nel creare cure personalizzate, evidenzia i passaggi della legislazione europea che sostengono lo sviluppo di nuovi paradigmi in medicina. Per favorire l'incontro tra finanziatori e ricercatori interessati alla medicina personalizzata, è stata creata una piattaforma<sup>8</sup> per le scienze della vita. Infine, un'associazione nata nel 2012 con la finalità di riunire pazienti e medici delle principali malattie croniche, la European Alliance for Personalised Medicine<sup>9</sup>, sta tentando di creare un legislazione, sostenere la ricerca e favorire la preparazione nell'ambito della medicina personalizzata.

L'intervento del governo americano a favore della medicina di precisione ha suscitato interesse anche in Oriente. Quest'anno la BioBusiness Asia conference si è aperta proprio sul tema delle cure personalizzate, individuando possibilità di collaborazione internazionale e di ampliamento dei mercati.

Sebbene le cure personalizzate attirino sempre più l'attenzione di diversi attori, non mancano alcune criticità. Oggi i test genetici sono più accessibili e gli ospedali si stanno

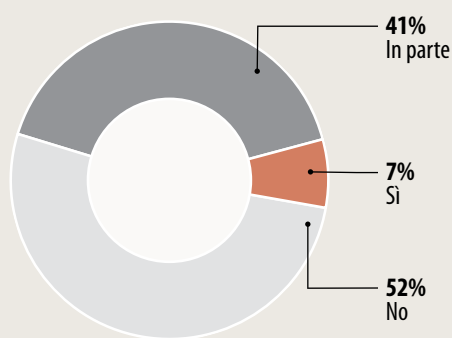
orientando verso la creazione di registri personalizzati con la storia dei pazienti (negli Stati Uniti riguarda il 95% delle strutture sanitarie). Tuttavia, affinché la medicina di precisione diventi una pratica di routine, occorrerà individuare strumenti capaci di rinforzare la validità clinica dei trattamenti scoperti, che tenga conto delle implicazioni legali, etiche e sociali associate a un approccio terapeutico individualizzato. L'uso delle moderne applicazioni biologiche, nel caso in cui l'utilità clinica non venga precisamente definita, potrebbe incrementare il rischio di sprecare le già limitate risorse sanitarie. Sarà inoltre necessario potenziare le conoscenze del personale sanitario riguardo l'applicazione di nuove tecniche di diagnosi e di cura. Così come sarà indispensabile integrare la prospettiva della popolazione nell'ottica di tale sistema di cura, rendendo pazienti e familiari informati riguardo a rischi e potenzialità.

[Pagine a cura di Giulia Annovi]

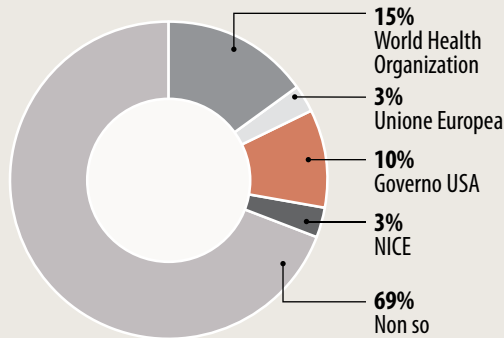
1. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine* 2011;13:987-95. doi:10.1097/GIM.0b013e318238b38c.
2. Redman MW, Allegra CJ. The Master Protocol Concept. *Seminars in Oncology*. WB Saunders, 2015.
3. Turnbull AK. Personalized medicine in cancer: where are we today? *Future Oncology* 2015.
4. EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *The Lancet Neurology* 2015.
5. Goossens N, Nakagawa S, Hoshida Y. Molecular prognostic prediction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:10262-73.
6. Insel RA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964-74.
7. [http://ec.europa.eu/health/files/latest\\_news/2013-10\\_personalised\\_medicine\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-10_personalised_medicine_en.pdf)
8. <http://www.eurobioforum.eu/>
9. <http://euapm.eu/>

## Medicina di precisione: un'indagine sui professionisti sanitari

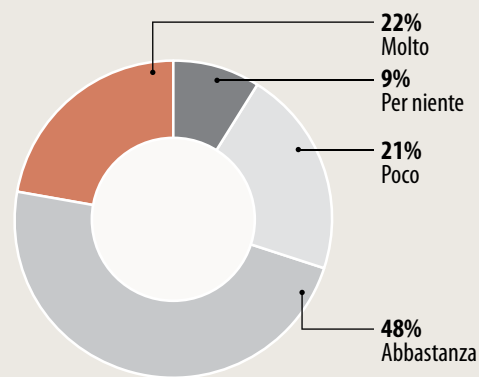
Per conoscere la percezione che alcune categorie di professionisti sanitari hanno della medicina di precisione è stata condotta una survey la cui metodologia è illustrata a pagina 19 di questo fascicolo. Ecco, intanto, alcuni dei risultati.



La quasi totalità dei rispondenti all'indagine (93.3%) dichiara che esistono problemi di corretta informazione rispetto alla medicina di precisione: il 52.6% ritiene di non essere informato a sufficienza, il 40.7% dichiara invece di essere informato solo in parte. Solo il 6.7% giudica sufficienti le informazioni in proprio possesso.



La quasi totalità dei rispondenti (89.8%) ignora quale sia l'istituzione che ha annunciato l'importante programma d'investimento nella medicina di precisione: il 68.8% dichiara di non saperlo, il 15.2% crede che si tratti del World Health Organization, il 2.9% del NICE e il 3.1% dell'Unione Europea. Solamente il 10.2% afferma correttamente che è stato il Governo americano a lanciare questa iniziativa.



Il 70.4% dei professionisti è d'accordo sul fatto che medicina di precisione, medicina individualizzata o personalizzata siano sostanzialmente sinonimi. Il 20.8% si è dichiarato invece poco d'accordo con questa affermazione e l'8.8% per niente d'accordo.

# La strategia precisa è anche appropriata

**A**lla fin della fiera, la scienza consiste nell'intendersi sulle parole. Ne sono convinti gli autori di *Disputed definitions*, un godibile articolo uscito il 23 ottobre scorso su *Nature*<sup>1</sup>. In apertura, il disegno di due ricercatori in camice bianco impegnati in un tiro alla fune avendo ciascuno l'obiettivo di portare dalla propria parte il "vero" significato di un termine-chiave. Otto le espressioni discusse nella breve rassegna: *paradigm shift, epigenetic, complexity, race, tipping point, stem cell, significant, consciousness*. Ci sarebbe stata bene anche l'espressione *precision medicine*.

Chi ha provato a fare chiarezza sul suo significato<sup>2</sup> ha posto l'espressione in una prospettiva storica cercando di distinguere le sue caratteristiche da quelle di altre locuzioni che, più o meno da vicino, possono richiamarne il senso. La medicina personalizzata, quella individualizzata, la difficilmente traducibile *tailored-medicine* sono spesso citate come sinonimi. Così non è: la *precision medicine* è qualcosa di originale, sebbene si tratti indubbiamente di un approccio sia personalizzato, sia individualizzato, come anche e necessariamente "cucito su misura" sulle caratteristiche della singola persona o del singolo paziente. Abbiamo provato a tradurre la ricostruzione dell'evolversi della medicina *patient-centred* in una timeline, chiamando Francesco Perrone a commentarla.

Come in una rappresentazione di insiemi, la precisione possiamo immaginarla come un'area contenuta in quella più ampia della medicina individuale, a sua volta parte della personalizzata. La presa in carico del malato dovrebbe sempre essere centrata sulla persona, talvolta clinicamente individualizzata e, in presenza di determinate caratteristiche genetiche, di precisione.

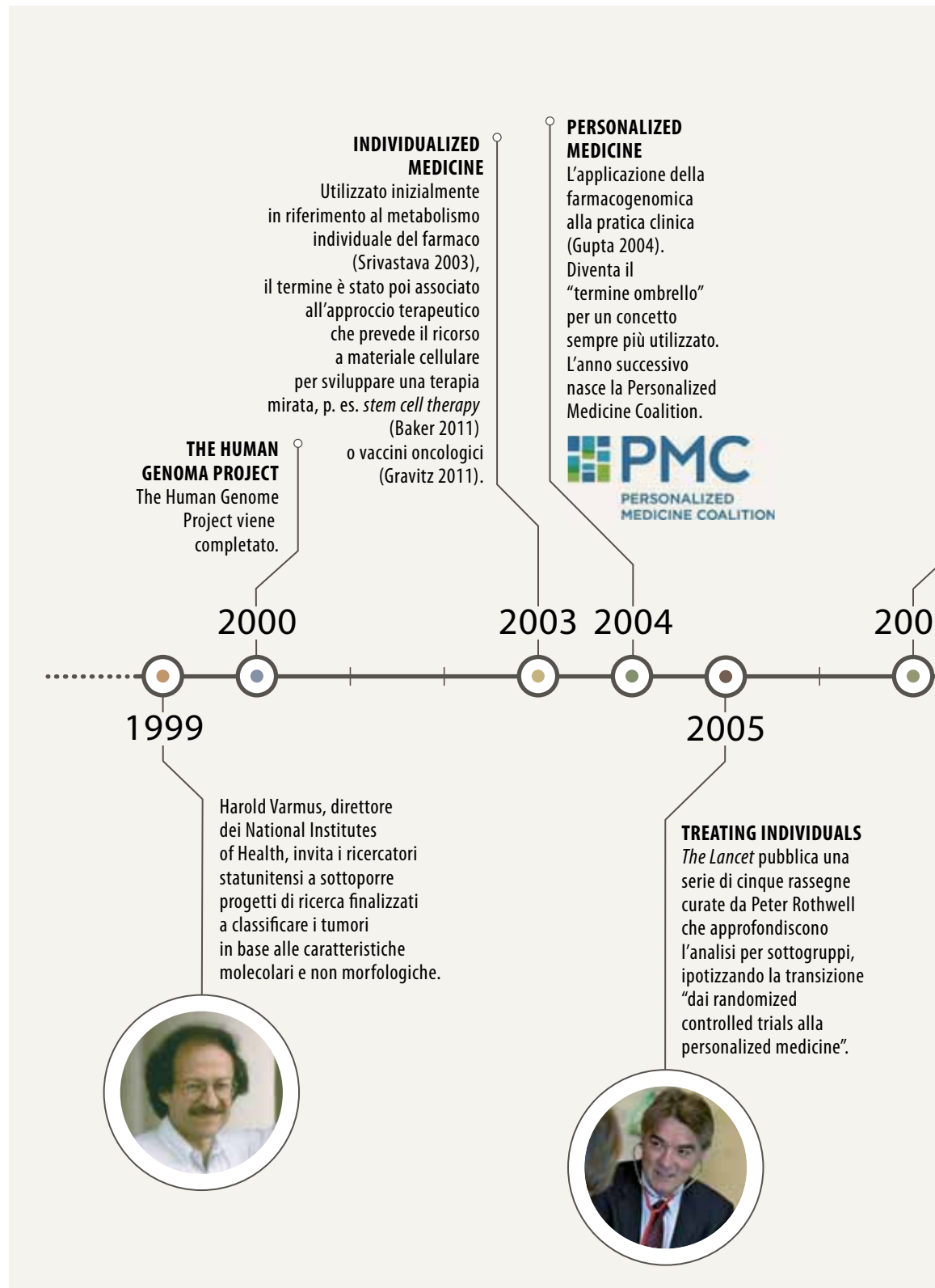
Allo stesso tempo, c'è chi vorrebbe sostenere che la medicina di precisione sia alternativa alla visione "di popolazione" che ha caratterizzato la sanità a partire dai grandi trial sperimentali condotti nel secondo dopoguerra e, con ancora maggiore determinazione, successivamente all'affermarsi dell'epidemiologia clinica come disciplina forte e a sé stante dopo la metà degli anni Ottanta del Novecento.

Eppure, sono proprio i risultati della ricerca di popolazione a rappresentare la condizione per la costruzione di una medicina di precisione. Anche questa volta, siamo di fronte a una grande novità ma non siamo protagonisti o spettatori di nessun cambiamento di paradigma che – come avverte l'articolo di *Nature* – è qualcosa davvero di molto raro. Piuttosto, è un'occasione per confermare l'attualità dell'approccio proposto dalla medicina basata sulle prove. Senza evidenze di efficacia e di sicurezza non avrebbe senso mettere in atto alcuna strategia di precisione. Il percorso è noto: fondare il ragionamento clinico sulle evidenze derivanti dalla ricerca; valutarne l'affidabilità; considerarle alla luce della propria esperienza; condividere le proprie riflessioni con il paziente, confrontandosi con le sue aspettative, desideri, timori. In fin dei conti, a diradare i dubbi ha pensato il Presidente Obama che, presentando la Precision Medicine Initiative, ha parlato di "right therapy, for the right patient, at the right moment".

È la definizione classica di appropriatezza: la medicina di precisione potrà affermarsi se riuscirà a contribuire a raggiungere l'obiettivo di cure più appropriate per le persone che ne possono trarre beneficio. F

—

1. *Disputed definitions*. *Nature* 2015;455:1023-8. <http://www.nature.com/news/2008/081022/pdf/4551023a.pdf>
2. Roden DM, Tyndale RF. Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine: what's in a name?. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2013;94:169-72.



## Le incognite di un

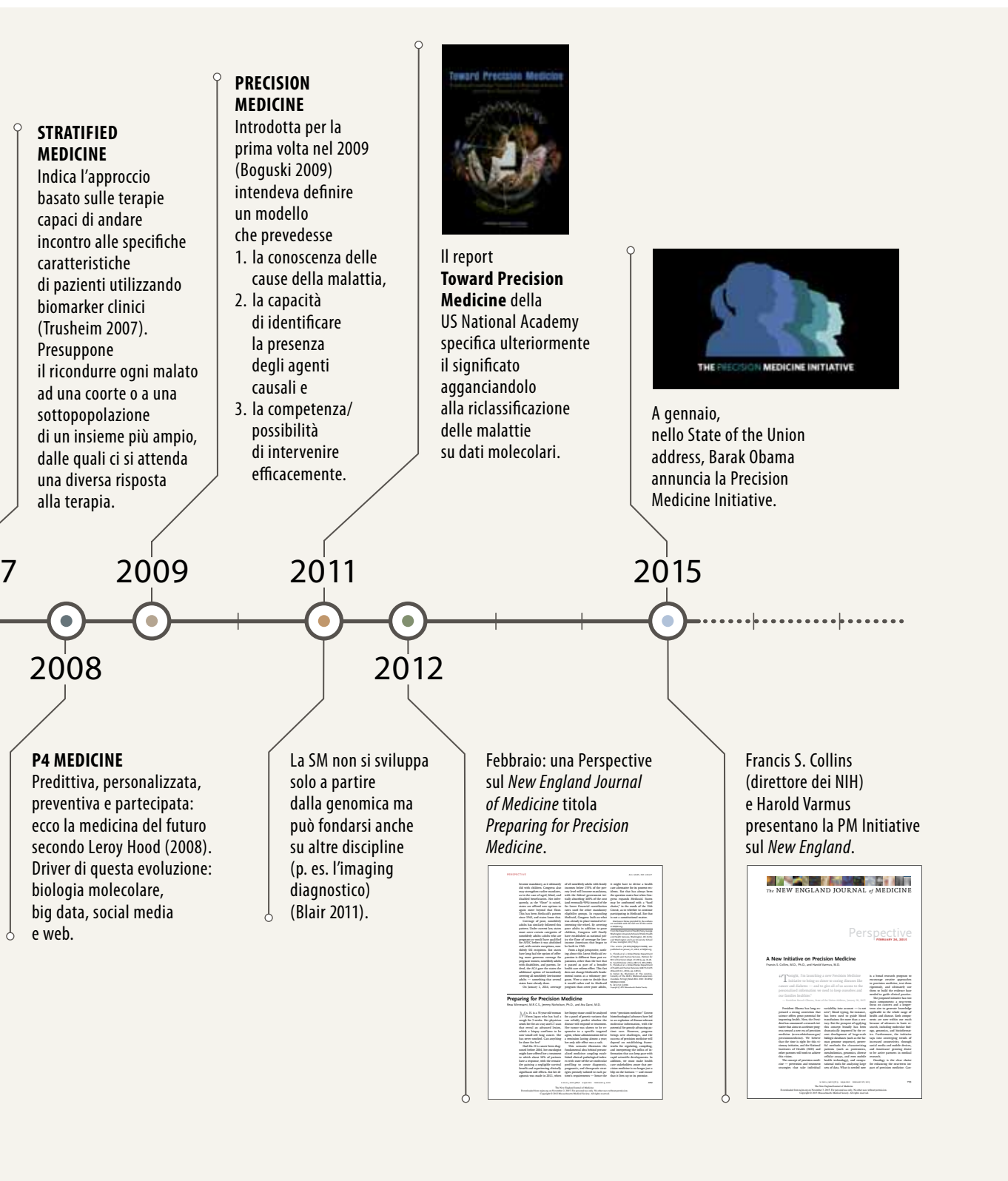


**Francesco Perrone**

Direttore Unità di Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori di Napoli

**U**na mappa della metropolitana. Questo mi è venuto in mente quando ho visto la figura che l'editore mi ha chiesto di commentare. Una metropolitana bella, come quella di Napoli. Noi abbiamo le stazioni dell'arte (una necessità, per riempire le attese...), questa ha le stazioni della precisione anche se inizia nel 1999 con gli improbabili capelli del giovane Harold Varmus, poi citato nuovamente nel 2015 (ho guardato su internet e posso dire che nelle foto più recenti i capelli sono paradossalmente migliorati!).

E ha una stazione dedicata al recente annuncio della Precision Medicine Initiative di Barack Obama, con cui il Presidente ha rassicurato l'Unione sul fatto che la ricerca di punta, quella iniziata con il sequenziamento del genoma umano, è ancora nel mirino e nei piani dell'amministrazione americana che si aspetta dalla medicina di precisione un rilevante progresso per le grandi patologie di questi decenni. Significativo, anche se forse era un atto dovuto per un leader che (per rimanere dal barbiere) ha pagato con un rapido incanutimento l'aumento di 5 punti (circa 10 milioni di



to e innovazione si traducano, banalmente, nell'accettare per buone evidenze strutturalmente deboli, caratterizzate dalla qualità emotiva e dal sostegno delle grandi aziende farmaceutiche più che dalla attendibilità e verificabilità statistica. Mi preoccupa, ad esempio, che il tema ragionevole della difficoltà di produrre evidenze comparative nel caso di varianti genetiche molto rare di alcune neoplasie si accompagni ad una tendenza (per ora prevalentemente della Food and Drug Administration) a registrare nuovi farmaci senza disporre dei risultati di studi randomizzati in patologie tutt'altro che rare (i casi più recenti riguardano l'immunoterapia nel melanoma e nei tumori del polmone).

**3 L'accessibilità.** Io ancora non ho chiaro (e temo di essere in buona compagnia) se e come lo sforzo di analisi dei big data che potranno derivare dal milione di americani che entreranno nella Precision Medicine Initiative lanciata da Obama, o le decine di migliaia di geni che verranno esplorati in migliaia di pazienti nel mondo grazie alle metodiche di Next Generation Sequencing si tradurranno nella registrazione nuovi farmaci. Il percorso credo dovrà ancora passare dalla stazione della metodologia della ricerca clinica. Senza il coronamento regolatorio della registrazione non c'è accessibilità. Ma per una accessibilità equa è anche necessaria la sostenibilità, sempre più messa in crisi da un sistema che lascia la definizione del prezzo ad una sola delle parti (chi vende) mentre a chi deve comprare non resta che cercare i soldi, lasciando inevitabilmente i più poveri fuori dalla speranza del progresso terapeutico. Ci vuole uno scatto di reni politico<sup>3</sup>.

**4 L'informazione scientifica.** In questo caso ci vuole buon senso, tanto. Per non farsi trasportare dall'entusiasmo<sup>4</sup>.

Presentare come pronte-per-l'uso strategie diagnostiche e terapeutiche giustificate ancora solo in condizioni di ricerca può essere un gioco al massacro (dei pazienti e dei medici) se poi, come è possibile, i risultati saranno meno precoci e meno esaltanti di quanto tutti speriamo. E il monito vale non solo per chi informa gli altri per mestiere, ma anche (forse soprattutto) per noi medici-ricercatori, troppo pronti ad esaltarci per i primi risultati incoraggianti che alimentano la fiducia nel fatto che, una volta tanto, sia vera l'ipotesi alternativa.

Buon viaggio a tutti. F

# viaggio nella conoscenza

persone) della percentuale di americani che hanno una copertura assicurativa sanitaria<sup>1</sup> e lascia, purtroppo, ancora in eredità oltre 30 milioni di cittadini sprovvisti di una copertura in caso di malattia<sup>2</sup>. E' una metropolitana bella, dicevo, che porta lontano e mi piace immaginare cammini alla luce del sole, non in galleria. Tutta su un viadotto, insomma. E i viadotti, si sa, si reggono su piloni. E la resistenza dei piloni, si sa anche questo, dipende dall'amalgama del cemento. Non dobbiamo perdere di vista gli elementi dell'amalgama che garantisce la solidità della futura medicina di precisione.

Ne ho individuati quattro, con luci ed ombre.

**1 L'affidabilità e la interpretabilità delle metodiche diagnostiche.** Sempre di più è possibile descrivere in maniera estensiva il quadro delle alterazioni genetiche, frequentemente molteplici, presenti in una

cellula neoplastica. E sempre di più diventa difficile assegnare un senso alle informazioni che il sequenziamento genico propone. Quale tra quelle evidenziate è la mutazione o traslocazione che guida la vita di un tumore? Quanto questo quadro è mutevole nel tempo, ad esempio sotto la pressione selettiva di un trattamento medico? Quante e quali anomalie genetiche rappresentano solo un rumore di fondo, se non addirittura un artefatto? Quanto affidabili e che impatto hanno i diversi sistemi di lettura dei test di sequenziamento massivo? Domande cruciali per poterci fidare e per poter dire che abbiamo tra le mani uno strumento che produce conoscenza utile e non solo dati fini a se stessi.

**2 La metodologia della ricerca.** Si può migliorare, certo; tutto nella vita si può migliorare. Si può innovare, anche; si può. Ma non si può accettare che miglioramen-

—

1. Sommers BD, Musco T, Finegold K, et al. Health reform and changes in health insurance coverage in 2014. *N Engl J Med* 2014; 371: 867-74.
2. Sommers BD. Health Care Reform's Unfinished Work - Remaining Barriers to Coverage and Access. *N Engl J Med*. 2015 Oct 28. [Epub ahead of print].
3. Perspectives on Cost and Value in Cancer Care. Saltz LB. *JAMA Oncol*. 2015 Oct 22:1-3. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4191. [Epub ahead of print].
4. Abola MV, Prasad V. The Use of Superlatives in Cancer Research. *JAMA Oncol* 2015. Oct 29:1-2. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3931. [Epub ahead of print].



# Se bastasse un suffisso accrescitivo...

Il nuovo scenario è affascinante ma non alternativo rispetto alla medicina che conosciamo. La continuità è nell'attenzione alla persona malata, in un'ottica di patient-centred medicine.

Leggendo l'incipit dell'articolo di Goldberger e Buxton uscito sue anni fa sul *JAMA*,<sup>1</sup> qualcuno era rimasto perplesso: davvero la produzione e l'implementazione di linee-guida nella pratica clinica poteva rappresentare una novità "emergente"? E l'assistenza supportata da *clinical guidelines* realmente sarebbe stata da ritenere in contrasto con una medicina talmente attenta alle caratteristiche individuali dei pazienti da poter essere considerata ... precisamente "personalizzata"?

Una vecchia storia: le critiche alle linee-guida, fardello costrittivo di una "cookbook medicine" ridotta alla stregua di un pedissequo ricettario datano dagli anni Novanta del secolo scorso. Fu addirittura David Sackett a dover puntualizzare come la metodologia della evidence-based medicine non dovesse in alcun modo prescindere dalle competenze e dalla esperienza del medico, capace di adattare qualsiasi evidenza della letteratura alla biologia e alla biografia del malato.<sup>2</sup>

Il problema di fondo, assai comune, è nell'identificare la EBM nella medicina basata sui trial controllati randomizzati, i soli in grado di identificare le migliori strategie cliniche per i problemi sofferti dal paziente-medio. Ne consegue la tanto discussa difficoltà a trasferire i risultati delle sperimentazioni alla vita reale o, meglio, alla assistenza sanitaria quotidiana.

Goldberger e Buxton, però, erano tra i primi a sottolineare come proprio dalle sperimentazioni più ampie potessero scaturire quei dati indispensabili alla medicina di precisione, per "classificare gli individui in sottopopolazioni che differiscono nella suscettibilità ad una determinata patologia o nella loro risposta a specifici trattamenti". La chiave per un più corretto

“ Qualunque caratteristica individuale che influenzi l'esito delle terapie può essere rilevante per prendere una decisione clinica. ”

inquadramento del problema potrebbe essere nel non costringere la medicina di precisione al solo ambito della genetica: molte caratteristiche individuali influiscono in modo più o meno importante sulla risposta del paziente.

Qualsiasi evidenza di probabile – o certa – non risposta da parte di una specifica popolazione di pazienti dovrebbe aiutare a erogare le prestazioni solo a chi può davvero beneficiarne. Con indubbi vantaggi sia in termini economici sia di sicurezza. È una prospettiva che può avvantaggiare tutti i portatori di interesse: malati, medici, farmacisti, payors, decisori. Resta solo – sostenevano Goldberger e Buxton – la necessità di allenarsi ad una pratica clinica più attenta alle ... sfumature.

Forse meno alla moda delle parole chiave che popolano la più recente letteratura scientifica: genomica, proteomica, metabolomica o epigenomica. Ma, forse per questo, basterebbe aggiungere il suffisso -omics alla parola persona. *Personomics*:<sup>3,4</sup> ecco il termine coniato da Roy Ziegelstein per nobilitare un'attenzione rinnovata alla persona malata. F

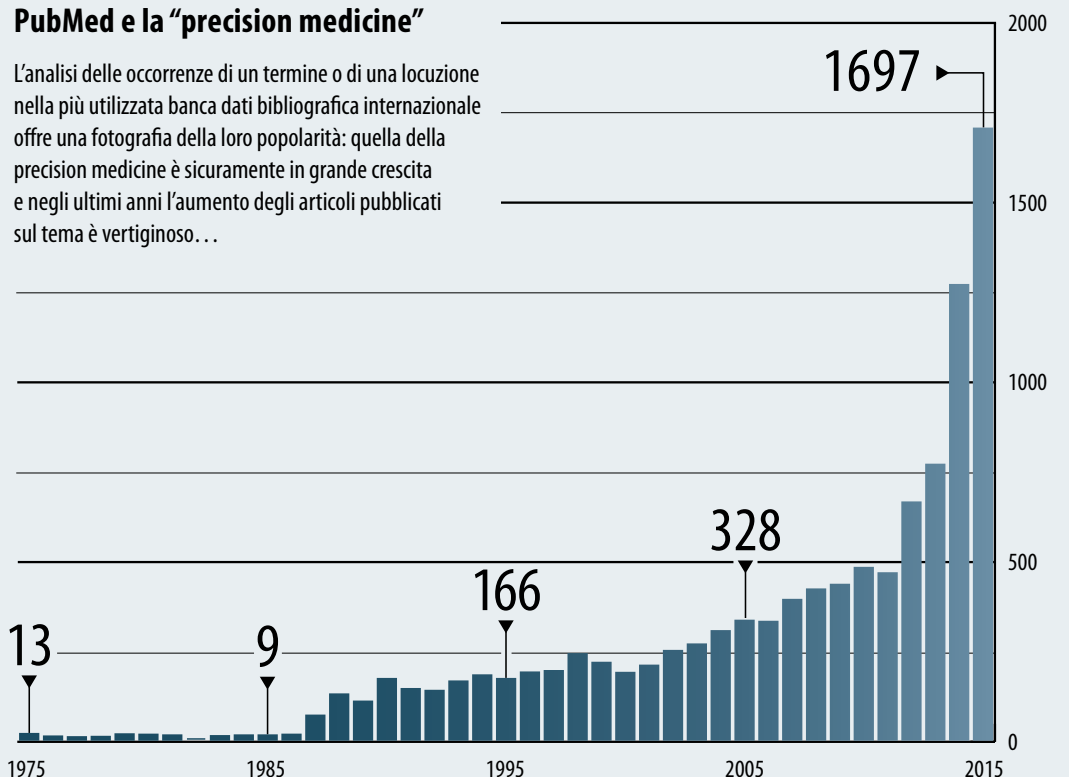
• — •

1. Goldberger JJ, Buxton AF. Personalized medicine vs guideline-based medicine. *JAMA* 2013;309:2559-60.
2. Sackett DL, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71.
3. Ziegelstein RC. Personomics. *JAMA Intern Med* 2015;175:888-9.
4. Ziegelstein RC. Who will deliver personalized medicine? *J Evaluat Clin Practice* 2015; first published online 20 agosto 2015.



## PubMed e la "precision medicine"

L'analisi delle occorrenze di un termine o di una locuzione nella più utilizzata banca dati bibliografica internazionale offre una fotografia della loro popolarità: quella della precision medicine è sicuramente in grande crescita e negli ultimi anni l'aumento degli articoli pubblicati sul tema è vertiginoso...





L'importanza dell'individuo e del suo ambiente è enfatizzata nella formazione degli studenti in Medicina e degli specializzandi grazie alla **Aliki Initiative** presso il Johns Hopkins Bayview Medical Center. Questo programma è stato avviato nel 2007 ed è centrato sulla conoscenza di ciascun paziente come persona con l'obiettivo di garantire la migliore assistenza sanitaria.

cisione. Per mettere in pratica una Precision Medicine, o un'assistenza che sia precisamente ritagliata sull'individuo, dobbiamo anche considerare le circostanze personali della vita del paziente, le sue risorse, la situazione sociale e perfino la sua personalità. Questi aspetti della persona influiscono sulla suscettibilità individuale alla malattia e condizionano anche il modo con il quale la malattia peserà sulla persona e come il malato risponderà alle terapie. Nel mio articolo, ho suggerito l'uso del termine *Personomics* per descrivere questi fattori e per informare la discussione sulle modalità con cui questi elementi si adattano al contesto della Precision Medicine.

**Sembra quasi lei abbia volute suggerire una scorciatoia ironica per dare l'impressione che il suo punto di vista sia supportato dalle cosiddette "hard sciences"...**

Veramente, non intendevo essere ironico. Sono abbastanza serio nel suggerire che questa parola – *Personomics* – sia utilizzata nella discussione per farla progredire. Il suffisso *-omics* dovrebbe immediatamente dare l'idea che la considerazione delle circostanze individuali del paziente siano tanto importanti – e abbiano un'influenza ugualmente potente – quanto quelle della genomica, proteomica, farmacogenomica, metabolomica e dell'epigenomica, tra le altre.

**Ma la *Personomics* potrebbe rivelarsi una sfida non da poco per il medico di oggi...**

**medicina di precisione potrebbe avere sulla formazione in medicina?**

Non vorrei dare l'impressione di non essere a favore della medicina di precisione o dell'insegnare ai giovani medici le scienze biologiche, la fisiologia o la genetica. Queste discipline devono essere utilizzate dai medici in formazione per garantire le cure ottimali e saranno quelle che contribuiranno alle nuove scoperte o ai progressi che giungeranno da questi stessi ambiti di ricerca. Ad ogni modo, dobbiamo fare attenzione a non far passare il messaggio che la biologia, la fisiologia, la genetica via dicendo sono qualcosa di più importante della comprensione della persona come individuo. Abbiamo l'obbligo di essere certi che la prossima generazione di operatori sanitari sia competente nell'assistenza e nella comunicazione *patient-centred*. Per raggiungere questo obiettivo, dobbiamo assicurarci che i contenuti delle scienze sociali e comportamentali previste nei curriculum scolastici delle facoltà di medicina siano così ricchi come i contenuti che andranno ad approfondire le basi genetiche o molecolari della salute e della malattia.

**Potrebbe dunque non essere esclusa una collaborazione tra chi conduce la ricerca sul genoma e chi è coinvolto nell'assistenza al paziente...**

Piuttosto direi il contrario: per essere sicuri che i pazienti e la società ottengano la migliore salute e assistenza sanitaria, non soltanto è necessario che lavorino insieme professionisti con differenti competenze e capaci di garantire un approccio da prospet-

Per una patient-centred personalized medicine

# Come praticare la Personomics



Intervista a **Roy C. Ziegelstein**

*Professor of Medicine,  
Professor of Education,  
Vice Dean for Education,  
Johns Hopkins University  
School of Medicine,  
Baltimore, USA*

**L**a Precision Medicine Initiative ha riscosso un ampio interesse ma, in una recente *Viewpoint* pubblicata in un fascicolo di giugno del *JAMA Internal Medicine*, lei ha espresso qualche preoccupazione...

In realtà, non la definirei *preoccupazione*. In quella nota di commento, ho sottolineato la necessità di andare oltre la biologia di base nel concettualizzare la medicina di pre-

Se la *Personomics* rappresentasse una sfida dipenderebbe dalle barriere che abbiamo costruito per rendere difficile la conoscenza del paziente come persona, da parte degli operatori sanitari. Le interazioni tra il malato e il personale sanitario sono così spesso molto brevi e i medici possono finire col trascorrere più tempo a compilare la cartella clinica elettronica al computer che al letto del paziente. Molte volte gli operatori sanitari fanno affidamento sulla diagnostica per immagini o sugli esami di laboratorio anche quando un semplice colloquio col malato darebbe loro la risposta. Questa non è una buona assistenza sanitaria e non è buona né per il paziente né per il clinico.

**Lei è il Vice Dean for Education in una prestigiosa School of Medicine: è particolarmente preoccupato per l'impatto che la**

tive diverse, ma abbiamo anche bisogno di medici che siano preparati su tutti gli aspetti della cura del malato.

**In linea con la tradizione della Johns Hopkins, nell'articolo uscito su *JAMA Internal Medicine* lei ha citato William Osler, che esortava il medico a concentrarsi sul paziente: come possiamo rendere attuale il suo insegnamento?**

Osler avrebbe sposato la Precision Medicine. Comunque, credo sarebbe d'accordo con me nel sottolineare l'importanza delle circostanze individuali della vita e del concetto di *Personomics*. F



# Sfide regolatorie della medicina di precisione

Ai grandi cambiamenti delle prospettive della ricerca farmaceutica deve corrispondere un altrettanto radicale mutamento nell'approccio delle agenzie regolatorie alla valutazione dell'innovazione. La sfida è sovranazionale, ma il nostro Paese ha già sviluppato preziose esperienze originali.



**Luca Pani**

Direttore Generale,  
Agenzia Italiana  
del Farmaco

Una "mutazione genetica" irreversibile ha modificato il mondo della ricerca e sviluppo farmaceutico per come sinora lo abbiamo conosciuto. Il modello "blockbuster" classico è del tutto superato e siamo entrati nell'era della cosiddetta "medicina di precisione" o "personalizzata", dove si cerca di riconoscere e colpire specifici bersagli molecolari mentre la ricerca medica e farmacologica si concentra su biomarcatori in grado di prevedere la risposta terapeutica in sottogruppi di pazienti con specifici profili genetici.

Questo approccio promette di migliorare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi trattamenti limitandone gli effetti collaterali e risparmiando ai pazienti l'esposizione a farmaci che hanno scarse probabilità di successo o che possono rivelarsi addirittura pericolosi.

“Una “mutazione genetica” irreversibile ha modificato il mondo della ricerca e sviluppo farmaceutico per come sinora lo abbiamo conosciuto.”

Il successo di queste strategie è tuttavia strettamente correlato alla possibilità di realizzare idonei test genetici e genomici realmente informativi, condividere le banche dati e applicare modelli statistici in grado di prevedere l'applicabilità e l'efficacia sull'intera popolazione o almeno su sottoinsiemi più ampi.

Ci auguriamo che in un futuro non lontano avremo a disposizione sensori sempre più sofisticati che, applicati all'organismo umano o direttamente inseriti dentro un prodotto medicinale, saranno in grado di monitora-

re i parametri fisiologici e i segnali biologici e addirittura regolare il rilascio del principio attivo in funzione del reale bisogno del paziente, migliorando anche in questo caso in modo significativo l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza terapeutica.

È inevitabile che tutto ciò comporti un radicale mutamento del concetto stesso di "terapia farmacologica" e richieda un approccio totalmente nuovo da parte delle Autorità regolatorie, cui spetta anche il compito tecnico di "avvertire" i cambiamenti e fornire il proprio contributo, per quanto possibile, alle politiche farmaceutiche e sanitarie dei prossimi anni.

Le sfide principali sono la definizione dei criteri di una vera innovatività; la capacità del sistema - pazienti, medici, ricercatori, aziende, regolatori e pagatori - di produrre e condividere dati sanitari di elevata qualità e affidabilità; la gestione ottimale dei database e delle implicazioni etiche e deontologiche che scaturiscono dalla natura "sensibile" dei dati e dal loro utilizzo anche al di fuori dello specifico contesto spazio/temporale o degli scopi per cui sono stati originariamente prodotti e autorizzati; l'utilizzo di approcci innovativi di registrazione dei farmaci per garantire un accesso rapido ai nuovi medicinali e la riduzione dei costi di sviluppo; la definizione di strategie e politiche razionali di negoziazione e prezzo di portata il più possibile globale; la ricollocazione della spesa farmaceutica nell'ambito di una più generale revisione della spesa sanitaria.

La condizione essenziale è essere in grado di valutare al meglio le nuove tecnologie sanitarie. Penso ad una centralità sovranazionale dell'Health Technology Assessment e alla necessità di individuare modalità condivise e

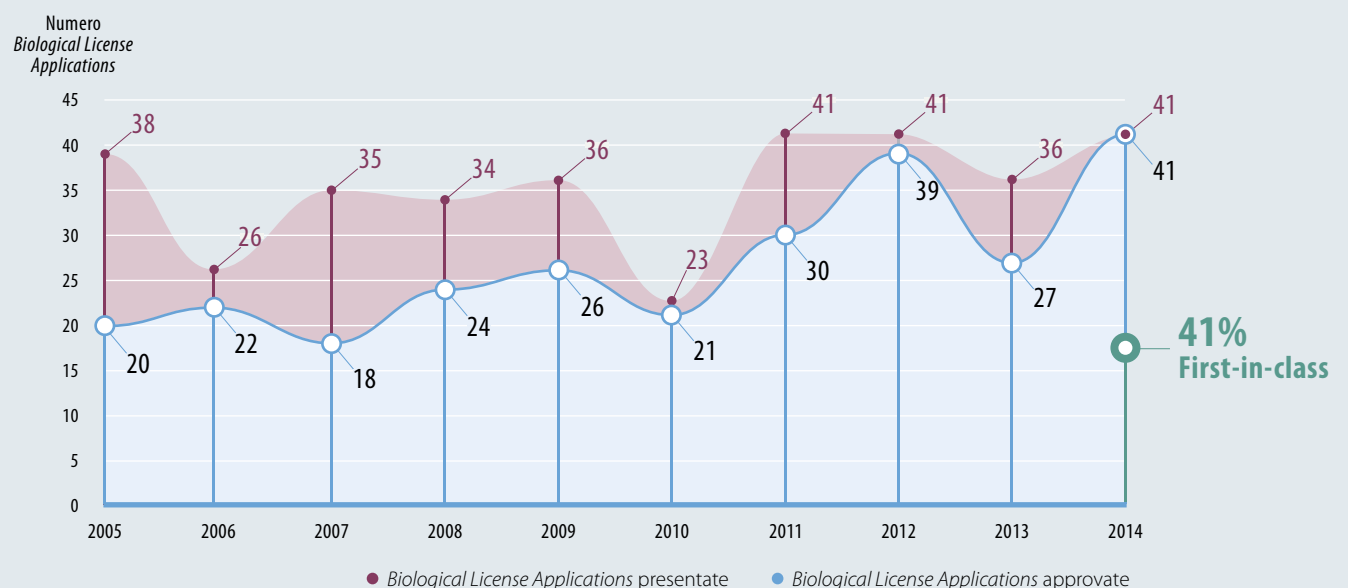
avanzate per la valutazione del valore economico dell'innovatività di un farmaco. Penso anche alla necessità di accelerare e coniugare le procedure di HTA e di Scientific Advice nelle fasi precoci di sviluppo dei farmaci e revisionarne il rapporto rischio/beneficio e beneficio/prezzo/rimborso man mano che la loro efficacia e sicurezza viene (ri)verificata nella pratica clinica reale. Tutto ciò in un bilanciamento delle risorse in grado di rendere stabile il sistema che rischia altrimenti di soccombere sotto il peso delle nuove terapie ad altissimo impatto economico.

L'AIFA si sta muovendo proprio in questa direzione. Il cuore della strategia italiana sono i nuovi Registri di monitoraggio, database dinamici che collezionano dati epidemiologici certificati e validati provenienti direttamente dalla pratica clinica. I Registri consentono di avere informazioni preziose sull'efficacia reale e sull'appropriatezza d'uso dei farmaci e costituiscono gli unici generatori di evidenza regolatoria nella real life. Un altro database attraverso cui si realizza la rivalutazione dei farmaci dopo il loro ingresso sul mercato è quello prodotto dalla farmacovigilanza, il cui ruolo attivo è stato enfatizzato dalla nuova normativa europea, ampliando la platea dei soggetti coinvolti, facilitando le segnalazioni, implementando la rete europea ed estendendo lo stesso concetto di "reazioni avverse".

Per le agenzie regolatorie sarà importante seguire questi sviluppi ma al contempo non trascurare altri filoni di ricerca che incontrano bisogni di salute che solo apparentemente potrebbero sembrare definitivamente soddisfatti. Mi riferisco ad esempio alla ricerca sugli antibiotici, divenuta oggi più che mai fondamentale per via del sempre più preoccupante fenomeno della resistenza microbica. F

## VEDI ANCHE

La lettura del report *Novel new drugs 2014* della Food and Drug Administration offre molti interessanti spunti di riflessione. Come vediamo nella figura accanto, durante lo scorso anno sono stati approvati 41 farmaci innovativi che rispondono a bisogni clinici precedentemente inevasi. È un numero significativamente superiore a quello degli anni precedenti. Uno dei dati più rilevanti è che il 41% di queste 41 approvazioni riguardano prodotti "First-in-class", capaci di promettere un particolare valore aggiunto alle terapie.





# Medicina di precisione in cardiologia: il futuro è adesso

Big data in arrivo dalle ampie sperimentazioni cliniche, ma anche dai dispositivi indossabili o impiantabili. Più precisione, dunque, non solo per i malati.

## Come si inserisce la medicina di precisione nel contesto della cardiologia?

I progressi in ambito di medicina di precisione sembrano destinati ad estendersi anche alla cardiologia che, per quanto inizialmente non rappresentasse la disciplina intorno alla quale era stata sviluppata la Precision Medicine Initiative, rivestirà probabilmente un ruolo centrale grazie ai dati disponibili di oltre mezzo secolo di letteratura. In questo senso, lo studio pionieristico di Framingham ha avuto una valenza propedeutica all'introduzione del concetto della stima del rischio basato sulle caratteristiche individuali e sui fattori di rischio di ciascun paziente.

Gli studi clinici randomizzati, un'altra innovazione perpetrata dalla cardiologia, hanno fornito un insieme di dati che hanno consentito l'identificazione di nuovi marcatori di rischio e l'implementazione di nuove strategie terapeutiche. Mi riferisco, ad esempio, all'approvazione da parte della FDA della terapia di combinazione per lo scompenso cardiaco sulla base dei risultati di una sottoanalisi dello studio V-HeFT, dove l'associazione vasodilatatori + idralazina/isosorbide dinitrato (in confronto a prazosina o placebo) ha determinato una riduzione del 34% della mortalità per insufficienza cardiaca.

Il concetto di terapia individualizzata in cardiologia coinvolge anche il settore dei dispositivi medici – basti pensare alla programmazione dei pacemaker – al punto che oggi ci troviamo a doverne ampliare la definizione in “the right device or drug, with the right settings or in the right dose, at the right time”.

La cardiologia è stata anche fra le prime ad applicare alcuni degli strumenti più recenti della medicina di precisione. L'identificazione di loci genetici specifici associati alla sindrome congenita del QT lungo ha costituito il fondamento per lo studio delle correlazioni genotipo-fenotipo, e l'introduzione della terapia basata sul genotipo che ne è derivata è altrettanto precisa di quella basata sulle mutazioni genetiche in ambito oncologico.

## Dal laboratorio di genetica al letto del malato

Anche in ambito cardiovascolare, i progressi nella genetica e nella genomica annunciano promettenti novità. Uno Scientific Statement dell'American Heart Association è stato recentemente pubblicato sulla rivista *Circulation* ed è particolarmente dedicato alla illustrazione del percorso dalla ricerca alla pratica clinica. La figura accanto sintetizza il percorso e sottolinea l'ingente investimento in termini di tempo e risorse.

## Cosa c'è all'orizzonte dalla medicina di precisione in cardiologia?

Uno dei principali obiettivi sarà quello di confrontarsi con le patologie dominanti della malattia cardiovascolare, quali l'ipertensione arteriosa e la coronaropatia. Malgrado la loro marcata ereditabilità, la complessità dei meccanismi genetici sottostanti ha reso sempre difficile identificare quelle determinanti genetiche dell'ipertensione arteriosa o della coronaropatia in grado di modificare il trattamento in maniera sostanziale. Per superare questi ostacoli, occorre sviluppare e implementare nuovi metodi statistici e nuovi paradigmi analitici.

## Come migliorare ulteriormente gli strumenti della medicina di precisione?

Un approccio promettente attualmente in corso di valutazione consiste nell'aggiunta di un set di variabili ortogonali, come le informazioni comunemente desumibili dall'emocromo, i dati funzionali o, ancora, le nozioni ricavabili dai nuovi dataset “panomici” (metabolomica, trascrittomica o microbiomica). Mediante l'utilizzo di processi analitici complessi, quali il clustering gerarchico, sarà possibile identificare nuovi



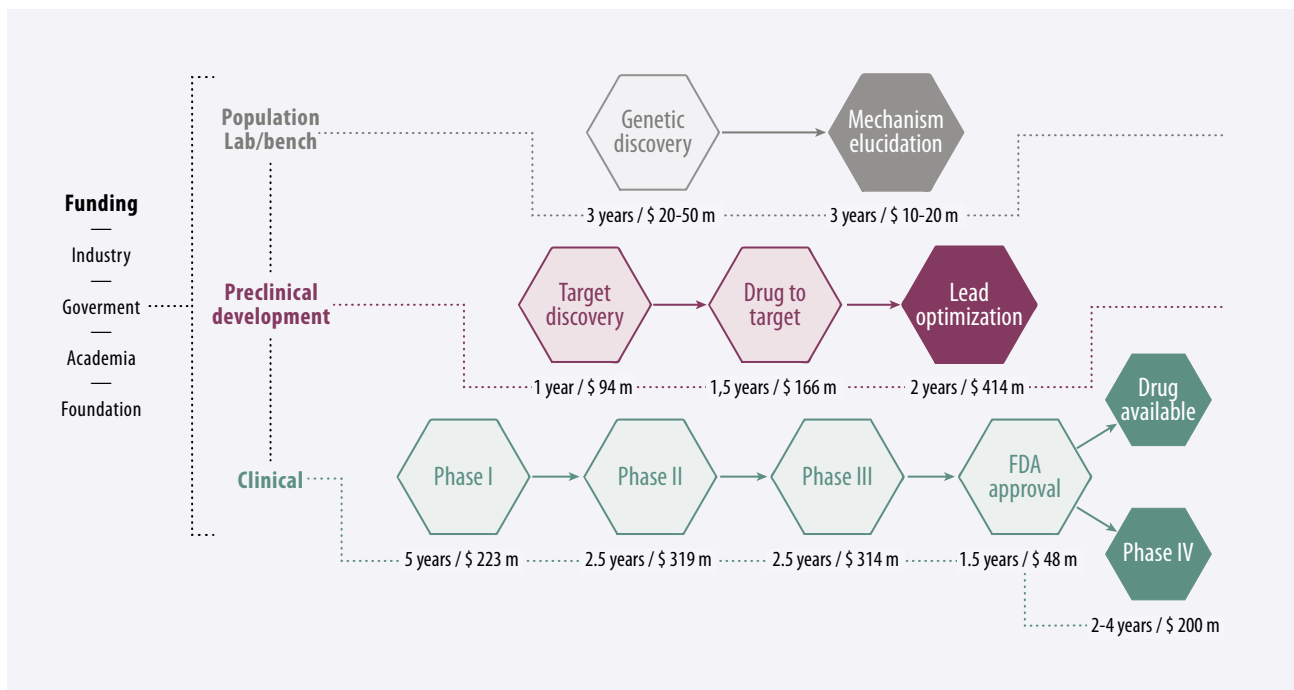
Intervista a **Geoffrey S. Pitt**

Division of Cardiology, Department of Medicine, Ion Channel Research Unit and Department of Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

tratti distintivi per ciascuna patologia, costruire nuovi algoritmi per la stratificazione del rischio e sviluppare procedimenti diagnostici alternativi. Questo approccio per “big data” consente il riconoscimento di pattern non altrimenti rilevabili tramite i procedimenti clinici e diagnostici standard. In questo contesto, un esempio calzante proviene da un recente studio, condotto in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata, in cui sono state valutate 46 variabili differenti. Questa particolare categoria di pazienti costituisce una popolazione notoriamente disomogenea, tuttavia lo studio è riuscito ad identificare tre specifici gruppi che hanno mostrato outcome estremamente diversi.

Dovremmo anche attrezzarci per catturare ed utilizzare la miriade di dati registrati in tempo reale dai dispositivi indossabili o impiantabili, che possono determinare un cambio di paradigma in termini di dinamica temporale nella stratificazione del rischio e nelle modalità di trattamento. Stabilire se un paziente soffra di fibrillazione atriale parossistica e debba continuare la terapia anticoagulante può diventare così facile quanto l'uso di un'applicazione per lo smartphone. F

“Mediante l'utilizzo di processi analitici complessi, quali il clustering gerarchico, sarà possibile identificare nuovi tratti distintivi per ciascuna patologia, costruire nuovi algoritmi per la stratificazione del rischio e sviluppare procedimenti diagnostici alternativi.”



- Pitt GS. Cardiovascular precision medicine: hope or hype?. *Eur Heart Journal* 2015; ehv226.
- Kannel WB, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six-year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Internal Medicine* 1962;55:33-50.
- Cohn JN, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *New Engl J Med* 1986;314:1547-52.

# Precisione, speranze, rischi e obiettivi possibili

Le prospettive in oncologia: condividere con i malati il concetto di cura come strategia dinamica e comunicare la complessità del cancro.



Intervista a  
**Filippo de Braud**

*Direttore del Dipartimento Oncologia Medica, Direttore Divisione Oncologia Medica I, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano*

## Come si può definire oggi la medicina di precisione?

Medicina di precisione è un termine coniato a seguito delle scoperte sul genoma e del fatto che i tumori possono essere dipendenti nella loro crescita da alterazioni molecolari (genomiche). La ovvia speranza è stata quella di migliorare i risultati della cura dei tumori costruendo farmaci con attività inibitoria su queste alterazioni e terapie più specifiche (precise), con un'alta probabilità di successo sul tumore e danni limitati per il corpo che lo ospita. Un bellissimo articolo che riassume questo concetto è stato recentemente pubblicato da Levi A. Garraway da cui l'immagine che riassume quello che potrebbe essere il processo dinamico di medicina di precisione nel rapporto tra medico, malato e malattia.

Come si evince dalla descrizione, il processo parte dalla condizione del malato e da poter disporre di un "pezzo" del suo tumore per stabilirne il profilo di alterazioni molecolari con la conseguente possibilità di proporre trattamenti specifici. In questo momento ci sono molti farmaci disponibili (alcuni già in commercio e moltissimi in sperimentazione) utilizzati con questi presupposti. Tuttavia, almeno nei tumori solidi, è ancora estremamente raro poter ottenere una guarigione della malattia solo con dei farmaci, perché le neoplasie sono eterogenee (cioè composte da popolazioni cellulari con caratteristiche diverse tra di loro) e anche per questo le cure si scontrano con il "dinamismo" delle cellule tumorali, capaci di trasformarsi e difendersi

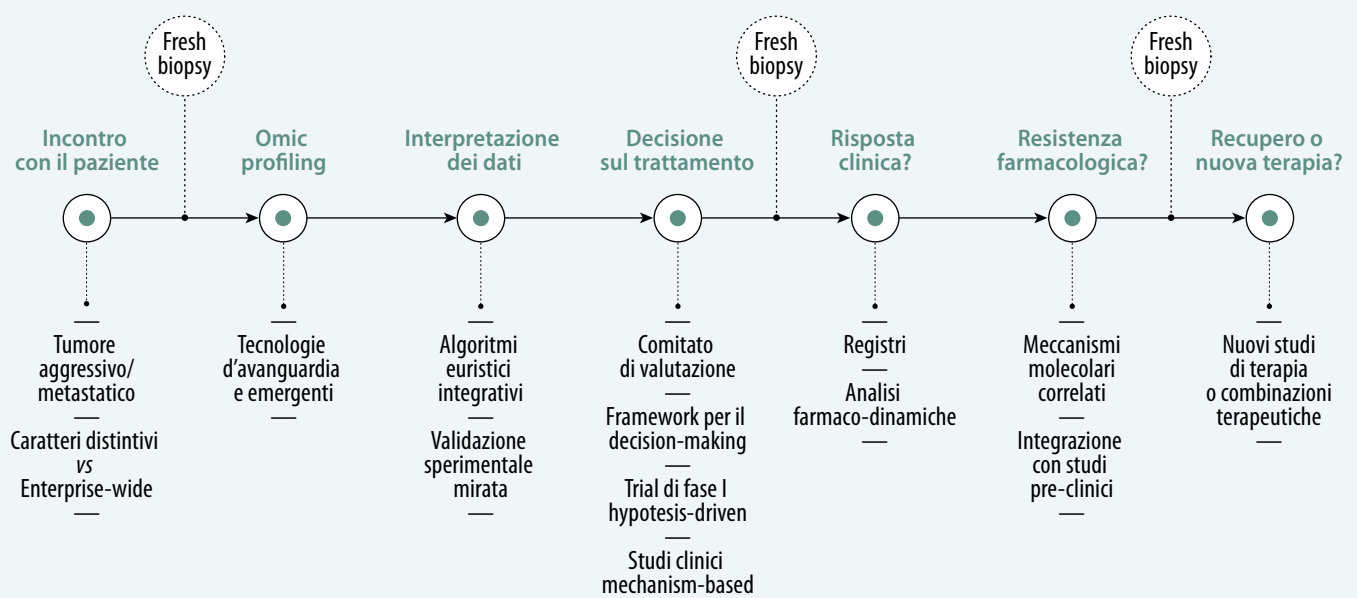
rendendosi resistenti. Quindi quando una cura non è più efficace sarà importante poter ripetere il processo e capire se le cellule che sono resistenti hanno caratteristiche diverse che non erano state identificate e se si possano utilizzare altri farmaci. Il processo è dinamico anche da parte dell'uomo per due principali motivi: a) la continua evoluzione della tecnologia di diagnostica molecolare e della ricerca di base che ci consente di avere informazioni sempre maggiori (e sempre più complesse) sulle caratteristiche dei tumori e, b) il progresso nella capacità di creare nuovi farmaci e quindi di nuove opportunità di cura.

Volendo descrivere l'innovazione della medicina di precisione e della medicina personalizzata, ritengo si debbano considerare anche altri concetti, molto più vicini al ruolo tradizionale del medico che è quello di stabilire la migliore strategia per curare un malato e non solo una malattia. Quando la malattia è giudicata, in prima battuta, non guaribile (come succede in circa il 50% dei tumori), si deve affrontare il problema della convivenza di una persona con le cure e con la malattia stessa, decidere priorità in relazione alla presentazione clinica e alle esigenze della persona e discutere le scelte terapeutiche anche in relazione all'opinione del malato e delle sue scelte di vita. Come si notava in precedenza, è molto raro che un tumore solido sia guarito da una terapia farmacologica, mentre è invece sempre più frequente modificare la prognosi di malattie giudicate inizialmente non guaribili e che invece in seguito lo diven-

tino o che vengano comunque curate per molti anni, integrando diverse strategie di cura. Un esempio molto comune è la sempre maggior diffusione della chirurgia delle metastasi (epatiche, polmonari, cerebrali) o della radioterapia stereotassica, o di tecniche di radiologia interventistica per asportare o distruggere la malattia residua dopo un trattamento medico che abbia significativamente ridotto la quantità di tumore. Ritengo quindi che i concetti di "precisione" e personalizzazione implicino due aspetti fondamentali: la condivisione con i malati sia del concetto di strategia di cura della loro malattia in una logica dinamica (cioè con cambiamenti conseguenti all'esito dei singoli trattamenti), sia di quello di complessità del cancro, per giustificare e motivare la necessità di raccogliere informazioni tramite esami ripetuti, a volte anche invasivi.

## Volendo entrare maggiormente nel dettaglio? Sembra che lei attribuisca un'importanza decisiva al fattore-tempo...

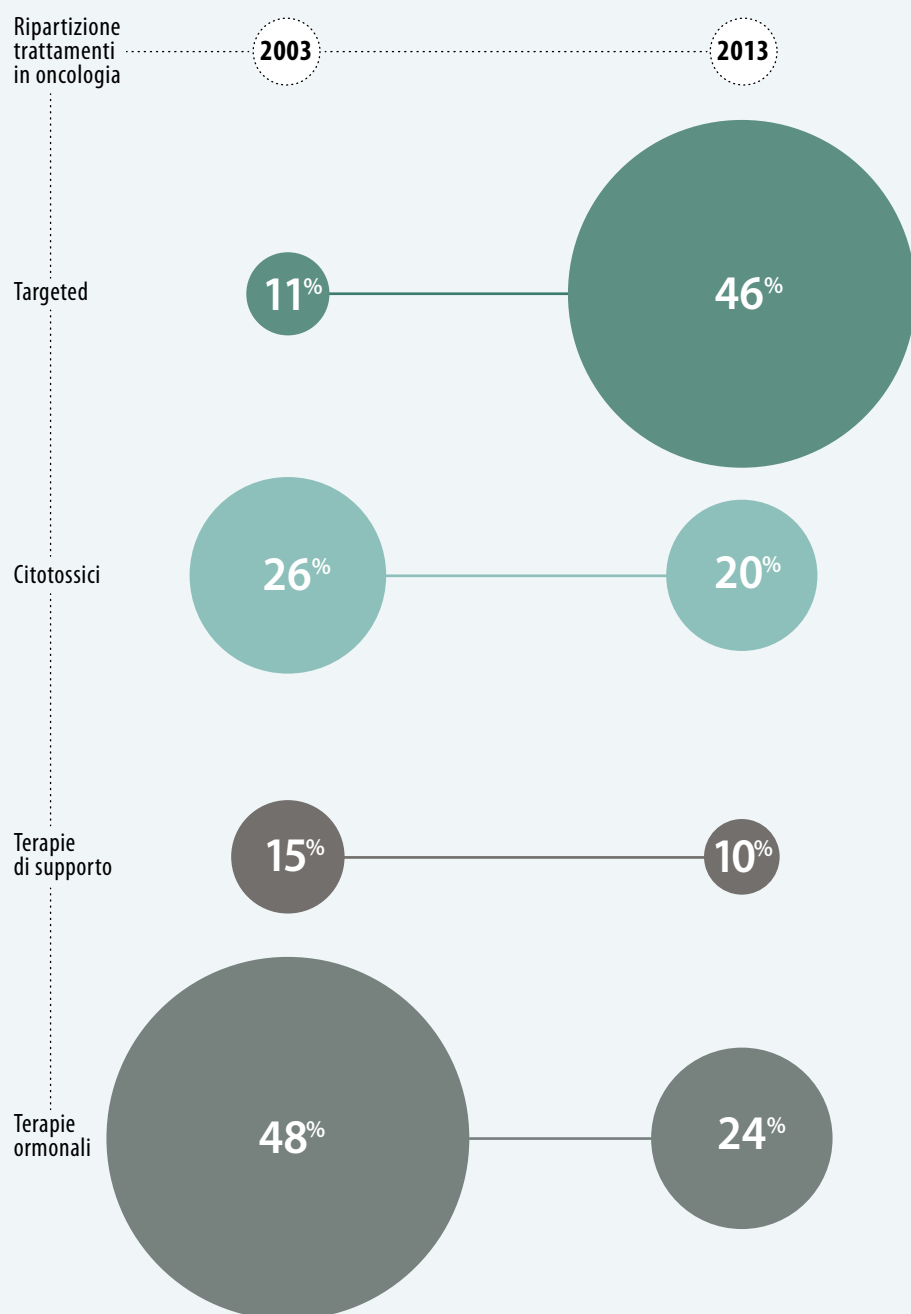
Certo, è sempre molto importante fare la cosa giusta al momento giusto! Quindi, se una neoplasia che si presentava inoperabile si riduce a tal punto da essere asportabile o irradiabile e non regredisce più, è forse meglio trattarla chirurgicamente che ripetere una biopsia e cercare nuovi farmaci, oppure eseguire una biopsia (per avere il quadro biologico di quella malattia residua), ma poi trattarla con radioterapia. *Precision medicine* vuol dire fare la cura giusta sulla





## Oncologia: punta più avanzata della medicina di precisione

In dieci anni, i pazienti oncologici hanno visto aumentare di quattro volte le opzioni personalizzate di approccio alla loro malattia.



“ Volendo descrivere l'innovazione della medicina di precisione dovremmo considerare anche altri concetti, molto più vicini al ruolo tradizionale del medico che è quello di stabilire la migliore strategia per curare un malato e non solo una malattia. ”

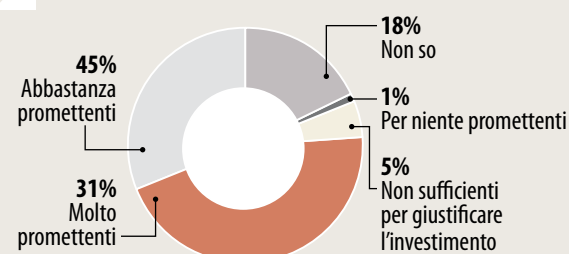
malattia che abbiamo in quel momento attiva, e sottolineo “in quel momento”. Inoltre dobbiamo anche tener conto del fatto che molte opzioni di cura sono ancora nell'ambito di sperimentazioni o che, per ragioni diverse, potrebbero non essere disponibili nel momento in cui lo vorremmo. Saper trovare soluzioni che ci diano la possibilità di “guadagnare tempo” per poter offrire tutte le opportunità ai malati, implica fare delle scelte che possono essere molto diverse da caso a caso, anche se si tratta della stessa malattia. Non saprei come chiamare questa strategia se non medicina personalizzata. Lo stesso discorso vale per quelle situazioni in cui è il malato a chiederci una pausa nelle cure, oppure quando decidiamo di non

rischiare tossicità importanti piuttosto che renderci, invece, disponibili a una scelta più aggressiva: in tutti questi casi si tratta di personalizzazione delle cure. Bisogna sottolineare due principi importanti: a) si deve rispettare la persona con tutte le sue esigenze e incertezze (che sono anche le nostre) e aiutarla a sentirsi partecipe della decisione che la coinvolge; b) si deve essere onesti sul concetto di sperimentazione e quello di evidenza: le cure proposte devono essere confortate da evidenze scientifiche, oppure essere condotte dichiaratamente nell'ambito di studi clinici che rispettino tutti i criteri etici. È molto facile innamorarsi delle proprie idee, ma un buon medico e un buon ricercatore deve poterne dimostrare l'utilità.

### Ma ha senso tutto questo, in un momento in cui ancora la disparità delle cure è una realtà?

Se per “tutto questo” s'intende che abbiamo grandi potenzialità e “per disparità delle cure” il fatto che non tutti le possono sfruttare, ritengo che sia problema fisiologico che non ha una soluzione universale: non conosco Paese al mondo in cui non ci sia questo problema, nonostante le diverse organizzazioni della sanità. In Italia ci lamentiamo molto delle difficoltà e limitazioni ma disponiamo di risorse invidiabili. Abbiamo il più alto numero di oncologi tra i Paesi europei, risorse diagnostiche in quantità (purtroppo spesso male utilizzate) e tutti i nuovi farmaci, anche i più costosi, sono rimborsati dal SSN. A fronte di questo, scontiamo una costitutiva difficoltà organizzativa: non riusciamo a darci un coordinamento trasversale per ottimizzare le risorse e ridurre gli sprechi. I dati dell'ultimo EURO CARE-5 mostrano che in Italia è aumentata la sopravvivenza per i malati di cancro, conformemente al resto d'Europa (fatta salva forse l'Inghilterra e l'Est), il che ci colloca nella media alta dei livelli di cura che sono completamente sostenuti dal SSN. Credo tuttavia che in un futuro non lontano ci saranno cambiamenti importanti tra cui un diverso modo di sviluppare i farmaci e più attenzione a stabilire il loro valore reale, non più solo come singole identità, ma proprio nella logica di contribuire ad una strategia terapeutica. Dovremmo riuscire a far capire alla gente che se è improbabile riuscire a guarire definitivamente la maggioranza delle persone che si presentano con una malattia avanzata, si stanno facendo però grandi progressi nell'offrir loro la possibilità di convivere con la malattia, conducendo una vita dignitosa e rimanendo socialmente attivi. Dobbiamo essere consapevoli che forse questo è considerato un lusso da qualcuno e che perseguire questa strada equivale a dover compiere delle scelte politiche nel momento in cui ci siano risorse economiche limitate da allocare. Da medico, ritengo che la mia priorità sia quella di curare a p.12 →

### Medicina di precisione\*



Nell'indagine è stato chiesto un giudizio sui risultati ottenuti a oggi dalla medicina di precisione in oncologia. Il 75.8% giudica i risultati ottenuti promettenti (il 30.9% molto promettenti, il 44.9% abbastanza promettenti), solo lo 0.4% ritiene i risultati per nulla promettenti. Il 5.6% ritiene invece che i risultati ottenuti non siano sufficienti per giustificare l'investimento. Il 18.2% non si ritiene sufficientemente informato per rispondere a questa domanda.

\* I risultati dell'indagine a p. 19.

da p.11 → al meglio i malati con tutte le risorse disponibili evitando terapie non efficaci.

#### Possibile puntare su trial appositi per una medicina così personalizzata?

Sicuramente sì. Gli studi di fase III possono darci dei segnali importanti sull'efficacia dei farmaci in una popolazione, ma non si conciliano con la *precision medicine*. Dobbiamo modificare l'evidenza statistica su modelli che tengano in conto la selezione dei pazienti secondo le caratteristiche della loro malattia e valorizzino l'impatto della percentuale di lungo sopravvissuti in base alle sequenze terapeutiche. Inoltre è diventato imperativo conoscere al meglio la malattia che stiamo trattando e, se non è possibile con ripetute biopsie delle lesioni, si troverà il modo con le nuove tecniche di "biopsia liquida", cioè studiando i frammenti di DNA rilasciati nel sangue dalle cellule tumorali. Ci si attende grandi progressi da queste tecniche.

#### Che impatto potrà avere questa medicina personalizzata sulla professione dell'oncologo e, forse più, su quella del medico di medicina generale che deve gestire il ritorno a casa ed il convivere del malato oncologico con la propria malattia?

Il medico di medicina generale dovrà disporre, innanzitutto, su informazioni precise su cosa *non fare*: e questo non è difficile. Il medico di medicina generale ha un ruolo cruciale, a lui spetta forse il lavoro più difficile e deve poterlo far bene. Aggiornarlo sui principali meccanismi dei nuovi farmaci e sulla gestione degli eventi avversi sarà importante, soprattutto se si tratterà di un aggiornamento pratico, ma tanto quanto stabilire una relazione fiduciaria tra il MMG e l'oncologo, così da favorire l'interazione nel momento in cui insorgesse il problema. Per un malato di cancro oggi curarsi significa potersi porre degli obiettivi e non dover accettare una condanna: fare Natale insieme ai propri cari, e poi magari il secondo Natale, veder nascere la prima nipotina, decidere se fare un mutuo o comprare una macchina: insomma, gli obiettivi di cui si compone la vita quotidiana di ognuno. In questo, il ruolo del medico di medicina generale è fondamentale. Siamo tutti esposti al rischio: per cui sopravvivere da malati, al dunque, assomiglia molto al vivere, se si ha una buona qualità di vita. Con la coscienza che c'è un problema in più: sentirsi guariti o meno è anche una questione soggettiva. Se mi si chiede se una donna in remissione di malattia dopo un tumore al seno può sentirsi guarita, la risposta è sì, ma spesso lei non si sente così e se mi chiedete se quella donna è scientificamente guarita, la risposta è "non lo so". Infatti, si tratta di una malattia che può recidivare anche dopo vent'anni, o può venire un secondo tumore, o un tumore dell'ovaio. Chiunque di noi viaggia molto in macchina o faccia certi sport non ha un problema molto diverso in termini di rischi, li accetta più volentieri perché li ha scelti o non ne ha coscienza. C'è un'unica malattia sicuramente mortale... si chiama vita. F

# La ricerca di precisione tra ombrelli e cestini

Dobbiamo porre un limite alla "ricerca clinica di precisione"?  
Quale attenzione dovrebbe essere riservata alla prospettiva del paziente?  
La strada da fare è ancora lunga...



Francesco Trotta<sup>1</sup>  
Giuseppe Traversa<sup>2</sup>

1. Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario della Regione Lazio
2. Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità

La medicina di precisione prevede che la selezione dei pazienti da trattare, in base alla combinazione di un farmaco e di un biomarcatore (correlato al meccanismo d'azione del farmaco), si traduca in un beneficio clinico maggiore per un tempo più lungo. Tuttavia, la disponibilità di test molecolari per un numero elevato di biomarcatori ha determinato, ad esempio in ambito oncologico, l'aumento non solo di nuovi farmaci potenzialmente utili, ma anche dei sottotipi di malattie tumorali da trattare. In pratica, attraverso una progressiva segmentazione, anche tumori frequenti sono trattati oggi come malattie rare. Questo ha fatto sì che gli studi clinici relativi alla medicina di precisione siano diventati difficili da condurre attraverso i disegni classici di RCT per la difficoltà nel reclutamento dei pazienti. Ad esempio, se un biomarcatore è presente nel 2% della popolazione (prevalenza tipica di molti segmenti molecolari), la valutazione di 100 pazienti renderà possibile l'inclusione in un trial sulla medicina di precisione solo di due soggetti.

Per discutere le implicazioni sul disegno degli studi clinici e sulle strategie di sviluppo dei nuovi farmaci in oncologia – l'area di riferimento della medicina di precisione – a ottobre 2015 la rivista *Nature* ha dedicato una review all'argomento<sup>1</sup>. I biomarcatori possono guidare la selezione dei pazienti da includere negli studi ma, preliminarmente, deve essere testata la stessa utilità clinica di ciascun biomarcatore nell'identificare coloro che hanno probabilità di rispondere a una terapia. Una volta disponibili i marcatori, per aumentare l'efficienza degli studi clinici sono stati sviluppati due nuovi disegni: lo studio a ombrello (umbrella trial) e lo studio a canestro (basket trial). Nel primo, i pazienti con un tipo di tumore (cioè con lo stesso organo d'origine) sono esaminati per la presenza di una serie di biomarcatori e su

questa base allocati ai bracci di trattamento con i farmaci corrispondenti (ciascun farmaco è accoppiato allo specifico biomarcatore). Nel secondo, i pazienti sono reclutati solo sulla base delle caratteristiche molecolari, e quindi anche tumori che hanno origine in organi diversi possono essere allocati negli stessi bracci di trattamento.

Per superare i limiti di numerosità inevitabilmente associati all'uso dei biomarcatori, un approccio ulteriore, sul quale si stanno concentrando molti investimenti, prevede lo sviluppo di infrastrutture con l'obiettivo di trovare il trial giusto per il singolo paziente. Allo scopo vengono impiegati i cosiddetti "master protocol", che prevedono l'uso di batterie di test diagnostici per assegnare i pazienti a una rete di trial in corso.

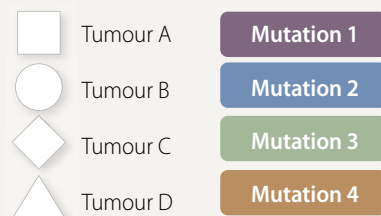
In tutti questi studi, si prevede anche di introdurre caratteristiche di disegni adattativi, in base ai quali i risultati preliminari che via via vanno accumulandosi durante la conduzione possono essere utilizzati (secondo modalità definite a priori) per modificare il corso o la struttura del trial. Disegni adattivi o flessibili non sono una novità e non rappresentano un ostacolo a priori per l'approvazione dei farmaci. Il problema purtroppo sorge quando si effettuano modifiche non previste esplicitamente in anticipo dal protocollo. Ad esempio, quando pur in presenza di risultati negativi è stata presentata per l'approvazione di un farmaco un'analisi ancillare "a posteriori", che selezionava un sottogruppo di rispondenti sulla base della presenza di un biomarcatore.

In generale, questi nuovi disegni di studio sembrano essere principalmente dedicati ad aumentare l'efficienza degli studi, in altre parole per gestire il numero elevato di biomarcatori che guidano la selezione dei pazienti, innanzitutto nelle fasi precoci dello sviluppo clinico. Tuttavia, per la dimostrazione dell'efficacia clinica (la cosiddetta fase

Garraway LA. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol*. 2013;31:1806-14.



Gran parte delle sperimentazioni cliniche in oncologia segue il modello dei trial tradizionali nei quali i nuovi farmaci sono valutati in pazienti con lo stesso tipo di tumore. Il cancro, però, è tutt'altro che una sola patologia: sono noti oltre 200 sottotipi di tumore con una notevole variabilità genetica e quest'ultima rappresenta ormai un aspetto almeno tanto importante quanto la sede di origine della malattia, ai fini della risposta al trattamento.



III) non sembrano emergere proposte alternative a quella del disegno RCT, che rimane quindi lo standard di riferimento, in particolare se si vuole procedere con la registrazione presso le autorità regolatorie.

Dalla lettura dell'articolo di Biankin et al. emerge che la strada da fare è ancora tanta, i problemi aperti restano molti e, anzi, se ne aggiungono di nuovi. Un primo problema riguarda l'utilità stessa dell'applicazione della biologia molecolare alla pratica clinica. Infatti, fino a che punto vale la pena di caratterizzare la malattia tumorale, tanto da renderla rara e mettere a rischio la fattibilità di condurre studi clinici? In pratica, dobbiamo porre un limite alla "precisione", visto che la biologia molecolare produce infiniti sottotipi dello stesso tumore sui quali siamo in grado di acquisire solo un numero ridotto di

dai trattamenti precedenti. Un paziente che oggi, sulla base del test negativo al biomarcatore, potrebbe essere definito come *non responder* (non eleggibile), potrebbe diventare eleggibile in momenti successivi. Per rendere ancora più confuse le cose, bisogna considerare che biopsie ripetute in sedi diverse del medesimo organo possono generare profili biomolecolari differenti. Ancora, vi sono studi in corso mirati a determinare l'effetto del farmaco (targeted) nei pazienti che sono negativi al test per un determinato biomarcatore. Si ritorna allora al punto di partenza, quando si deve ancora determinare l'utilità del biomarcatore all'interno di una strategia terapeutica.

Nella ricerca spinta di più biomarcatori come criterio di eleggibilità per la partecipazione agli studi non va dimenticata la pro-

“ Per la dimostrazione dell'efficacia clinica non sembrano emergere proposte alternative a quella del disegno RCT, che rimane quindi lo standard di riferimento. ”

evidenze? L'eccesso di segmentazione, in ultima analisi, impedisce di "validare" un trattamento, con implicazioni sia per la pratica clinica che per il processo regolatorio che porta all'autorizzazione dei nuovi farmaci.

Un secondo problema riguarda la stessa definizione di "precisione". In genere, siamo abituati a pensare che un nuovo trattamento abbia una relazione lineare con un singolo biomarcatore. Tuttavia, sempre più spesso i dati mostrano invece che una serie di biomarcatori è coinvolta nel meccanismo di azione di un singolo farmaco, e quindi più di un biomarcatore è predittivo dell'efficacia clinica. In pratica, il farmaco presentato come "targeted" si scopre come "multi-targeted". Non è una novità! Si pensi ai farmaci per il SNC, per i quali è noto da sempre che l'equilibrio tra l'attività sui diversi recettori adrenergici, serotoninergici, gabaergici e dopaminergici determina l'effetto del farmaco.

Un problema ulteriore ha a che fare con la "dinamica" del biomarcatore e del target. Anche in oncologia lo stato di espressione di un biomarcatore varia nel tempo, dipende dallo stadio della malattia tumorale e

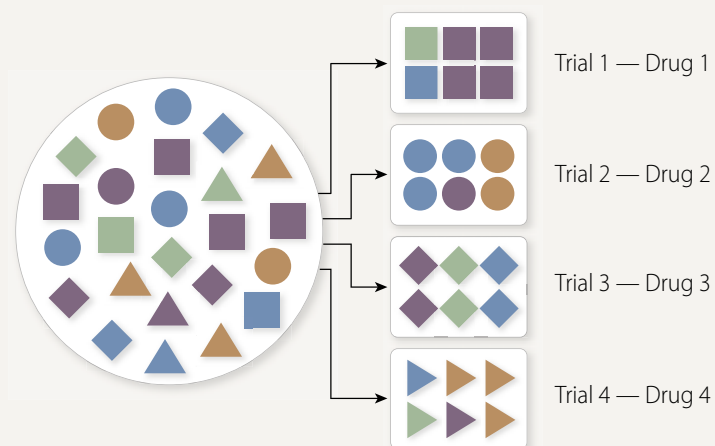
spettiva del paziente. Alla fine, il percorso a ostacoli per eseguire o ripetere esami per vari biomarcatori può risultare deludente, vista la bassa prevalenza di ciascun marcatore, con la conseguente limitazione delle opzioni terapeutiche.

Infine, nella review di *Nature* viene data enfasi all'approccio che prevede il coinvolgimento dei gruppi collaborativi e delle reti per trovare il trial giusto per il singolo paziente. Viene anche richiamata la necessità di integrare l'assistenza sanitaria e la pratica clinica nel processo di sviluppo della medicina di precisione, e si fa riferimento al ruolo di alcuni grandi programmi finanziati dai governi o *charities*. Naturalmente, la speranza è che i risultati siano all'altezza delle aspettative. Rimarrà poi comunque da verificare se l'investimento pubblico o non profit riuscirà a contenere il prezzo dei farmaci sviluppati attraverso questo approccio. F

— •  
Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015;526:361-70.

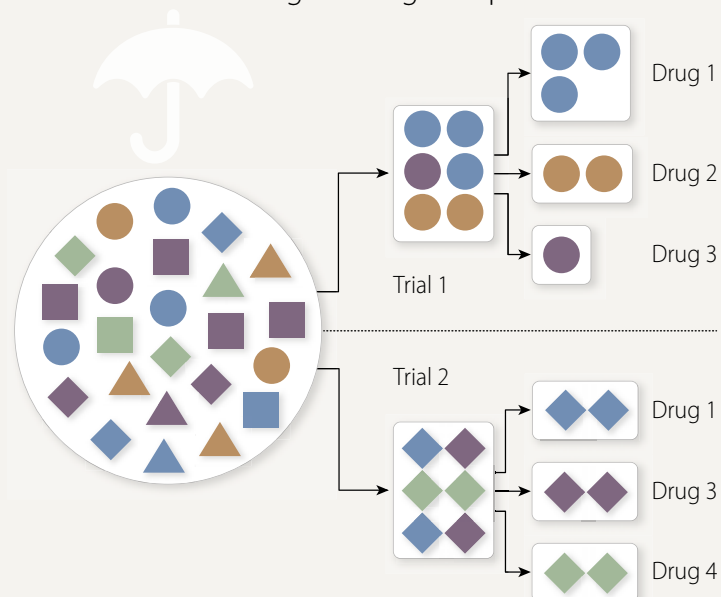
## Clinical trial

Basato sull'istologia tumorale



## Umbrella trial

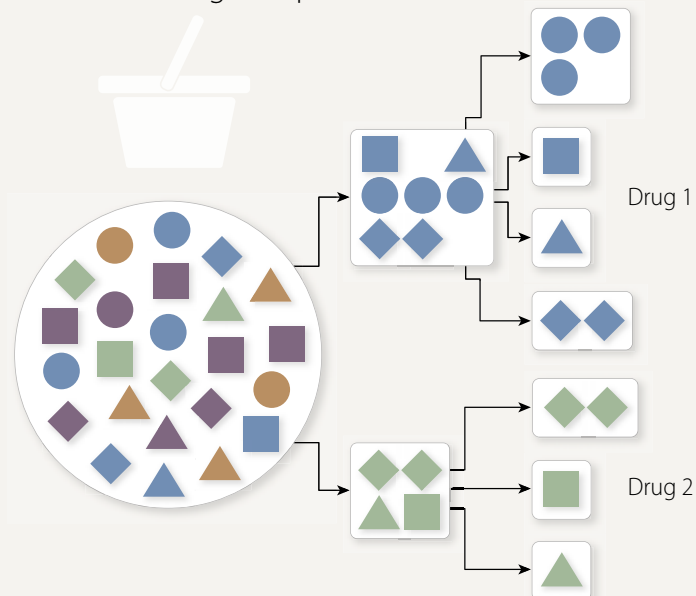
Basato sull'istologia e sul genotipo



Lo studio "ad ombrello" valuta anche l'efficacia dei farmaci sul tipo di tumore individuale. La genotipizzazione del tumore suddivide i pazienti sulla base delle mutazioni per valutare le terapie target appropriate. I farmaci sperimentali possono essere valutati per diversi tipi di tumore con la stessa mutazione all'interno dello stesso studio o in un trial separato.

## Basket trial

Basato sul genotipo del tumore



Il basket trial è indipendente dalla valutazione istologica e i bracci di trattamento si basano sulle mutazioni "condivise" dai pazienti. Le coorti di trattamento possono dunque essere più inclusive di mutazioni rare. Le risposte possono essere valutate per l'intera coorte o per le caratteristiche individuali.

# Malattie rare: la strategia è nella rete

Le sfide sono molte e principalmente di natura etica, legale e sociale oltre che tecnica e scientifica.



Intervista a  
**Domenica Taruscio**

Direttore  
del Centro Nazionale Malattie Rare,  
Istituto Superiore di Sanità

## La Medicina di precisione apre prospettive cliniche nuove nel campo delle malattie rare?

Certamente sì. Mi preme sottolineare che studi effettuati su specifiche malattie rare rappresentano esempi di medicina di precisione *ante litteram*.

Basti pensare all'identificazione nel 1971 del gene oncosoppressore Rb, la cui mutazione è correlata all'insorgenza del retinoblastoma, tumore certamente raro, che ha aperto la strada allo studio del grande capitolo degli oncosoppressori.

Poter unire in un unico database i dati provenienti da studi di omics (genomica, proteomica, microbiomica, metabolomica), utilizzare campioni biologici (biobanche di qualità) e informazioni su stili di vita dei singoli pazienti certamente contribuirà ad accelerare le conoscenze scientifiche nella patogenesi di molte malattie rare.

## Come si sta attrezzando la comunità scientifica (o la rete sui Rare diseases) per affrontare questa sfida nuova?

La comunità scientifica delle malattie rare sta già lavorando concretamente da qualche anno e vorrei citare due esempi importanti, in cui anche il nostro Paese è protagonista:

1. Nel 2011, i NIH e la Commissione europea hanno lanciato l'avvio del Consorzio internazionale per la ricerca sulle malattie rare (IRDIRC, <http://www.irdirc.org>). L'obiettivo è di produrre 200 nuovi farmaci orfani e diagnosticare la maggior parte delle malattie rare entro l'anno 2020, facilitando le collaborazioni scientifiche a livello internazionale. Nel Consorzio viene sottolineato il concetto che le malattie rare rappresentano certamente una sfida globale ma nello stesso tempo rappresentano modelli di studio per patologie comuni, in quanto queste vengono sempre più caratterizzate al loro interno e suddivise in sottogruppi "rari". Viene espressamente citato che IRDiRC potrà portare benefici alla medicina personalizzata (priorità dell'NIH e della CE) per affrontare la sfida di condurre trial clinici con piccoli numeri di pazienti. Pertanto, uno degli obiettivi di IRDiRC è anche

lo sviluppo di metodi alternativi per realizzare trial clinici con pochi pazienti, tema comune alla medicina personalizzata<sup>2</sup>.

2. La Commissione europea ha finanziato nel 2013 un progetto di ricerca finalizzato alla costruzione di una piattaforma deputata ad integrare i dati omics con i campioni biologici delle biobanche e i dati raccolti dai registri di patologia (RD-Connect, <http://rd.connect.eu>).

Le sfide sono molte e principalmente di natura etica, legale e sociale oltre che tecnica (per es. interoperabilità dei diversi sistemi) e scientifica legate alla necessità di individuare strumenti capaci di definire con accuratezza la validità e l'utilità clinica di nuove metodiche diagnostiche e nuovi trattamenti.

Infine, merita un'attenzione particolare il tema dell'accessibilità equa alle cure e la loro sostenibilità.

## Ritenete che l'attenzione per la Precision medicine possa alimentare aspettative eccessive da parte dei pazienti e dei loro familiari?

La comunità dei pazienti con malattie rare è attiva da molti anni ed è sempre più partecipe a vari livelli: dalla ricerca scientifica su singole patologie fino alla regolamentazione dei farmaci orfani. Basti pensare che sin dal 2000 una rappresentanza di pazienti fa

parte del Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), il comitato dell'Agenzia europea del farmaco (EMA), responsabile per la revisione dei dossier per la designazione di prodotto medicinale orfano<sup>3</sup>.

## Infine: la sempre maggiore rilevanza per gli aspetti genetici nella determinazione di diverse patologie può rendere necessario riorientare la formazione del medico?

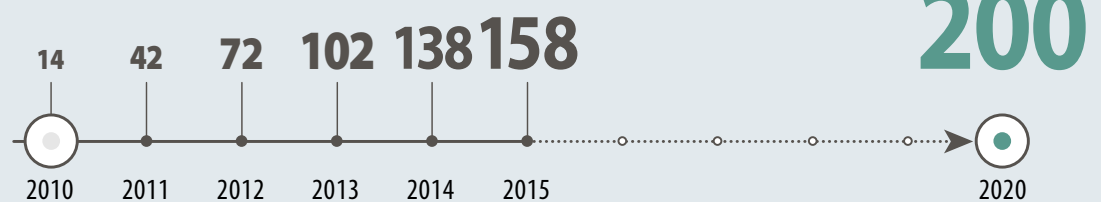
Certamente la formazione dei medici è un punto chiave per affrontare le sfide poste dalla medicina di precisione: è necessario formare professionisti non solo preparati tecnicamente e continuamente aggiornati sulle nuove conoscenze scientifiche ma anche in grado di sviluppare un rapporto medico-paziente che permetta loro di raccogliere informazioni che influiscono sulla suscettibilità individuale alla malattia: informazioni sul contesto di vita del paziente, sulle sue caratteristiche psico-fisiche, sulla situazione familiare e sociale. Vi è quindi la necessità di formare professionisti in grado di integrare la medicina con altre discipline e con le scienze sociali. F

• — •

1. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad of Sci 1971; 68: 820-3.
2. Abbott A. Rare-disease project has global ambitions. Nature 2011; 472:17.
3. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000263.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp)

“ Merita un'attenzione particolare il tema dell'accessibilità equa alle cure e la loro sostenibilità. ”

## VEDI ANCHE



### I diritti di pochi

Lo sviluppo di nuove terapie per le malattie rare è una sfida che richiede una nuova flessibilità regolatoria. Con questa convinzione si apriva un editoriale pubblicato nel 2010 su *Nature*<sup>1</sup> che rappresenta un buon punto di partenza per approfondire una questione di sempre maggiore attualità: quale ricerca e quale percorso di approvazione sarebbero necessari per incentivare la conduzione di studi clinici utili ad arricchire l'armamentario terapeutico per le malattie rare. Negli ultimi anni la situazione sta cambiando e diverse

agenzie internazionali si sono attrezzate per rispondere a questa sfida, anche successivamente all'inserimento di specifici obiettivi legati alle malattie rare nell'agenda di organismi sovranazionali (vedi per esempio il programma Horizon 2020 dell'Unione Europea). Tra gli obiettivi dell'International rare Disease Research Consortium è quello di poter disporre di almeno 200 nuove terapie per malattie rare entro il 2020.

1. Editorial. The needs of the few. Nature 2010;466:180.



# Precision medicine: come la mettiamo con la salute pubblica?

*Il successo della medicina di precisione ha bisogno della prospettiva della medicina di popolazione.*

Così titolava il post di Muin J. Khoury sul blog dei Centers for disease control and prevention (CDC)<sup>1</sup>. Era il 29 gennaio 2015 e l'annuncio della Precision medicine Initiative (PMI) era stato dato da pochi giorni: un tempo sufficiente a rendere necessaria una puntualizzazione da parte dello stesso direttore dell'Office of Public Health Genomics dei Centers.

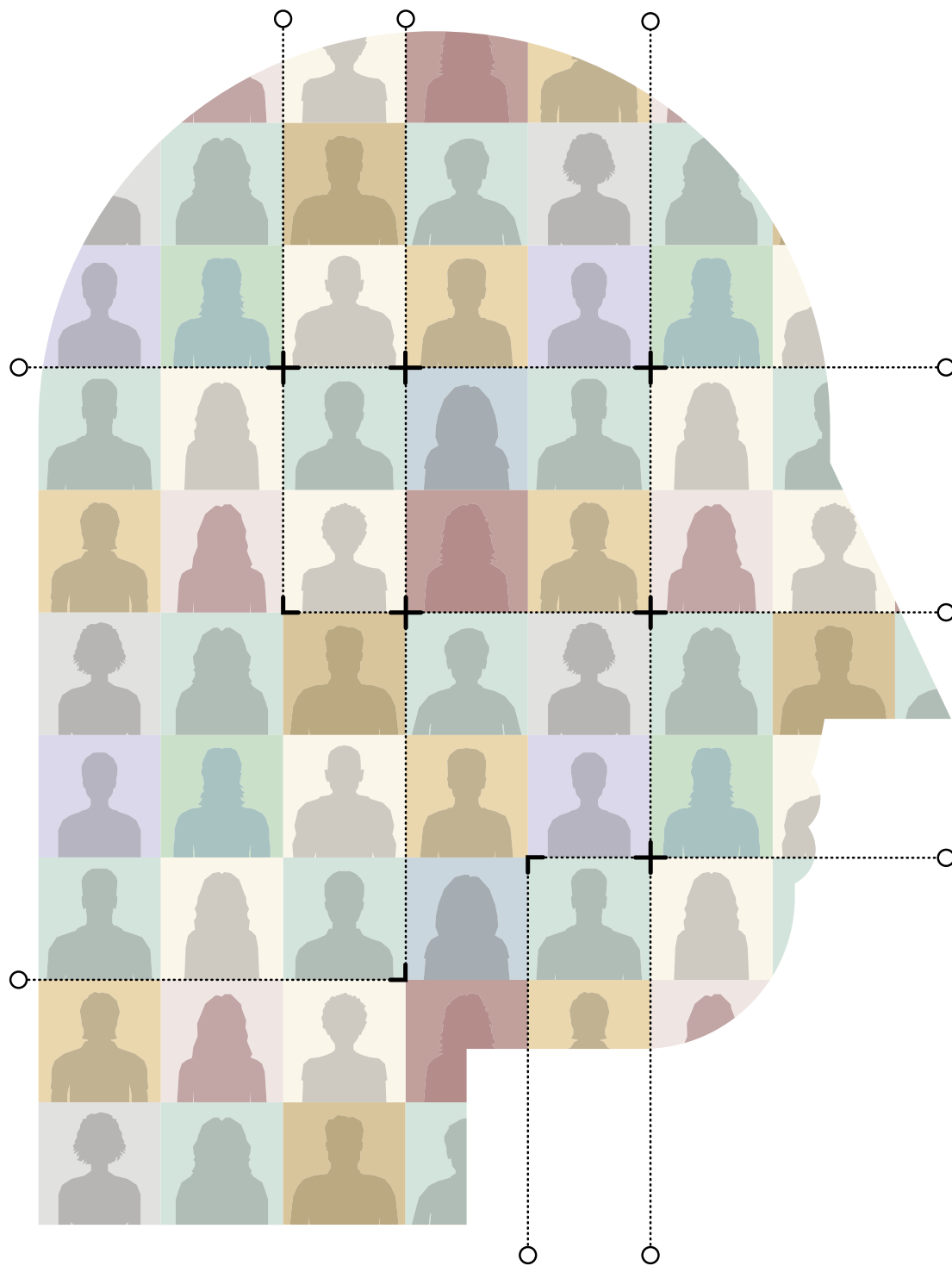
La nota non tardava a specificare che la PMI non si sarebbe limitata a considerare le differenze genetiche individuali, ma si sarebbe spinta a personalizzare le strategie anche in base ad altri fattori ugualmente importanti, come le esposizioni ambientali e gli stili di vita. Fatto sta, commentava Khoury, che è impossibile non confrontare i dati individuali con quelli che si riferiscono a ampie popolazioni per riconoscere le caratteristiche individuali rilevanti e identificare sottogruppi di popolazione che è probabile rispondano diversamente ad alcune terapie e ad altri interventi.

Inoltre, proseguiva Khoury, raccogliere dati senza tenere conto di fattori come l'etnia, il genere o l'età può compromettere la qualità delle informazioni per un sostanziale selection bias. C'è la questione, poi, della ricaduta attesa della PM che è prevalentemente centrata sulla terapia. La prevenzione di precisione è una strada possibile: per esempio, è ipotizzabile mettere in atto degli interventi personalizzati per la cessazione dell'abitudine al fumo indirizzandoli alle persone con particolari caratteristiche di metabolismo della nicotina o, più comunemente, vigilare sul rischio oncologico di chi ha una familiarità per il cancro.

Ma, per dare senso a un genoma, abbiamo bisogno di migliaia di genomi, sottolineava Khoury riprendendo un'affermazione di Craig Venter: sono necessari studi epidemiologici di vasta portata per mettere a fuoco i determinanti genetici e non di diverse patologie.

Qualsiasi personalizzazione dettata dalla genetica "avviene nel più ampio contesto delle organizzazioni sanitarie, delle famiglie, delle comunità e delle politiche federali. L'imperativo di salute pubblica è garantire che qualsiasi applicazione validata raggiunga tutti i segmenti della popolazione e proteggere i pazienti e la comunità dall'implementazione prematura di interventi di efficacia modesta, inefficaci o addirittura dannosi. Non sono le evidenze a provocare un sovratattamento ma la scarsità di prove o una sovra interpretazione dell'evidenza stessa"<sup>2</sup>.

Altro che contrapposizione tra PM e EBM: al contrario, anche l'epidemiologia clinica sarà sollecitata dalla necessità di disegnare studi in grado di fornire maggiori informazioni, all'occorrenza liberandosi dalla "dittatura" dei trial controllati randomizzati.



*“Decenni di ricerca hanno documentato che la salute è determinata da molto di più dell'assistenza sanitaria.”*  
National Research Council – Institute of Medicine Report

Tutte queste, però, sono dichiarazioni di principio e vedremo nei prossimi anni se l'evoluzione della PMI andrà effettivamente in questa direzione. Allo stato attuale, restano le perplessità di chi teme – cifre alla mano – che i finanziamenti per l'iniziativa della amministrazione Obama possano realmente penalizzare le strategie di sanità pubblica. È il caso di Ronald Bayer, della Mailman School of Public Health della Columbia University, autore di una coraggiosa Perspective pubblicata sul *New England Journal of Medicine*<sup>3</sup>, da lui firmata insieme a Sandro Galea, della Boston University School of Public Health. F

1. Khoury MJ. Precision Medicine and Public Health: Improving Health Now While Generating New Knowledge for the Future. Genomic and health impact blog CDC. 13 febbraio 2014. Ultima consultazione 5 ottobre 2015. <http://blogs.cdc.gov/genomics/2015/06/02/precision/>
2. Stewart A, Khoury MJ. Is evidence-based medicine the enemy of genomic medicine? Genomic and health impact blog CDC. 13 febbraio 2014. Ultima consultazione 5 ottobre 2015. <http://blogs.cdc.gov/genomics/2014/02/13/is-evidence-based/>
3. Bayer R, Galea S. Public health in the precision medicine era. *New Engl J Med* 2015; 373: 499-501.

# Medicina di precisione: è un'arma di distrazione di massa?



Intervista a  
**Ronald Bayer**

Professor of  
Sociomedical Sciences  
Columbia University's  
Mailman School of  
Public Health,  
New York, USA

**P**rofessor Bayer, c'è grande entusiasmo da parte della medicina accademica per la Precision Medicine Initiative...

L'entusiasmo per questa iniziativa deriva dall'assunto che la medicina di precisione contribuirà alla pratica clinica e, di conseguenza, al progresso della salute della popolazione. Con il mio collega Sandro Galea abbiamo suggerito, ad ogni modo, che questo entusiasmo è prematuro.<sup>1</sup>

#### Perché siete così scettici?

Il nostro scetticismo riguardo quello che può offrire la medicina di precisione dipende da una lettura delle evidenze sui determinanti sociali della salute della popolazione e dal riconoscimento di ciò che queste evidenze significano per la determinazione delle priorità che dovrebbero guidare i nostri investimenti per migliorare la salute pubblica e ridurre le disuguaglianze di salute sia all'interno delle nazioni in cui viviamo, sia a livello globale.

#### Nel sostenere la vostra posizione, vi sentite isolati?

Ci sono diversi contesti che riconoscono una molteplicità di elementi che contribuiscono alla salute della popolazione: report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dei Centers for Diseases Control and Prevention o del National Research Council così come dell'Institute of Medicine (IOM). "Even if health care plays some role," recita un importante IOM report, "decades of research have documented that health is determined by far more than health care."<sup>2</sup> Dando voce a questo messaggio, una recente analisi pubblicata dal *New York Times* ha concluso che "In many ways the American health care system is the most advanced in the world. But whiz-bang technology just cannot fix what ails us."<sup>3</sup>

“ Per molti aspetti, il sistema sanitario statunitense è il più avanzato del mondo. Ma la tecnologia non può risolvere da sola quello che ci fa soffrire. ”

#### Ritenete che la PMI sarà completamente inutile?

Le ricerche avviate nel nome della medicina di precisione potranno aprire nuovi scenari scientifici e la stessa medicina di precisione potrà infine dare un contributo importante a definire dei set di malattie principalmente determinate geneticamente. Ma le sfide che affrontiamo per migliorare la salute della popolazione non riguardano



le frontiere della scienza o della biologia molecolare. Hanno bisogno di un particolare sguardo e di far crescere la determinazione ad affrontare alcune situazioni sociali molto radicate e chiedono di concentrarsi senza risparmio sui fattori che più contano nel generare salute per la gente.

#### Può farci un esempio?

Negli Stati Uniti, muoiono ogni anno tra le 400 e le 500.000 persone a causa del

fumo di sigaretta. Se lei venisse da me dicendo "Il problema reale di fronte al quale ci troviamo è *Perché alcuni fumatori non si ammalano? Qual è il profilo genetico che li protegge?*" le risponderei che dal punto di vista della sanità pubblica non mi interessano le ragioni per cui qualcuno non si ammala. Il fatto è che 500mila persone muoiono per il fumo e l'obiettivo per la salute di comunità è prevenire o ridurre in maniera radicale il numero dei decessi. E questo significa osta-





colare l'accesso al tabacco, mettere in atto tutto ciò che in sanità pubblica si è cercato di fare nell'ultimo secolo in termini di controllo del tabagismo.

L'obesità, i tumori che hanno una causa ambientale, gli incidenti stradali, la violenza: non sono problemi che risolveremo concentrandoci sul genoma. Tanto di cappello a chi desidera impegnarsi in questa direzione, ma a me sembra che questi scienziati debbano ai cittadini americani una valutazione sincera di ciò che realmente pesa sulla salute degli Stati Uniti e di cosa avremmo bisogno per correggere ciò che non va. Solo *dopo* potremmo discutere di come mettere a fuoco gli aspetti individuali con la medicina di precisione.

**Sembra lei stia sollecitando un cambiamento di paradigma...**

No, è chi spinge verso la medicina di precisione, chi sta difendendo la centralità della ricerca sul genoma che sta cercando di dare solidità ad un nuovo, radicale ripensamento del modo col quale comprendiamo la malattia e la salute. Dico questo nonostante gli Stati Uniti abbiano a lungo speso il grosso delle risorse per l'assistenza sanitaria nella clinica e nella ricerca finalizzata a migliorare l'assistenza. Negli Stati Uniti ci sono così tanti bambini in condizioni di povertà che mi verrebbe da dire che otterremmo molto di più confrontandoci con questa realtà sociale piuttosto che studiando i fondamenti genetici delle patologie che affliggono l'infanzia. In una nazione come la nostra dove così tante persone sono impegnate a sopravvivere con redditi miserabili raggiungeremmo risultati migliori riducendo le disuguaglianze sociali più che aumentando le nostre conoscenze sul genoma. Non voglio minimizzare l'importanza di migliorare i servizi sanitari per gli indigenti o gli emarginati ma perfino in questo caso il problema non è in una questione di medicina di precisione ma nella necessità di servizi assistenziali sanitari decorosi.

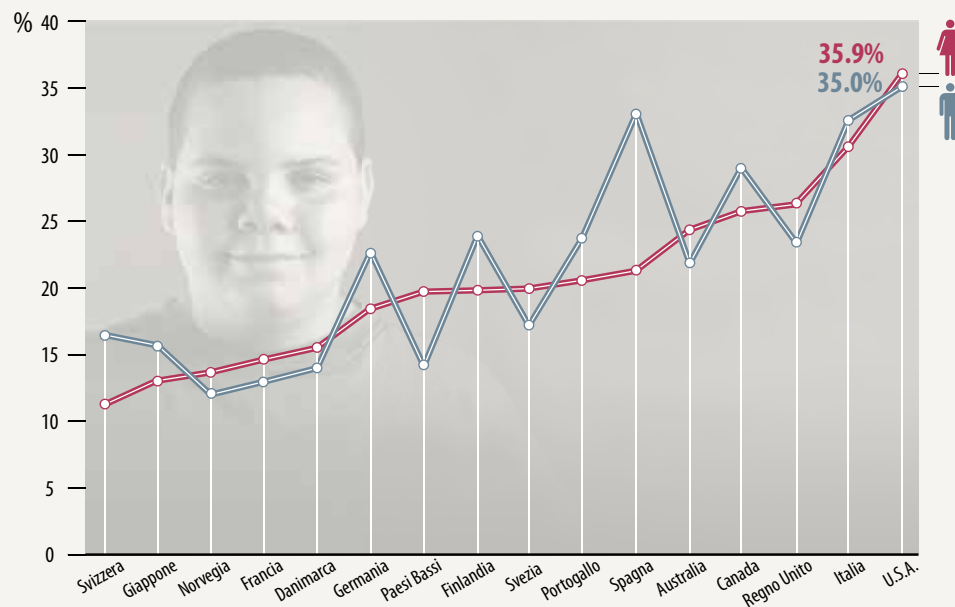
Alla fine, la medicina di precisione individualizza ciò che è invece una sfida a livello sociale. Chi è impegnato nella sanità pubblica conosce il problema sin dall'Ottocento. Quello che Sandro Galea ed io temiamo di più è che la medicina di precisione possa essere una distrazione da questa verità fondamentale. F

- 1. Bayer R, Galea S. Public health in the precision medicine era. *New Engl J Med* 2015; 373:499-501.
- 2. Institute of Medicine. Shorter lives, poorer health. Gennaio 2013 - <https://goo.gl/xvh7qt> - Ultimo accesso 6 ottobre 2015.
- 3. Porter E. Income inequality is costing the U.S. on social issues. 28 aprile 2015. <http://goo.gl/sP3f6L> - Ultimo accesso 6 ottobre 2015.

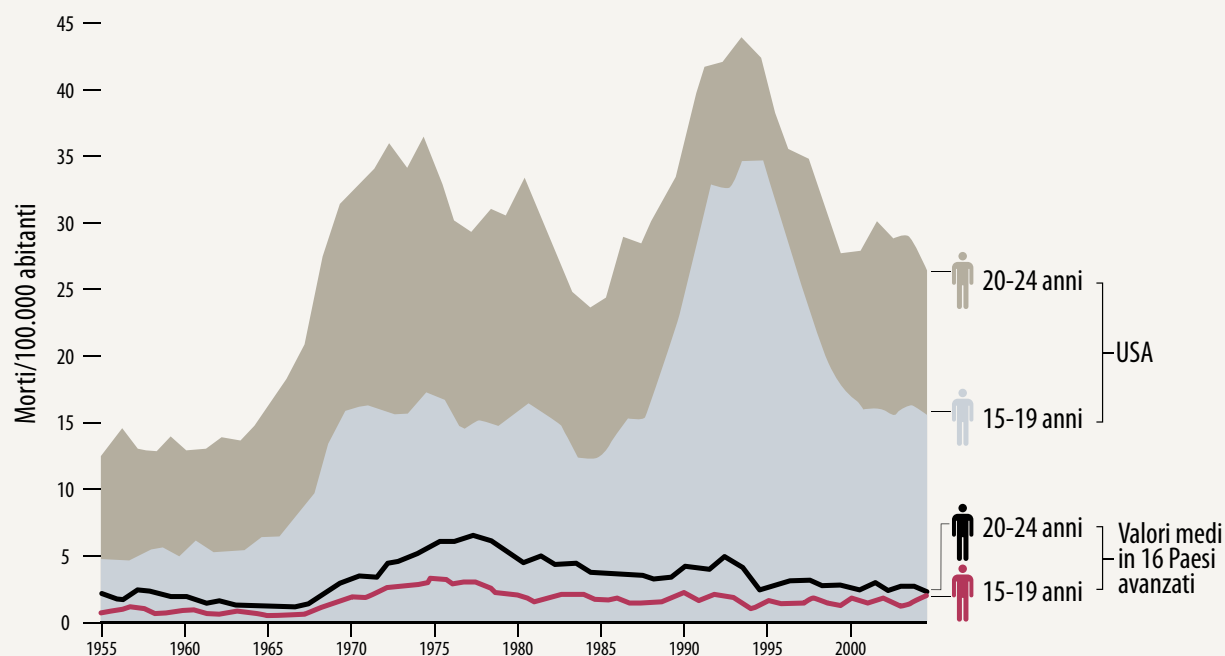
**Morti per 1000 nati vivi (2011)**



**Sovrappeso/obesità nella popolazione 5-17 anni (2011)**



**Morti violente nella popolazione maschile**



# Gli investimenti sulla medicina di precisione possono distrarre risorse dalla prevenzione?

Big data in arrivo dalle ampie sperimentazioni cliniche, ma anche dai dispositivi indossabili o impiantabili. Più precisione, dunque, non solo per i malati.



A colloquio con  
**Ranieri Guerra**  
Direttore generale  
Direzione generale  
della prevenzione  
sanitaria,  
Ministero  
della Salute

Creedo che il nostro Paese stia elaborando il primo piano di genomica applicato alla sanità pubblica al mondo. La genomica è fondamentale per costruire la medicina di precisione che non è solo una medicina clinica di precisione ma anche un'azione preventiva di precisione. Nel momento in cui riusciamo a capire il profilo genetico di una persona e, quindi, qual è la sua risposta individuale non soltanto alle patologie ma anche alle terapie in termini di qualità e di volumi, cioè di dosaggio e tipo di farmaco, abbiamo fatto un importante passo avanti in un'ottica di prevenzione della popolazione. La prevenzione, infatti, si basa sulla definizione e comprensione dei rischi a cui viene esposta la popolazione e quanto più sappiamo del profilo di popolazione tanto più riusciamo a individuare con precisione gli interventi, anche quelli preventivi, di cui abbiamo bisogno.

Se raffiguriamo il genoma come lo scheletro di una persona, l'epigenoma ne rappresenta i muscoli e la pelle. Non basta conoscere il profilo genetico del singolo individuo

ma anche la sua esperienza con l'ambiente esterno. Dunque è l'esperienza epigenetica che porta alla caratterizzazione dell'individuo. È stato dimostrato che la componente epigenetica non comincia dalla gravidanza ma già prima del concepimento, ovvero dall'esposizione della madre e del padre all'ambiente esterno e a potenziali composti tossici esterni quali il fumo di sigaretta.

“ La medicina di precisione è anche un'azione preventiva di precisione. ”

Risulta quindi importante considerare l'insieme di quei fattori potenzialmente distruttivi della salute della madre e del padre futuri che a loro volta vanno a influenzare anche il prodotto del concepimento. È un concetto facile a parole e anche concettualmente attraente ma più complesso da dimostrare. Quindi intervenire con una medicina clinica di precisione nei genitori futuri ha un impatto notevolissimo nella qualità del prodotto del concepimento. Questa è una prevenzione spinta agli estremi perché è pre-prevenzione.

Per quanto riguarda la riallocazione di risorse economiche e finanziarie sulla medicina di precisione a svantaggio della prevenzione ricordiamoci della norma del 1995 che ha fissato al 5% la percentuale del bilancio sanitario che andrebbe dedicata alla prevenzione per permettere il raggiungimento degli obiettivi minimi delle azioni di protezione della comunità. Il vero problema è che spesso la prevenzione collettiva viene ignorata perché riguarda temi orfani, invisibili agli occhi della gente, molto più abituata a parlare e a documentarsi su malattie e condizioni di rilevanza clinica, dimenticando che c'è un sistema di tutela a monte che riguarda l'acqua, l'aria, il suolo, che riguarda i pilastri fondamentali che la sanità pubblica garantisce alla popolazione. Queste azioni vengono date per scontate e non vengono inserite in piani di spesa ragionati, quando in realtà hanno un loro costo, neppure indifferente. Ciò che le contraddistingue, infatti, è la loro efficacia e il fatto che rappresentano un vero e proprio investimento sia per quanto riguarda la promozione di uno stato di salute, benessere e capacità produttiva, sia per gli evidenti benefici economico-finanziari che ne conseguono, di gran lunga eccedenti le risorse richieste. Ciò si applica a settori in cui l'Italia ha da sempre una grande scuola, come ad esempio la salute dei lavoratori o la salute ambientale. Ma si applica anche a settori

nuovi e relativamente inesplorati, come, per l'appunto la genomica, l'epigenetica, la metabolomica, lo studio del microbioma.

Tutto ciò, infatti, contribuisce a farci capire i meccanismi di patologie o condizioni che siamo abituati a trattare in maniera ormai obsoleta, secondo i canoni della medicina probabilistica, ormai superata dalla medicina predittiva, su cui il ragionamento durerà molti anni, dato che iniziamo ora a vederne le implicazioni, per carenze scientifiche e tecnologiche in fase di superamento con applicazioni che stanno facendoci riscrivere i libri di medicina. La rivoluzione in atto ci permetterà non solo di impostare ed eseguire terapie efficaci, proprio perché personalizzate, ma anche di risparmiare su terapie inutili o francamente sbagliate, liberando risorse e permettendoci di intervenire molto precocemente con azioni preventive individualizzate e altrettanto personalizzate, da affiancare ai grandi schemi collettivi già descritti.

Sono convinto che ci debbano essere decisioni politiche a monte della distribuzione delle risorse economiche e finanziarie nei vari settori della sanità per indirizzarle secondo una visione e una strategia. Sono altrettanto convinto che la formulazione di queste politiche debba basarsi su un'evidenza scientifica ed economico-finanziaria e le basi del ragionamento politico debbano essere comunicate ai cittadini per un recupero di autorevolezza e credibilità. I pilastri della sanità pubblica hanno un costo e non possono essere minimizzati, perché fanno parte dei *global public goods* cioè i beni fondamentali su cui viene costruita una società sana. I singoli cittadini hanno poi la libertà di esporsi a rischi che magari scelgono di affrontare autonomamente, ma noi abbiamo il dovere di garantire che a monte delle loro scelte ci sia informazione piena, completa e fruibile, e che tutto ciò che è invisibile e che è parte della salute globale sia in atto e sia presidiato. C'è un volume minimo di risorse essenziali che comunque deve essere garantito, altrimenti il sistema non regge. F





# Medicina di precisione: un'indagine sui professionisti sanitari

In linea con gli obiettivi del progetto Forward, è stata realizzata una survey per sondare il grado di conoscenza e il punto di vista di differenti categorie di professionisti sanitari rispetto alla Medicina di precisione (MP). A tal fine, è stato predisposto un questionario rivolto ad un campione composto da oncologi, farmacisti clinici e ospedalieri, farmacologi e infettivologi.

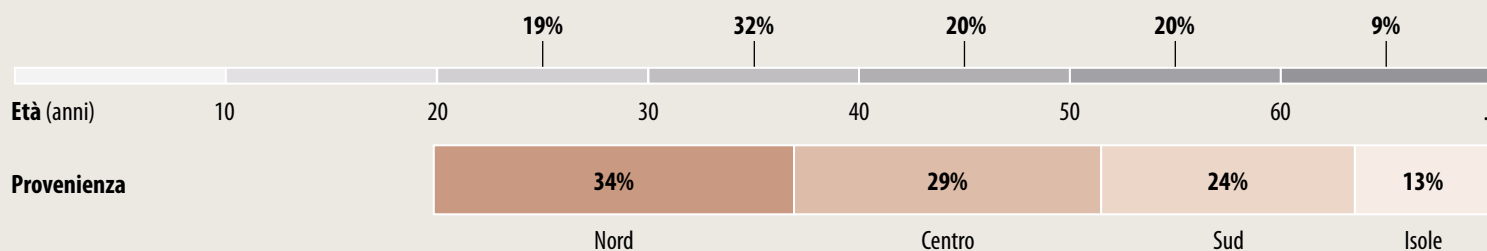
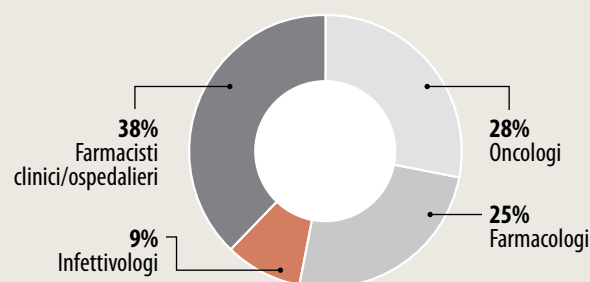
Il questionario conteneva **20 item** a singola risposta ed era organizzato in tre sezioni tematiche: la prima indagava sulla **percezione** degli intervistati circa la MP; la seconda rilevava eventuali **dubbi o timori** rispetto alle nuove prospettive e la terza riguardava le **informazioni anagrafiche e professionali** dei soggetti intervistati. I questionari sono stati distribuiti in occasione dei congressi nazionali dell'Associazione

Italiana di oncologia Medica (AIOM) (23-25 ottobre 2015), della Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFaCT) (8-10 ottobre 2015), della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) (22-25 ottobre 2015), della Società Italiana di Farmacologia (SIF) (27-30 ottobre 2015) e della Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) (8-11 novembre 2015). La compilazione del questionario era facoltativa e in forma anonima.

L'elaborazione delle risposte ha previsto una prima analisi descrittiva, comprendente il calcolo delle frequenze assolute e percentuali. In un secondo momento si è proceduto ad un'analisi bivariata, mediante il test del chi-quadro per valutare l'eventuale dipendenza statistica delle variabili che intervengono nei quesiti a tal fine è stato considerato un livello di significatività  $\alpha = 0.05$ .

## 1. DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

Il questionario è stato compilato da **1113 professionisti su 3670 (30.3%)** soggetti iscritti ai vari convegni in cui il questionario è stato presentato. In base ai dati relativi alle caratteristiche anagrafiche e professionali del personale sanitario che ha partecipato all'indagine, rilevati nella terza ed ultima parte del questionario, quella dei **farmacisti clinici/ospedalieri** è l'area di appartenenza più rappresentata nel campione, con il 38.4% di rispondenti, seguita dall'area degli **oncologi** che rappresenta il 27.6% e dall'area dei **farmacologi** con il 24.9%, mentre il dato più basso si registra presso l'area degli **infettivologi**, 9.1%.



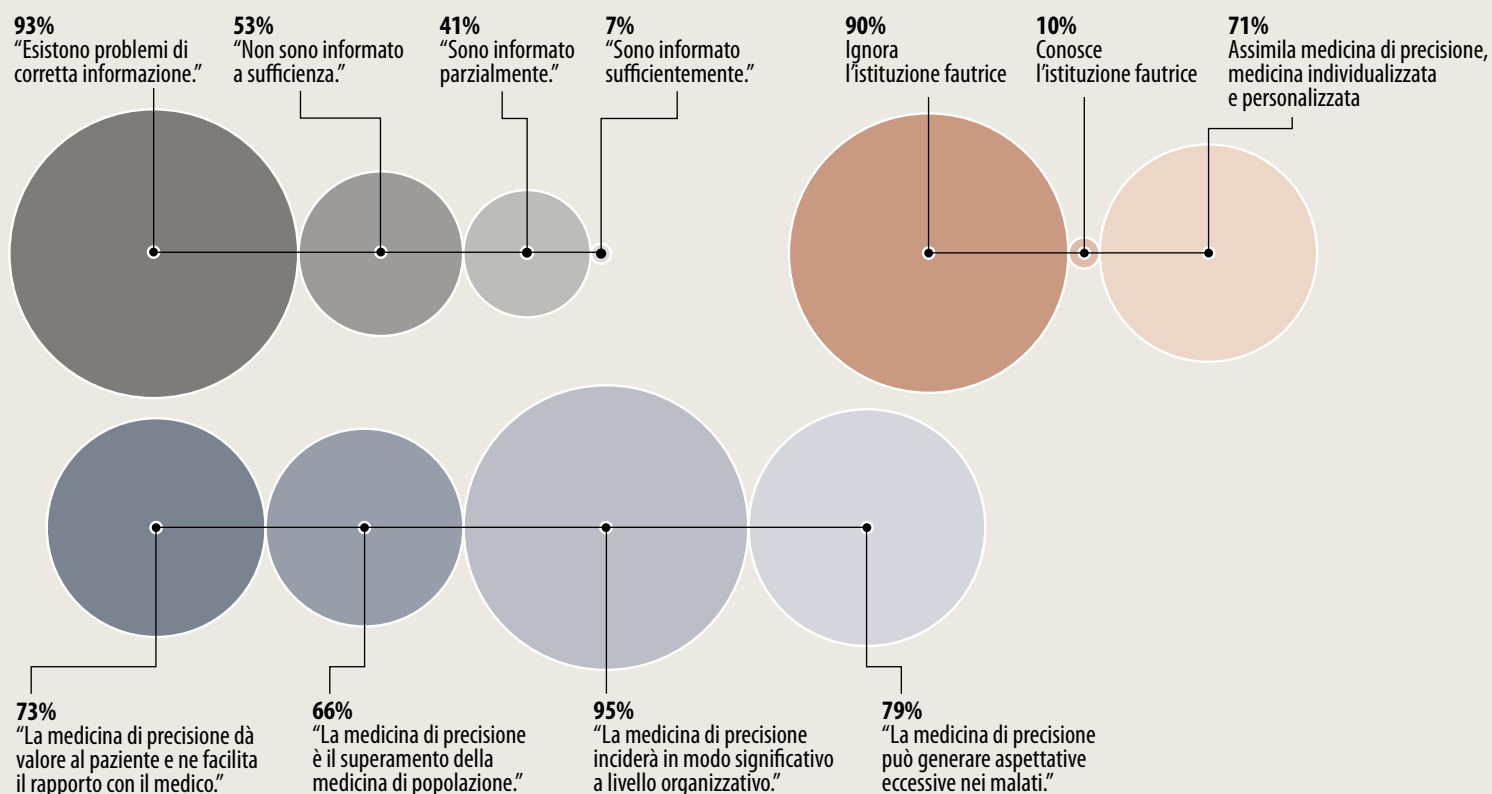
## 2. ANALISI DEI RISULTATI

Il primo item interrogava le varie tipologie di professionisti sul loro **grado di conoscenza della medicina di precisione**. La quasi totalità dei rispondenti (**93.3%**), dichiara che esistono **problemi di corretta informazione** rispetto alla medicina di precisione: il **52.6%** ritiene di non essere informato a sufficienza, il **40.7%** dichiara invece di essere informato solo in parte rispetto a questa disciplina. Solamente il **6.7%** ritiene invece che le informazioni in proprio possesso siano sufficienti (vedi la figura a pag. 3). Sebbene l'annuncio del presidente degli Stati Uniti Barack Obama, nell'annuale discorso al Congresso degli Stati Uniti sullo Stato dell'Unione del 20 gennaio 2015, sia stato molto ripreso e discusso sulle principali riviste mediche internazionali, la quasi totalità dei rispondenti al sondaggio (**89.8%**) ignora quale sia l'istituzione che ha annunciato l'importante programma d'investimento nella medicina di precisione (vedi box a pag. 3). Solamente il **10.2%** afferma giustamente che è stato il governo americano a lanciare questa sfida. A conferma della **conoscenza ancora imperfetta**, rispetto al campione degli intervistati

il **70.4%** è d'accordo sul fatto che medicina di precisione, medicina individualizzata o personalizzata siano sinonimi.

Il **72.9%** dei rispondenti si dichiara d'accordo con l'affermazione che la medicina di precisione pone molta enfasi sul paziente e questo è in contrasto con una sanità che rende sempre meno facile la relazione tra paziente stesso e il medico; rispetto alla focalizzazione sulle scienze di base, i rispondenti si dividono quasi equamente tra giudizi positivi e negativi. Il **66.5%** dei rispondenti sembra essere convinto che la medicina di precisione rappresenti un superamento della medicina di popolazione.

La quasi totalità dei rispondenti (**94.9%**) prevede che i progressi nella medicina di precisione porteranno a mutamenti significativi a livello organizzativo. Allo stesso modo, la maggior parte dei professionisti coinvolti nel sondaggio (**79.4%**) teme che la medicina di precisione possa generare eccessive aspettative nei malati e nei loro familiari.



La velocità con la quale la ricerca di base si sviluppa, la genetica progredisce e le nuove tecnologie vengono proposte è enormemente più elevata della attuale velocità dei sistemi di valutazione di efficacia. Al fine di utilizzare al meglio gli stessi strumenti di valutazione che l'epidemiologia può sviluppare è necessario riflettere e approfondire non solo ciò che è attuale oggi, ma quello che lo diventerà nel prossimo futuro nell'ambito del settore sanitario. Per questo motivo il Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio supporta il progetto **Forward** del Pensiero Scientifico Editore.

Il progetto nasce come integrazione di *Recenti Progressi in Medicina*, rivista mensile indicizzata sulle principali banche dati bibliografiche internazionali. Accanto al comitato scientifico della rivista abbiamo voluto formare un Advisory Board che contribuirà a orientare la programmazione della rivista e proporre quesiti su cui poter fare approfondimenti di carattere epidemiologico per rispondere a domande su rischi, efficacia e sicurezza delle tecnologie che verranno. *Forward* concentra la propria attenzione su temi emergenti. Il primo è emblematico: la medicina di precisione. Esempio perché c'è ancora

incertezza sul suo significato, sui possibili sinonimi e sui risultati che progetti ambiziosi come quello lanciato da Barack Obama potranno garantire. Molte le sfide epidemiologiche che ne conseguono e di cui si dovrebbe discutere.

Vorremmo che *Forward* diventasse anche uno strumento utile per diffondere una informazione indipendente in tema di appropriatezza clinica, uso dei farmaci e discussione degli scenari futuri che si andranno delineando in campo sanitario. Una occasione anche per mettere a confronto punti di vista diversi: di operatori sanitari, pazienti, ricercatori, cittadini e industrie. *Forward* mira a coinvolgere quanto più possibile i professionisti sanitari utilizzando gli strumenti più avanzati della comunicazione per immagini soprattutto sulla versione online, video, gallerie fotografiche, infografiche, senza sacrificare il rigore scientifico dell'informazione e valorizzando anche le incertezze che inevitabilmente accompagnano le nuove conoscenze.

**Marina Davoli**  
Dipartimento di Epidemiologia,  
Servizio sanitario della Regione Lazio

“ Qualunque caratteristica individuale che influenzi l'esito delle terapie può essere rilevante per prendere una decisione clinica.

**Roy C. Ziegelstein**

07

“ Una “mutazione genetica” irreversibile ha modificato il mondo della ricerca e sviluppo farmaceutico per come sinora lo abbiamo conosciuto.

**Luca Pani**

08

“ Mediante l'utilizzo di processi analitici complessi, quali il clustering gerarchico, sarà possibile identificare nuovi tratti distintivi per ciascuna patologia, costruire nuovi algoritmi per la stratificazione del rischio e sviluppare procedimenti diagnostici alternativi.

**Geoffrey S. Pitt**

09

“ Volendo descrivere l'innovazione della medicina di precisione dovremmo considerare anche altri concetti, molto più vicini al ruolo tradizionale del medico che è quello di stabilire la migliore strategia per curare un malato e non solo una malattia.

**Filippo de Braud**

10

“ Per la dimostrazione dell'efficacia clinica non sembrano emergere proposte alternative a quella del disegno RCT, che rimane quindi lo standard di riferimento.

**Francesco Trotta  
Giuseppe Traversa**

12

“ Merita un'attenzione particolare il tema dell'accessibilità equa alle cure e la loro sostenibilità.

**Domenica Taruscio**

14

“ Decenni di ricerca hanno documentato che la salute è determinata da molto di più dell'assistenza sanitaria.

**National Research Council –  
Institute of Medicine Report**

15

“ Per molti aspetti, il sistema sanitario statunitense è il più avanzato del mondo. Ma la tecnologia non può risolvere da sola quello che ci fa soffrire.

**Ronald Bayer**

16

“ La medicina di precisione è anche un'azione preventiva di precisione.

**Ranieri Guerra**

18

## Medicina di precisione



Le pagine di questo nuovo supplemento di *Recenti Progressi in Medicina* dovrebbero bastare per capire che *Precision Medicine* non è solo un'espressione promozionale. Ci troviamo di fronte a qualcosa che condizionerà, con luci ed ombre, il nuovo modo di vedere le innovazioni terapeutiche.

È un paradigma realmente nuovo? Se il tutto può essere riassunto come *la terapia giusta, al paziente che realmente ne ha bisogno, nel giusto momento*, stiamo semplicemente parlando di appropriatezza? Deve esserci qualcosa in più, se teniamo conto dei dati che emergono vorticosamente dalla genomica, proteomica e metabolomica. Ma non può essere solo questo.

Potrebbe trattarsi di un'ottima occasione per ripensare a come coinvolgere direttamente il paziente nello sviluppo delle tecnologie, e come comunicare la complessità delle cure al singolo.

Occorre valutare se sono necessari nuovi metodi di studio che rispondano al bisogno “personale” di cura con conoscenze trasferibili. Non si tratta della contrapposizione con la medicina basata sulle evidenze e del superamento del primato degli studi clinici randomizzati. Così come non può valere come salto a piè pari della prevenzione e di approcci di cura fino ad oggi utilizzati in sanità pubblica. In questo ambito potremmo imparare molto dalle malattie rare, fino ad oggi orfane di ricerca per trasferire una risposta di cura individualizzata all'intero sistema in modo sostenibile.

Anche il modello regolatorio dovrà tener conto del nuovo scenario ed attrezzarsi per tempo. Mettendo a confronto opportunità e punti critici con le risposte di una survey che ha coinvolto oltre 1000 operatori sanitari, abbiamo cercato di entrare nel cuore delle problematiche, fuori dalle dichiarazioni di principio, per una medicina che tenga conto, con più precisione, della persona.

**Antonio Addis**  
Dipartimento di Epidemiologia,  
Servizio sanitario della Regione Lazio

**forward**

Supplemento a *Recenti Progressi in Medicina* Vol. 107, numero 01, gennaio 2016

Advisory Board

**Laura Amato  
Giovannella Baggio  
Giovanni Bissoni  
Renato Botti**

**Tiziano Carradori  
Marina Cerbo  
Marina Davoli  
Flori Degrassi**

**Ranieri Guerra  
Giovanni Leonardi  
Nello Martini  
Fulvio Moirano**

**Carlo Perucci  
Walter Ricciardi  
Carlo Saitto  
Angelo Tanese**

*I componenti dell'Advisory Board, il Direttore responsabile e l'Associate Editor non percepiscono compensi per le attività svolte nell'ambito del progetto Forward.*

Direttore responsabile

**Luca De Fiore  
Antonio Addis**

Associate Editor

Redazione

**Marialidia Rossi  
Laura Tonon**

Relazioni esterne

**Luciano De Fiore  
Maria Nardoiani**

Grafica

**Antonella Mion**

**Il Pensiero Scientifico Editore**  
Via San Giovanni Valdarno 8  
00138 Roma

T. +39 06 862 82 335  
F. +39 06 862 82 250  
info@recentiprogredi.it

Stampa **Arti Grafiche Tris**  
Via delle Case Rosse 23 - 00131 Roma  
Gennaio 2016



© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore



La policy di Forward è descritta in dettaglio sul sito del progetto.

Il progetto Forward è realizzato anche grazie al contributo non condizionato di

**abbvie**

**AMGEN®**

