

Prepararsi alla medicina personalizzata e di precisione

di Elio Borgonovi

Ormai da qualche anno si parla di un'evoluzione verso la medicina personalizzata e di precisione. Il tema inizialmente è stato posto con riferimento ai farmaci, poi è stato sviluppato con riferimento alle protesi e ai device di vario tipo, oggi la prospettiva si sta allargando verso i modelli assistenziali che sono fondamentali con riferimento alle problematiche di salute di persone anziane, con cronicità o portatrici di disabilità. Senza voler analizzare le tante definizioni presenti in letteratura, si ritiene opportuno evidenziare che a volte i due concetti sono erroneamente utilizzati in modo interscambiabile. Invece, il concetto di medicina di precisione fa riferimento a farmaci che agiscono in modo localizzato sulle cellule tumorali oppure che bloccano o attivano alcuni impulsi dei diversi sistemi che caratterizzano il corpo umano, o ancora interventi chirurgici guidati da robot che asportano masse generatrici di patologie senza toccare i tessuti sani, o uso del laser nella chirurgia dell'occhio ecc. Al contrario, il concetto di personalizzazione tiene conto delle condizioni generali della persona, per esempio come adattare le diverse terapie per persone con multi-cronicità. In un certo senso si può dire che la personalizzazione richiede di considerare in modo sistemico l'effetto di più atti, prestazioni, interventi di tutela della salute che interagiscono tra loro e hanno influenza sul benessere generale. Mentre la medicina di precisione si colloca nella prospettiva di una specializzazione sempre più spinta, la personalizzazione si pone in una prospettiva di integrazione e di visione olistica della persona. Il vero progresso si realizza solo se le due prospettive sono considerate congiuntamente e si sviluppano in modo equilibrato. Maggiori sono i progressi nella direzione della precisione, maggiore devono essere l'attenzione e gli sforzi per rafforzare la personalizzazione. Una seconda considerazione riguarda il cambiamento richiesto da questo tipo di progresso. Finora il tema della precisione, da un lato, e della personalizzazione dall'altro, è stato considerato prevalentemente, anche se non esclusivamente, come strumento di competizione. La precisione è stata considerata fattore competitivo soprattutto per i produttori di farmaci, protesi, tecnologie e altri beni e servizi per la salute in generale. La maggiore efficacia collegata alla precisione di farmaci e di tecnologie è stata spesso considerata come strumento per ottenere prezzi superiori o anche per proporre (da parte delle imprese) e accettare (da parte delle aziende del SSN) sistemi di pagamento del tipo pay for performance. La personalizzazione è stata considerata fattore competitivo soprattutto tra le aziende pubbliche o private erogatrici di servizi di tutela della salute. In passato la personalizzazione riguardava prevalentemente i servizi accessori e il comfort di ospedali e altre strutture di assistenza ed era spesso il fattore distintivo nella competizione privato versus pubblico. Oggi, e sempre più in futuro, la personalizzazione riguarda e riguarderà la natura stessa della prestazione del servizio, l'efficacia e gli esiti finali in termini di recupero, mantenimento, promozione dello stato di benessere della persona. Quindi, la ricerca della personalizzazione richiede di pensare in anticipo ai cambiamenti che si determinano su un piano clinico, assistenziale, organizzativo. Non è possibile far progredire congiuntamente e in modo equilibrato precisione e personalizzazione se non si modificano i modelli assistenziali e non si agisce sull'organizzazione dell'ospedale, dell'ambulatorio, dell'ASL. Chi limita la personalizzazione alla sola dimensione dell'approccio clinico rischia di trovarsi di fronte a rigidità di tipo organizzativo che ne possono ridurre in modo significativo l'impatto positivo sulla salute dei pazienti.

DOI: 10.3280/MESA2017-104001

MECOSAN – ISSN 1121-6921, ISSNe 2384-8804, 2017, 104

Una terza considerazione riguarda la filiera della salute. Precisione e personalizzazione sono finalizzate ad aumentare il “valore” in termini di rapporto tra benefici diretti e indiretti (risposta appropriata ai bisogni di salute e qualità della vita) e costi diretti (di assistenza) e indiretti (per esempio, tempo sottratto ad altre attività, costi di viaggio, alloggio e altri correlati all’assistenza). Se la ricerca finalizzata alla precisione e personalizzazione si sviluppa senza pensare in anticipo all’impatto sui modelli assistenziali, si possono determinare due effetti negativi. Da un lato tempi più lunghi per passare da ciò che è possibile fare a ciò che concretamente si può fare negli specifici contesti assistenziali. Ciò può avvenire, per esempio, per mancanza di adeguate professionalità di medici, infermieri, altri operatori sanitari. Dall’altro la riduzione dei benefici o l’aumento dei costi rispetto a quelli che si potrebbero ottenere con l’innovazione. Per esempio, mancanza di compliance richiesta dalla precisione, oppure mancanza di tutte le informazioni che consentono un’efficace personalizzazione. Oppure ancora effetti collaterali negativi non previsti nella fase della ricerca e non monitorati adeguatamente nella fase dell’assistenza.

A sua volta il cambiamento dei modelli assistenziali deve essere pensato congiuntamente ai cambiamenti sul piano gestionale e organizzativo. Per un’assistenza di precisione personalizzata occorrono spazi diversi rispetto alla situazione attuale, una programmazione dei tempi per la somministrazione delle cure, i follow-up e il monitoraggio, la raccolta di informazioni sistematiche, l’accesso all’informazione da parte di più soggetti che interagiscono con il paziente, sistemi di valutazione delle performance meno focalizzati su indicatori di produttività e più focalizzati su indicatori di efficacia ed esito. Se medici, infermieri e altri operatori, ognuno per le rispettive competenze e funzioni, non avranno sufficiente tempo per ascoltare i pazienti, informarsi sulla loro storia (ovviamente riguardante la salute), il contesto socio-economico in cui vivono, l’ambiente, che per esempio può essere più o meno salubre, il tipo di lavoro, che può avere influenza sulle reazioni a determinati farmaci o terapie, difficilmente la personalizzazione potrà essere efficace. Potranno essere somministrati farmaci specifici e con maggiore efficacia, realizzati interventi chirurgici più precisi solo per le condizioni acute, ma difficilmente si riuscirà a ottenere una personalizzazione che vada oltre la fase acuta. L’evoluzione verso l’assistenza di precisione e personalizzata richiede di realizzare contesti nei quali le istituzioni di ricerca e di assistenza, che si occupano di gestione e organizzazione nel campo della tutela della salute, siano tra loro coordinate, in stretto collegamento e possano interagire continuamente. In questa prospettiva vanno visti i progetti e le realizzazioni delle “Cittadelle della ricerca e della salute”, dei “Parchi della ricerca e della salute”, dei distretti o poli delle life science e simili.

Una quarta considerazione riguarda il processo di sviluppo delle conoscenze. La moderna ricerca scientifica nel campo della tutela della salute si fonda sul principio della Evidence-based Medicine che segue diversi stadi. Scoperta di un principio attivo (nel campo dei farmaci) o di una innovazione (nel campo delle protesi o tecnologie per la salute), sperimentazione a varie fasi per verificare l’assenza di effetti collaterali nocivi o di rischi, sperimentazione clinica per verificare i benefici reali, approvazione da parte delle autorità competenti, messa in commercio del farmaco o della tecnologia. Il processo di sviluppo delle conoscenze è quindi di tipo lineare. Nel caso dell’assistenza di precisione e personalizzazione occorre cambiare prospettiva. Da un lato il passaggio dalla sperimentazione finalizzata a verificare l’assenza di effetti negativi per il paziente all’uso di farmaci, protesi e tecnologie non può avvenire secondo una logica di standardizzazione, ma richiede un “adattamento” e una differenziazione per gruppi specifici (personalizzazione per cluster di pazienti relativamente omogenei) o per le singole persone (pensando alla fase estrema della personalizzazione). Dall’altro l’esigenza di personalizzazione e la verifica della precisione dei trattamenti su gruppi omogenei o su singoli pazienti genera stimoli all’innovazione utili per i ricercatori. Il processo diventa bidirezionale e impone ai ricercatori e agli sviluppatori di farmaci e tecnologie di acquisire competenze, attitudini e sensibilità tipiche del personale di assistenza e a quest’ultimo di acquisire competenze, attitudini e sensibilità proprie del ricercatore. In altre parole l’assistenza di precisione e personalizzata potrà svilupparsi più rapidamente ed efficacemente se si attiveranno anche canali di scambio e reciproco arricchimento delle conoscenze. Su questa relazione bidirezionale si devono innestare anche le competenze, attitudini e sensibilità dei manager e dei policy makers che operano nel campo della tutela della salute. Essi non potranno mettersi nella situazione di chi “a valle” subisce ed è costretto a adattarsi alle conseguenze del progresso scientifico e del cambiamento dei modelli

assistenziali, o di chi “a monte” pone criteri e vincoli (per esempio di spesa, di personale) che di fatto impediscono la diffusione delle nuove conoscenze. I manager e i policy makers che operano nel settore della salute devono inserirsi nel flusso di osmosi di conoscenze, attitudini e sensibilità. Potranno essere sempre meno manager e policy makers di carattere “generalista” e dovranno sviluppare la capacità di trovare soluzioni economiche gestionali e organizzative “di precisione e personalizzate” non solo ai trattamenti, ma anche al contesto demografico, socio-economico, culturale nel quale operano. Riflettere sulla necessità di osmosi di competenze, attitudini, sensibilità non significa affatto confondere i ruoli e le funzioni. Ognuno dei tre ambiti richiede conoscenze, competenze, capacità specifiche e distintive (del ricercatore, di medici e professionisti dell’assistenza, del manager, dei policy makers), ma dovranno essere rafforzate le capacità di reciproco ascolto, elaborazione di linguaggi comuni, comprensione delle rispettive responsabilità, vincoli e margini di azione.

Un quinto aspetto da sottolineare con riferimento alla medicina/assistenza di precisione e personalizzata riguarda il ruolo critico dell’informazione. Si è già fatto riferimento alla necessità di avere informazioni sulla storia sanitaria dei pazienti per rendere precisi e personalizzare i trattamenti e alle informazioni necessarie per verificare l’efficacia degli stessi. Tuttavia l’innovazione è più radicale e incide anche sul modello di sviluppo delle conoscenze.

Da tempo insieme agli indubbi rigore e validità dell’approccio evidence-based sono stati messi in evidenza anche i limiti connessi al fatto che i risultati (in termini di efficacia ed esiti) delle “sperimentazioni cliniche controllate” sono strutturalmente diverse dai risultati ottenuti nei contesti assistenziali (che non rispecchiano mai le condizioni “ottimali” della sperimentazione). Nella terminologia inglese si distingue anche il concetto di efficacy (esiti in sede di sperimentazione) da effectiveness (esiti nei contesti assistenziali). L’approccio di medicina/assistenza di precisione e personalizzata richiede un cambiamento strutturale del paradigma di ricerca. Esso infatti si basa su due pilastri: da un lato la precisione e la personalizzazione dei trattamenti, dall’altro la differenziazione degli effetti attesi. Se gli effetti dei trattamenti sono tra loro diversi occorre sviluppare modelli di ricerca di tipo osservazionale basato su real world data. L’evidence-based può permanere in una fase iniziale dell’innovazione nella quale si verifica che non esistano effetti nocivi o dannosi per le persone. Ma il passaggio successivo che consiste nella verifica dell’efficacia può far riferimento solo alla capacità di osservare in tempi brevi gli effetti di trattamenti su un numero elevato di persone che hanno caratteristiche diverse tra loro (età, sesso, condizioni socio-economiche, tipo di attività economica, territori più o meno salubri, comportamenti alimentari, sportivi ecc.).

L’analisi di questi effetti richiede il trattamento di grandi masse di dati che la società dell’informazione mette a disposizione. Le conoscenze e le competenze, metodologie e strumenti definibili come big data analytics diventano un input rilevante e sempre più critico per una ricerca orientata alla medicina/assistenza di precisione e personalizzata. L’elaborazione di enormi masse di dati strutturati e non strutturati consentono di individuare relazioni tra variabili che riguardano la salute delle persone. Con la disponibilità di tali masse di dati e con gli strumenti di big data analytics è possibile passare da una ricerca fondata principalmente sulle relazioni di tipo causa-effetti-retroazioni a una ricerca basata sulle interdipendenze. Per esempio, il primo modello, tipico della evidence-based, non consente di valutare le conseguenze delle interazioni tra diversi farmaci, come nel caso delle persone con cronicità che, secondo alcune ricerche, devono assumere in media otto farmaci con punte che arrivano anche a quindici o sedici. Sostituiti strumenti di big data analytics potrebbero evidenziare correlazioni di effetti in pazienti che assumono lo stesso numero di farmaci e che si trovano in contesti simili. Il condizionale è d’obbligo poiché l’applicazione di real world e big data analytics è ancora all’inizio di una storia che si preannuncia ricca di prospettive ma altrettanto ricca di incognite. Peraltro occorre evitare il rischio di pensare che questo approccio possa sostituire le conoscenze specifiche. Infatti le relazioni individuate dall’analisi di enormi masse di dati con algoritmi sofisticati sposta la frontiera del ricercatore che dovrà essere sempre più capace di comprendere se e quali correlazioni sono realmente significative per suggerire un miglioramento dei livelli di assistenza.

Infine la medicina/assistenza di precisione e personalizzata solleva il tema dell’equità dei sistemi. Il dibattito generale sui servizi personalizzati ha portato a due schieramenti: quelli che sottolineano l’aumento dei costi dovuti all’incremento della qualità richiesta dal rapporto one to one e coloro che sottolineano la riduzione di costi com-

plessivi dovuto all'eliminazione di sprechi connessi a servizi standardizzati. Tralasciando questo dibattito una cosa è certa: la precisione e la personalizzazione delle risposte ai problemi di salute determinerà inevitabilmente una divaricazione dovuta alle diverse capacità manageriali e professionali. È prevedibile che l'approccio della medicina/assistenza di precisione e personalizzata possa contribuire ad accentuare le diseguaglianze che già si sono manifestate negli ultimi trent'anni sul piano economico e sociale. È certo che a livello globale il progresso scientifico, tecnologico ed economico abbia aumentato le opportunità per fasce più ampie di popolazione, ma è altrettanto certo e certificato da fonti ufficiali di organismi internazionali che è aumentata la polarizzazione della ricchezza e delle opportunità. Anche in Italia vi è stata una crescente divaricazione in termini di livelli effettivi di assistenza tra Regioni, dovuta non certo a differenze delle conoscenze scientifiche e cliniche (che oggi si diffondono praticamente in tempo reale), ma soprattutto alle differenze nelle competenze di carattere organizzativo, gestionale e di corrette politiche pubbliche. Trasferire beni, servizi, modelli assistenziali "standardizzati" è più facile, mentre è più difficile trasferire prodotti, servizi, prestazioni, soluzioni personalizzate che si basano in gran parte su conoscenze "tacite e non riproducibili" perché proprie delle persone e dei sistemi organizzativi.