



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Sessione LII (2019-2022)

Presidente: Prof. Franco Locatelli

Sezione I

Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola
Segretario tecnico: Dr. Stefano Moriconi

“Le priorità del Piano Nazionale della Genomica”

Coordinatore: Prof. Bruno Dallapiccola

11 gennaio 2022

INDICE

1. INTRODUZIONE	
1.1. Impatto della rivoluzione genomica.....	3
1.2 Il contesto mondiale.....	4
1.3 Il contesto europeo.....	6
1.4 Il contesto italiano.....	7
2. Valutazione economica del trasferimento di WES/WGS nella pratica clinica.....	13
3. Azioni prioritarie da implementare nel Piano Nazionale Genomica (PNG)	
3.1 Architettura e governance della rete SSN per la genomica.....	18
3.1.1 Missione e funzioni della rete genomica del SSN.....	18
3.1.2 Selezione dei nodi e definizione dei loro ruoli nel sistema.....	19
3.1.3 Committenza e Accountability.....	20
3.1.4 Meccanismi decisionali e di coordinamento.....	20
3.1.5 Tecnostrutture di rete e sistemi operativi.....	21
3.1.6 Finanziamento della rete SSN per la genomica ed allocazione delle risorse tra i nodi.....	21
3.2 Infrastrutture.....	22
3.3 Diagnosi - Prevenzione/Medicina Predittiva.....	23
3.3.1 Definizione della variazione genomica nella popolazione generale.....	24
3.3.2 Determinazione della variazione genomica patologica.....	24
3.3.3 Diagnosi delle malattie rare.....	27
3.3.4 Medicina Personalizzata e di precisione.....	29
3.4 Ricerca.....	30
3.5 Formazione.....	31
3.6 Cittadini.....	31
4. Conclusioni.....	33
Gruppo di lavoro “PNG” Sezione I Consiglio Superiore di Sanità.....	35

1. INTRODUZIONE

1.1 Impatto della rivoluzione genomica

Il progetto di sequenziamento del genoma umano (*Human Genome Project*, HGP), avviato nel 1990, pubblicato nella sua prima bozza nel 2000 e dichiarato concluso nel 2003, di fatto ha ricevuto una serie di integrazioni fino al 2021¹. Lo HGP ha rappresentato lo spartiacque di una rivoluzione tecnologica e culturale i cui benefici sono stati al momento colti solo in minima parte. In particolare, le nuove tecnologie di sequenziamento (*Next Generation Sequencing*, NGS), che hanno accompagnato e si sono evolute con il progetto, nell'arco degli ultimi 20 anni hanno abbattuto di circa 200.000 volte i tempi e i costi delle analisi genomiche,² rendendole in teoria fruibili su larga scala, consentendo di acquisire nuove conoscenze sulle basi biologiche di centinaia di malattie mendeliane rare³, caratterizzare lo spettro delle mutazioni somatiche dei tumori⁴, predire attraverso specifici "punteggi di rischio" (*risk scores*) la suscettibilità alle malattie complesse⁵.

Queste tecnologie comprendono una serie di approcci complementari: l'analisi dell'esoma (*Whole Exome Sequencing*, WES), che studia la parte codificante del genoma; l'analisi del genoma (*Whole Genome Sequencing*, WGS), che esamina anche le regioni non codificanti; l'analisi del trascrittoma (*Transcriptome Sequencing*, TS), che individua eventi strutturali o regolatori che impattano sull'espressione genica in termini quantitativi e qualitativi, consentendo di esplorare eventuali alterazioni dei meccanismi di regolazione trascrizionale, indipendentemente dal contesto della sequenza, e di individuare alterazioni della sequenza ad impatto allele-specifico; l'analisi del metiloma, ovvero il profilo di metilazione del genoma, che ha numerose applicazioni in ambito diagnostico, tra cui la validazione funzionale delle varianti genomiche di incerto significato e la conferma, a livello molecolare, di un'ipotesi diagnostica.

¹ Nurk et al, The complete sequence of a human genome. *BioRxiv*, 2021: <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.445798>.

² National Human Genome Research Institute. DNA sequencing costs: data 2020. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets>.

³ Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, Alkuraya FS, Baynam G, Brookes AJ, Brudno M, Carracedo A, den Dunnen JT, Dyke SOM, Estivill X, Goldblatt J, Gonthier C, Groft SC, Gut I, Hamosh A, Hieter P, Höhn S, Hurles ME, Kaufmann P, Knoppers BM, Krischer JP, Macek M, Matthijs G, Olry A, Parker S, Paschall J, Philippakis AA, Rehm HL, Robinson PN, Sham P-C, Stefanov R, Taruscio D, Unni D, Vanstone MR, Zhang F, Han Brunner H, Michael J, Bamshad MJ, Lochmüller H. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet*, 2017;100:695-705.

⁴ The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*, 2020;578:82-93.

⁵ Dikilitas O, Schaid DJ, Kosel ML, Carroll RJ, Chute CG, Denny JA, Fedotov A, Feng Q, Hakonarson H, Jarvik GP, Lee MTM, Pacheco JA, Rowley R, Sleiman PM, Stein CM, Sturm AC, Wei WQ, Wiesner GL, Williams MS, Zhang Y, Manolio TA, Kullo IJ. Predictive utility of polygenic risk scores for coronary heart disease in three major ethnic groups. *Am J Hum Genet*, 2020;106:707-716.

L'implementazione e la traslazione nella clinica (target i pazienti) e nella "salute pubblica" (prevenzione primaria e secondaria, target i cittadini sani o a rischio di malattia) di questi approcci "omici" è resa difficoltosa dalla mole dei dati che vengono prodotti e dalla complessità della loro integrazione e quindi della loro interpretazione. Inoltre, la mancanza di informazioni sulla variabilità genomica della popolazione complica l'interpretazione delle varianti genomiche identificate, sia nello studio delle malattie mendeliane che di quelle multifattoriali. Nonostante questi limiti, il WES e il WGS sono entrati nella pratica clinica di numerosi Paesi, in particolare a supporto della diagnosi dei malati rari e della stratificazione dei pazienti affetti da malattie oncologiche e, in minore misura, nella definizione dei punteggi di rischio poligenici di alcune malattie complesse per ora prevalentemente nel contesto della ricerca.

Relativamente alle malattie rare costituzionali, il WES risolve dal 30 al 60% dei pazienti senza diagnosi, mentre il WGS, al momento, sembra in grado di produrre solo un piccolo guadagno diagnostico, probabilmente inferiore al 10%⁶, a fronte dei costi significativamente più elevati e delle maggiori difficoltà interpretative.

L'applicazione di queste nuove tecnologie in ambito diagnostico richiede lo sviluppo di un percorso multidisciplinare dedicato, in grado di garantire l'effettivo funzionamento dell'intero processo analitico all'interno di un sistema affidabile ed efficiente, compresa la capacità di caratterizzare con accuratezza il meccanismo della malattia, per riuscire ad identificare eventuali bersagli terapeutici, affiancando, al percorso clinico e molecolare, la validazione funzionale delle varianti utilizzando modelli sperimentali *in silico* (analisi strutturali e di dinamica molecolare), *in vitro* (modelli cellulari) e *in vivo* (*zebrafish* e altri sistemi-modello).

1.2 Il contesto mondiale

È stato calcolato che occorrono circa 17 anni per implementare nella pratica clinica le evidenze prodotte dalla ricerca scientifica, ma è stato anche sottolineato che esiste una responsabilità globale nell'impegno ad accelerare il processo di traslazione della medicina genomica e nel rendere rapidamente fruibili i suoi benefici per i pazienti, i loro familiari e i sistemi sanitari⁷.

In accordo con questa raccomandazione, a partire dal 2013, i Governi di alcuni Paesi hanno profuso un importante impegno economico in iniziative di medicina genomica, con l'obiettivo di trasferirla, dai centri di

⁶ K. M. Boycott et al, A Diagnosis for All Rare Genetic Diseases: The Horizon and the Next Frontiers. *Cell*. 2019 Mar 21;177(1):32-37. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.040. -PMID: 30901545.

Battke F, Schulte B, Schulze M, Biskup S. The question of WGS's utility remains unsolved. *Europ J Hum Genet*, 2021;29:722-723.

⁷ Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, Levy Y, Glazer D, Wilson J, Lawler M, Boughtwood T, Braithwaite J, Goodhand P, Birney E, North KN. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am J Hum Genet*, 2019;104:13-20

eccellenza, nella pratica clinica. In alcuni Paesi, come l'Arabia Saudita, l'Australia, la Francia, il Regno Unito e la Turchia, insieme allo sviluppo delle professionalità e delle infrastrutture dedicate, il sequenziamento genomico viene applicato ad una vasta platea di pazienti oncologici o affetti da malattie rare, con un'immediata ricaduta sul sistema assistenziale. Altri Paesi, come la Danimarca, l'Estonia, il Giappone, il Qatar e gli USA, hanno investito soprattutto su progetti di sequenziamento della popolazione, avviando uno screening su ampia scala con potenziali ricadute assistenziali in termini di prevenzione e sorveglianza, a beneficio dei partecipanti. Infine, altre iniziative nazionali in Brasile, Finlandia, Olanda e Svizzera si sono focalizzate sugli sviluppi infrastrutturali, comprese le piattaforme di sequenziamento e di archiviazione dei dati genomici, sulla definizione di standard comuni e sulle politiche di condivisione dei dati. Si tratta di progetti rilevanti che tuttavia appaiono miniaturizzati rispetto all'ambiziosa iniziativa della Medicina di Precisione della Cina, proiettata su un arco di 15 anni, che si propone di sequenziare, entro il 2030, cento milioni di genomi, con un investimento di 9,2 miliardi di dollari. In termini economici, il progetto di sequenziamento di centomila genomi (oggi largamente superati), avviato nel 2013 nel Regno Unito, disponeva di un budget di 415 milioni di dollari e si rivolgeva ai malati rari, ai pazienti affetti da tumori e ai loro familiari. Il piano della genomica francese 2025 ha previsto un investimento di 822 milioni di dollari, 282 dei quali compartecipati dall'industria, con l'obiettivo di sequenziare, entro il 2020, 235.000 genomi per anno, compresi 20.000 pazienti con malattie rare e 50.000 con tumori metastatici o refrattari. Il progetto federale australiano, avviato nel 2014, con la partecipazione di 78 organizzazioni, ha ricevuto un finanziamento di 372 milioni di dollari per le attività previste, su un arco temporale di 10 anni. L'iniziativa della Medicina di Precisione degli USA, finanziata inizialmente con 500 milioni di dollari negli anni 2016-2017, ha successivamente ottenuto un ulteriore fondo di un miliardo e 455 milioni di dollari per la realizzazione del progetto *All of Us*, che prevede di arruolare un milione di cittadini di tutte le età, sani e con patologie, di diversa etnia, rappresentativi dell'intera popolazione degli Stati Uniti.

Queste ed analoghe iniziative costituiscono una tappa fondamentale nella costruzione di database di riferimento di popolazione, indispensabili nell'interpretazione delle varianti e nell'accelerare la scoperta dei geni associati alle malattie rare e delle varianti che impattano sui fenotipi complessi e multifattoriali. Queste politiche dirette alla condivisione di dati, strumenti, esperienze e conoscenze e alla creazione di un "sistema sanitario di apprendimento" sono indispensabili nel velocizzare l'integrazione della genomica nella clinica e nella prevenzione a livello di popolazione. Si tratta di azioni che non possono prescindere da un concreto e sostanziale impegno economico da parte dei Paesi interessati al processo di implementazione della genomica nei rispettivi sistemi sanitari.

1.3 Il contesto Europeo

Nell'aprile del 2018, 13 Stati Membri dell'Unione Europea, tra cui l'Italia, hanno sottoscritto la dichiarazione *Towards access to at least 1 million sequenced genomes in the EU by 2022 (1+MG)*⁸, premessa ad una collaborazione su base continentale indispensabile allo studio delle malattie e all'uso dei dati genomici nel contesto della salute. Questo progetto collaborativo fa parte del più ampio "mercato unico digitale" e si propone di migliorare la competitività europea nell'ambito della medicina personalizzata, con l'obiettivo di sviluppare un'assistenza sanitaria predittiva, preventiva e partecipativa.

Al momento, 24 Paesi hanno sottoscritto l'iniziativa, che è supportata dalla Commissione Europea (Direzione Generale Connect). Il successo di 1+MG ed il beneficio per la popolazione sono garantiti dall'ampia collaborazione, che è finalizzata a consentire l'accesso ai dati genomici collegati ai dati clinici, in sicurezza, con modalità transfrontaliera, nel rispetto dei principi etici e delle regolamentazioni europee in tema di *privacy*. Visto l'enorme potenziale della genomica nella diagnosi, nella terapia e nella prevenzione, l'Europa ha sempre più necessità di accedere in sicurezza ai dati genomici transfrontalieri per migliorare ed anticipare la diagnosi dei tumori, facilitare la diagnosi di malattie rare, identificare nuovi geni-malattia, sviluppare nuovi farmaci basati sui bersagli molecolari e rendere più efficace la prevenzione, garantendo al contempo la sostenibilità dell'assistenza e delle cure.

L'iniziativa 1+MG è organizzata in 12 gruppi di lavoro (*Working Groups, WG*), il primo dei quali ha in carico il coordinamento e l'organizzazione dell'iniziativa. I WG2-6 svolgono attività "tecniche", compresi gli aspetti etici, legali e sociali, le modalità di raccolta dei dati clinici, la qualità dei dati, le infrastrutture e gli aspetti economici. I WG7-12 sono cosiddetti "casi d'uso" e hanno il compito di massimizzare l'applicazione dell'infrastruttura nel contesto delle malattie rare, dei tumori, delle malattie complesse e delle malattie infettive, così come di favorire la raccolta dei dati genomici riferiti alla popolazione generale e il coinvolgimento dell'industria. Nei singoli Stati Membri firmatari della dichiarazione di cui sopra, i WG hanno un corrispettivo nei cosiddetti "gruppi a specchio" o *National Mirror Groups (NMG)*⁹.

Allo scopo di supportare e concretizzare gli obiettivi della dichiarazione 1+MG, la Commissione Europea, attraverso *Horizon 2020*, ha finanziato il progetto *Beyond 1 Million Genomes (B1MG)*, con l'obiettivo di creare una rete europea dei dati genomici e clinici ad accesso transfrontaliero. B1MG si propone di "andare oltre" l'iniziativa originaria 1+MG, implementando strumenti di condivisione dei dati anche dopo il 2022, con tre finalità principali: collaborare con i portatori di interesse regionali, nazionali ed europei nella definizione di quanto necessario a garantire, in modalità transfrontaliera, l'accesso ai dati genomici e di medicina

⁸ 1+Million Genomes Initiative. European Commission (<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/news/towards-access-least-1-million-genomes-eu-2022-1-year>)

⁹ National Mirror Group (2021). Strategia Genomica per l'Italia.

personalizzata; tradurre in specifiche tecniche e linee-guida basate sulle migliori pratiche europee quanto necessario a garantire la qualità dei dati, gli standard, l'infrastruttura tecnica e gli aspetti etici, legali e sociali; guidare l'adozione di queste misure e supportare nel lungo periodo queste azioni, fornendo anche indicazioni sul loro sviluppo graduale e su una metodologia di valutazione economica.

B1+MG coinvolge 29 partner in 25 Paesi ed è strutturato in 6 *work packages* (WP) che si sovrappongono ai WG1-6 di 1+MG. I WG7-11 di 1+MG collaborano trasversalmente con i sei WP.

Nel 2021, ad integrazione dell'iniziativa B1+MG, è stato avviato il progetto *The Genome of Europe* (GeO) con la finalità di contribuire con 500.000 genomi europei agli obiettivi di 1+MG. Questa attività è gestita dal WG12 di B1+MG. A differenza di B1+MG, che ha come *target* privilegiato i pazienti, GeO si propone di raccogliere dati sulla popolazione generale, creando collezioni di riferimento nei singoli Stati Membri, utili per la ricerca, la medicina personalizzata e la prevenzione. È stato raccomandato che, nei singoli Paesi, la costruzione dei database genomici nazionali sia parte del processo di prioritizzazione dei *Piani Nazionali di Ripresa e Resilienza* (PNRR), tenendo presente che: la costruzione di una strategia nazionale sulla "medicina genomica" si allinea con gli obiettivi dei PNRR in tema di politiche digitali e della salute, attraverso il potenziamento e il collegamento dei dati genomici, lo sviluppo della medicina personalizzata, il miglioramento della sanità pubblica e il rafforzamento dei sistemi sanitari nazionali; lo sviluppo di una infrastruttura di dati nazionali collegata all'iniziativa 1+MG costituisce un investimento diretto nella digitalizzazione della salute, un'iniziativa in linea con l'*European Health Data Space*; la costruzione di un'infrastruttura digitale europea della salute e la creazione di conoscenze di base sulla suscettibilità ad ammalarsi prepara i sistemi sanitari nazionali alle possibili future pandemie; gli investimenti sulla ricerca di base e applicata/traslazionale rendono i Paesi appetibili ai nuovi investimenti in ambito biomedico.

1.4 Il contesto Italiano

Negli ultimi 50 anni, in Italia è cresciuto esponenzialmente l'interesse per la ricerca genetica e le sue applicazioni cliniche, grazie agli sviluppi della citogenetica, della citogenetica molecolare, delle tecniche di sequenziamento genico. Il tutto è avvenuto al di fuori di una programmazione nazionale, con la conseguente proliferazione di centinaia di laboratori diagnostici focalizzati sulle analisi cromosomiche e, fatte salve poche eccezioni, sull'analisi dei principali geni-malattia allora noti. A partire dal 1987, l'Associazione Italiana di Citogenetica Medica e, negli anni successivi e fino al 2011, la Società Italiana di Genetica Medica e la Società Italiana di Genetica Umana, hanno curato 11 censimenti che hanno monitorato l'uso dei test genetici e la disponibilità di servizi di genetica nel nostro Paese. L'ultimo rilievo ha identificato 517 servizi, ospitati presso 268 macrostrutture, 74% delle quali accreditate, che avevano effettuato, nell'anno del rilevamento, circa

295.000 analisi citogenetiche, 35.000 test di immunogenetica e 263.000 analisi di 902 geni-malattia¹⁰. Sebbene non siano disponibili dati nazionali aggiornati, c'è ragione di ritenere che questa smisurata e irrazionale rete di servizi, sviluppatasi attorno a specifiche competenze professionali e/o interessi locali, si sia negli ultimi anni ridimensionata, sia attraverso interventi attivi di programmazione regionale, sia per l'introduzione delle tecnologie genomiche che richiedono nuove strumentazioni, competenze professionali sempre più sofisticate ed investimenti dedicati.

Allo scopo di integrare in maniera responsabile ed efficace la genomica nelle politiche della sanità pubblica e nella pratica clinica, sono state predisposte una serie di azioni. Sulla linea delle attività di ricerca promosse dalla rete europea di *Public Health Genomic* (PHGEN), l'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, nel 2007, ha fondato GENISAP (Network Italiano di Genomica In Sanità Pubblica)¹¹, con l'obiettivo di generare conoscenze, monitorare la situazione nelle diverse Regioni sull'utilizzo dei test genetici predittivi, valutare l'appropriatezza del loro utilizzo, eseguire analisi di costo-efficacia e contribuire alla realizzazione di raccomandazioni e linee-guida basate sulle prove di efficacia¹². GENISAP svolge il ruolo di *advisor* scientifico presso il Ministero della Salute (in accordo con quanto stabilito nell'Intesa del 13/3/2013; Azione 4.2) e, nel corso degli anni, ha partecipato attivamente alla produzione di atti programmatici relativi alla Genomica in Sanità Pubblica nel Paese. L'Italia, infatti, è stato il primo Paese europeo a dotarsi di un Piano Nazionale per la Genomica in Sanità Pubblica¹³.

Di seguito vengono riportati i principali atti di pianificazione dedicati alla genomica, pubblicati dal Ministero della Salute:

- Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 15 luglio 2004 (Accordo ai sensi dell'art. 4, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281) sul documento *Linee-Guida per le attività di genetica medica* (GU n. 224 del 23 settembre 2004). Si tratta di un documento a carattere di linea-guida tecnico-professionale dedicata specificamente ai test genetici;
- *Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2010-2012*¹⁴ che ha dedicato un paragrafo alla medicina predittiva, intesa come medicina personalizzata, basata sul profilo di rischio individuale. Nel sottolineare

¹⁰ Giardino D, Mingarelli R, Lauretti T, Amoroso A, Larizza L, Dallapiccola B. Survey of medical genetic services in Italy: year 2011. *BMC Health Serv Res*, 2016;16:96.

¹¹ Rete Italiana per la Genomica sanità pubblica (GENISAP) GENISAP http://istituti.unicatt.it/igiene_1830.html

¹² Boccia S, Simone B, Gualano MR, Agodi A, Coviello D, Bricarelli FD, Dallapiccola B, Di Maria E, Genuardi M, Ricciardi W. La Genomica in Sanità Pubblica: sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione. *Italian Journal of Public Health*, 2012;9(1).

¹³ Simone B, Mazzucco W, Gualano MR et al.; GENISAP Network. The policy of public health genomics in Italy. *Health Policy* 2013; 110:214-219.

¹⁴ Il PNP 2010-2012 ha identificato la medicina predittiva come una delle quattro macroaree sulle quali il Ministero della Salute e le Regioni si sono impegnate a intervenire. Tale impegno è stato ripreso e ulteriormente specificato nell'ambito

la necessità di accrescere le conoscenze ed innovare profondamente i modelli culturali medici, il Piano ha citato marginalmente la genetica, in particolare le “carte di rischio” cardiovascolare, già previste dal *Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007*¹⁵;

- Il *Documento Tecnico di Indirizzo per Ridurre il Carico di Malattia del Cancro per il 2011-2013*¹⁶, per la prima volta, ha fatto esplicito riferimento al genoma ed ha promosso la medicina predittiva, basata su un approccio multidimensionale, compresa la diagnosi molecolare personalizzata, considerata strumentale alle terapie dirette contro i bersagli molecolari. Le articolazioni di tale programma prevedevano, tra l’altro, la definizione dei determinanti del rischio oncologico, la riduzione del rischio, la classificazione multidimensionale dei tumori, l’identificazione di nuovi bersagli terapeutici e la validazione delle terapie personalizzate su base biologico-molecolare, farmacologica e immunologica. Il documento, inoltre, mirava a sviluppare strumenti e processi utili per l’applicazione delle conoscenze basate sulla genomica nel processo decisionale e per inserire la PHG nelle politiche sanitarie nazionali;
- Le *Linee di Indirizzo sulla Genomica in Sanità Pubblica*¹⁷ (Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, 13 marzo 2013, ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131.) che sono state emanate con lo scopo di fornire al Governo indirizzi generali su un tema innovativo e strategico. Queste linee hanno rappresentato un concreto tentativo di inserire in maniera organica e sistematica la genomica e i suoi test nel SSN, attraverso una serie di azioni, compresa la definizione della *policy* e dell’assetto di sistema; le azioni di indirizzo attraverso l’esercizio di influenze sugli interlocutori; gli strumenti per la realizzazione del programma, compresa la definizione dell’assetto istituzionale scientifico e organizzativo del sistema per la *governance* della genomica nella sanità pubblica, gli strumenti di valutazione delle tecnologie genomiche per la prescrizione appropriata dei test genetici, la stesura di linee-guida sui percorsi clinici-assistenziali, la comunicazione istituzionale; le collaborazioni; la responsabilizzazione degli operatori; la gestione basata sulla conoscenza. Il raggiungimento degli obiettivi strategici proposti poteva essere garantito, secondo quanto stabilito dall’Intesa, da tre principali pilastri: *Health Technology Assessment* (HTA) dei test genomici, *capacity building* dei professionisti sanitari e *literacy* dei cittadini;

delle azioni centrali previste dal PNP. Un punto qualificante di questo iter è stato il coinvolgimento di esperti di varie discipline afferenti a GENISAP in base al suo ruolo di *advisor* scientifico presso il Ministero della Salute.

¹⁵ Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 -

https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=1207

¹⁶ Documento Tecnico di Indirizzo per Ridurre il Carico di Malattia del Cancro per il 2011-2013. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1440_allegato.pdf

¹⁷ <http://www.regioni.it/sanita/2013/03/25/conferenza-stato-regioni-del-13-03-2013-intesa-tra-il-governo-le-regioni-e-le-province-autonome-di-trento-e-di-bolzano-sul-documento-recante-linee-di-indirizzo-su-la-genomica-in-sanita-pub-290494/>

- *Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018*¹⁸. Il Capitolo 2.1 al paragrafo “Strategie basate sull’individuo” illustrava l’approccio di *Public Health Genomics* nell’implementazione dei percorsi regionali per la prevenzione del tumore ereditario della mammella;
- Nel 2016 un gruppo di lavoro della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità ha redatto un documento sull’*Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS) nell’inquadramento dei pazienti senza diagnosi*¹⁹, evidenziando il vantaggio dell’uso delle tecniche NGS, in particolare il sequenziamento dell’esoma, sollecitandone l’implementazione a livello nazionale e la sua inclusione nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), sia in relazione all’elevato successo diagnostico nei pazienti orfani di diagnosi, sia alla significativa riduzione dei costi a carico del SSN, in base al rapporto tra i costi del WES e il valore economico delle indagini strumentali e di laboratorio non risolutive precedenti la diagnosi;
- Un significativo atto, nel campo dell’innovazione e della genomica, è stata l’Intesa Stato-Regioni del 26 ottobre 2017 (G.U. 17 gennaio 2018), che faceva riferimento al *Piano per l’innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche*²⁰, con il quale è stata affrontata la sfida di un approccio globale all’innovazione, strettamente interconnessa con la crescita economica del Paese, in particolare relativamente al tema trasversale dell’*Information Technology*. Seguendo le indicazioni dell’OCSE, il Piano mirava a sostenere l’implementazione e l’uso dei *big data* in ambito sanitario, favorendo il raggiungimento di significativi benefici, sia per la salute della popolazione che per il sistema economico. Il Piano si impegnava ad implementare le conclusioni del Consiglio dell’Unione Europea sulla medicina personalizzata, delineando le modalità con le quali l’innovazione delle conoscenze nel campo biologico avrebbe dovuto riformare il SSN nelle aree della prevenzione, della diagnosi e della cura, tenendo conto dell’efficacia, basata sull’evidenza e sulla sostenibilità, nel migliorare la salute individuale e della popolazione. Il Piano si proponeva di supportare il SSN nell’aumentare la consapevolezza sull’innovazione basata sulle scienze omiche e le sue ricadute sui temi della salute pubblica; metteva in atto una strategia di governo dell’innovazione della genomica che prevedeva i seguenti attori: Tavolo genomica del Consiglio Superiore di Sanità, Coordinamento interistituzionale, Istituto Superiore di Sanità-Hub tecnico-scientifico; Stakeholder Forum (quindi Associazioni di pazienti e/o cittadini, società scientifiche, attori del mondo della produzione), GENISAP, Coordinamento inter-regionale e

¹⁸ Piano nazionale della prevenzione 2014-2018

https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&p=dalministero&id=1908

¹⁹ CSS Sezione I - 13 dicembre 2016: “Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS) nell’inquadramento dei pazienti senza diagnosi”

²⁰ Piano per l’innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche. G.U. 17 gennaio 2018

https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=3270

Coordinamento intra-regionale; valutava ed implementava le opportunità offerte dalle scienze omiche per la salute della popolazione, ponendosi tre obiettivi principali: trasferire la genomica nella pratica dei servizi sanitari; aumentare l'efficacia della prevenzione, della diagnosi e della terapia delle malattie; promuovere l'innovazione culturale, scientifica e tecnologia del SSN;

- Nel 2020, un gruppo di lavoro della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità ha redatto il documento *Trasferimento delle tecniche omiche nella pratica clinica*²¹, che ha proposto soluzioni qualitativamente innovative per il SSN, ad impatto positivo sulla sostenibilità e in termini economici, formulando una serie di raccomandazioni, in particolare: l'inserimento nei LEA del sequenziamento dell'esoma come indagine di prima scelta nei pazienti senza diagnosi, affidandone la prescrizione agli specialisti di Genetica Medica e agli specialisti della malattia, al fine di garantirne l'appropriatezza prescrittiva; lo sviluppo di un modello *hub and spoke*, con centri clinici dotati di personale medico formato per la richiesta e la gestione delle analisi genomiche, prevedendo la loro afferenza ad una rete nazionale, così come richiesto in sede europea da 1+MG/B1MG; l'esecuzione delle analisi genomiche esclusivamente presso strutture specializzate e certificate, in grado di garantire la consulenza genetica pre-test e post-test, così come raccomandato anche dalla Società Italiana di Genetica Umana; la creazione di sinergie tra i laboratori di genomica della rete e i centri di ricerca; la promozione di un *Piano Nazionale per la Medicina di Precisione*, in accordo con il *Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche*;

- Sulla linea dell'impegno assunto dall'Italia con la sottoscrizione dell'iniziativa 1+MG, il *National Mirror Group* (NMG) ha redatto nel 2021 una prima bozza della *Strategia genomica per l'Italia*, focalizzata sull'urgenza di allinearsi alle indicazioni espresse in ambito europeo, relativamente alla condivisione dei dati genomici collegati ai dati clinici, attraverso un modello distribuito con accesso e gestione centralizzati. Questa strategia prevede di trasformare la gestione dei processi della salute pubblica da un modello incentrato sull'ospedale in un modello integrato a rete, inclusivo e basato sulla popolazione, attraverso la digitalizzazione, in grado di consentire ai cittadini un accesso paritetico ai servizi sanitari, attraverso un'infrastruttura distribuita, con accesso e gestione centralizzati, operante sul territorio nazionale e connessa con analoghe strutture in ambito europeo. La condivisione dei dati genomici e clinici è critica nell'ottimizzare i processi analitici, di interpretazione ed integrazione dei dati genomici, che sono alla base del processo di miglioramento della sanità pubblica in termini di prevenzione, diagnosi e assistenza, con ricadute significative sulla ricerca. La strategia proposta dal NMG si articola su tre pilastri: 1. Diagnosi e medicina personalizzata, con trasferimento della genomica nella pratica clinica per

²¹ CSS Sezione I - 14 luglio 2020: Trasferimento delle tecniche omiche nella pratica clinica
https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2.jsp?lingua=italiano&tipo=CSS&btnCerca=

migliorare la diagnosi, stratificare i pazienti e trattare le malattie; 2. Prevenzione, basata sullo sviluppo della medicina predittiva e preventiva, finalizzata al miglioramento del benessere e della salute pubblica; 3. Ricerca di base e traslazionale, assicurando un'interfaccia tra la ricerca e l'attività clinica. La strategia prevede sette temi trasversali che integrano il precedente *Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche*²⁰:

1. Il coinvolgimento e il dialogo con i cittadini, i pazienti e il personale sanitario;
2. La formazione del personale attraverso l'addestramento, l'educazione e l'implementazione di nuovi standard di cura;
3. Il supporto alla ricerca, anche diretto alla crescita industriale, all'imprenditorialità e all'innovazione;
4. Il rispetto dei principi etici, della sicurezza dei dati, della qualità delle infrastrutture e delle regolamentazioni;
5. La creazione di un approccio nazionale coordinato ai dati ed alla loro analisi;
6. L'implementazione di azioni a livello regionale e inter-regionale.
7. L'implementazione dell'*Health Technology Assessment* (HTA) delle tecnologie genomiche.

A tale proposito, il progetto CCM *"Strategia Genomica italiana: istituzione di una cabina di regia a supporto dell'iniziativa europea 1+Million Genomes (1+MG)⁸ e Beyond 1+MG (B1MG)²² e del Coordinamento Interistituzionale per la Genomica in Sanità Pubblica²³"* si occuperà di rivedere e pubblicare la strategia Genomica italiana ad oggi discussa solo preliminarmente.

A fronte delle numerose raccomandazioni, dei documenti di indirizzo, dei piani programmatici, compreso quello condiviso dalla Conferenza Stato-Regioni, e della sottoscrizione di impegni internazionali, l'Italia è in significativo ritardo nel trasferimento della genomica nella pratica clinica, rispetto ai tempi e alle modalità con cui si sta muovendo gran parte dell'Europa e numerosi Paesi del mondo, a causa della mancata implementazione di una politica e di un piano nazionale.

Il censimento effettuato nel 2020 da B1+MG (*Survey, 2020*), pur con i limiti della non completa raccolta dei dati, documenta questo importante ritardo. Il settore della ricerca e della diagnostica genomica più

²² Il progetto Beyond 1 Million Genomes (B1MG) sta aiutando a creare una rete di dati genetici e clinici in tutta Europa. Il progetto fornisce coordinamento e supporto all'iniziativa 1+ Million Genomes (1+MG) che è un impegno di 23 paesi europei per dare accesso transfrontaliero a un milione di genomi sequenziati entro il 2022. B1MG andrà "oltre" l'iniziativa 1+MG creando mezzi a lungo termine per condividere i dati oltre il 2022 e consentendo l'accesso a oltre 1 milione di genomi. <https://b1mg-project.eu/>

²³ L'11 luglio 2018 si è insediato, presso la Direzione generale della prevenzione sanitaria, il Coordinamento Inter-Istituzionale che ha il compito di attuare il "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche", approvato con Intesa Stato Regioni del 26 ottobre 2017. Ciò costituisce un punto di svolta nella pianificazione riguardante l'utilizzo della genomica (scienze omiche in generale) nel sistema sanitario nazionale. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=3432

sviluppato in Italia, quello delle malattie rare, vede attualmente impegnata una dozzina di laboratori, che, al momento del rilievo, avevano effettuato globalmente poco più di 40.000 WES, circa la metà dei quali limitati ai soli geni-malattia noti (cosiddetto esoma clinico). Metà di questa attività si è concentrata in tre laboratori. Nello stesso contesto, sono stati effettuati circa 1.000 WGS. In campo oncologico, sette laboratori hanno riportato 800 WES e 15 WGS. Per quanto riguarda le malattie complesse, tre laboratori hanno effettuato 2.000 WES e 250 WGS. Infine, quattro laboratori hanno analizzato 3.500 WES e 100 WGS in soggetti affetti da malattie infettive, soprattutto in relazione all'interesse scientifico suscitato dagli studi di associazione tra il genoma dell'ospite e la suscettibilità al COVID-19. Si tratta di dati, che, ancorché parziali, sono molto lontani dal *target* degli impegni europei. Di fatto, limitatamente al progetto GeO, si attende dall'Italia, entro la fine del 2022, la disponibilità di circa 95.000 genomi di popolazione.

2. VALUTAZIONE ECONOMICA DEL TRASFERIMENTO DEL WES/WGS NELLA PRATICA CLINICA

Secondo i dati del *National Human Genome Research Institute*, il primo genoma umano sequenziato nel 2001 era costato 100 milioni di dollari,²⁴ ma già dopo 6 anni, il costo era sceso a 10 milioni di dollari e si è ulteriormente ridotto negli anni successivi, con un valore di 10 mila dollari nel 2008 e inferiore ai mille dollari dal 2019, rendendo di fatto accessibile nella pratica clinica il sequenziamento del genoma.

Pure in presenza di una sensibile riduzione dei costi, la decisione di adottare e rimborsare queste nuove tecnologie dovrebbe essere presa sulla base delle migliori evidenze complessive di impatto attraverso un approccio di *Health Technology Assessment* (HTA). I domini dell'HTA sono molteplici ed includono, oltre ad una valutazione del *burden* della patologia, i *target* e il grado di bisogno insoddisfatto di cura delle malattie, l'efficacia (nel caso specifico quella diagnostica, clinica e prognostica) e il profilo di rischio, la valutazione dell'impatto nella prospettiva dei pazienti, l'impatto economico, organizzativo ed etico.

Nello specifico, le valutazioni di impatto economico sono finalizzate a verificare:

- (i) La coerenza tra il costo e l'esito per singolo paziente, cittadino a rischio/cittadino (nel caso delle tecnologie di prevenzione e screening), al fine di allocare le risorse complessive in modo da massimizzare il livello di salute della popolazione per le risorse esistenti, di per sé limitate (analisi di costo-efficacia) (*value for money*);

²⁴ National Human Genome Research Institute, The Cost of Sequencing a Human Genome <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>

- (ii) L’impatto complessivo sui costi, che dipende dal costo della tecnologia introdotta, dai costi che la tecnologia consente di evitare e dalla dimensione complessiva della popolazione *target* della tecnologia.

Con riferimento al tema del *value for money*, è stata pubblicata nel 2018 una revisione sistematica delle evidenze di costo-efficacia del WES e del WGS,²⁵ da cui emergono:

- Variazioni rilevanti nei costi unitari del WES e del WGS, rispettivamente da 555 \$ (480 €) a 5.169 \$ (4.465 €) e da 1.906 \$ (1.647 €) a 24.810 \$ (21.433 €). Anche se non è semplice spiegare tali differenze, viste le limitate informazioni sulle modalità di stima dei costi, è però plausibile che dipendano dai Paesi interessati dalle analisi, dai differenti anni di stima e dalle tecnologie utilizzate;
- Differenze nella misurazione nell’esito del processo diagnostico. Gran parte degli studi hanno utilizzato la resa diagnostica, fermandosi quindi, nell’analisi dei costi, alla sola procedura diagnostica. Altri invece, a partire dalla resa diagnostica, hanno stimato gli effetti dell’esito finale per i pazienti, ovvero la sopravvivenza, eventualmente combinata con la qualità di vita nell’indicatore dei QALY – *Quality Adjusted Life Years* (anni di vita corretti per la qualità della vita). Di fatto, viene citato un solo studio americano che riporta una stima di costo per QALY degli *incidental finding* presenti nella sequenza genomica nella popolazione sana, in quella affetta da cardiomiopatia e da tumore al colon-retto. Il costo incrementale per anno di vita in perfetta salute varia, secondo tale studio, da circa 46k \$ (40k €) per i pazienti con cardiomiopatia, a 60k \$ per i pazienti sani (52k €), a 112k \$ (97k €) per quelli con tumore al colon-retto.

Alcuni studi sono stati pubblicati successivamente alla revisione sistematica della letteratura sopra citata.

Uno studio ha effettuato un’analisi di costo-efficacia dell’implementazione di un programma di screening genetico su tutta la popolazione adulta australiana dai 18 ai 25 anni, per l’individuazione delle mutazioni BRCA1/BRCA2/MLH1/MSH2 (tumore alla mammella, tumore ovarico, del colon-retto e dell’endometrio) e delle mutazioni del gene della fibrosi cistica, dell’atrofia muscolare spinale e della sindrome dell’X fragile²⁶. Il comparatore utilizzato è una strategia di *targeted testing*; la prospettiva per l’analisi dei costi è quella del sistema sanitario e l’indicatore di esito i DALYs (*Disability Adjusted Life Years*), un indicatore composito che stima la riduzione degli anni in buona salute per effetto della mortalità prematura e della disabilità. Lo studio ha evidenziato che:

²⁵ Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. *Genet Med*. 2018; 20(10):1122-1130.

²⁶ Zhang L, Bao Y, Riaz M, et al. Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis. *Genet Med*. 2019;21(9):1958-1968.

- ad un costo del test di 400 AU\$ (250 €), il costo incrementale per anno di vita salvato in assenza di disabilità è di poco superiore ai 4k AU\$ (2,5k €);
- ad un costo del test di 200 AU\$ (125 €), l'implementazione del programma di screening comporta un risparmio netto per effetto del trattamento precoce delle patologie (i costi evitati superano i costi incrementale del test).

Un secondo studio ha stimato per gli Stati Uniti, mediante un modello di simulazione, la costo-efficacia di un programma di screening nazionale, attraverso l'analisi NGS di 11 mutazioni genetiche predittive di predisposizione alle patologie tumorali (RET, RB1, TP53, DICER1, SUFU, PTCH1, SMARCB1, PHOX2B, ALK, WT1 e APC)²⁷. Il comparatore utilizzato è la mancata introduzione del programma di screening. La prospettiva con cui è stata effettuata la stima dei costi è quella della società "adattata" alla disponibilità dei dati: di fatto, si citano i costi diretti sanitari ed il costo del tempo perso dai pazienti. L'indicatore di esito è rappresentato dagli anni di vita salvati, legati alla riduzione della mortalità. Nel modello si è utilizzata l'ipotesi di un'aderenza al 100% sia del programma di screening, sia del programma di sorveglianza successivo allo screening. L'analisi ha evidenziato come la stima del costo per anno di vita salvato sia fortemente condizionato dal costo del test, con valori di 245k \$ (216k €) e 99k \$ (88k €) per anno di vita salvato, per un costo del test diagnostico, rispettivamente di 55 \$ (49 €) e 20 \$ (18 €).

In un terzo studio australiano è stata stimata la costo-efficacia dell'analisi dell'esoma nei pazienti adulti e pediatrici con sospetta patologia glomerulare monogenica, rispetto ad approcci diagnostici alternativi. La prospettiva utilizzata era quella del sistema sanitario e l'endpoint l'esito diagnostico. Nei pazienti pediatrici la strategia diagnostica con analisi dell'esoma ha avuto costi inferiori rispetto all'approccio tradizionale (3230 AU\$ per la diagnosi, pari a circa 2070 €). Per gli adulti la strategia con l'analisi della sequenza dell'esoma ha presentato, rispetto alla mancata implementazione del programma di screening, un costo incrementale per la diagnosi di 5460 AU\$ (3500 €).

Alcuni studi successivi alla revisione sistematica in precedenza citata hanno prodotto stime sui costi unitari del WES e del WGS. Uno studio condotto nell'ambito della partecipazione Scozzese al The 100,000 Genomes ha stimato nel 2018 un costo medio per la WGS pari a 6625 £ (7900 €). Gli autori dell'analisi specificano che i costi potrebbero essere sovrastimati, data la loro possibile riduzione nel caso di un aumento della scala di produzione. Un secondo studio, realizzato in Germania, riporta una stima del costo medio dell'analisi del

²⁷ Yeh JM, Stout NK, Chaudhry A, et al. Universal newborn genetic screening for pediatric cancer predisposition syndromes: model-based insights. *Genet Med.* 2021;23(7):1366-1371.

WGS (HiSeq 2500) pari a 3.858 €²⁸. Un secondo studio, realizzato in Germania, riporta una stima del costo medio dell'analisi del WGS (HiSeq 2500) pari a 3.858 €²⁹.

Le evidenze di costo, costo-efficacia e impatto sulla spesa per l'Italia sono piuttosto limitate.

Uno studio ha analizzato la costo-efficacia di tre diverse strategie di screening genetico della sindrome di Lynch, tra cui il sequenziamento di tutti i geni MMR (*Mismatch Repair*), nella prospettiva del SSN. Il rapporto incrementale della costo-efficacia, rispetto alla strategia 'no screening', è risultato compreso tra 941 € e 1.681 € per QALY (l'ultimo dato si riferisce al sequenziamento di tutti i geni MMR) rispetto allo scenario in cui non viene effettuato alcun test³⁰.

È stato pubblicato uno studio dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù nell'ambito dell'*Undiagnosed Patients Program*, finalizzato a confrontare i costi del WES (pari a 3k €) con i costi sostenuti applicando percorsi diagnostici tradizionali per patologie rare nella popolazione pediatrica³¹. L'analisi dei costi è stata realizzata su una coorte di 211 pazienti arruolati tra il 2014 ed il 2017. Il costo sostenuto, nella prospettiva del sistema sanitario, con l'approccio tradizionale è risultato pari a 11.572 €, evidenziando quindi un vantaggio comparativo del WES (3k €).

Due ultimi studi^{32,33} riportano analisi, effettuate, rispettivamente in tre e cinque centri italiani, dei costi per le diagnosi con metodiche NGS, rispetto al *single-testing* (costo per paziente diagnosticato). Le evidenze sono a favore dei test NGS, soprattutto quando l'analisi riguarda un elevato numero di geni-malattia.

In generale, gli studi di costo-efficacia presenti nella letteratura non sono numerosi e riportano dati piuttosto contrastanti. La variabilità dei risultati dipende dal differente costo dei test, che come sopra specificato, si sta sempre più riducendo, dal posizionamento del test rispetto alle patologie oggetto dello screening (e dalla costo-efficacia dei successivi percorsi terapeutici), dai costi associati ai percorsi dei pazienti e dei relativi benefici. Dagli studi emerge che:

²⁸ Abbott M, McKenzie L, Moran BVG, et al. Continuing the sequence? Towards an economic evaluation of whole genome sequencing for the diagnosis of rare diseases in Scotland. *J Community Genet.* 2021 Aug 20

Eur J Health Econ. 2017 Jun;18(5):623-633.

³⁰ Pastorino R, Basile M, Tognetto A, Di Marco M, Grossi A, Lucci-Cordisco E, Scaldaferrì F, De Censi A, Federici A, Villari P, Genuardi M, Ricciardi W, Boccia S. Cost-effectiveness analysis of genetic diagnostic strategies for Lynch syndrome in Italy. *PLoS One.* 2020. 1;15(7):e0235038.

³¹ Radio FC, Ruzzeddu M, Bartuli A, et al. Cost-effectiveness of exome sequencing: an Italian pilot study on undiagnosed patients. *New Genetics and Society* 2019;38:249-263.

³² Pruneri G, De Braud F, Sapino A et al. Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach? *Pharmacoecon Open* 2021;5(2):285-298.

³³ Pisapia P, Pepe F, Baggi A, et al. Next generation diagnostic algorithm in non-small cell lung cancer predictive molecular pathology: The KWAY Italian multicenter cost evaluation study, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2022;169:103525.

- È molto complesso costruire prospettivamente modelli di decorso della malattia a partire da un test diagnostico;
- È altrettanto complesso identificare un appropriato indicatore di beneficio. Se per altre tecnologie sanitarie (ad es. i farmaci) vi è una sostanziale convergenza sull'uso degli indicatori di beneficio rappresentati dalla sopravvivenza, eventualmente corretta per la qualità di vita dei pazienti, tali indicatori, nel caso della genomica sono:
 - difficili da stimare, in quanto molto lontani dall'individuazione precoce delle condizioni di rischio;
 - probabilmente non sufficienti a catturare in pieno il beneficio netto complessivo generato dalla conoscenza genomica individuale, intesa come "utilità personale";
- È comunque sempre necessario inquadrare le valutazioni di costo-efficacia nel più ampio contesto dell'HTA, con riferimento in particolare:
 - all'impatto sulla spesa (cfr. *infra*), visto che oltre alla coerenza tra il costo unitario e il valore, l'investimento in genomica deve essere sostenibile;
 - all'impatto organizzativo: le analisi di costo-efficacia presumono che i test vengono eseguiti in condizioni organizzative efficienti ed efficaci, mentre esse dipendono dall'organizzazione e da chi effettivamente esegue il test;
 - alle problematiche di natura etica (si pensi al tema della diagnosi prenatale).

Le analisi di impatto sulla spesa e, conseguentemente della sostenibilità, sono ancora più rare, anche perché spesso riferite ai contesti domestici e non pubblicate su riviste scientifiche. In questa direzione il *Piano per l'Innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche*¹⁹ ha effettuato una simulazione al 2025 di impatto sulla spesa della genomica per il SSN, con riferimento ai soli test diagnostici genomici (WGS), distinguendo tra i tumori, le malattie rare e le altre patologie, ipotizzando un costo del test di 1.690 €. L'impatto complessivo sarebbe di 2,3 miliardi di euro nel 2025. Tale valore rappresenta, secondo gli autori, una sovrastima dell'impatto economico in quanto non tiene conto dell'effetto sostitutivo degli approcci diagnostici tradizionali utilizzati nell'identificazione delle specifiche mutazioni.

In sintesi, le evidenze economiche sull'impatto economico, inteso come analisi di costo-efficacia, del WES e del WGS poggiano ancora oggi in gran parte su modelli di simulazione prospettica. Cominciano però ad emergere dei dati *real life* che mostrano il vantaggio economico, soprattutto del WES, rispetto agli approcci diagnostici tradizionali, dati peraltro già riportati anche nei testi prodotti dai Gruppi di lavoro del Consiglio Superiore di

Sanità^{19, 21}: di fatto il sequenziamento del genoma fornisce una “carta d’identità genetica” individuale che non comporterebbe la necessità di ulteriori test genetici per le malattie costituzionali³⁴.

Le analisi di costo-efficacia sono poi fortemente condizionate dalle incertezze di costo e beneficio del percorso successivo al test WES/WGS. Per questo motivo le analisi economiche spesso non si traducono in vere e proprie analisi di costo-efficacia (con misurazione dell’esito finale del test sulla salute dei pazienti), ma come costo comparativo per esito diagnostico. I risultati però, laddove esistenti hanno via via incorporato i dati effettivi di costo unitario e sembrano, come sopra specificato, incoraggianti.

Rimane il fatto che i contesti organizzativi in cui si collocano tali tecnologie possono condizionare fortemente il loro efficiente ed efficace utilizzo.

3. AZIONI PRIORITARIE DA IMPLEMENTARE NEL PIANO NAZIONALE DELLA GENOMICA (PNG)

3.1 Architettura e governance della rete genomica del SSN

L’architettura e la governance di una rete nazionale per la ricerca e la clinica, in ogni ambito e branca, si delinea definendo:

- la missione e le funzioni della rete;
- la selezione dei nodi della rete e la definizione dei loro ruoli nel sistema;
- la committenza e l’*accountability*;
- i meccanismi decisionali e di coordinamento;
- le tecnostutture della rete e i sistemi operativi;
- il finanziamento e l’allocazione delle risorse tra i nodi.

Di seguito vengono discusse sinteticamente queste dimensioni progettuali per la rete nazionale del SSN per la genomica.

3.1.1 Missione e funzioni della rete genomica del SSN

La missione della rete genomica del SSN è quella di valorizzare e contribuire alle evidenze scientifiche internazionali, diffonderne e standardizzarne l’uso nella pratica clinica, per garantire efficacia, appropriatezza ed equità nel sistema. Le sue funzioni sono pertanto molteplici e possono essere enucleate come segue:

³⁴ The Economic Impact and Functional Applications of Human Genetics and Genomics Commissioned by the American Society of Human Genetics Produced by TEconomy Partners, LLC. Report Authors: Simon Tripp and Martin Grueber May 2021

- contribuire alla costruzione delle evidenze scientifiche internazionali e promuovere la loro valorizzazione nel SSN;
- definire gli standard e le procedure da utilizzare nel SSN, abbinati all'identificazione delle aziende sanitarie e delle relative unità operative-*hub* che eseguono gli accertamenti e le diagnosi e le aziende-*spoke* che utilizzano clinicamente queste informazioni;
- attivare e promuovere un meccanismo permanente di trasferimento delle conoscenze e di condivisione delle conoscenze clinico ed organizzativo, affinché le competenze necessarie per l'utilizzo delle tecniche genomiche si diffondano tra gli operatori del SSN.

Le finalità differenziate della rete del SSN per la genomica comporta la loro articolazione in tre sotto-insiemi differenziati di nodi e di professionisti. La rete per la produzione delle nuove evidenze e la connessione con quelle internazionali è necessariamente composta da un numero ristretto di centri di ricerca ad alta specializzazione. Il lavoro di definizione degli standard e delle procedure cliniche di utilizzo nel SSN può riguardare un gruppo ristretto di professionisti qualificati, che dovrà lavorare integrandosi con gli organi regolatori e programmatori del SSN, avendo una forte sensibilità alle dimensioni di costo-efficacia, per massimizzare il beneficio atteso per il SSN. La rete nazionale di trasferimento e condivisione delle conoscenze riguarda tutti coloro che eseguono le analisi e le diagnosi genomiche e tutti coloro che utilizzano clinicamente le informazioni prodotte. La diversa natura di queste reti determina che esse siano composte da centri e professionisti a geografia diversificata e utilizzino strumenti di connessione specifici correlati alle diverse finalità delle reti.

In sintesi, la rete genomica del SSN costituisce una meta-organizzazione di programmazione e coordinamento di tre reti differenziate rispettivamente per la ricerca, la definizione degli standard e delle procedure di utilizzo della genomica nel SSN e il trasferimento delle conoscenze.

3.1.2 Selezione dei nodi e definizione dei loro ruoli nel sistema

La rete genomica del SSN deve dotarsi di criteri di selezione delle aziende sanitarie e delle rispettive unità operative o centri di ricerca da inserire nelle tre reti indicate.

Per le reti di ricerca, i criteri dovrebbero considerare l'attività (ad es. la numerosità dei sequenziamenti), il contributo oggettivo all'avanzamento della conoscenza, valutabile verificando la rilevanza delle pubblicazioni scientifiche, l'attivo contributo ad attività scientifiche internazionali. Per la rete o *panel* di esperti per la definizione degli standard di utilizzo della genomica nel SSN prevarranno le attitudini alla programmazione e alla regolazione sanitaria, ovvero la competenza ad abbinare le riflessioni di efficacia ed appropriatezza clinica con le considerazioni di costo-efficacia complessive per il SSN e l'esperienza e la competenza nell'applicazione di queste tecnologie nella pratica clinica. Può trattarsi pertanto anche di un *panel* con competenze miste: cliniche, epidemiologiche, economiche, statistiche. I centri che eseguono

operativamente le prestazioni diagnostiche a fini clinici devono essere selezionati con rigidi criteri di volumi minimi annuali e di standard qualitativi e di esito, come avviene in tutte le discipline del SSN, alla luce del DM 70. Il trasferimento delle conoscenze, per gli utilizzatori delle informazioni genomiche, deve essere invece il più possibile diffuso ed inclusivo, utilizzando logiche e strumenti comunicativi, capaci di coinvolgere proattivamente anche i professionisti inizialmente poco orientati all'uso clinico della genomica.

3.1.3 Committenza ed accountability

La rete genomica del SSN lavora sotto una incisiva committenza del SSN, fisiologicamente espressa dal Ministero della Salute e dalla Conferenza Stato-Regioni. Gli organismi committenti devono definire i risultati attesi di lungo (5-10 anni) e breve periodo (1-2 anni), rispetto a tutte le dimensioni indicate (ricerca, definizione di standard di utilizzo, diffusione dell'utilizzo delle tecniche e delle competenze genomiche). La committenza deve indicare le priorità, rispetto alle diverse finalità della rete, rispetto alle patologie a cui dare priorità, rispetto al ruolo atteso dal SSN nella collaborazione globale e con i partner EU in particolare.

La struttura di committenza deve riflettere correttamente l'assetto istituzionale del SSN, che si basa sulla concertazione tra lo Stato e le Regioni. Pertanto, il comitato di committenza per lo sviluppo della genomica nel SSN deve essere composto in modo equilibrato da componenti nominati dallo Stato e dalle Regioni.

L'incisività della funzione di committenza si misura anche con la coerenza tra gli obiettivi indicati dalla rete genomica del SSN e i finanziamenti ad essa concessi, soprattutto in un'ottica pluriennale.

La rete genomica del SSN deve rendicontare in modo regolare, trasparente e facilmente comprensibile ai committenti, i risultati raggiunti, sia nel confronto inter-temporale, sia in quello internazionale, rispetto ai finanziamenti ricevuti dal SSN e spesi.

3.1.4 Meccanismi decisionali e di coordinamento

La rete genomica del SSN deve prevedere un organismo centrale di coordinamento e decisione generale che sovrintende e indirizza l'azione delle tre reti specifiche e dedicate (ricerca, standard di utilizzo SSN, trasferimento delle conoscenze), definendo le politiche generali per la diffusione della genomica nel SSN, in esecuzione della committenza nazionale. Le tre sotto-reti possono avere un *board* di coordinamento e decisione nazionale, con compiti orientati all'esecuzione e all'implementazione delle decisioni.

Il coordinamento tra i diversi *board* può e deve essere garantito attraverso: a) un lavoro di connessione assicurato dalla tecnostruttura della rete; b) piattaforme di condivisione di informazioni e decisioni tra i *board*.

La nomina dei membri del *board* centrale può avvenire per cooptazione da parte della Conferenza Stato-Regioni, oppure essere espressione di un meccanismo elettorale tra i centri coinvolti nelle diverse reti.

I *board* esecutivi delle reti possono essere nominati, in seguito, su cooptazione dal *board* centrale della rete genomica del SSN.

3.1.5 Tecnostrutture di rete e sistemi operativi

La rete genomica del SSN per funzionare efficacemente necessita di una tecnostruttura competente, dedicata e permanente, per supportare le diverse funzioni di promozione, regolazione e formazione. Si può inizialmente immaginare una tecnostruttura di dimensioni limitate, con 10-20 centri coinvolti, i quali possono utilmente essere incardinati in un centro *hub* del sistema, che opera anche come piattaforma di coordinamento della genomica nel SSN. L'essere incardinato in un *hub* genomico garantisce competenza, possibilità di rotazione del personale, interazione con il mondo scientifico e clinico di riferimento.

La tecnostruttura di riferimento istruisce i processi decisionali e gestisce l'esecuzione delle decisioni assunte dai diversi *board*, garantendone il coordinamento.

Il compito più importante e critico della tecnostruttura è costruire e alimentare i sistemi operativi delle tre reti operative, che devono essere specifici in funzione dei compiti distinti delle tre reti. Per la rete della ricerca serve valorizzare e connettersi alle piattaforme nazionali e internazionali già disponibili per la raccolta dei genomi. Inoltre è necessario monitorare il contributo del SSN alle mappature genomiche e costruire dei *report* di analisi per rendicontare agli *stakeholder* il tasso di convergenza agli obiettivi programmati e per stimolare i centri incaricati, costruendo un sistema di *accountability* condiviso e diffuso. La rete dovrebbe favorire lo sviluppo di strumenti diretti a massimizzare l'uso dei dati genomici prodotti. A questo si aggiungono i sistemi operativi utili per l'accesso alle evidenze scientifiche disponibili per i soggetti e i centri a ciò eleggibili. Per la funzione di regolazione e definizione degli standard di utilizzo della genomica nel SSN serve costruire linee-guida nazionali, da diffondere e aggiornare costantemente nel tempo. Inoltre è necessario monitorare le casistiche e le specializzazioni dei singoli centri per confermare la loro inclusione/esclusione dalla rete dei *provider*, creando i necessari *report* e processi di discussione con i soggetti interessati. Il processo di trasferimento delle conoscenze della genomica per l'uso clinico richiede una pluralità di strumenti: piattaforme informative e analitiche, corsi di formazione, *training on the job*, *internship* presso altri centri, processi di *bench-learning* inter-aziendali. La costruzione dei sistemi operativi per il funzionamento della rete rappresenta un processo evolutivo progressivo nel tempo, che accumula nuove e successive potenzialità, in coerenza alla progressiva crescita delle competenze, al ruolo e alla funzionalità della stessa rete genomica del SSN.

3.1.6 Finanziamento della rete genomica del SSN e allocazione delle risorse tra i nodi

La rete genomica del SSN deve essere finanziata dagli organi di committenza, in coerenza alle funzioni assegnate. Si tratta di un finanziamento che deve coprire i costi di coordinamento, programmazione,

monitoraggio e il trasferimento delle conoscenze e non le attività cliniche o di ricerca, che si appoggiano ai canali di finanziamento tradizionali del SSN e della ricerca. Si tratta quindi di un finanziamento che copre i costi di un'agenzia virtuale del SSN e quindi di entità relativamente modesta. Le risorse servono a finanziare la tecnostruttura della rete, i membri dei *board* per le loro attività, il lavoro dei centri svolto a favore della rete (ad es. formazione nei confronti degli altri centri, attività di monitoraggio o di analisi per i compiti di programmazione della rete, ecc.). La rete genomica del SSN cercherà infatti di puntare il più possibile sull'opzione *buy*, piuttosto che *make*, valorizzando le competenze già disponibili negli *hub* del SSN, assegnando loro i lavori necessari per l'esercizio delle proprie funzioni.

3.2 Infrastrutture

La generazione di dati sul genoma umano sta attraversando una fase di crescita esponenziale. Molte biobanche e collezioni genomiche oggi disponibili mancano di informazioni essenziali come i dati demografici delle persone sequenziate, le condizioni di salute, le terapie effettuate e il risultato dei trattamenti ricevuti. Molto spesso i campioni reclutati e utilizzati come controllo sono influenzati da fattori socioeconomici e genetici presenti in determinati gruppi/sottogruppi di popolazione. Per questo, è necessario sviluppare e organizzare piattaforme strutturate per il collegamento dei dati genomici ai dati clinici e fenotipici, attraverso:

1. La creazione di una rete di Centri dotati di competenze cliniche, strumentali e di laboratorio dedicati allo studio del genoma, che condividano protocolli e standard qualitativi.
2. L'adozione di misure rivolte ad evitare la proliferazione di laboratori di genomica non accreditati e/o non rispondenti agli standard definiti, ad esempio implementando un modello di tipo *hub-and-spoke*, con Centri *hub* ad elevata tecnologia genomica (NGS per *short* e *long read sequencing*, *microarray*, bioinformatica, ecc.) in grado di studiare in maniera multidisciplinare l'informazione genomica e/o i campioni ricevuti dai Centri *spoke*, che, a loro volta, devono offrire il sequenziamento selettivo (pannelli di geni) e la consulenza genetica di primo livello.
3. I Centri *hub* potrebbero offrire non solo la competenza tecnologica, ma anche la "consulenza genomica"³⁵, aiutando a interpretare correttamente le informazioni genomiche fornendo indicazioni cliniche e terapeutiche ai pazienti e loro familiari.

³⁵ C. Patch, A. Middleton Point of View: An evolution from genetic counselling to genomic counselling. Eur J Med Genet . 2019 May;62(5):288-289. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.04.010. Epub 2019 Apr 13.- PMID 30991113

4. I Centri *hub* dovrebbero essere in grado di sviluppare una “genetica inclusiva”³⁶ e combinare le informazioni genetiche provenienti da centinaia/migliaia di varianti rilevanti di rischio di malattia, per definire "punteggi di rischio poligenico" (PRS; vedi sotto) da utilizzare nella pratica clinica.
5. I Centri *hub* dovrebbero essere dotati di strumenti di intelligenza artificiale, capaci di apprendimento automatico, per analizzare ed elaborare grandi quantità di dati e generare affidabili modelli predittivi sul significato delle varianti geniche.

3.3 Diagnosi - Prevenzione/Medicina Predittiva

La genomica ha il potenziale di predire il rischio delle malattie croniche, come il cancro, alcune malattie rare e molte malattie comuni complesse come quelle cardiovascolari e il diabete. Sulla base dei dati di sequenziamento del genoma, i medici hanno uno strumento aggiuntivo, rispetto a quelli tradizionali, per prevedere la suscettibilità ad una determinata malattia, personalizzare il trattamento e prevenire le reazioni avverse severe ai farmaci. Per il cancro, sono disponibili molti esempi di come le informazioni genomiche permettano di stratificare i pazienti e sviluppare terapie di precisione, migliorando l’efficacia delle cure e riducendo il rischio di tossicità. La condivisione di questi dati espanderà le conoscenze e le loro applicazioni cliniche, migliorerà l’efficacia dei trattamenti, con un significativo risparmio per il sistema sanitario.

Un enorme potenziale risiede nel profilo genomico delle persone, che è in grado di definirne la suscettibilità/rischio individuale e/o la progressione/prognosi delle malattie complesse e multifattoriali, come il diabete, le malattie cardiovascolari, i disturbi neurologici e mentali. La crescente e auspicata disponibilità di dati genomici di popolazione unitamente all’acquisizione di dati clinici, etnici, sociali, implementati con modelli di studio genetici appropriati, aumenterà le conoscenze che permetteranno di utilizzare i profili genomici per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie comuni. Lo screening genomico basato sulla popolazione ha il potenziale di migliorare le conoscenze sulle varianti che influenzano la risposta ai farmaci, consentendo di scegliere il trattamento più appropriato per il singolo paziente, di prevederne in modo affidabile gli eventuali eventi avversi e di identificare i *non-responder* alla terapia.

Per rendere operativa questa prospettiva si dovrà creare un’infrastruttura in grado di accedere, previa autorizzazione, ai dati genomici e ad altri dati sanitari, in maniera sicura, centralizzata, ma “distribuita” al fine di:

- contribuire a identificare le cause genetiche delle malattie rare non ancora diagnosticate;
- diagnosticare e trattare le malattie oncologiche in una fase più precoce;

³⁶ M. McCarthy, E. Birney Personalized profiles for disease risk must capture all facets of health 2021. Nature . 2021 Sep;597(7875):175-177. doi: 10.1038/d41586-021-02401-0. – PMID 34489576

- migliorare la conoscenza delle variazioni genetiche che causano o predispongono alle malattie complesse comuni;
- migliorare le opzioni preventive, compresi i profili farmacogenomici, e identificare nuovi geni-bersaglio per accorciare i tempi necessari allo sviluppo delle medicine di precisione;
- rafforzare l'efficacia della prevenzione migliorando l'accuratezza degli screening, riducendone i costi;
- migliorare i risultati per i pazienti, garantendo la sostenibilità delle prestazioni sanitarie ed assistenziali.

3.3.1 Definizione della variazione genomica nella popolazione generale

Un obiettivo chiave è la generazione di un genoma (o una serie di genomi) di riferimento specifico della popolazione italiana (e/o per diverse etnie/aree geografiche)³⁷. Dato che può essere problematico definire la salute nel contesto dei test genomici, soprattutto nel caso delle mutazioni non penetranti e delle patologie ad esordio tardivo, il PNG potrebbe affrontare questa sfida arruolando coorti basate sulla popolazione e sui dati demografici, collegandole ai dati clinici o a specifici criteri di esclusione, oppure identificando specificamente i soggetti sani, sfruttando coorti longitudinali di monitoraggio della salute a partire dalle biobanche di popolazione già esistenti e/o genitori con figli affetti da malattie rare originate da nuova mutazione, arruolati attraverso l'analisi del trio.

A tale scopo, si dovranno creare piattaforme nazionali/regionali di genomica e bioinformatica, strettamente inserite nella comunità medico-scientifica e dotate di tecnologie genomiche all'avanguardia (NGS per *short* e *long read sequencing*), in grado di creare, mantenere e implementare (anche in considerazione dei cambiamenti demografici legati ai flussi migratori) l'accesso al/ai genoma/i di riferimento.

3.3.2 Definizione della variazione genomica patologica

I dati di riferimento del genoma/i intero/i permetteranno di migliorare la stima del rischio individuale nei confronti delle principali malattie complesse e di effettuare programmi di screening genomico di popolazione o in soggetti ad alto rischio, in presenza di provata efficacia in termini di utilità clinica^{38,39}.

³⁷ Cocca M, Barbieri C, Concas MP, Robino A, Brumat M, Gandin I, Trudu M, Sala CF, Vuckovic D, Girotto G, Matullo G, Polasek O, Kolčić I, Gasparini P, Soranzo N, Toniolo D, Mezzavilla M. A bird's-eye view of Italian genomic variation through whole-genome sequencing. *Eur J Human Genetics*. *Eur J Hum Genet*. 2020 Apr; 28(4): 435–444. PMID: PMC7080768. Published online 2019 Nov 29. doi: 10.1038/s41431-019-0551-x

³⁸ N. Mars et al. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020 Apr;26(4):549-557. doi: 10.1038/s41591-020-0800-0. Epub 2020 Apr 7. – PMID 32273609.

³⁹ Roberts et al. Genetic Risk Stratification: A Paradigm Shift in Prevention of Coronary Artery Disease. *JACC. Basic to Translational Science*, 22 Mar 2021, 6(3):287-304 - DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.09.004 PMID: 33778213 PMID: PMC7987546

In ogni popolazione, l'insieme delle varianti genetiche associate alla malattia possono essere utilizzate per calcolare i PRS, al fine di determinare l'aumento/diminuzione del rischio individuale per le malattie comuni, come l'asma, l'artrite, il diabete tipo 2, il glaucoma, la malattia coronarica, la morte cardiaca improvvisa da fibrillazione ventricolare, la malattia di Alzheimer, ma anche nei confronti di numerosi tumori comuni, come quello della mammella, del colon e della prostata⁴⁰. Allo stesso modo, questi dati possono essere utilizzati con finalità di farmacogenomica, per prevedere la tossicità e l'efficacia dei farmaci. Inoltre, i PRS hanno il potenziale di affinare le diagnosi, prevedere la progressione e le recidive di una malattia, effettuare terapie di precisione e migliorare l'efficienza dello screening a livello di popolazione (Tabella 1). Infine, un singolo test genetico individuale, al costo di 35-50 Euro per un *microarray* genomico accoppiato all'analisi bioinformatica automatizzata, può fornire informazioni grezze utilizzabili per generare i PRS (ad es. per le malattie cardiache, il diabete o il cancro al seno) basandosi su approcci già disponibili o che potranno essere sviluppati in futuro dai dati genetici già esistenti⁴¹.

Essendo costruiti sulla base della variazione genetica ereditata, i PRS possono essere utilizzati anche prima, nel corso della vita, come strumento di predizione del rischio rispetto ai numerosi fattori di rischio non genetici legati, per esempio, agli stili di vita, all'età, all'istruzione. Essi possono poi essere integrati nel PRS nell'arco della vita per offrire un profilo di rischio individuale ancora più preciso. È importante notare che i PRS spesso catturano un rischio che è sostanzialmente indipendente e quindi complementare ai tradizionali fattori di rischio o ai punteggi di rischio clinico. Inoltre, un elevato rischio genetico può essere associato all'insorgenza della malattia, anche in assenza di fattori di rischio tradizionali. Quindi, i PRS hanno il potenziale per anticipare eventuali approcci di prevenzione primaria, in particolare nel caso delle malattie croniche che si sviluppano nel corso dei decenni.

I PRS trovano anche applicazione nel miglioramento dell'accuratezza diagnostica delle malattie autoimmuni, nel rallentare la progressione della malattia e le recidive, nell'identificare i soggetti che realmente necessitano di nuove (a volte costose) terapie, nel motivare un comportamento consapevole in grado di ridurre il rischio, sollecitando cambiamenti negli stili di vita, esami di screening o l'avvio di trattamenti farmacologici. Infine, i PRS possono migliorare l'identificazione degli individui che possono beneficiare

⁴⁰ Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet.* 2019;28(R2):R133-R142.

Mavaddat et al Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet.* 2019 Jan 3;104(1):21-34.

Läll K, Lepamets M, Palover M, Esko T, Metspalu A, Tõnisson N, Padrik P, Mägi R, Fischer K. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification. *BMC Cancer.* 2019;19(1):55.

Sugrue LP, Desikan RS. What are polygenic scores and why are they important? *JAMA.* 2019; 321:1820-1821.

⁴¹ Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance 2021 – PMID 34782789

dell'inclusione in programmi di screening interventistici, ridefinendo i tempi di inizio dello screening e la sua frequenza e/o gli strumenti (ad es. i punteggi di rischio clinico non genetico) da utilizzare come parte dello screening.

Tuttavia, una valutazione sull'utilità clinica del PRS richiede una chiara comprensione del significato delle informazioni ottenute e di come utilizzarle, anche in riferimento ai requisiti normativi vigenti. I punteggi PRS forniscono una gamma di rischi probabilistici, analogamente ad altri biomarcatori correntemente utilizzati, come il colesterolo e la pressione sanguigna nel rischio cardiovascolare. Il rischio complessivo non è esclusivamente legato alla presenza di particolari varianti, ma modulato anche da numerosi fattori ambientali. Questo li differenzia dalle varianti rare ad elevata penetranza, che hanno un maggiore impatto sul rischio. Di conseguenza, la probabilità che le informazioni del PRS ottenuto vengano utilizzate per modificare il decorso della malattia, e quindi la prognosi, dipenderà sostanzialmente dall'architettura genetica alla base della malattia, dai fattori ambientali e dalle co-morbidità del soggetto in esame, che influenzano la presentazione clinica.⁴² Ciò significa che è necessario utilizzarli per comprendere i rischi genetici individuali.

Tipologia di test		Utilizzo del test	Esempi
Screening	Predizione del rischio	Calcolo probabilistico del rischio; stratificazione dei soggetti	Prevenzione cardiovascolare primaria Programmi di screening del cancro della prostata
Diagnostico	Diagnosi	Integrazione e conferma di una ipotesi diagnostica	Diagnosi differenziale tra i sottotipi del diabete Accuratezza diagnostica delle artropatie
	Prognosi	Definizione e correlazione con la gravità del fenotipo e la progressione malattia	Pazienti psichiatrici a rischio selettivo di psicosi
Management	Terapia	Predizione della risposta adeguata ai farmaci efficacia/eventi avversi	Impiego terapeutico selettivo dei farmaci nella schizofrenia

Tabella 1. **Potenziati applicazioni del PRS**

⁴² Boccia et al. (2019). How to Integrate Personalized Medicine into Prevention? Recommendations from the Personalized Prevention of Chronic Diseases (PRECeDI) Consortium. *Public Health Genomics*, 22(5-6), 208-214. <https://doi.org/10.1159/000504652>

3.3.3 Diagnosi delle malattie rare

La rivoluzione genomica trovata ampia applicazione nell'ambito delle malattie rare, ultra-rare e "orfane" di diagnosi, un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che, come anticipato, in circa l'80% dei casi riconosce una specifica causa genetica o una predisposizione a larga componente genetica. Si tratta di condizioni croniche, spesso ad elevata complessità assistenziale, che richiedono un impegno congiunto multi-specialistico ad alta competenza, sia per il raggiungimento della diagnosi che per una corretta presa in carico e follow-up. Nella pratica clinica, questi pazienti rappresentano delle vere e proprie sfide diagnostiche. Inoltre, nonostante solo una piccola percentuale di essi riesca ad accedere alle terapie mirate, la precocità della diagnosi è essenziale per evitare o ridurre lo sviluppo di una sintomatologia secondaria all'evoluzione della malattia o alla presenza di complicanze. Pur nella peculiarità che caratterizza le oltre 10.000 malattie rare oggi note⁴³, questi pazienti e le loro famiglie condividono problematiche e bisogni simili, come il ritardo diagnostico, le limitate informazioni sulla patologia e sulla sua storia naturale, la mancata disponibilità di terapie mirate e l'importante impatto sulla famiglia, sia dal punto di vista clinico (ad es. ereditabilità, presa in carico di una condizione cronica), che sociale (ad es. odissea diagnostica, incertezza, definizione atipica/incompleta della malattia soprattutto nei pazienti "orfani" di diagnosi, rivoluzione del rapporto medico-paziente).

L'applicazione clinica degli approcci genomici, in particolare nelle malattie mendeliane nelle quali una singola causa genetica ad alto impatto causa la patologia, si è consolidata nel tempo e al momento rappresenta la "best practice" alla quale tutti i Centri di Genetica Clinica dovrebbero adeguarsi. Tuttavia, il miglioramento del tasso di successo diagnostico e l'accorciamento dei tempi di diagnosi, documentato da numerose progettualità assistenziali e di ricerca avviate sia sul territorio nazionale che a livello internazionale, non è stato accompagnato dall'inserimento delle tecnologie genomiche nei livelli essenziali di assistenza (LEA) del SSN, peraltro caldeggiato dalle raccomandazioni del CSS "Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS) nell'inquadramento dei pazienti senza diagnosi" (2016) e "Trasferimento della Tecniche Omiche nella pratica clinica" (2020). Gli studi effettuati presso i centri in cui lavorano diversi membri del Gruppo di Lavoro hanno permesso di stimare, per i pazienti senza diagnosi, un guadagno superiore al 30% sui costi diagnostici, applicando l'esoma come analisi di prima scelta⁴⁴.

L'impiego di queste tecnologie, se da un lato facilita il percorso diagnostico e possibilmente terapeutico dei pazienti, dall'altro pone problematiche organizzative ed etiche. In considerazione dell'elevato coefficiente

⁴³ M. Haendel et al. How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov. 2020 Feb;19(2):77-78. doi: 10.1038/d41573-019-00180-y. PMID: 32020066 PMCID: PMC7771654

⁴⁴ Radio FC, Ruzzeddu M, Bartuli A et al. Cost-effectiveness of exome sequencing: an Italian pilot study on undiagnosed patients, New Genetics and Society 2019;38:249-263

tecnologico, che richiede specifiche professionalità e competenze, l'accessibilità ai test è preclusa ai pazienti che risiedono in zone a minore sviluppo tecnologico o limitato accesso alla diagnosi clinica. Tuttavia, nell'era della globalizzazione delle telecomunicazioni, lo sviluppo di reti diagnostiche cliniche e laboratoristiche offre gli strumenti necessari per superare questa criticità. Varie iniziative sono state attivate per garantire l'accesso alle nuove tecnologie ad un numero crescente di pazienti (nel contesto mondiale, europeo e italiano), inclusa la costituzione di reti multidisciplinari dedicate ai pazienti "orfani" di diagnosi, che hanno permesso di validare e trasferire nella pratica clinica la genomica associata ad un approccio di telemedicina. Tale approccio permette di coinvolgere centri distribuiti su tutto il territorio, raggiungendo in maniera capillare i pazienti, superando la criticità dell'indisponibilità di centri e specialisti competenti per le singole malattie rare in ogni contesto territoriale. La discussione multidisciplinare dei dati clinici dei pazienti senza diagnosi permette inoltre di ottenere una fenotipizzazione accurata (*deep phenotyping*), critica nell'orientare le indagini genetiche, scegliendo un approccio genomico disegnato sul singolo paziente, in grado di garantire l'appropriatezza prescrittiva, l'efficacia e l'efficienza del test.

Il raggiungimento della diagnosi può essere perciò facilitato dalla creazione di reti cliniche, di laboratorio e di ricerca strettamente integrate. La creazione di reti di competenze, conoscenze e infrastrutture con la centralizzazione dei laboratori di genomica, come già evidenziato in altri Paesi europei (ad es. Inghilterra, Francia, Olanda), associata ad una fine distribuzione sul territorio dei centri clinici integrati e interagenti attraverso gli strumenti della telemedicina, consentirebbe di massimizzare il tasso di successo diagnostico e di offrire ai pazienti una risposta mirata, garantendo il raggiungimento di masse critiche di dati sulla presentazione e sulla storia naturale della malattia, fondamentali per la presa in carico dei pazienti. La rete italiana così sviluppata/implementata dovrebbe garantire una interoperabilità con le iniziative europee (+1MG/B1MG) evitando, come già sta avvenendo in assenza di un controllo centralizzato, la proliferazione di centri di genomica che non rispondono ai requisiti di qualità e interoperabilità necessari.

L'applicabilità del modello proposto nella pratica clinica deve tenere conto anche delle difficoltà di interpretazione dei dati genomici e della necessità di disporre di una rete di strutture di riferimento per la classificazione "funzionale" delle varianti identificate attraverso approcci complementari *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Anche in questo caso, una rete capace di garantire competenze per una più efficace interpretazione dei dati genomici permetterà di ottenere risultati utili alla presa in carico dei pazienti.

Considerando che ogni malato "orfano" di diagnosi ha necessità di interventi personalizzati, si suggerisce di affrontare nel breve periodo le criticità emergenti mediante:

- (1) L'inserimento delle principali tecnologie di genomica (analisi di pannelli, sequenziamento dell'esoma, sequenziamento del genoma, sequenziamento del trascrittoma e analisi del metiloma) nei LEA, con specifiche indicazioni di appropriatezza prescrittiva, evitando discriminazioni locali o regionali; questa azione richiede un'alta priorità;

- (2) Rivalutazione dell'assetto organizzativo e gestionale del percorso di diagnosi e cura dei pazienti rari/ultra-rari soprattutto di quelli senza diagnosi, attraverso lo sviluppo di reti di conoscenze, di competenze e di infrastrutture trasversali all'intero percorso clinico e molecolare, che rispondano a criteri di qualità condivisi a livello nazionale (in accordo con quanto stabilito dalla comunità internazionale), in modo da garantire standard elevati che consentano al singolo paziente di ottenere una "carta di identità genomica";
- (3) Inserimento nel SSN di nuove figure professionali in precedenza non previste, attualmente disponibili solo nei centri di ricerca (ad es. bioinformatici);
- (4) Avvio di programmi di formazione specifici per la genomica, che includano ogni aspetto analitico, interpretativo e applicativo in modo da formare una nuova generazione di professionisti con un *background* di competenze trasversali e multidisciplinari (ad es. medicina, biologia molecolare, genomica funzionale, chimica, fisica, ingegneria, informatica, scienze umane, etica).

3.3.4 Medicina personalizzata e di precisione

Il PNG deve aspirare a integrare la medicina personalizzata con l'infrastruttura sanitaria esistente. Preparare il terreno per l'implementazione della medicina personalizzata e di precisione è uno sforzo complesso in quanto è condizionato al raggiungimento di importanti obiettivi, quali l'identificazione e la catalogazione della variabilità genomica della popolazione italiana, la disponibilità di un'adeguata infrastruttura di sequenziamento, informatica e di raccolta dei dati clinici e genomici, linee-guida etiche per l'accesso e l'uso dei dati, l'educazione dei professionisti sanitari e l'integrazione nel sistema sanitario. A questo riguardo, un recente documento congiunto del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie, e le Scienze della Vita (CNBBSV) e del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB)⁴⁵ ha raccomandato un impegno concreto per facilitare la traslazione clinica della farmacogenetica, con particolare riferimento alla stratificazione dei pazienti, che permetterebbe un immediato e importante ritorno economico, attraverso l'appropriatezza delle cure, evitando sprechi di spesa per i farmaci inefficaci o dannosi. I due Comitati hanno anche auspicato una riorganizzazione del sistema sanitario, necessaria per sostenere l'espansione della medicina di precisione, raccomandando che sia attuata una pianificazione diretta all'innovazione dell'erogazione dei servizi nei Centri dotati di competenze cliniche, strumentali, di laboratorio richiesta dalla medicina di

⁴⁵ Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici: Comitato Nazionale per la Bioetica e Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita. (https://bioetica.governo.it/media/4293/vr_p7_2020_gm_riflessioni-bioetiche-sulla-medicina-di-precisione-e-sviluppi-diagnostici.pdf)

precisione, evitando la proliferazione di laboratori di genetica medica non accreditati e/o non rispondenti agli standard di qualità specificamente richiesti.

3.4 Ricerca

La ricerca genomica, orientata alla pratica clinica e alla salute pubblica, nei prossimi anni dovrà essere indirizzata anche alla comprensione meccanicistica del peso dei fattori non-genetici (dieta, stato socio-economico, assistenza sanitaria, stato delle relazioni interpersonali, diversità del microbioma, ecc.) nell'eziopatogenesi delle malattie comuni, e alla definizione del rischio individuale non semplicemente attraverso un algoritmo di probabilità statistica, ma mediante analisi funzionali, biochimiche e di intelligenza artificiale, con un approccio olistico e diversificato che superi le tradizionali biobanche di coorti di popolazioni, spesso non rappresentative delle etnie miste e complesse. Ciò richiede: (a) lo sviluppo di strumenti *in silico* e sperimentali per una più efficace uso e interpretazione dei dati genomici e (b) analisi accurate di validazione/qualificazione delle varianti genomiche rare e/o comuni associate a particolari fenotipi che, oltre al sequenziamento genomico, includano tutti i possibili caratteri fenotipici (fenoma), demografici, ambientali, le multimorbidità e, infine, gli effetti pleiotropici degli alleli caratterizzati⁴⁶. Mappare le varianti genetiche causali attraverso diversi *background* genomici e identificare le interazioni gene-ambiente (GxE), unitamente alla identificazione degli alleli associati alla variazione dell'espressione genica (eQTL), è l'obiettivo principale degli studi di genomica avanzata. Infatti, gli eQTL sono "arricchiti" nelle varianti associate ai caratteri complessi e determinano un'alterazione della regolazione dell'espressione genica influenzando fortemente il rischio di malattia. Gli eQTL sono, tra l'altro, i *target* dell'azione ambientale (ad es. infezioni, trattamenti, ecc.). Contrariamente agli studi GWAS che richiedono campioni di grandi dimensioni per identificare le varianti genetiche associate alle variazioni interindividuali nelle malattie complesse, gli studi eQTL richiedono campioni di dimensioni molto inferiori e permettono di identificare le varianti genetiche associate alla variazione dell'espressione genica in molte condizioni patologiche. Queste informazioni potranno essere sostenute da analisi bioinformatiche e strumenti di intelligenza artificiale, capaci di elaborare milioni di dati e idonei ad implementare algoritmi di apprendimento automatico in grado di analizzare e/o rilevare le variazioni genetiche in migliaia di specie non umane da usare come modelli per prevedere il loro significato nei geni umani⁴⁷.

⁴⁶ Colona VL, Biancolella M, Novelli A, Novelli G. Will GWAS eventually allow the identification of genomic biomarkers for COVID-19 severity and mortality? J Clin Invest. 2021 Oct 21:e155011. doi: 10.1172/JCI155011. Epub ahead of print. PMID: 34673571

⁴⁷ Nature 599, 91–95 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04043-8>.

È evidente quanto sia necessario sviluppare ricerche adeguate a dimostrare l'utilità di tali algoritmi e compiere numerosi sforzi per dimostrarne l'efficienza e verificare l'accettabilità di questi test da parte dei medici e delle persone potenzialmente "a rischio". Raggiungere questo obiettivo richiederà tempo e investimenti, ma è l'unico modo per ottenere la piena integrazione della genomica nella pratica clinica.

3.5 Formazione

È necessario promuovere e incoraggiare la formazione in genetica e genomica degli operatori sanitari, in particolare dei medici, dei biologi, dei tecnici di laboratorio e dei farmacisti, più specificamente sul ruolo della genomica nella medicina personalizzata nell'ambito clinico. È necessario pertanto istituire e attivare corsi e moduli didattici appropriati nei diversi corsi di studio universitari e nei programmi post-laurea, incentivando dottorati, scuole di specializzazione e master professionalizzanti finalizzati alla genomica, farmacogenomica e medicina personalizzata. A tale proposito vale la pena menzionare i numerosi corsi di formazione a distanza sulla genetica e genomica rivolti ai professionisti sanitari, sviluppati ed erogati nel contesto di alcuni progetti finanziati dal CCM negli anni passati.⁴⁸ Questi programmi, dovrebbero venire riorientati verso l'acquisizione di una solida cultura medica, continuamente aggiornata, e di competenze idonee a svolgere un lavoro per processi, ad alta integrazione multidisciplinare. Inoltre, è auspicabile l'introduzione di nuove figure professionali assolutamente necessarie per la gestione e le analisi dei dati genomici (ad es. bioinformatici). È desiderabile infine che i Ministeri e gli Enti competenti istituiscano un archivio aggiornabile di linee-guida ad accesso aperto sotto l'egida delle Società Scientifiche per l'utilizzo della genomica nella pratica clinica.

3.6 Cittadini

Un pilastro fondamentale della corretta implementazione della medicina genomica nel SSN, è la costruzione delle capacità (*capacity building*), che si realizza attraverso l'alfabetizzazione (*literacy*) e quindi la partecipazione (*engagement*) di tutti i portatori di interesse, inclusi i cittadini. Le linee-guida del 2013 ed il piano nazionale del 2017 in precedenza richiamati, hanno indicato chiaramente come tutti i cittadini, sani e malati, in aggiunta ai professionisti sanitari ed i decisori politici, dovrebbero essere resi consapevoli dei benefici e delle sfide potenziali della medicina genomica; impegnati nella condivisione dei dati personali con le istituzioni di fiducia; in grado di prendere decisioni sulla propria salute in modo consapevole.

⁴⁸ Calabrò GE, Tognetto A, Mazzaccara A, Barbina D, Carbone P, Guerrera D, Federici A, Ricciardi W, Boccia S. Scienze omiche e capacity building dei professionisti sanitari: corso di formazione a distanza per i medici italiani [Omic sciences and capacity building of health professionals: a distance learning training course for Italian physicians, 2017-2018]. *Ig Sanita Pubbl.* 2019 Mar-Apr;75(2):105-124. Italian. PMID: 31377756.

La partecipazione della Comunità ai processi che riguardano la salute, è stata definita dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) come il "processo attraverso il quale le persone sono in grado di essere attivamente e genuinamente coinvolte nella definizione delle questioni che li riguardano, nel prendere decisioni sui fattori che influenzano la loro vita, nel formulare e attuare politiche, nel pianificare, sviluppare e fornire servizi, e nell'intraprendere azioni per un cambiamento attivo"⁴⁹. In questo contesto, l'*engagement* dei cittadini si articola intorno a tre temi generali:

- 1) l'impegno dei cittadini nel preservare il proprio stato di salute attraverso l'attiva partecipazione ai processi decisionali di prevenzione, diagnosi e trattamento;
- 2) il contributo alla ricerca;
- 3) l'impegno nella progettazione e nello sviluppo della medicina personalizzata⁵⁰.

Tutto questo può realizzarsi attraverso un'adeguata comprensione che si realizza tramite l'alfabetizzazione sanitaria in medicina genomica.

A tale fine, nel 2019 il CCM della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute ha finanziato un'azione centrale: *"Capacity building e citizen-omics: azioni innovative per l'alfabetizzazione dei professionisti della salute e di alfabetizzazione dei professionisti della salute e dei cittadini nell'era delle scienze omiche"* dedicata ad implementare il "Piano nazionale per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche" del 2017. L'azione ha previsto la realizzazione e l'erogazione di corsi di formazione a distanza per medici ed altri professionisti sanitari, un'indagine conoscitiva pilota sulle conoscenze e attitudini dei cittadini italiani verso le scienze omiche, ed una revisione sistematica delle iniziative in corso mirate ad alfabetizzare i cittadini in ambito genomico. I risultati preliminari dell'indagine conoscitiva condotta su oltre 400 intervistati hanno mostrato enormi interessi ma grandi lacune conoscitive, concordemente con i risultati della revisione della letteratura che riporta come i cittadini europei abbiano una conoscenza limitata della genomica, importanti lacune ed opinioni molto controverse⁵¹.

L'*engagement* dei cittadini è anche uno dei *focus* di un progetto europeo a coordinamento italiano, *"European network staff eXchange for integrAting precision health in the health Care SysTems"* (ExACT), che mira ad identificare gli elementi chiave dei modelli innovativi di coinvolgimento dei cittadini⁵². I risultati di una revisione sistematica appena pubblicata da ExACT sulle iniziative di coinvolgimento dei cittadini sul tema

⁴⁹ OMS, Community participation in local health and sustainable development. Approaches and techniques. who.int.

⁵⁰ Budin-Ljøsne e Harris, 2015, Ask Not What Personalized Medicine Can Do for You - Ask What You Can Do for Personalized Medicine – Full Text - Public Health Genomics 2015, Vol. 18, No. 3 - Karger Publishers

⁵¹ Calabrò et al, 2020, Citizens' Attitudes, Knowledge, and Educational Needs in the Field of Omics Sciences: A Systematic Literature Review - nih.gov

⁵² *"European network staff eXchange for integrAting precision health in the health Care SysTems"* (ExACT) – Horizon 2020 (exactproject.net)

delle scienze omiche⁵³ mostrano una sostanziale variabilità nelle modalità del coinvolgimento dei cittadini (*citizen forum, web platform, focus group, citizen juries, ecc.*) con esempi di buone pratiche soprattutto nel Regno Unito. Nel contesto del progetto EXACT, è al momento in corso la definizione del migliore modello operativo di coinvolgimento dei cittadini, che prenderà in considerazione anche i risultati di un'ampia indagine che sarà condotta nel 2022 sulle conoscenze e gli atteggiamenti dei cittadini europei verso la medicina personalizzata e l'uso, condivisione e integrazione nella pratica clinica di dati genomici e clinici.

6. CONCLUSIONI

Al fine di dare seguito, sviluppare e concretizzare gli atti di pianificazione dedicati alla genomica dal Ministero della Salute, appare non più dilazionabile la predisposizione del *Piano Nazionale della Genomica* (PNG), in linea con le opportunità offerte da questa disciplina nell'ambito della salute e con gli impegni internazionali assunti dall'Italia.

Il Piano dovrà attuare e integrare le indicazioni fornite dal *Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche*²⁰, la *Strategia genomica per l'Italia*, elaborata dal NMG di 1+MG/B1MG nel 2021, e il documento redatto dalla Sezione I del CSS nel 2020 sul *Trasferimento delle tecniche omiche nella pratica clinica*. In particolare, il GdL raccomanda di focalizzare il Piano su alcuni punti:

- Gli studi di impatto economico, per quanto presentino elementi di incertezza, mostrano che l'investimento in tecnologie della genomica presenta una costo-efficacia sostanzialmente ragionevole, con un **impatto gestibile sulla spesa**.
- **Le principali tecnologie genomiche** (sequenziamento di pannelli di geni, WES, WGS) **e omiche** (sequenziamento del trascrittoma, analisi del metiloma) **dovranno essere inserite nei LEA**; tale azione riveste un'alta priorità, in parallelo con la definizione dei criteri di appropriatezza prescrittiva, al fine di evitarne l'uso inappropriato e un'omogenea disponibilità sul territorio nazionale.
- Il PNG dovrà **coordinare e supportare le più significative iniziative ed attività che si sono sviluppate negli ultimi anni in maniera non coordinata** in Italia e che si sono rilevate competitive rispetto a quanto avviene in altri Paesi.
- Dovrà essere **creata un'infrastruttura per la raccolta dei dati genomici, clinici e della popolazione generale italiana** rappresentativi di tutte le Regioni, a gestione centralizzata ma con punti di accesso distribuiti.
- La **Rete Nazionale** (modello *hub e spoke*) **dovrà definire la propria missione e le funzioni; selezionare i nodi e definire i loro ruoli nel sistema, la committenza e l'accountability, i meccanismi decisionali e di**

⁵³ Pezzullo AM, Sassano M, Hoxhaj I, Pastorino R, Boccia S. Citizen engagement initiatives in precision health in the European Union member states: a scoping review. *BMJ Open*. 2021 Jul 9;11(7):e045846)

coordinamento, le tecnostutture e i sistemi operativi, il finanziamento e l’allocazione delle risorse tra i nodi.

- Relativamente alle **malattie rare**, dovrà essere ridefinito l’assetto organizzativo e gestionale del percorso di diagnosi e cura dei pazienti.
- In **ambito oncologico**, si dovrà rendere disponibile la diagnosi delle variazioni genetiche che predispongono all’insorgenza delle neoplasie e la caratterizzazione dei profili genomici per la terapia di precisione; si dovrà altresì creare un database NGS oncologico nazionale.
- Relativamente alle **malattie complesse**, non appena si renderanno evidenti i benefici clinici e saranno validati in accordo con le linee-guida internazionali, gli algoritmi PRS dovranno essere adottati e utilizzati per perfezionare le stime del rischio individuale e migliorare l’accuratezza diagnostica e i trattamenti farmacologici.
- Dovranno essere inserite **nuove figure professionali**, indispensabili all’implementazione del Piano (ad es. bioinformatici).
- Dovranno essere **formati alla genomica, professionisti con competenze trasversali e multidisciplinari** (ad es. medicina, biologia molecolare, biochimica, genomica funzionale, chimica, fisica, ingegneria, informatica, scienze umane, bioetica).
- Si dovranno sviluppare **programmi di informazione e di coinvolgimento dei cittadini**.
- Dovrà essere previsto un congruo **piano di investimenti strutturali, gestionali, con fondi dedicati allo sviluppo e alla ricerca**, favorendo le interazioni pubblico-privato. Il PNRR è un’azione di trasformazione radicale delle nostre Istituzioni pubbliche, delle imprese e del tessuto sociale collettivo che sfrutta la digitalizzazione, i *big data*, l’evoluzione tecnologica e la transizione ecologica come vettore di innovazione per aumentare il valore della produzione pubblica e privata a fronte di specifiche risorse. In ambito sanitario (Missione 6 del PNRR), tale vettore trasformativo è espresso soprattutto dalle potenzialità in essere e prospettiche della genomica e della correlata medicina di precisione; è perciò **necessario raccordare, con una visione unitaria, le risorse potenzialmente disponibili nel PNRR nei diversi programmi che investono la genomica, compresa la ricerca, la digitalizzazione, l’infrastruttura dei dati nazionali, i big data**, al fine di evitare la dispersione delle risorse, il mancato raccordo con i programmi EU sulla genomica e l’insufficiente valorizzazione dei programmi e delle istituzioni nazionali già attive in questo ambito. Si auspica pertanto che venga istituita urgentemente una cabina di regia PNRR-genomica, per raccordare le istituzioni con funzioni di soggetti attuatori dei programmi PNRR (Ministero della salute, MIUR, Ministero della digitalizzazione e della transizione ecologica, ecc.) e la comunità scientifica, per definire il *pool* delle risorse disponibili per la genomica e per accelerare l’attuazione del PNG.



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Sessione LII (2019-2022)

Sezione I

Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola

Segretario tecnico: Dr. Stefano Moriconi

Gruppo di lavoro “Le priorità del Piano Nazionale della Genomica” - PNG

Prof. Bruno Dallapiccola

Presidente Sezione I CSS – Coordinatore GdI

Professore Ordinario di Genetica Medica; Direttore scientifico IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Componente Comitato Nazionale per la Bioetica (Presidenza Consiglio dei Ministri); Coordinatore del WG8 del progetto 1+MG/B1MG; Coordinatore Scientifico del NMR del progetto 1+MG

Dr. Moriconi Stefano

Segretario tecnico GdI

Dirigente medico, Coordinatore e Direttore della Struttura tecnica di Segreteria della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità, Ministero della salute

Prof. Francesco Longo

Consigliere Sezione I CSS

Professore Associato in Management pubblico, Dip.to Analisi delle Politiche e Management Pubblico, Università Bocconi di Milano

Prof. Alberto Bardelli

Professore Ordinario di Istologia, Università di Torino - Direttore Laboratorio di Oncologia Molecolare, IRCCS Candiolo FPO, Torino

Prof.ssa Stefania Boccia

Professore Ordinario di Igiene, Dipartimento di Scienze della vita e sanità pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC); Dipartimento per la salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli (FPG) IRCCS, Roma; Presidente del *Woman Health Center for Digital and Personalized Medicine* della FPG; Rappresentante Italiana dei progetti 1+MG e B1MG; Coordinatore Scientifico National Mirror Group del progetto 1+MG.

Prof. Gualtiero Colombo

Responsabile dell'Unità di Immunologia e Genomica Funzionale del Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano. Esperto italiano nei WG10 e WG12 del progetto 1+MG /B1MG

Prof. Paolo Gasparini

Professore straordinario di Genetica Medica, Università di Trieste. Membro e Coordinatore del Sottogruppo di Genetica del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita – CNBBSV.

Direttore Dipartimento dei Servizi e di Diagnostica avanzata e Direttore Scientifico IRCCS Burlo Garofalo, Trieste

Prof. Claudio Jommi

Professor of Practice di Health Policy, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano

Prof. Giuseppe Novelli

Professore Ordinario di Genetica Medica, Direttore U.O.C. Laboratorio Genetica Medica, Dipartimento di Oncoematologia e già Rettore Università degli Studi di Roma “Tor Vergata” - Membro e Coordinatore del Sottogruppo di Genetica del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita – CNBBSV.

Dr. Marco Tartaglia

Responsabile, Area di Ricerca Genetica e Malattie Rare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Coordinatore, WG8 del progetto 1+MG/B1MG.

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE I

Dr. Stefano Moriconi

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE I

Prof. Bruno Dallapiccola