

POSITION PAPER

Medicina di precisione e appropriatezza della prescrizione farmacologica

L'incremento di efficacia e sicurezza delle cure come strumento primario di governance farmaceutica e sostenibilità

INDICE

Prefazione	2
<i>Executive Summary</i>	3
1. Introduzione	9
2. Appropriately prescrittiva.....	10
2.1 Appropriately prescrittiva in poli-farmacoterapia: interazioni farmaco-farmaco	11
2.2 Polifarmacoterapia e multimorbilità: migliorare il processo prescrittivo nel paziente geriatrico	14
3. Strumenti di miglioramento dell'appropriately prescrittiva	18
3.1 Ricognizione Farmacologica, Riconciliazione Farmacologica e Deprescrizione	18
3.2 Software per l'analisi delle interazioni farmacologiche	22
3.3 Farmacogenetica e farmacogenomica	24
3.4 <i>Therapeutic Drug Monitoring</i>	33
3.5 Approccio multidisciplinare e telemedicina	35
4. Indicatori di appropriately prescrittiva: strumenti per una medicina centrata sul paziente	35
5. Appropriately prescrittiva ed uso corretto dei farmaci: dalla parte del Paziente.....	38
5.1 Medicina partecipativa: il coinvolgimento dei Pazienti nel processo di cura	38
5.2 Aderenza alle terapie.....	42
5.3 Uso corretto del farmaco da parte del paziente: rischi dell'auto-medicazione.....	44
6. Priorità della ricerca: Intelligenza Artificiale e Bioinformatica per la Medicina di Precisione.....	45
6.1 Cos'è l'Intelligenza Artificiale nella Medicina di Precisione	46
6.2 La Bioinformatica come architettura della conoscenza biomedica	48
6.3 Algoritmi di previsione	51
6.4 La necessità di creare un modello predittivo italiano	56
6.5 Le priorità di ricerca per il futuro	60
6.6 Percorsi di Formazione: la chiave per sostenere l'ecosistema della medicina di precisione.....	62
Appendice 1. Esempio di simulazione in silico	63
Appendice 2. Architettura algoritmica della previsione clinica	66
Random Forests e Gradient Boosting.....	67
Reti Neurali Ricorrenti (RNN) e Transformer	67
Bayesian Networks	68
Generative Adversarial Networks (GANs)	69

Prefazione

Un articolo del Wall Street Journal pubblicato nel 1999, dal titolo “New Era of Personalized Medicine: Targeting Drugs for Each Unique Genetic Profile” [1] contribuisce a diffondere, sull’onda entusiastica generata dal progetto genoma umano (concluso nel 2003), l’idea di trovarsi di fronte ad un prossimo salto evolutivo delle scienze mediche, basato sulla possibilità di personalizzare le terapie (*target therapies*) in base al profilo genomico di ogni individuo. Se è vero che oggi la scienza farmacogenomica, nata dal progetto genoma, contribuisce in diversi ambiti a scegliere in maniera più appropriata le terapie, è pur vero che le iniziali aspettative di personalizzazione su base genomica si sono in qualche modo ridimensionate a causa di fattori di natura economica (possibilità di effettuare test genomici in maniera costo-efficace), clinica (disponibilità di linee-guida ed evidenze), tecnologica (gestione ed interpretazione di dati ad elevata complessità), normativa (privacy).

Tuttavia, l’idea di “personalizzazione” delle terapie ha stimolato la comunità (non solo scientifica) ad affrontare il tema della “appropriatezza” delle terapie in maniera nuova ed olistica, ponendo al centro delle strategie di cura non la “malattia”, ma il binomio “paziente-malattia”, considerandolo come *unicum* che deve essere valutato a 360 gradi e trattato in un percorso diagnostico e terapeutico di cui la farmacogenomica è solo uno dei tanti fattori in gioco.

Sebbene si sia passati nel tempo ad utilizzare la definizione più sfumata “Medicina di Precisione” (MP) in luogo di “Medicina Personalizzata”, il modello clinico proposto ambisce infatti ad agire su tutti i fattori che concorrono alla sicurezza e alla efficacia delle cure, che non sono soltanto di natura individuale e clinica, ma anche organizzativi, culturali e sociali. L’obiettivo è creare un ecosistema della salute funzionale, in cui si integrano due aspetti fondamentali:

- l’introduzione sistematica di strumenti innovativi tipici della MP, quali appunto la farmacogenomica (e più in generale la caratterizzazione del paziente a livello molecolare), il dosaggio terapeutico del farmaco, l’analisi approfondita delle interazioni farmaco-farmaco e farmaco-alimento;
- la rivalutazione delle attività medico-sanitarie di base, a partire dall’accessibilità dei servizi e dalla comunicazione medico-cittadino, che incidono sull’efficacia degli interventi preventivi, sulla partecipazione attiva del paziente alle scelte di cura, su aderenza e compliance, sull’uso corretto dei farmaci. Le nuove tecnologie devono essere sfruttate per facilitare e tracciare queste attività, propedeutica all’inserimento efficace delle strategie di MP disponibili nella quotidiana routine diagnostica e clinica.

In tale scenario, la razionalizzazione dei processi di prescrizione farmacologica secondo principi propri della MP permetterà di innescare miglioramenti a cascata sul sistema salute, incidendo sul coinvolgimento attivo del paziente, sulla reversibilità/progressione di malattia, sui costi economici e sociali (diretti e indiretti) derivati dalla malattia.

Le Agenzie Regolatorie del Farmaco, in qualità di enti preposti alla farmacovigilanza, al controllo dell’uso corretto dei farmaci, alla governance della spesa farmaceutica, hanno il compito di contribuire fattivamente al cambiamento, rendendo fruibili le strategie di MP favorendone la conciliazione con i flussi di lavoro che coinvolgono il medico prescrittore.

Con questo documento, AIFA si propone di delineare le aree di miglioramento delle pratiche prescrittive, proponendo azioni consone a configurare un sistema migliorato di gestione della terapia farmacologica, adeguato a rispondere al bisogno di incremento della salute anche in regime di risorse limitate.

Si auspica non solo di contribuire al processo decisionale in ambito sanitario ma anche di fornire una guida per medici prescrittori e pazienti, in grado di orientarli e coinvolgerli nel cambiamento di paradigma in corso nei sistemi sanitari.

Executive Summary

La Medicina di Precisione adotta una metodologia che ambisce ad una valutazione del paziente multidisciplinare, che include non solo la valutazione clinica ma anche la valutazione degli aspetti ambientali, sociali, culturali ed emotivi che influiscono sul suo atteggiamento nei confronti della malattia e delle cure. In questo contesto, il processo prescrittivo assume i connotati di una “scienza -omica”, cioè capace di studiare i sistemi nella loro interezza, e diviene “prescrittomica”. Attuare la prescrittomica equivale a fornire strumenti concreti di miglioramento dell’appropriatezza prescrittiva, tramite un coordinamento ed una sinergia forte tra stakeholders della salute. Le linee di azione prioritarie sono indicate di seguito.

- **Incentivare, sistematizzare e monitorare le attività di ricognizione terapeutica, riconciliazione terapeutica e deprescrizione**
 - *Opportunità*: la ricognizione terapeutica permette di conoscere tutti i principi attivi assunti dal paziente (compresi quelli contenuti in prodotti da banco, integratori, prodotti erboristici, cibi o bevande) ed è particolarmente utile nel caso di pazienti in transizione di cura o in carico a più specialisti. Permette di identificare e correggere errori di prescrizione ed errori di somministrazione.
 - *Barriere/minacce*: il tempo necessario alla raccolta informazioni è limitato, forzando la scelta verso l’omissione di questa attività, soprattutto in carenza di strumenti di supporto decisionali che permettano poi una riconciliazione farmacologica efficace; la limitata comunicazione con altri medici specialisti che hanno in carico il paziente limita il confronto multi-disciplinare necessario ad una completa valutazione rischio-beneficio rispetto ad una modifica della terapia in atto. La raccomandazione ministeriale n. 17 del 2014, sebbene rivolta sostanzialmente a tutti i setting assistenziali nei quali viene prescritta terapia farmacologica, è largamente disattesa, anche per la mancanza di una modalità di controllo della sua applicazione.
 - *Azioni correttive*: standardizzare la modulistica utilizzata, renderla digitalizzabile e inter-operabile, in modo da permetterne i) la consultazione dai diversi punti di accesso del paziente alle cure e ii) l’aggiornamento continuo durante il percorso assistenziale, spesso frammentato; tale flusso minimizza il tempo necessario alla ricognizione farmacologica e consente il monitoraggio dell’utilizzo di una pratica raccomandata. Identificare “hotspot” in cui l’ambiente organizzativo e/o le dotazioni tecnologiche (ospedali, consultori, case della salute) facilitano l’attività di ricognizione e riconciliazione, anche individuando veri e propri centri di riferimento che forniscano una consulenza farmacologica multi-disciplinare e assistita da bioinformatica/intelligenza artificiale.
- **Diffondere l’utilizzo di strumenti semplici per il miglioramento dell’efficacia e della sicurezza delle terapie farmacologiche**
 - *Opportunità*: la letteratura scientifica offre una molteplicità di dati che suggeriscono come l’impiego di strumenti semplici come scale di valutazione, algoritmi predittivi, questionari, possano essere efficaci nell’individuare problematiche legate alla terapia farmacologica, dal rischio clinico e farmacologico (ad es. i criteri STOPP/START in area geriatrica) alla non aderenza/persistenza terapeutica. Un utilizzo sistematico di questi strumenti a basso costo ha la potenzialità di evitare errori terapeutici e uso scorretto di farmaci, migliorando le pratiche prescrittive quotidiane in una frazione consistente di pazienti.
 - *Barriere/minacce*: la conoscenza di questi strumenti è frammentata e spesso lasciata alla iniziativa personale. Molte risorse online sono disponibili solo in lingua inglese.
 - *Azioni correttive*: in sinergia con le società scientifiche di riferimento, selezionare gli strumenti validati e maggiormente utili, fornendo indicazioni per l’utilizzo e raccomandazioni rispetto alle azioni cliniche da mettere in atto in relazione ai risultati ottenuti. Individuare siti web di riferimento istituzionale

tramite cui accedere alla lista completa degli strumenti disponibili, divisi per aree, e reperire materiale informativo adeguato (vademecum, manuali, linee-guida); sviluppare versioni in italiano di software online. Sfruttare i nuovi ruoli della farmacia dei servizi per monitorare in maniera capillare l'aderenza alle terapie prescritte.

- **Fornire strumenti moderni per l'analisi preventiva delle interazioni farmaco-farmaco e promuovere un nuovo ruolo dei farmacologi clinici nell'assistenza sanitaria**
 - *Opportunità:* sono disponibili strumenti bioinformatici di supporto alla scelta clinica (CDSS), accessibili da qualunque dispositivo elettronico, che permettono di intercettare in maniera capillare, sul territorio, pazienti con un rischio elevato di inefficacia/tossicità legata a potenziali interazioni farmaco-farmaco, avviandoli ad un percorso di riconciliazione terapeutica eventualmente supportata da test farmacogenomici e dosaggio terapeutico del farmaco. Gestire nella maniera più efficace i pazienti a rischio farmacologico, individuati da uno "screening" bioinformatico, attraverso una consulenza farmacologica esperta, effettuata anche tramite teleconsulto.
 - *Barriere/minacce:* una formazione insufficiente sulla natura e sui reali effetti clinici delle interazioni farmaco-farmaco rilevate da CDSS possono portare a sotto-stimare o sovra-stimare l'entità del rischio legato alla terapia, inducendo decisioni inappropriate e creando un danno al paziente (es. interruzione inappropriata di terapie di fondo sulle quali il paziente è stabilizzato per evitare un'interazione clinicamente poco o non significativa). Difficoltà nelle modalità di identificazione e valutazione della severità delle interazioni tra software differenti possono provocare decisioni differenti rispetto al medesimo paziente. La modalità di analisi di interazioni tra farmaci appaiati e non multi-farmaco, comune a molti CDSS, limita la consistenza della previsione.
 - *Azioni correttive:* investire in programmi formativi specifici (corsi ECM, master universitari, workshop operativi) rivolti a MMG, farmacologi medici, farmacisti clinici e specialisti, mirati all'approfondimento delle basi biologiche e degli effetti clinici delle interazioni farmacologiche e all'addestramento all'uso corretto degli strumenti di supporto esistenti per la gestione della politerapia. Governare il processo di impiego delle risorse informatiche attraverso il coinvolgimento di professionisti esperti dell'argomento, perché la valutazione di una DDI deve essere "multiparametrica" e non semplicemente basata sull'interazione farmaco-metabolica, largamente e talvolta esclusivamente impiegata dai software di supporto. Ciò è possibile facilitando il ricorso allo strumento della consulenza farmacologica (eventualmente codificandola come LEA), individuando strutture/centri di riferimento in cui professionisti specificamente formati sul tema delle interazioni farmacologiche possano fornire una valutazione competente su casi complessi, e sfruttando i sistemi di comunicazione da remoto. Inoltre, è necessario incentivare i processi di validazione clinica e regolamentare l'acquisizione di certificazione dispositivo medico per i software/algoritmi esistenti; promuovere un nuovo ruolo della farmacologia clinica (anche attraverso programmi formativi mirati) nella gestione proattiva e reattiva di pazienti e terapie complessi; incentivare programmi di collaborazione pubblico-privato mirati a sviluppare, validare clinicamente e certificare software e sistemi di intelligenza artificiale che migliorino le prestazioni attuali e forniscano delle indicazioni per modificare le politerapie in modo da minimizzare il numero di farmaci (deprescrizione) somministrati e i potenziali problemi terapeutici.
- **Migliorare le modalità di erogazione ed utilizzo di dati farmacogenetici/farmacogenomici.**
 - *Opportunità:* ottenere la mappa farmacogenomica del paziente consentirebbe di aumentare il livello di precisione e appropriatezza dei farmaci prescritti in ogni fase della sua storia clinica, accompagnandolo virtualmente per tutta la vita (passaporto farmacogenomico). Il progresso tecnologico permette oggi di analizzare centinaia di varianti del DNA allo stesso costo o ad un costo poco maggiore di quanto necessario ad eseguire l'analisi di poche varianti. Citiamo il caso concreto

dei pazienti oncologici, che in buona parte ricevono prescrizione di test per pochi marcatori farmacogenetici germinali (stabiliti dai nuovi LEA), mirati a selezionare il solo trattamento chemioterapico. Sostanzialmente a parità di costi, su questi pazienti l'acquisizione di un pannello più ampio di marcatori farmacogenomici consentirebbe di ottimizzare anche le terapie concomitanti assunte dal paziente, che possono interferire con efficacia e sicurezza del trattamento anti-tumorale. L'analisi di pannelli farmacogenomici ampi, effettuati su pazienti poli-trattati ad alto rischio, con documentata resistenza o intolleranza ai trattamenti, permetterebbe di migliorare la sicurezza e l'efficacia delle cure.

- O *Barriere/minacce*: gli attuali LEA non contemplano la possibilità di rimborsare un pannello farmacogenomico ampio, né alcuni marcatori correntemente utilizzati in pratica clinica e generalmente riconosciuti utili, favorendo il ricorso a strutture private. La prescrizione incontrollata di test farmacogenomici può vanificare il risparmio di risorse ottenuto migliorando le terapie in accordo al profilo farmacogenomico del paziente. Una insufficiente dimestichezza con la tipologia del test, con la variabile modalità di refertazione dei dati, con i correlati fenotipici di un marcatore farmacogenomico, può indurre ad errori prescrittivi anche gravi, come la mancata somministrazione di un farmaco necessario. La composizione variabile di pannelli di marcatori farmacogenomici può dar luogo a differente stima di rischio relativamente all'assunzione di determinati farmaci. Per tradurre dati genomici complessi in indicazione clinica è spesso necessario l'utilizzo di supporti bioinformatici, che richiedono un investimento economico; inoltre, il formato dei dati genomici prodotti da diverse tecnologie è variabile e spesso non interscambiabile. L'accessibilità ai test farmacogenomici può variare in relazione alla collocazione geografica determinando ineguaglianza nella qualità delle cure ricevute. Una errata interpretazione del dato ottenuto può generare nel paziente timore e ansia, influenzando negativamente l'attitudine alle cure. La natura del dato farmacogenomico è gravata da aspetti medico-legali non del tutto risolti.
- O *Azioni correttive*: aggiornare i LEA inserendo nuovi codici, individuando indicazioni alla prescrizione che non escludano categorie di pazienti in cui i test possono avere maggiore beneficio. Individuare criteri di selezione di pazienti per cui è opportuno (e rimborsabile) prescrivere un pannello farmacogenomico complesso (multigenico), definendo anche un contenuto minimo per tali pannelli; emanare raccomandazioni volte a uniformare la modalità di refertazione dei marcatori farmacogenomici. Pubblicizzare le linee guida esistenti sulla gestione dei pazienti che presenta marcatori farmacogenomici, ad esempio tramite uno o più siti istituzionali costantemente aggiornati. Pianificare la formazione e l'informazione per medici e pazienti affinché i dati siano correttamente utilizzati e interpretati. Considerare la possibilità di individuare centri di riferimento per l'esecuzione di test farmacogenomici: la natura del campione biologico utilizzato per i test consente la conservazione a temperatura ambiente e l'invio anche differito. L'individuazione di semplici punti di prelievo su tutto il territorio nazionale garantirebbe l'uguaglianza nella accessibilità al servizio con costi contenuti. Inoltre, attualmente il costo dell'analisi farmacogenomica risulta inversamente proporzionale al volume di campioni analizzati, per cui questo tipo di organizzazione può ammortizzare meglio i costi. Incentivare, anche con programmi di collaborazione pubblico-privato, i) lo sviluppo di un sistema di portabilità dei dati genomici che possa rendere leggibili formati prodotti da diverse piattaforme tecnologiche, realizzando un vero e proprio "passaporto farmacogenomico", ii) lo sviluppo di un software o un sistema di IA interpretativo che possa essere fornito su ampia scala a costi sostenibili. Organizzare un sistema di centri di riferimento dotati di appropriata tecnologia e competenza, che possano fornire una consulenza farmacogenomica a distanza (teleconsulto). Dal punto di vista medico-legale, chiarire le differenze tra marcatori di patologia genetica e marcatori farmacogenomici, adeguando la normativa alle diverse implicazioni insite nelle due fattispecie.

- **Censire la rete nazionale di servizi TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*) e promuovere l’emanazione di linee-guida condivise**
 - *Opportunità*: il TDM consente di rilevare gli scostamenti della concentrazione ematica del farmaco rispetto alla concentrazione attesa dopo somministrazione di una determinata dose, identificando i casi in cui la posologia indicata non è appropriata al singolo paziente (a causa di alterazioni farmacocinetiche non altrimenti prevedibili). La diffusione del TDM, metodo rapido e a basso costo, consentirebbe quindi di minimizzare o controllare l’incidenza di tossicità importante o inefficacia, tramite adeguamento della terapia.
 - *Barriera/minacce*: a fronte di un ampio numero di farmaci, appartenenti a varie classi terapeutiche, per cui sono disponibili test TDM (inclusi nei LEA), l’offerta del servizio appare frammentata sul territorio nazionale, in termini qualitativi e quantitativi. La mancanza, per molti farmaci, di linee guida consolidate per la richiesta di TDM, può indurre ad una richiesta di dosaggio anche per pazienti in cui non è realmente necessaria.
 - *Azioni correttive*: avviare una ricognizione dei servizi TDM sul territorio nazionale, per fornire a medici e pazienti una mappa puntuale delle strutture attive. La ricognizione permetterebbe di tracciare anche le tecnologie utilizzate e il volume di campioni analizzati, al fine di pianificare un eventuale efficientamento dei servizi. Promuovere l’istituzione di gruppi di esperti volti alla revisione e all’ulteriore sviluppo di linee-guida, soprattutto per aree cliniche in cui è più recente l’utilizzo del TDM. Promuovere la formazione e l’informazione dei medici sulle linee-guida già esistenti.
- **Pianificare l’implementazione di un sistema nazionale di Intelligenza Artificiale a fini sanitari**
 - *Opportunità*: governare l’avvento dei sistemi di Intelligenza Artificiale predisponendo a livello nazionale l’infrastruttura tecnologica, normativa e formativa. Guidare l’implementazione della IA in ambito sanitario individuando linee di indirizzo in armonia con la legislazione italiana (ed europea), con l’organizzazione territoriale, il sistema di finanziamento e le modalità di distribuzione delle risorse del sistema sanitario italiano. I benefici attesi non contemplano solo la nostra capacità di prevenire, diagnosticare e curare le malattie, ma anche una aumentata capacità gestionale delle risorse sanitarie.
 - *Barriera/minacce*: carente visione strategica e scarsa coordinazione tra sviluppo di capacità computazionale, governance etica e programmazione formativa.
 - *Azioni correttive*: coordinare da subito le diverse esperienze e iniziative presenti sul territorio, creando una piattaforma nazionale di medicina predittiva, costruita su un’alleanza ampia e interdisciplinare che coinvolga IRCCS, ospedali universitari, centri di ricerca come il CNR e l’ENEA, università e politecnici, imprese high-tech attive nei settori della bioinformatica e dell’IA, enti regolatori come il Ministero della Salute, l’AIFA e l’AGENAS, oltre alle rappresentanze dei pazienti e della cittadinanza attiva. La piattaforma dovrebbe articolarsi in hub regionali interoperabili, che collaborino sotto il coordinamento di un centro nazionale. Il compito principale di questa rete sarebbe quello di raccogliere e armonizzare dati clinici, molecolari, genomici, radiologici e comportamentali provenienti da diverse fonti, rendendoli accessibili in forma de-identificata e strutturata per l’addestramento dei modelli predittivi, in piena conformità con la normativa europea sulla protezione dei dati (GDPR) e nel rispetto dei principi FAIR, che richiedono che i dati siano rintracciabili, accessibili, interoperabili e riutilizzabili.
- **Adeguate gli indicatori di appropriatezza prescrittiva e i sistemi di raccolta e integrazione dei dati**
 - *Opportunità*: stabilire un sistema articolato di misurazione di indicatori che consenta di rilevare e correggere sistematicamente criticità relative alla prescrizione e all’uso di farmaci, in termini sia di esiti clinici sia di utilizzo di risorse. Creare una repository nazionale in cui confluiscono flussi informativi da fonti sanitarie differenti, che integri ad esempio dati di laboratorio, dati clinici, dati sulla

prescrizione e dispensazione di farmaci, costituirebbe una enorme occasione di estrazione di nuova conoscenza scientifica e di incremento della capacità gestionale del sistema sanitario, grazie all'analisi dei dati assistita da bioinformatica ed IA.

- *Barriere/minacce*: limiti alla interoperabilità di sistemi informativi sanitari; investimento economico necessario ad adeguare la struttura informatica; atteggiamento “difensivo” nei confronti della misura di indicatori.
- *Azioni correttive*: pianificare una integrazione progressiva di flussi informativi che consenta di diluire nel tempo le risorse impiegate. Impostare un programma di utilizzo degli indicatori non come strumento di misurazione e valutazione dell'operato del medico/struttura sanitaria, ma come strumento di identificazione e correzione delle cause e condizioni che impediscono il raggiungimento degli obiettivi fissati dagli indicatori.

- **Incentivare la Medicina Partecipativa**

- *Opportunità*: ristabilire l'alleanza medico-paziente. Coinvolgere il paziente nel processo di cura tramite il trasferimento di conoscenza può aumentare l'aderenza, mitigare i timori, consentire di riconoscere e gestire eventuali effetti tossici, evitare errori nell'assunzione dei farmaci. Prestare ascolto alla narrazione del paziente consente di migliorare le scelte terapeutiche, individuare criticità e trovare soluzioni condivise e accettabili per il paziente.
- *Barriere/minacce*: scarsità di tempo a disposizione per la comunicazione medico-paziente. La quantità e accessibilità universale ad informazioni di natura parziale o non verificate da parte dei cittadini genera false aspettative o timori ingiustificati, contribuendo ad un clima di avversione ingiustificato verso gli operatori sanitari e ad un approccio di medicina difensiva da parte del medico.
- *Azioni correttive*: pianificare, in collaborazione con le associazioni mediche e di pazienti, azioni informative a diffusione capillare (opuscoli, social-media, siti web di riferimento autorevoli) ma anche occasioni di confronto diretto e di formazione in presenza, volte a educare sull'uso corretto di farmaci, sui reali rischi legati all'assunzione dei farmaci rispetto ai rischi legati alla non aderenza, sui limiti e le potenzialità dei trattamenti farmacologici, per aumentare la consapevolezza dei pazienti del rapporto rischio/beneficio e consentire una scelta informata. Favorire la presenza delle associazioni dei pazienti nei punti di accesso alle cure, facilitandole nei servizi di supporto che esse possono offrire sia ai cittadini sia agli operatori sanitari. Aumentare negli operatori sanitari, tramite programmi formativi specifici, la cultura della comunicazione, intesa come metodologia comunicativa che si avvale di specifiche tecniche. Innescare un cambiamento culturale che porti a valorizzare il tempo dedicato al paziente come fattore in grado di migliorare gli esiti clinici.

- **Costruire una rete formativa e informativa condivisa**

- *Opportunità*: creare una rete di stakeholders in grado di ingaggiare la più ampia platea di operatori della salute e pazienti-cittadini. Trasferire agli operatori sanitari le competenze necessarie a utilizzare vecchi e nuovi strumenti volti alla personalizzazione terapeutica in maniera efficiente ed efficace. Diffondere tra i cittadini informazione autorevole, aggiornata ed equilibrata circa le reali possibilità della Medicina di Precisione. Creare dei veri e propri corsi formativi (corsi di laurea, dottorati di ricerca, master ecc.) pensati per creare figure professionali qualificate per gestire attività innovative che caratterizzano la nuova frontiera della sanità.
- *Barriere/minacce*: difficoltà di coordinamento tra soggetti differenti, pubblici o privati.
- *Azioni correttive*: creazione o individuazione di un “nucleo di condensazione” composto da pochi soggetti, che innesci un sistema di adesione a cascata. Costruire e mettere in atto inizialmente pochi progetti pilota, individuati tramite valutazione (ricognizione) del bisogno formativo/informativo, delle

potenziali ricadute e della fattibilità. Perseguire le sinergie tramite “calls” aperte finalizzate al reperimento di soggetti candidati allo svolgimento di compiti specifici. Utilizzare la disseminazione dei risultati ottenuti come strumento di attrazione per ulteriori collaborazioni.

- **Costruire un portale di riferimento per la Prescrittomica**

- *Opportunità:* facilitare accesso e fruibilità degli strumenti di miglioramento della pratica prescrittiva, fornendo: i) funzionalità di ricerca delle strutture eroganti servizi quali therapeutic drug monitoring, test farmacogenomici, consulenze farmacologiche e/o farmacogenomiche e collegamento alle pagine web che indicano le modalità di accesso alle prestazioni; ii) link ad algoritmi online ad accesso gratuito/su licenza per il calcolo di indici di rischio clinico e interazioni farmacologiche, iii) consultazione su unico sito di tutte le linee guida e raccomandazioni rilevanti nell’ambito della prescrittomica, ivi comprese linee guida relative alla Medicina di Genere; iv) consultazione dell’offerta formativa disponibile (ECM, corsi universitari, workshops, congressi ecc.); una pagina dedicata ai cittadini che raccolga materiale informativo ed educativo, che dia spazio alle iniziative promosse da e con le associazioni di Pazienti.
- *Barriere/minacce:* non sono rilevabili particolari problematiche, eccetto il rischio di incompletezza della informazione dovuto alla molteplicità di singole iniziative nell’ambito della medicina di precisione, alla proliferazione di algoritmi e sistemi predittivi, alla difficoltà di censire i servizi diagnostici pubblici e privati su tutto il territorio nazionale.
- *Azioni correttive:* lanciare una campagna informativa e divulgativa che inviti strutture operanti nel campo della sanità, società scientifiche, associazioni mediche e di pazienti, accademie, istituti scientifici, ad aderire alla piattaforma della prescrittomica, istituendo una modalità di comunicazione che consenta l’aggiornamento continuo dei contenuti della piattaforma.

1. Introduzione

Il “Rapporto osservasalute 2023” [2] prodotto dall’Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, indica che il 24,0% della popolazione residente in Italia ha compiuto i 65 anni di età, ed in particolare l’11.7% ha una età compresa tra 65 e 74 anni, l’8.5% ha una età compresa tra 75 e 84 anni ed il 3.8% (2,2 milioni di cittadini) ha una età uguale o superiore ad 85 anni. L’aumento dell’aspettativa di vita e il progressivo invecchiamento della popolazione si accompagnano a un aumento del peso delle malattie croniche, della multi-morbilità, della fragilità intrinseca del paziente.

Dati ISTAT riportano che in Italia il 40% della popolazione (circa 24 milioni di persone) è affetto da almeno una malattia cronica, mentre circa il 20% è affetto da due o più malattie croniche. Analizzando i dati relativi ai pazienti in carico ai Medici di Medicina Generale (MMG) aderenti al network Health Search (HS), il “Rapporto osservasalute 2023” indica tra le patologie croniche prevalenti l’ipertensione arteriosa (28,8%), i disturbi tiroidei (esclusi i tumori) (17,1%), l’osteoartrosi (15,0%), l’asma bronchiale (9,0%), il diabete mellito tipo 2 (7,9%), l’ictus ischemico (4,5%), le malattie ischemiche del cuore (4,1%), l’obesità (3,0%), la BPCO (2,7%).

I pazienti con multi-morbilità costituiscono il 49.2% e, tra i pazienti con età pari o superiore a 65 anni, il 68,0% ha ricevuto prescrizioni di almeno cinque diverse sostanze (definizione di polifarmacoterapia cronica) ed il 28,5% di almeno dieci. Inoltre, l’esposizione ai farmaci risulta differenziata per genere, con una prevalenza del 63,0% nei maschi e del 72,0% nelle femmine.

Contestualmente, il *Rapporto nazionale sull’uso dei farmaci in Italia*, pubblicato dall’Osservatorio Nazionale sull’Impiego dei Medicinali (OsMed) [3] indica per il 2023 una spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) pari a 24.9 miliardi di euro, con un incremento del 5.7% rispetto al 2022. Questa cifra costituisce il 69.7% della spesa farmaceutica totale registrata (36,2 miliardi di euro).

I dati statistici sopra riportati restituiscono immediatamente la dimensione del problema “appropriatezza prescrittiva”, che nell’era della Medicina di Precisione assume nuove connotazioni. Il farmaco è uno strumento da utilizzare prudentemente ed in maniera informata, tanto da parte del medico prescrittore tanto da parte del paziente. Difatti, i problemi sanitari legati all’uso dei farmaci, quali reazioni indesiderate, interazioni farmacologiche, dosaggio inappropriato, uso fuori dalle indicazioni e scarsa compliance, innescano una serie di meccanismi ed eventi a cascata che determinano un elevato consumo di risorse (già limitate) e si trasformano in problema sociale. Tossicità, inefficacia e scarsa aderenza, infatti, determinano progressione/minore reversibilità di malattia, uso ulteriore di farmaci e trattamenti, incremento degli accessi alle cure primarie e delle ospedalizzazioni, diminuita funzionalità sociale del paziente e dei caregivers, con tutti i costi diretti e indiretti derivati.

Non è certo nuovo, in medicina, il concetto di una risposta ai trattamenti estremamente variabile da paziente a paziente, come risultato dell’interazione di molteplici fattori: strettamente clinici (diagnosi, co-morbilità, ecc.), farmacologici (interazioni), demografici (età, genere), genomici, comportamentali (stile di vita), ambientali (esposizione a fattori di rischio). Cercando di prevedere e governare questa variabilità, le scienze mediche e diagnostiche hanno sempre ricercato nuovi elementi di stratificazione che fornissero una base per differenziare le scelte terapeutiche. L’innovazione portata dalla Medicina di Precisione consiste dunque in una capacità enormemente amplificata di individuare e valutare in maniera integrata vecchi e nuovi fattori predittivi di risposta, aumentando appunto la “precisione” con cui le terapie vengono selezionate per ogni paziente, e dunque l’appropriatezza prescrittiva, che garantisce maggiore probabilità di efficacia e minore rischio tossico. È imprescindibile ormai, anche dal punto di vista etico, accelerare il trasferimento alla società di acquisizioni tecnico-scientifiche come i test farmacogenomici germinali complessi, i CDSS (clinical decision support tool) per la previsione e prevenzione delle interazioni farmacologiche, ma anche di acquisizioni culturali come la necessità di coinvolgere i pazienti nei processi decisionali che riguardano la propria salute. L’epoca di rapida evoluzione tecnologica che stiamo vivendo costituisce il substrato migliore per mettere a frutto l’attuale conoscenza, fornendo sistemi di comunicazione, conservazione, trasferimento ed elaborazione di dati non immaginabili poco tempo fa, e che hanno la massima espressione nei sistemi di Intelligenza Artificiale (IA).

Non bisogna però considerare la “prescrizione di precisione” un sistema sofisticato e quindi di uso limitato, ma come un insieme di pratiche con crescenti livelli di complessità, da applicare in maniera differenziata e correttamente dimensionata rispetto al quesito clinico, ma anche al contesto in cui si opera. Pianificare l’applicazione sistematica e

coerente di queste pratiche richiede azioni volte a diffonderne la conoscenza critica, a facilitarne l'uso, a individuare i criteri di applicabilità e a valutarne l'efficacia e l'efficienza.

2. Appropriatezza prescrittiva

Tradizionalmente una prescrizione farmacologica è considerata appropriata se “effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e all'interno delle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento)” (AIFA). Muovendo da questa definizione si sono realizzate importanti iniziative per guidare e monitorare la correttezza delle prescrizioni, in particolare le note AIFA, i piani terapeutici e i registri di monitoraggio, che hanno dimostrato la loro efficacia nel favorire l'uso corretto dei farmaci.

Le note AIFA, introdotte nel 1993, costituiscono delle chiare limitazioni all'uso di un gruppo di farmaci, rimborsabili dal sistema sanitario, che sono stati identificati come vulnus sia sotto il profilo clinico che economico in quanto facilmente passibile di uso improprio (presenza di molte indicazioni cliniche ma con differenti gradi di significatività ed efficacia). Analogamente, i piani terapeutici (PT) AIFA limitano le prescrizioni rimborsabili a farmaci ritenuti essenziali per una determinata patologia orientando le scelte del medico verso i medicinali più efficaci, secondo le evidenze disponibili. I registri di monitoraggio, istituiti da AIFA nel 2007, consentono di monitorare l'uso di medicinali innovativi e ad alto costo (come i farmaci biologici), verificando quindi la congruità della prescrizione alla indicazione terapeutica.

Questi esempi validano una metodologia efficace comune anche ad altre esperienze, come i programmi di stewardship antibiotica e il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 [4], caratterizzata da:

- identificazione di una area critica per l'uso inappropriato di farmaci;
- esplicitazione della modalità con cui il medico verifica i criteri di appropriatezza della prescrizione;
- tracciamento delle prescrizioni e del consumo;
- verifica di efficacia tramite misura di indicatori e analisi dei dati.

Nell'era della Medicina di Precisione, questo approccio deve essere esteso ampliando il concetto di appropriatezza prescrittiva, in modo che esso includa la molteplicità di fattori biologici, clinici, comportamentali e sociali che ad oggi sono stati riconosciuti come ulteriori indicazioni e controindicazioni alla somministrazione di un farmaco in un dato paziente. Il tema dell'appropriatezza prescrittiva, dunque, va declinato in molteplici forme, individuando aree di miglioramento specifico alla luce delle opportunità fornite dall'avanzamento tecnologico, scientifico e socio-culturale. Usando una scala di valutazione che metta in relazione i) ampiezza della popolazione interessata, ii) potenzialità della ricaduta sulla salute e sul contenimento delle spese sanitarie e iii) attuabilità di interventi migliorativi, le aree di intervento prioritarie sono certamente la polifarmacoterapia e il trattamento farmacologico del paziente anziano (spesso in polifarmacoterapia) (vedi par. 2).

Si possono poi identificare aree di intervento trasversali che contribuiscono a migliorare la personalizzazione delle prescrizioni e che rispondono anche a quesiti etici della medicina moderna:

- **Medicina di Genere (MdG):** la presa di coscienza (relativamente recente) di un consistente gender-gap tanto nella ricerca quanto nella pratica clinica ha stimolato lo sviluppo della MdG. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la medicina genere-specifica come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socioeconomiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. La MdG ha tra l'altro evidenziato come il sesso femminile sia sotto-rappresentato nei trial clinici, causando un bias metodologico che ha impedito di osservare differenze nella efficacia e nella sicurezza dei farmaci [4 a]. Le differenze di genere si traducono anche in una diversa suscettibilità all'insorgenza di patologie, come in una differente modalità di progressione di malattia e di risposta alle terapie, ed a volte in una differente sensibilità e specificità di criteri diagnostici correntemente applicati. E non è trascurabile la diversità negli stili di vita e nell'attitudine all'uso e consumo di farmaci [4 b, 4 c]. È condivisa l'opinione che, rispetto all'evidenza della varianza biologica, comportamentale e sociale tra generi, le linee-

guida per compiere scelte genere-specifiche sono attualmente carenti [4d], nonostante con il decreto attuativo relativo alla Legge 3/2018 del Ministro della Salute si sia approvato già nel 2019 un “Piano per l’applicazione e la diffusione della Medicina di Genere sul territorio nazionale” [4e].

- **Medicina Partecipata** (vedi par. 5.1): anche nota come medicina partecipativa, rappresenta un approccio che concepisce la centralità del paziente non solo in quanto entità biologica unica, le cui caratteristiche possono orientare le scelte terapeutiche, ma in quanto attore attivo e consapevole del processo di cura, determinante per il successo terapeutico. Con una translazione di tale concetto a livello sociale, le associazioni di pazienti diventano stakeholder della salute che partecipano ai processi decisionali nell’ambito del sistema salute. La relazione tra Medicina Partecipata ed appropriatezza della prescrizione può non essere lampante proprio a causa di un limite culturale che spesso vede il paziente come un ricevente passivo (“oggetto”) di cure mediche, ma emerge evidente quando si armonizza la prescrizione medica con i bisogni, le preferenze e le convinzioni del “soggetto” curato (vedi par 5.1).

2.1 Appropriatezza prescrittiva in poli-farmacoterapia: interazioni farmaco-farmaco

La polifarmacoterapia, generalmente definita come assunzione di cinque o più farmaci contemporaneamente, è una condizione frequente non solo nella popolazione anziana con poli-morbidità (par. 2.2), ma anche in particolari categorie di pazienti, fragili, quali i pazienti oncologici e i pazienti con disturbi neuro-psichiatrici. Questa condizione è stata identificata di per sé come un fattore di maggior rischio per prescrizioni inappropriate, interazioni farmaco-farmaco (*drug-drug interactions* – DDIs) e di conseguenza reazioni avverse [5, 6]. Le interazioni possono verificarsi durante la somministrazione, contemporanea o in tempi ravvicinati, di due o più farmaci, e possono avere come conseguenza una risposta diversa da quella attesa. È noto che la prevalenza delle DDIs aumenta con il numero di farmaci assunti dal paziente, ma anche in situazioni in cui si verifica uno scarso controllo, come nel caso di prescrizione di farmaci da più medici o specialisti, delle transizioni di cura, o nel caso di una limitata capacità/possibilità di riconoscere un’interazione da parte del prescrittore. I pazienti in poli-terapia presentano un rischio maggiore di problemi di tossicità e/o inefficacia causate da DDIs non solo perché si riscontra un numero maggiore di interazioni, ma perché generalmente il paziente politrattato è anche più fragile, spesso anziano e con co-morbidità, e presenta caratteristiche cliniche che possono amplificare l’effetto clinico delle DDIs, rendendo le conseguenze più dannose e di più complessa risoluzione.

La gran parte delle DDIs avviene a livello farmacocinetico e farmacodinamico. La farmacocinetica è determinata dalla velocità dei meccanismi che ne mediano l’Assorbimento, la Distribuzione, il Metabolismo e l’Eliminazione (sistema ADME), e quindi incide sulla quantità di farmaco disponibile nel sito bersaglio ma anche sulla quantità di farmaco circolante, che può essere veicolato e produrre attività biologica in siti non bersaglio. La farmacodinamica è determinata invece dalle modalità con cui il farmaco agisce, ad esempio legando un recettore, e incide quindi sulla sua potenza ed efficacia. La maggior parte dei meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici implica quindi l’interazione del farmaco con una proteina, che può agire da trasportatore tra compartimenti differenti, da enzima metabolizzatore o da bersaglio/recettore del farmaco.

Le proteine enzimatiche che metabolizzano i farmaci sono una componente prevalente nell’instaurarsi di DDIs. La biotrasformazione di xenobiotici ha valenza detossificante, e nel caso dei farmaci il principio attivo viene convertito in un metabolita più facilmente eliminabile dall’organismo, spesso inattivo ma che a volte può avere azione farmacologica esso stesso oppure esercitare un’azione tossica. I farmaci subiscono due tipologie principali di metabolismo: la fase I, che include reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi e la fase II, che comprende reazioni di coniugazioni con molecole endogene quali acido glucuronico, solfato, gruppo metile, gruppo acetile. Tra gli enzimi di Fase I ha un ruolo predominante il sistema enzimatico del Citocromo P450 (CYP450). Esso consiste in una superfamiglia di enzimi composta da 18 famiglie e 43 sottofamiglie per un totale di 57 enzimi, alcuni dei quali (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, 5, 6) interagiscono con la maggior parte dei farmaci [7]. Le singole isoforme enzimatiche CYP450 mostrano una vasta specificità di legame che le rende in grado di catalizzare diverse reazioni su molti farmaci diversi, e sono inoltre suscettibili di regolazione positiva (induzione) o negativa (inibizione) da parte di una pletora di molecole, inclusi molti farmaci. Si configura quindi una situazione in cui più farmaci somministrati contemporaneamente, agendo sullo stesso enzima, ne alterano la velocità di catalisi e/o l’affinità di legame con il farmaco substrato, determinando in definitiva una alterazione della farmacocinetica, ovvero della velocità con cui un determinato farmaco viene trasformato in metabolita. Per fornire un esempio della complessa situazione: l’amiodarone

è substrato del CYP3A4 e al contempo inibitore di CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 stesso, per cui si determina una interazione con i farmaci co-somministrati e substrato dei citocromi inibiti, i quali potranno subire una alterazione della concentrazione attesa; per evitare l'interazione, i singoli farmaci potrebbero essere sostituiti con equivalenti farmacologici che non siano substrati dei citocromi inibiti, oppure si potrebbe sostituire l'amiodarone stesso. Analogamente si potrebbe agire nel caso di combinazioni di farmaci substrati e induttori di CYP450. La Tabella 1 riporta un elenco di risorse web, con il relativo link, su cui è possibile consultare le tabelle di interazione dei citocromi P450.

Lo stesso meccanismo di interazione farmaco-proteina-farmaco si può verificare anche a livello delle proteine trasportatrici di farmaci (*drug transporter*), che presentano analoga capacità di legare molti farmaci diversi e di subire regolazione dell'attività da parte di altri [8]. I trasportatori, classificabili nelle tre superfamiglie ATP-Binding Cassette (ABC), Solute-Linked Carrier (SLC) e solute carrier organic anion (SLCO), veicolano il passaggio di farmaci dall'esterno all'interno delle cellule (influx transporters) oppure dall'interno all'esterno (efflux transporters) e sono coinvolti anche nei processi di assorbimento dei farmaci a livello gastrico e di escrezione a livello renale. Un noto esempio di effetto clinico derivato da una interazione farmacologica a livello di trasportatore è la miopatia da pravastatina e rosuvastatina in co-somministrazione con farmaci inibitori del trasportatore SLC01, come la ciclosporina.

Tabella 1. Alcune risorse web per la consultazione di informazioni relative alle sostanze interagenti con gli isoenzimi della superfamiglia dei Citocromi P450

Risorsa web	Descrizione
http://flockharttable.org/	Consente di effettuare una ricerca per farmaco e citocromo e classifica la forza della interazione (substrato, induttore o inibitore) in debole, media, forte. Lingua inglese.
https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx	Fornisce, in forma di tabella, un elenco delle interazioni farmaco-citocromo (substrato, induttore o inibitore). Cliccando sul singolo farmaco, sono disponibili ulteriori informazioni sull'interazione, inclusa la eventuale presenza di un FDA label relativo all'interazione (con link al documento). Lingua inglese.
https://www.msdmanuals.com/it/professionale/multimedia/table/sostanze-comuni-che-interagiscono-con-gli-isoenzimi-del-p-450	Elenco di sostanze comuni che interagiscono con gli isoenzimi del P-450. Lingua italiana.

Per quanto riguarda le interazioni farmacologiche di tipo farmacodinamico, esse provocano una alterazione dell'effetto biologico a livello diretto, tramite interazione di tipo agonista o antagonista sullo stesso recettore, oppure a livello indiretto, agendo su sistemi funzionali diversi.

Sulla base della conoscenza della fitta rete di interazioni farmaco-proteina, dunque, si possono quindi prevedere molte DDIs e minimizzarle selezionando la combinazione di farmaci che presenta il minor numero di interferenze con i meccanismi ADME e i meccanismi di azione degli altri farmaci.

Tuttavia, l'applicazione clinica di questi principi non è così semplice, dal momento che nelle politerapie si determinano molte singole interazioni farmaco-farmaco sulla medesima proteina, e che esse sono significative solo nel momento in cui la variazione farmacocinetica produce una variazione di concentrazione del farmaco tale da non rientrare più nel range terapeutico, oppure determina la produzione di metaboliti attivi/tossici tale da modificare la risposta clinica. Sarebbe quindi necessario disporre di sistemi adeguati di previsione del rischio clinico associato ad un determinato pattern di interazioni farmacologiche, che comprenda anche tutti quei fattori legati al paziente che possono amplificare l'effetto clinico di una DDI, come la funzionalità d'organo, la presenza di co-morbidità, il genere, la presenza di variazioni farmacogenomiche (vedi par. 3.3).

L'uniformità nella classificazione delle DDIs è un requisito fondamentale da perseguire per evitare difformità nell'interpretazione delle DDIs tali da indurre, anziché limitare, errori prescrittivi. La descrizione della gravità delle interazioni è piuttosto condivisa e comprende solitamente tre livelli:

- livello di interazione lieve: la combinazione di farmaci presenta delle interazioni che hanno scarsa probabilità di manifestarsi clinicamente o di provocare un danno serio al paziente, e può essere somministrata al paziente;
- livello di interazione moderato: la combinazione di farmaci può risultare in un peggioramento delle condizioni cliniche ed è opportuno modificare la terapia o quanto meno monitorare in maniera adeguata il paziente;
- livello di interazione maggiore (o severo): la combinazione di farmaci è da evitare perché associata a elevato rischio di danno grave per il paziente.

Si stanno sviluppando e sono disponibili alcuni sistemi bioinformatici volti alla valutazione delle DDIs, ma essi presentano ancora alcuni limiti, tra cui la difformità dei criteri con cui le interazioni vengono assegnate ad una classe di rischio [9], e devono pertanto essere utilizzati con attenzione e consapevolezza (vedi par 3.2).

È estremamente importante che i prescrittori familiarizzino con la tematica delle DDIs e delle possibili conseguenze cliniche, e che acquisiscano le competenze necessarie ad individuare i pazienti maggiormente a rischio. Altrettanto importante è creare un sistema di erogazione di servizi di consulenza farmacologica che supporti poi il medico nella gestione di terapie complesse in pazienti fragile e ad alto rischio:

- pazienti con fattori di rischio multipli: soggetti con patologie croniche come diabete, scompenso cardiaco, insufficienza epatica o renale, multi-morbidità e politerapia. Il paziente anziano comunemente presenta tutte queste caratteristiche, e inoltre la sua intrinseca fragilità può esacerbare gli effetti di eventuali DDIs e reazioni avverse.
- Pazienti sottoposti a trattamenti farmacologici ad alto profilo di rischio tossico, ma al tempo stesso salvavita e difficilmente sostituibili, come i pazienti oncologici.
- Pazienti trattati con poli-terapie che includono farmaci con indice terapeutico ristretto ed i cui effetti collaterali possono invalidare sia il funzionamento sociale del paziente, sia l'aderenza alla terapia, come i pazienti psichiatrici e neuro-psichiatrici.

Le peculiari problematiche dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente geriatrico sono trattate nel successivo par. 2.2.

Nei pazienti oncologici, anche giovani, la necessità di gestire gli effetti collaterali dei farmaci anti-tumorali, quali nausea, vomito, neutropenia, dolore, causa frequentemente la somministrazione di più di cinque farmaci contemporaneamente. Nonostante la grande attenzione posta dall'oncologia di precisione nel selezionare il farmaco più appropriato alle caratteristiche molecolari del tumore, e a individuare preventivamente soggetti esposti a grave rischio tossico a causa della presenza di varianti farmacogenomiche (par. 3.3), si pone molta meno attenzione alla selezione dei farmaci di supporto, o all'adeguamento dei farmaci per il trattamento di co-morbidità, in modo da minimizzare le interazioni farmacologiche che potrebbero da una parte ledere il livello di efficacia e tollerabilità del trattamento chemioterapico principale, dall'altra interferire con gli altri trattamenti [10]. Un esempio concreto è fornito dai dati di una recente meta-analisi su un campione di più di 6000 pazienti in trattamento con farmaci VEGF-TKI, che mostrano come l'uso concomitante di anti-acido ha peggiorato gli esiti del trattamento oncologico in termini di sopravvivenza, mortalità e progressione di malattia [11].

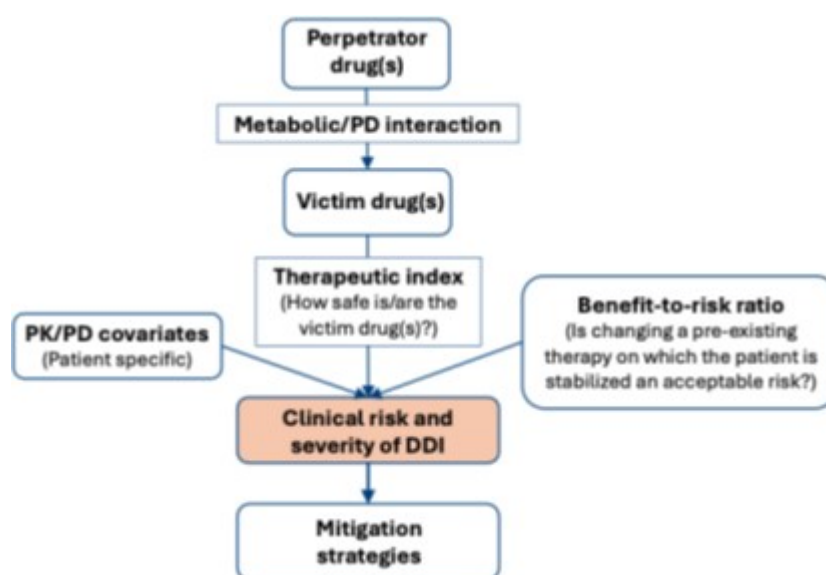
In accordo alla sempre più riconosciuta necessità di rendere compatibili terapie oncologiche e non-oncologiche, l'American Heart Association [12] raccomanda di valutare attentamente il profilo di interazioni farmacologiche nei pazienti cardio-oncologici, fornendo delle raccomandazioni, che riguardano sia il monitoraggio sia la terapia cardiovascolare preferenziale, differenziate in base al trattamento oncologico ricevuto dal paziente.

Un ulteriore ambito ad elevato impatto socio-sanitario in cui la corretta gestione della poli-terapia ha un alto potenziale di miglioramento, è quello dei trattamenti psichiatrici e neuro-psichiatrici. In tale area la prescrizione di più farmaci nella

stessa classe terapeutica o in classi terapeutiche differenti è molto frequente e presenta problematiche peculiari: include spesso farmaci con un intervallo terapeutico ristretto (che espongono a maggior rischio di inefficacia/tossicità); gli effetti tossici, anche cumulativi, possono essere particolarmente severi; può indurre lo sviluppo di co-morbidità; frequentemente si sviluppa resistenza al trattamento [13].

È necessario quindi sviluppare delle linee guida strutturate, in modo da costituire ove possibile dei veri e propri alberi decisionali che guidino il medico nel processo prescrittivo di terapie complesse e nel processo di monitoraggio e verifica dell'appropriatezza prescrittiva. Bisogna individuare chiari (e condivisi) criteri per individuare i pazienti in cui è raccomandabile procedere all'analisi delle interazioni farmaco-farmaco (vedi par. 3.2), alla richiesta di test farmacogenomici (vedi par. 3.3) o al monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM, vedi par. 3.4).

A tal proposito un recente articolo pubblicato in modo congiunto tra l'Associazione Italiana di Oncologia Medica e la Società Italiana di Farmacologia [14] ha contribuito alla definizione delle modalità di valutazione delle DDI in oncologia, secondo la figura che segue.



2.2 Polifarmacoterapia e multimorbidità: migliorare il processo prescrittivo nel paziente geriatrico

In Italia l'Indice di Vecchiaia, ovvero il rapporto percentuale tra la popolazione in età senile (maggiore o uguale ai 65 anni) e la popolazione in età giovanile (meno di 15 anni), calcolato al primo gennaio di ogni anno, è in incremento costante da più di un ventennio. L'invecchiamento generale della popolazione si accompagna inevitabilmente ad un aumento della multimorbidità, che induce sovente i clinici all'uso di numerosi principi terapeutici in uno stesso paziente. Il fenomeno è causa di problematiche di non poco rilievo e determina, segnatamente nella popolazione geriatrica, un accresciuto rischio di eventi avversi anche gravi, di peggioramento della qualità della vita e delle condizioni generali e financo un incremento dei tassi di ospedalizzazione e mortalità. Ciò è da mettere in relazione alla appropriatezza delle prescrizioni non sempre pienamente soddisfacente, alla scarsa attitudine alla "deprescrizione", all'assunzione erranea di farmaci da parte di pazienti con oggettive difficoltà nella gestione di una terapia complessa, agli effetti avversi dei singoli principi attivi – particolarmente gravosi quando agiscono in un individuo clinicamente fragile – ed alla interazione dei farmaci tra loro. Lo scenario descritto comporta anche un'elevata spesa sanitaria sia per i medicinali stessi che per le ospedalizzazioni che vedono tra le possibili concause il danno iatrogeno dovuto alla polifarmacoterapia.

Per avere un'idea della gravità del fenomeno, basti considerare che secondo i dati più recenti l'assunzione contemporanea di più di quattro farmaci incrementa il rischio di Reazioni avverse a farmaci (ADR, Adverse Drug Reaction) di circa tre volte. I farmaci che risultano maggiormente – e spesso in modo inappropriato – prescritti

comprendono inibitori della pompa protonica, psicofarmaci (benzodiazepine, antidepressivi, antipsicotici), diuretici, antiaggreganti, analgesici.

Alcuni esempi di controindicazioni specifiche esistenti per il paziente geriatrico rivelano la estrema necessità di personalizzazione delle cure per il paziente anziano. Occorre prestare attenzione alla prescrizione di farmaci antagonisti della dopamina quali antipsicotici ma anche antiemetici di uso comune (es. metoclopramide) per via dei possibili effetti avversi centrali e, nel paziente affetto da Morbo di Parkinson, per via del possibile peggioramento dei sintomi motori; la ciclizina, un antistaminico e antiemetico, può compromettere le performance cognitive e psicomotorie; il domperidone e gli antagonisti recettoriali 5HT₃ aumentano il rischio cardiovascolare; tra i broncodilatatori, i beta-agonisti possono indurre tremori, esacerbati dall'eventuale co-somministrazione con inibitori della colinesterasi; la teofillina può condurre ad effetti avversi neurologici (mal di testa, ansia, disturbi comportamentali); tra gli analgesici, i FANS possono causare delirium e psicosi, peggiorare la risposta diuretica nei pazienti con scompenso cardiaco ed il controllo dei valori pressori nei pazienti ipertesi; gli oppiacei sedazione e stipsi; tra i farmaci cardiologici la digossina alle dosi terapeutiche può indurre incubi ed è associata all'insorgenza di stati confusionali acuti; particolare attenzione occorre porre poi nella prescrizione di farmaci che possano incrementare il cosiddetto "burden anticolinergico" per via degli effetti avversi noti sulle capacità cognitive in questa classe di pazienti.

In conclusione, la gestione delle polifarmacoterapie, di per sé insidiosa, richiede ulteriore attenzione nell'anziano, su cui il medico deve valutare una serie di fattori di rischio aggiuntivi, tra i quali hanno particolare rilevanza:

- maggiore suscettibilità agli eventi avversi da farmaci. Il processo di invecchiamento comporta di per sé cambiamenti fisiologici che determinano modificazioni nella farmacocinetica e farmacodinamica: l'assorbimento intestinale è alterato per via di una minore acidità dei succhi gastrici, della ridotta motilità gastrointestinale e del minor flusso ematico a livello dell'intestino; la distribuzione dei farmaci è disturbata dall'aumento della massa grassa e dalla corrispettiva riduzione della massa magra per cui il volume di distribuzione dei farmaci liposolubili è aumentato e quello dei farmaci idrosolubili è ridotto; la clearance renale è ridotta con conseguente incremento dell'emivita dei farmaci eliminati per via renale; il metabolismo epatico è anch'esso meno efficiente con conseguente incremento della concentrazione dei farmaci ad elevata clearance epatica; la sensibilità da parte dei tessuti bersaglio è alterata per una modifica qualitativa e quantitativa del numero dei recettori per i singoli principi attivi; la presenza di malattie croniche è infine un fattore che di per sé risulta in grado di alterare la risposta ai farmaci.
- Grado di fragilità del paziente. La fragilità può essere definita come una condizione di considerevole vulnerabilità del soggetto a fattori stressanti, siano essi endogeni o esogeni, ed è provocata da un esaurimento delle riserve omeostatiche correlato all'età. Il costrutto della fragilità è legato ad una duplice impostazione: la prima è quella del Fenotipo di Fragilità, suggerito da Linda Fried e collaboratori nel 2001 e basato sull'identificazione di cinque segni o sintomi clinici (perdita di peso, fatigue, sedentarietà, bassa velocità del cammino, debolezza muscolare) [15]; la seconda è quella proposta da Mitnitski e Rockwood sempre nel 2001 [16], denominata Frailty Index e volta ad identificare il numero di "deficit" presentati dal paziente rapportati al totale dei deficit considerati complessivamente per la valutazione (nella versione originale era preso in considerazione un totale di 70 deficit). È ormai ampiamente stabilito come la relazione tra polifarmacoterapia e fragilità sia biunivoca: l'uso inappropriato di alcuni medicinali (ad esempio psicofarmaci, ipnoinducanti, oppioidi, farmaci antipertensivi) aumenta ad esempio il rischio di cadute, la presenza di uno stato depressivo (frequente negli anziani) induce prescrizione di ulteriori farmaci, la polifarmacoterapia prolungata si associa a declino cognitivo e quindi scarsa aderenza. Questa spirale verso esiti via via più severi impone al clinico l'uso di adeguati strumenti per la individuazione e la esaustiva valutazione della fragilità in età senile (auspicabilmente anche nella popolazione generale) al fine di stimare correttamente l'indice rischio-beneficio di ogni farmaco prescritto.
- Comorbidità. La presenza di più patologie aumenta il tasso di prescrizioni inappropriate e le problematiche farmaco-relate. È necessario quindi individuare in maniera corretta le patologie principali e le relazioni funzionali che esse hanno sia con le altre patologie sia con la risposta ai trattamenti farmacologici somministrati. Risulta fondamentale l'uso di uno strumento prezioso come la Valutazione Multidimensionale Geriatrica, che deve comprendere scale di valutazione quali la CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), il Charlson Comorbidity Index

(CCI), l'Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Scoring System [17-19]. Questo tipo di attività consente anche di caratterizzare la eventuale condizione di disabilità, definita come stato per cui una o più menomazioni di carattere fisico e/o cognitivo impattano sulla capacità del soggetto di interagire con l'ambiente effettivo e sociale in cui è inserito; la disabilità è in forte aumento e presenta una spiccata correlazione con la comorbidità.

- "Prescrizione a cascata", ovvero l'erroneo inquadramento di un effetto avverso a farmaco come un nuovo sintomo da trattare con un altro farmaco. Si tratta di un problema che riguarda il medico, che invece di deprescrivere il farmaco responsabile dell'effetto avverso inserisce un ulteriore principio attivo nella terapia, ma anche il paziente ed i caregiver, che spesso usano prodotti da banco per il trattamento di sintomi senza preventivo consulto clinico. La corretta identificazione di una reazione avversa a farmaco prevede competenze non banali, ma il professionista sanitario può essere confortato nel delicato compito da strumenti quali l'Algoritmo di Naranjo (una scala di probabilità che prevede di assegnare un punteggio ad una serie di domande: ad una somma maggiore dei singoli punteggi ottenuti corrisponde una maggiore probabilità di essere in presenza di una reazione avversa correlata ad un dato farmaco) oppure i Criteri di casualità WHO – UMC, che dividono le ADR in certe, probabili, possibili, improbabili, indeterminate [20, 21].
- Disfunzione nutrizionale. Il rischio di una alimentazione inadeguata nell'anziano è aumentato da numerosi fattori. La carenza nutrizionale può causare un'alterazione nella risposta ad alcuni farmaci, ad esempio un'ipoalbuminemia in un paziente che assume fenitoina si riflette in una minore frazione di farmaco legata all'albumina (che funge da proteina trasportatrice) e una maggiore frazione libera del farmaco in circolo, con conseguenze quali stato confusionale e sopore; l'assunzione di prodotti di erboristeria (di cui vengono troppo spesso sottovalutati i possibili effetti avversi) può determinare interazioni con i farmaci, come l'assunzione di alcol (è il caso dell'effetto di sinergia che si produce per la contemporanea assunzione di alcool e benzodiazepine o barbiturici). D'altro canto, alcuni farmaci possono interferire con l'assorbimento di nutrienti, come gli inibitori di pompa protonica che possono determinare malassorbimento di ferro e conseguente anemia ferro carenziale, o influenzare il livello stesso di appetito, frequentemente condizionato dalle alterazioni del gusto. Lo stato nutrizionale e le abitudini alimentari dei pazienti anziani andrebbero quindi presi in considerazione durante il processo di prescrizione, utilizzando scale di valutazione opportune [22].

La complessità del processo prescrittivo nell'anziano richiede dunque di applicare una strategia di Prescrizione di Precisione che fornisca al medico dei criteri decisionali non ambigui. Accanto a supporti per il miglioramento delle prescrizioni di valenza clinica trasversale, quali la Ricognizione e la Riconciliazione farmacologica, la deprescrizione, la valutazione delle interazioni farmaco-farmaco e farmaco-cibo, la farmacogenomica (vedi par. 3.3), per la prescrizione nel paziente geriatrico esistono altri importanti ausili alla scelta farmacologica.

I Criteri di Beers, sviluppati dall'American Geriatrics Society [23], forniscono un elenco di farmaci classificati come: potenzialmente inappropriati negli anziani; potenzialmente inappropriati in determinate condizioni cliniche; da usare con cautela; che causano interazioni potenzialmente gravi nel paziente anziano; che richiedono una riduzione posologica nel paziente con Malattia Renale Cronica.

I Criteri STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) [24] contengono nell'ultima versione 114 raccomandazioni per individuare farmaci che siano potenzialmente inappropriati (criteri STOPP) e farmaci che invece non vengono generalmente prescritti negli anziani nonostante l'appropriatezza e l'assenza di chiare controindicazioni (criteri START). L'applicazione dei Criteri STOPP/START può avere un impatto significativo sul decremento dei costi sanitari [25].

L'AEC Score (Anticholinergic effect on cognition score), utile a limitare il "burden anticolinergico" [26], stadia un gran numero di principi attivi in base al rilievo clinico del loro effetto anticolinergico con punteggi che vanno da zero a tre. Se la somma degli score dei farmaci che il paziente assume è maggiore o uguale a tre, occorre rivedere la terapia del paziente nel tentativo di ridurre il peso dei farmaci anticolinergici.

Una maggiore consapevolezza sull'utilità di questi espliciti criteri di appropriatezza/inappropriatezza prescrittiva nell'anziano porterebbe ad un consistente aumento dell'attività di deprescrizione, che nella pratica clinica è spesso

scoraggiato dall'inerzia terapeutica e/o dalla mancanza di tempistiche opportune nella routine clinica. Un esempio esplicativo delle potenzialità terapeutiche della deprescrizione nell'anziano è l'assunzione cronica di antipsicotici. Nei pazienti anziani con Disturbo Neurocognitivo maggiore e BPSD (Behaviour and Psychological Symptoms of Dementia), mentre l'uso degli antipsicotici può risultare appropriato per la gestione dei sintomi in casi mirati e per periodi contenuti di tempo, nell'uso continuativo la deprescrizione (particolarmente se messa in atto attraverso una detitolazione lenta) risulta efficace nel 74% dei pazienti, senza che si assista ad un nuovo incremento dei BPSD. Analogamente la deprescrizione nell'anziano dovrebbe essere considerata nei frequenti casi di assunzione cronica di benzodiazepine o inibitori della pompa protonica, spesso utilizzati al di fuori delle raccomandazioni.

Raccomandazioni di massima per la prescrizione nel paziente anziano possono essere le seguenti: rivisitare criticamente la terapia ad ogni valutazione del paziente; accertarsi di porre in atto in modo adeguato il monitoraggio dei farmaci che lo necessitano; iniziare con basse posologie e titolare lentamente i farmaci nel paziente anziano (è il principio chiamato "Start low, go slow"); evitare di prescrivere "in automatico" un farmaco per ogni malattia ma considerare il paziente e la sua terapia in maniera olistica; verificare le indicazioni dei farmaci anche tramite i criteri STOPP/START e gli altri strumenti discussi; considerare la possibilità della deprescrizione; di fronte ad un nuovo sintomo, considerare la possibilità che sia dovuto ai farmaci assunti e non ad un processo patologico; avere una conoscenza adeguata della farmacodinamica e della farmacocinetica dei principi attivi impiegati; verificare che il paziente non assuma farmaci da banco che non ha dichiarato, ovvero che non assuma prodotti di erboristeria o preparati omeopatici; verificare che il paziente abbia compreso come assumere il farmaco e sia in grado di assumerlo in modo corretto; monitorare nel tempo la risposta clinica ai farmaci prescritti e gli eventuali effetti avversi.

Non va inoltre dimenticato che l'uso di un qualunque farmaco comporta l'azione su un corredo di recettori molecolari che non sempre sono target terapeutici per cui è invalsa di recente la classificazione delle Reazioni avverse ai farmaci sulla base degli effetti on-target oppure off-target dei principi attivi piuttosto che su altre caratteristiche degli stessi. Deve essere pertanto implementata la possibilità di accedere a trattamenti che siano per quanto possibile personalizzati sulle caratteristiche del paziente, comprendendo anche studi di farmacogenomica per la corretta individuazione dei fattori genetici individuali predittivi della reazione al farmaco.

La Tabella 2 elenca alcuni strumenti di valutazione del paziente e di supporto alla scelta prescrittiva nel paziente geriatrico.

Tabella 2. Alcune risorse web per la valutazione del paziente e di supporto alla scelta prescrittiva

Risorsa web	Descrizione
https://www.omnicalculator.com/health/frailty-index	Permette di calcolare online il frailty index secondo Mitnitski. Lingua inglese.
https://www.mdcalc.com/calc/10088/cumulative-illness-rating-scale-geriatric-cirs-g	Calcolo online dell'indice di comorbidità (CIRS). Lingua inglese.
https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci	Calcolo online dell'indice di comorbidità di Charlson. Lingua inglese.
https://www.farmacovigilanzasardegnaital.it/algoritmo-di-naranjo/	Calcolo online dell'algoritmo di Naranjo per la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e sospetta reazione avversa.
https://www.cgakit.com/files/ugd/2a1cfa_bcf4d63c427e4e18963c64e74663728e.pdf	Download di un documento riportante i criteri. Lingua inglese.
https://medstopper.com/	Consente di classificare da debole a forte la raccomandazione per la deprescrizione, inserendo la lista di farmaci assunti dal paziente e la patologia; in caso di deprescrizione raccomandata, sono suggerite modalità di riduzione graduale; sono evidenziati controindicazioni relative ai criteri di Beers. Lingue inglese e francese.
https://www.acbcalc.com/	Calcolo online del burden anticolinergico, inserendo la lista completa dei farmaci assunti dal paziente. Lingua inglese.

3. Strumenti di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva

3.1 Ricognizione Farmacologica, Riconciliazione Farmacologica e Deprescrizione

L'aumento dell'aspettativa di vita e il progressivo invecchiamento della popolazione si accompagnano a un aumento del peso sociale ed economico delle malattie croniche e della multi-morbilità, determinando un incremento costante degli schemi terapeutici basati sulla somministrazione di più farmaci (politerapie) e dei rischi di assunzione ad essi connessi quali, ad esempio, gli effetti collaterali additivi, le cross-interazioni tra farmaci e il coinvolgimento multidisciplinare nella gestione terapeutica del paziente di più professionisti sanitari con crescenti criticità di raccordo gli uni e gli altri. La terapia di combinazione si associa ad un aumentato rischio di eventi avversi, soprattutto nella "Transizione di Cura", nella fase cioè in cui il paziente transita tra diverse strutture ospedaliere e/o territoriali e le cure domiciliari, ed è più probabile che i vari professionisti che prendono in carico il paziente apportino modifiche o sospensioni di terapia.

La transizione di cura rappresenta perciò un momento critico in cui aumenta il tasso di discrepanze prescrittive (Tabella 3), per insufficiente consultazione e documentazione terapeutica del paziente, ed in cui i cambiamenti di terapia devono essere recepiti in maniera chiara sia dal paziente sia dal medico che lo prende in carico.

Se attentamente gestita, questa fase può tuttavia trasformarsi in una opportunità di miglioramento terapeutico, in quanto costituisce una occasione di verifica, identificazione e correzione di terapie non ottimali, attraverso un processo di *Riconciliazione Farmacologica* (RF) che comprende, eventualmente, la deprescrizione di farmaci non utili.

L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e alcune Agenzie di riferimento internazionali (Joint Commission Institute for Healthcare Improvement etc.) raccomandano la RF come una delle migliori strategie per garantire la qualità delle cure. Nell'"Action on patient safety: High 5s" dell'OMS [27], essa è inserita tra le cinque strategie prioritarie della terapia farmacologica. La *ricognizione terapeutica* rappresenta un passaggio fondamentale propedeutico alla RF, volto a raccogliere in maniera dettagliata e affidabile le informazioni necessarie a modificare una terapia in atto in maniera efficace e sicura. Il tema è stato oggetto della Raccomandazione ministeriale n. 17 del Ministero della Salute del dicembre 2014 [28], destinata alle "strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate per acuti e post acuti e nelle strutture sanitarie e sociosanitarie extraospedaliere (territoriali) pubbliche e private accreditate, residenziali e semiresidenziali" ma anche a "gli studi/ambulatori dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di famiglia (PdF) nonché altri setting assistenziali nei quali viene prescritta e seguita una terapia farmacologica" e che prevede l'utilizzo di una "scheda di Ricognizione/Riconciliazione (R/R), da compilare entro 24 ore dalla presa in carico, salvo eventi che lo impediscano e opportunamente registrati".

Tabella 3. Classificazione delle discrepanze terapeutiche in accordo a “The High 5s Project”, OMS

Tipo	Descrizione	Esempio
Discrepanze intenzionali documentate	Si verificano quando il medico decide consapevolmente di introdurre, sospendere o modificare un farmaco in base al nuovo piano di trattamento e tale decisione viene chiaramente registrata nella documentazione clinica.	Un paziente viene ricoverato per una infezione delle vie urinarie e gli viene prescritto un antibiotico da assumere per via orale, che non rientrava nella sua terapia domiciliare. Questa variazione è deliberata e registrata nella cartella clinica. Analogamente, se un medico sospende un integratore per evitare interazioni con nuovi farmaci o perché ritiene che il paziente non ne abbia necessità, documentando la scelta, si tratta di una discrepanza intenzionale documentata.
Discrepanze intenzionali non documentate	Si verificano quando il medico prende una decisione consapevole riguardo alla terapia farmacologica del paziente (introducendo, sospendendo o modificando un farmaco), ma omette di riportarla nella documentazione clinica. Sebbene questa discrepanza non costituisca necessariamente un errore terapeutico immediato, può generare confusione e difficoltà nella gestione del paziente, specialmente in fase di transizione di cura	Un paziente in terapia con diagnosi di fibrillazione atriale in terapia con anticoagulanti orali viene ricoverato per un intervento chirurgico. Il medico decide di sospendere temporaneamente l’anticoagulante, ma non annota in cartella clinica quanto tempo prima dell’intervento lo sospende né pone indicazioni riguardo al tempo di ripresa del farmaco. La mancata documentazione potrebbe portare a fraintendimenti nel proseguo della terapia.
Discrepanze non intenzionali:	Errori involontari nella gestione della terapia, che possono verificarsi quando un farmaco viene omissa, aggiunto o modificato erroneamente durante la transizione di cure.	
Omissione	Un farmaco che il paziente assumeva a domicilio non viene prescritto in ospedale per errore.	Al momento dell’ammissione ospedaliera non veniva prescritto ad un paziente, per scarsa collaborazione e disorientamento parziale di quest’ultimo, un farmaco antiipertensivo che veniva assunto domiciliario; la ricognizione terapeutica approfondita con ausilio dei familiari del paziente, permette di reinserire in terapia il suddetto farmaco.
Commissione	Viene introdotto erroneamente un farmaco che il paziente non assumeva abitualmente e non vi è alcuna spiegazione clinica né alcuna traccia in cartella clinica	Al momento dell’ammissione ospedaliera viene aggiunto erroneamente in terapia un farmaco suppletivo tiroideo, in quanto il paziente, poco collaborante e poco orientato, portava con sé le confezioni di tutti i farmaci assunti senza specificare che suddetto farmaco era stato sospeso due settimane prima dall’endocrinologo di riferimento. Al momento della raccolta anamnestica approfondita con ausilio dei familiari del paziente il medico provvede a sospendere tale farmaco.

È lasciata alle singole strutture assistenziali e alla competenza sanitaria regionale una certa flessibilità circa la modalità di raccolta dati (cartacea o informatica), al contenuto e alle modalità di comunicazione, trasferimento e archiviazione della scheda: “ogni struttura sanitaria provvede ad elaborare una procedura che fornisca, in base alla propria organizzazione, le indicazioni necessarie a portare a termine la Riconciliazione farmacologica.”

Sono tuttavia elencati precisi requisiti minimi:

- l’attività di ricognizione deve includere tutti i farmaci soggetti a prescrizione ma anche farmaci senza obbligo di prescrizione (SOP) e farmaci da banco (OTC, Over The Counter), eventuali trattamenti a carattere sperimentale e ad uso compassionevole, con particolare attenzione alla raccolta di informazioni relative all’uso di farmaci anticoagulanti, antidiabetici, medicinali a lunga durata d’azione o a rilascio prolungato e terapie immunosoppressive; inoltre deve comprendere altri prodotti assunti con regolarità quali integratori, preparati fitoterapici, rimedi omeopatici, specifici alimenti noti per le loro interazioni farmacologiche.
- I dati relativi alle terapie in essere devono includere:
 - o identificazione del farmaco: denominazione commerciale e/o principio attivo, formulazione farmaceutica, dosaggio e posologia giornaliera (si raccomanda di registrare esattamente i dati forniti, senza effettuare conversioni tra nome commerciale e principio attivo o viceversa per evitare errori);

- o dettagli relativi alla terapia: data di inizio, durata del trattamento, data e ora dell'ultima somministrazione (con particolare attenzione ai farmaci a lunga durata d'azione), via di somministrazione (deve essere verificata l'effettiva aderenza alle terapie prescritte e la corretta modalità di assunzione dei farmaci).
- Devono essere raccolti dati relativi a condizioni cliniche e personali rilevanti: presenza di patologie, allergie, intolleranze, terapie pregresse ed eventuali effetti indesiderati, dati antropometrici (peso e altezza), dispositivi medici in uso o impiantabili, fattori di rischio legati allo stile di vita, quali il consumo di alcol, l'uso di sostanze stupefacenti e l'abitudine al fumo e qualsiasi altro elemento ritenuto significativo ai fini della gestione clinico-terapeutica del paziente.

L'accuratezza dei dati raccolti nella fase di Ricognizione favorisce il successivo processo di riconciliazione farmacologica, che dovrebbe essere eseguito prima di procedere con qualsiasi prescrizione allo scopo di evitare discrepanze o potenziali rischi per il paziente, secondo le seguenti fasi e raccomandazioni:

- verifica dei farmaci assunti dal paziente e relative modalità di somministrazione: ogni farmaco che non sia stato espressamente prescritto o per il quale non sia chiaramente indicata la necessità di proseguirne o sospenderne l'assunzione dev'essere considerato *"non riconciliato"*, rappresentando un potenziale rischio di confusione, errore terapeutico e possibile danno per il paziente. Allo stesso modo, rientrano tra i *farmaci non riconciliati* quelli per cui non è specificato se ed in che modo siano stati modificati nel dosaggio o nelle modalità di somministrazione.
- Valutazione della necessità di aggiornamenti, modifiche o nuove prescrizioni rispetto alla terapia in atto.
- Verifica di coerenza terapeutica: confronto della terapia in corso con il regime terapeutico proposto, individuando possibili incongruenze, sovrapposizioni, duplicazioni, omissioni o interazioni farmacologiche che potrebbero compromettere l'efficacia o la sicurezza.

Nella fase di ricognizione è insita una enorme potenzialità di intercettare terapie a rischio di inefficacia e tossicità, così come di aumentare l'appropriatezza prescrittiva nella fase di riconciliazione farmacologica. L'efficienza e l'efficacia della fase di riconciliazione potranno essere grandemente aumentate nel prossimo futuro, grazie alla crescente disponibilità di ausili bioinformatici (Clinical Decision Support System - CDSS) e allo sviluppo di sistemi di intelligenza artificiale volti non solo a valutare interazioni farmacologiche di potenziale rilevanza clinica, ma anche a identificare incongruità della prescrizione rispetto all'insieme delle indicazioni e controindicazioni farmacologiche rilevanti rispetto allo specifico quadro clinico e funzionale del paziente. Alcuni studi già disponibili suggeriscono che l'impiego di sistemi capaci di identificare discrepanze terapeutiche, segnalare interazioni farmacologiche e supportare la decisione clinica in tempo reale [29] può non solo migliorare la qualità della riconciliazione terapeutica e quindi delle cure [30], ma anche armonizzare l'esecuzione di una attività critica come la RF con i flussi di lavoro degli operatori sanitari. Bioinformatica e IA applicati all'analisi dei dati raccolti nella scheda di ricognizione permetteranno inoltre di individuare i pazienti per cui può essere maggiormente appropriato e costo-efficace eseguire un test farmacogenomico o seguire una strategia di monitoraggio della concentrazione plasmatica dei farmaci assunti, sulla base sia delle caratteristiche farmacologiche dei medicinali assunti, sia della pregressa e documentata storia clinica di resistenza o intolleranza ai trattamenti.

Vanno dunque intraprese azioni concordate e sistematiche mirate ad estendere e standardizzare le pratiche di ricognizione e riconciliazione in tutti i setting assistenziali, superando le limitazioni attuali.

Ad oggi, la pratica di ricognizione e riconciliazione si attua maggiormente nelle strutture ospedaliere, con trasferimento della scheda R/R alla Cartella Clinica. Sarebbe invece opportuno incentivare e monitorare l'attività di ricognizione e riconciliazione presso tutti i punti assistenziali pubblici e privati, rendendo gli operatori sanitari consapevoli dei benefici apportati e dei rischi evitati. Ciò può avvenire trasformando le raccomandazioni in normative che rendano espliciti i casi per cui è mandatorio effettuare l'attività (esempio pazienti ultrasessantacinquenni, pazienti psichiatrici ecc), curando l'aspetto organizzativo in modo da facilitare l'attività agli operatori. La continuità e la coerenza della documentazione R/R tra diversi setting assistenziali dovrebbe essere garantita, tramite utilizzo di un'unica scheda digitale, consultabile e

aggiornabile, in modo da tener traccia di tutte le transizioni terapeutiche avvenute nella storia clinica del paziente, corredate dall'indicazione delle modalità e motivazioni per cui sono avvenute. La fruibilità della scheda R/R, infatti, è limitata dall'efficacia della trasmissione e comunicazione (sia al paziente sia al medico che lo prende in carico): la frammentazione delle cure e la difficoltà nel coordinamento tra specialisti e MMG rappresentano ostacoli rilevanti. Una modalità univoca di trasferimento dati (ad es. convergente sul Fascicolo Sanitario Elettronico) attuerebbe un flusso informativo che connette tutti i nodi della rete assistenziale: ospedale (reparto di degenza e ambulatori) - medico del territorio (MMG, Pediatra, specialista, case della salute...) - struttura residenziale – paziente.

È bene anche ricordare che il carico di lavoro e il tempo limitato aumentano la resistenza al cambiamento del personale sanitario coinvolto, in parte a causa della percezione di un aumento della complessità lavorativa [31]. Questa barriera è superabile promuovendo la cultura della comunicazione col paziente come mezzo di efficientamento del processo curativo: è importante infatti approcciarsi alla ricognizione e riconciliazione terapeutica come ad una forma di investimento professionale, che a fronte di una spesa iniziale in termini di tempo e risorse, restituirà un miglioramento nella qualità delle cure che ragionevolmente si tradurrà in un guadagno netto di tali risorse. Inoltre, è necessario familiarizzare i medici con potenzialità e limiti dei vari algoritmi oggi disponibili per supportare la fase di riconciliazione (tra cui la valutazione delle interazioni farmaco-farmaco), e fornirgli da subito le competenze necessarie a fronteggiare un ingresso massivo di bioinformatica e sistemi di IA nei processi di diagnosi e cura.

Tra i vantaggi attesi da una sistematica attività di ricognizione e riconciliazione terapeutica, ci si aspetta un forte incentivo alla deprescrizione, ovvero alla riduzione o sospensione di farmaci che non siano più necessari, appropriati o che comportino un rischio maggiore rispetto ai benefici attesi.

Tale pratica è particolarmente rilevante in pazienti anziani e nei pazienti con malattie croniche gestiti nei reparti e ambulatori di medicina interna, polifarmacotrattati o con multimorbilità, per ridurre il rischio di reazioni avverse, interazioni farmacologiche ed eventi iatrogeni. Secondo Scott et al. [32], la Deprescrizione Farmacologica è un “processo pianificato e supervisionato di riduzione della dose o sospensione di un farmaco, condotto per migliorare l’outcome del paziente e ridurre gli eventi avversi correlati ai farmaci” e rappresenta quindi un processo clinico strutturato volto alla revisione critica della terapia farmacologica in atto. L’ampia ricaduta di questa pratica sulla salute pubblica e l’ottimizzazione delle risorse sanitarie è un concetto ben descritto ed accettato, tanto che sono stati intrapresi diversi programmi a livello nazionale per promuoverne la diffusione. Il Canadian Deprescribing Network (CaDeN) ha sviluppato linee guida evidence-based per la sospensione di farmaci ad alto rischio come inibitori di pompa protonica (IPP), benzodiazepine, antipsicotici e ipoglicemizzanti orali [33]; il National Prescribing Service (NPS MedicineWise) australiano promuove strategie per la deprescrizione attraverso programmi educativi rivolti a medici e farmacisti [34] con il contributo di professioniste/i farmacologi; il NHS Polypharmacy Action Plan, nel Regno Unito, prevede la revisione regolare della terapia nei pazienti con multimorbilità, con l’obiettivo di ridurre la prescrizione inappropriata [35].

In Italia, il Programma Nazionale Esiti (PNE) dell’Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) [36] include la deprescrizione tra le strategie per migliorare la sicurezza terapeutica nei pazienti cronici; inoltre sono state emanate delle linee-guida intersocietarie per la gestione della polifarmacoterapia negli anziani, con focus sulla riduzione dei farmaci inappropriati [37]. L’approccio metodico e individualizzato identificato per una deprescrizione controllata ed efficace illustra bene quelli che sono i passaggi della riconciliazione, articolata nelle seguenti fasi:

1. Identificazione dei farmaci potenzialmente inappropriati (PIMs – Potentially Inappropriate Medications):
 - valutazione della necessità terapeutica rispetto alla condizione clinica del paziente
 - analisi del rapporto rischio-beneficio sulla base di evidenze scientifiche
 - uso di strumenti validati per l’identificazione di farmaci inappropriati tra cui: criteri di Beers (American Geriatrics Society); STOPP/START criteria (Screening Tool of Older Persons’Prescriptions); MedStopper (strumento decisionale interattivo per la deprescrizione) [23, 24, 38].

2. Pianificazione della riduzione o sospensione:
 - sospensione immediata per farmaci con profilo di rischio elevato o assenza di beneficio (es. benzodiazepine negli anziani);
 - riduzione graduale per farmaci con potenziale rischio di sindrome da astinenza o effetto rebound (es. betabloccanti, antidepressivi, oppioidi).
3. Monitoraggio e follow- up;
 - valutazione clinica del paziente dopo la sospensione;
 - rilevazione di eventuali sintomi di astinenza o peggioramento della patologia di base;
 - possibile reintroduzione del farmaco qualora necessario.

Diversi studi in ambito nazionale hanno dimostrato l'efficacia dell'approccio di deprescrizione [39], ma una applicazione più diffusa della pratica è evidentemente subordinata all'assunzione di linee di indirizzo precise e condivise da parte sia degli amministratori sia delle associazioni/federazioni mediche.

3.2 Software per l'analisi delle interazioni farmacologiche

L'analisi preventiva delle potenziali DDIs per mezzo di ausili bioinformatici (CDSS, banche dati, applicazioni web di tipo commerciali e non) sta assumendo progressiva importanza, data la enorme potenzialità di guidare la selezione delle terapie di combinazione minimizzando le possibili interazioni dannose. Inoltre, l'accessibilità diffusa (per medici e pazienti) di CDSS ha reso "popolare" l'argomento delle DDIs, sensibilizzando l'opinione pubblica sull'importanza della loro prevenzione, ma anche ponendo il rischio di eccessiva semplificazione dell'argomento e dunque di interpretazione impropria della valenza clinica delle DDIs.

Basti osservare che una metanalisi di studi effettuati in pazienti ospedalizzati [40] ha rilevato una consistente discrepanza tra numero di DDIs potenziali, previste tramite utilizzo di software/algoritmi, e la prevalenza di DDIs che hanno prodotto un effetto clinico osservabile. Ciò suggerisce la necessità di validare e certificare i dispositivi disponibili per questo tipo di analisi, nonché di migliorare i parametri in grado di classificare le DDIs previste in base all'effettivo rischio di una loro manifestazione clinica. È altresì necessario formare i prescrittori ad una maggiore dimestichezza con i meccanismi che sottendono l'instaurarsi di una interazione farmaco-farmaco, dal momento che a prescindere dall'utilizzo di supporti per l'analisi DDI, il medico deve rimanere il decisore, capace di effettuare una piena valutazione rischio-beneficio per il proprio paziente.

Sono molti i "*drug interaction checker*" liberamente utilizzabili tramite web (Tabella 4) e alcuni hanno sviluppato le relative app per smartphone; la maggior parte di essi fornisce informazioni sul meccanismo di interazione e sul possibile effetto clinico conseguente, classificando generalmente l'interazione in lieve, moderata o severa. Spesso queste applicazioni consentono anche interrogazioni su possibili interazioni farmaco-alimenti o altre sostanze quali prodotti erboristici o integratori. Alcuni strumenti come INTERcheck, sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS [41], forniscono un supporto alla decisione clinica più sofisticato, che non si limita alla analisi delle possibili interazioni ma offre una valutazione più ampia dell'appropriatezza prescrittiva, indicando:

- farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano (criteri Beers; START/STOPP; STOPP Frail);
- carico anticolinergico;
- modalità di sospensione dei farmaci che necessitano riduzione graduale delle dosi;
- dosaggio in soggetti con alterata funzionalità renale;
- raccomandazioni di Choosing Wisely-Italy sulla terapia farmacologica [42];
- valutazione rischio/beneficio tramite NNT (numero necessario da trattare per ottenere un esito) e NNH (numero necessario da trattare per ottenere un effetto avverso);
- valutazione di compatibilità per farmaci somministrati in fiale;
- calcolo GerontoNet ADR Risk Score, volto a identificare pazienti a maggior rischio di effetti indesiderati [43];
- valutazione del nesso di causalità tra un farmaco ed un evento avverso tramite algoritmo di Naranjo [20];

- valutazione del nesso di causalità evento avverso-interazione tra farmaci tramite algoritmo DIPS (Drug Interaction Probability Scale) [44].

Alcuni *drug interaction checker* sono specificamente dedicati ad aree specialistiche, come il “*Cancer drug interaction checker*” sviluppato dall’Università di Liverpool, che consente di valutare la compatibilità tra chemioterapici e altri farmaci necessari al paziente. La stessa università mette a disposizione l’“*HIV drug interactions*”, l’“*HEP drug interactions*” (per farmaci anti-epatite) e ha sviluppato durante la pandemia anche il “*COVID19 drug interactions*” (Tabella 4).

Accanto a questi strumenti liberamente consultabili, si è sviluppata anche una offerta abbastanza ampia di software commerciali. Questa sempre più vasta disponibilità di strumenti ha incentivato gli studi volti ad utilizzarli per stimare la prevalenza di DDIs in disparati ambiti clinici, anche allo scopo di valutare l’utilità di una sistematizzazione nella valutazione di DDIs. I risultati certamente evidenziano l’efficienza di questi supporti nell’individuare rapidamente possibili problemi farmacologici [45-49], ma come già accennato evidenziano anche alcune problematiche da tenere in considerazione per garantire una interpretazione e un uso consapevole delle informazioni ottenute.

La principale è sicuramente costituita dall’accuratezza del sistema: dobbiamo ricordare che questi strumenti informatici non sono sempre clinicamente validati rispetto all’intero processo di i) valutazione della DDI, ii) decisione terapeutica e iii) follow-up del paziente, tendono a sovrastimare la frequenza/gravità delle interazioni farmacologiche e raramente forniscono una strategia di mitigazione del rischio di DDI clinicamente significative. Inoltre, non è del tutto noto o dichiarato a quali informazioni i diversi sistemi facciano riferimento per la valutazione delle DDI (scheda tecnica, case reports, studi preclinici, valutazioni cliniche nelle quali è presente o meno dechallenge e rechallenge del farmaco sospettato di DDI), ponendo un serio problema riguardo la qualità del dato di supporto alla valutazione che viene restituita al medico. Inoltre è bene sottolineare che solitamente questi strumenti informatici non integrano contestualmente la valutazione di parametri che incidono sulla manifestazione delle DDIs, come le covariate farmacocinetiche, l’indice di funzionalità degli organi di escrezione, l’effetto netto di induttori ed inibitori del metabolismo dei farmaci contestualmente somministrati, l’indice terapeutico dei farmaci e l’inevitabilità di interazioni (es. paziente stabilizzato su terapia di fondo che si trova a dovere modificare terapia per una DDI che può non avere nessuna rilevanza clinica con rischio, anche grave, di reazioni avverse “end of treatment” non giustificate dal rischio di DDI).

Vari studi hanno mostrato come le performance di diversi sistemi di previsione e valutazione della severità variano in relazione ai database utilizzati (completezza della informazione) e agli algoritmi applicati (peso attribuito alle diverse informazioni) [50-54]. La discrepanza di valutazione può generare effetti diametralmente opposti nella pratica prescrittiva, sottostimando o sovrastimando il rischio associato ad una determinata terapia; una sovrastima potrebbe essere particolarmente dannosa, generando allarmi inconsistenti e inducendo a modifiche della terapia che potrebbero impattare negativamente sul beneficio terapeutico. Anche le raccomandazioni fornite circa le modalità di gestione delle interazioni non sono sempre sovrapponibili.

In conclusione, è certamente auspicabile che la comunità scientifica individui una modalità di catalogazione, di valutazione e di gestione delle interazioni farmacologiche più uniforme.

Nel frattempo, le limitazioni descritte possono essere mitigate, innanzi tutto tramite una scelta informata del software da utilizzare, ovvero documentandosi i) sulle fonti dati impiegati e valutando la loro autorevolezza, e ii) sulla disponibilità di letteratura scientifica che ne descriva limiti e potenzialità, possibilmente nel proprio ambito clinico di interesse. Inoltre, non è opportuno fare un uso indiscriminato di CDSS per l’analisi delle DDIs, ma è consigliabile limitarlo a casi in cui il rischio terapeutico è obiettivamente elevato e comunque, fare riferimento ad una valutazione farmacologica esperta, nella forma di una consulenza.

È ragionevole pensare che questi sistemi predittivi evolveranno rapidamente, grazie all’addestramento di sistemi di intelligenza artificiale, per includere altre funzionalità essenziali per migliorare la gestione delle politerapie, quali:

- la previsione degli effetti prodotti da network di interazioni tra farmaci (approccio multi-farmaco): la maggior parte degli algoritmi di analisi attuali, infatti, considera le interazioni potenziali tra due farmaci alla volta. L’effetto netto di interazioni multiple potrebbe essere ben diverso da quello predetto in base alle semplici interazioni appaiate [55].

- L'integrazione della valutazione delle DDIs con altri fattori predittivi di risposta al farmaco, con l'inclusione di raccomandazioni relative all'uso di farmaci in particolari categorie di pazienti o in presenza di varianti farmacogenomiche.
- Una guida alla sostituzione di farmaci rilevati come potenzialmente inappropriati con equivalenti maggiormente compatibili con i farmaci co-somministrati e con il profilo clinico del paziente.

Nonostante le limitazioni sopra descritte non si possono non considerare le enormi potenzialità della diffusione e dell'uso corretto dell'analisi delle DDIs: l'accessibilità universale e l'economicità di molti software per l'analisi delle DDIs consente di portare immediatamente nella vita reale (senza disparità di natura sociale, economica o territoriale) un approccio di Medicina di Precisione in grado di individuare, attraverso l'azione capillare dei medici di medicina generale, una importante quota di pazienti fragili e poli-morbidi in cui è possibile migliorare la terapia.

Ad oggi però per garantire l'uso appropriato di questi strumenti è necessario contemplare l'accesso alla consulenza farmacologica erogata da professionisti/i esperti della materia, che assumano la responsabilità della valutazione stessa. È imprescindibile inoltre promuovere progetti rigorosi volti alla validazione clinica di CDSS, perché si possa procedere poi ad una misurazione su larga scala dei cambiamenti indotti nelle pratiche prescrittive, nell'efficacia e nella sicurezza dei trattamenti e nella gestione delle risorse farmaceutiche impiegate. Questa validazione deve avvenire con il supporto del professionista esperto di DDIs, considerando che frequentemente si rivelano difformità di valutazione tra software ed esperta/o farmacologo.

Tabella 4. Elenco (non esaustivo) di risorse web gratuite per la valutazione delle interazioni farmacologiche

Nome	link
INTERCheck	https://intercheckweb.marionegri.it
Medscape Drug Interaction Checker	https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker
Drugbank	https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker
Drugs.com	https://www.drugs.com/drug_interactions.html
WebMD	https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm
CANCER-druginteractions	https://cancer-druginteractions.org/checker
HIV-druginteractions	https://www.hiv-druginteractions.org/
HEP-druginteractions	https://www.hep-druginteractions.org/checker#
COVID19-druginteractions	https://covid19-druginteractions.org/
DDInter	http://ddinter.scbdd.com/

3.3 Farmacogenetica e farmacogenomica

Il termine farmacogenetica si riferisce alla previsione della risposta individuale alla somministrazione di un farmaco in base alla presenza di uno o più marcatori genetici, ossia di variazioni di sequenza nel DNA. Tali variazioni determinano l'alterazione qualitativa o quantitativa di prodotti genici (proteine) coinvolti nella farmacodinamica (recettori di farmaci) o nella farmacocinetica (enzimi metabolizzanti farmaci e trasportatori di farmaci), che possono causare tanto una mancata/ridotta efficacia quanto una aumentata tossicità del principio attivo somministrato.

È chiaro quindi che la caratterizzazione di un marcatore farmacogenetico aumenta la prevedibilità della efficacia/tollerabilità di un farmaco, e diventa un fattore in grado di migliorare l'appropriatezza prescrittiva in base alle caratteristiche peculiari del singolo paziente, realizzando in pieno i principi fondanti della Medicina di Precisione. Tuttavia, il potere predittivo (e dunque l'utilità clinica) dei marcatori genetici di risposta al farmaco è estremamente variabile, e ciò comporta la necessità, per un sistema sanitario di natura pubblica, di individuare quali siano gli ambiti clinici e le modalità di utilizzo più consone a rendere sostenibile l'erogazione di tali analisi.

Le variazioni (marcatori) del DNA studiate dalla farmacogenetica hanno una frequenza nella popolazione più elevata (maggiore dell'1%) rispetto alle mutazioni, rare, in quanto l'alterazione funzionale indotta non induce un fenotipo particolarmente severo dal punto di vista clinico (non sono dunque legate alla presenza di malattie genetiche), e anzi non inducono alcun fenotipo manifesto se non nel momento in cui l'organismo viene esposto al farmaco. Strutturalmente, esse sono costituite per la maggior parte da variazioni di singolo nucleotide (SNP – single nucleotide variations), ma anche da inserzioni/delezioni di uno o pochi nucleotidi, da VNTR (variable number of tandem repeats) costituite dalla presenza di un numero variabile di una breve sequenza ripetuta di DNA, o dalla delezione o duplicazione di un intero gene. Alcuni dei cosiddetti “farmacogeni” inoltre, sono altamente polimorfici, ovvero esistono all'interno della popolazione decine, a volte centinaia, di alleli differenti caratterizzati dalla presenza di più polimorfismi. In questi casi (esempio principale è il citocromo CYP2D6), il risultato funzionale della particolare combinazione allelica rilevata nel paziente è riportata nei referti come “fenotipo” predetto (risultante dalla “fenoconversione” del genotipo), solitamente espresso con la notazione metabolizzatore normale, lento, rapido o ultrarapido, in accordo all'aumento o diminuzione dell'azione metabolica dell'enzima in questione.

Mentre agli albori della farmacogenetica, per limiti tecnologici e finanziari (elevato costo analitico), è stato necessario circoscrivere i test a pochi marcatori ad elevato impatto, tipicamente usati in ambito oncologico, la diffusione di metodi analitici sempre più performanti ed a costo relativamente contenuto (in particolare il sequenziamento di nuova generazione, NGS), rende possibile oggi caratterizzare in una singola seduta analitica centinaia di marcatori genetici di risposta al farmaco, realizzando la transizione da farmacogenetica a “farmacogenomica”, anche se i termini sono spesso usati come sinonimi (da qui, sarà usato l'acronimo PG per indicare entrambe le notazioni, dall'inglese Pharmacogenetics/Genomics). L'aggiornamento tecnologico, accompagnato dallo sviluppo di sistemi bioinformatici di supporto alla interpretazione di un numero elevato di dati complessi, è però avvenuto molto più repentinamente rispetto alla capacità dei sistemi sanitari di pianificare, regolamentare ed erogare in maniera uniforme i servizi diagnostici e clinici necessari ad utilizzare in modo appropriato la PG.

Un quadro della situazione è stato ben delineato nel “Multi-stakeholder workshop on Pharmacogenomics” tenuto nel settembre 2024 e organizzato da Commissione Europea, *European Medicines Agency* (EMA) e HMA (*Heads of Medicines Agencies*) [56]. Nel report dell'evento si evidenzia l'eterogeneità degli approcci all'implementazioni della farmacogenomica riportando e confrontando le esperienze di Belgio, Germania, Regno Unito e Spagna, ed evidenziando come un problema maggiore sia costituito dalla mancanza di allineamento nelle raccomandazioni e linee-guida per l'utilizzo dei marcatori farmacogenomici fornite dai principali consorzi scientifici, quali CPIC (Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium) [57, 58] e DPWG (Dutch Pharmacogenetics Implementation Working Group) ma anche dalle agenzie regolatorie del farmaco FDA ed EMA. Queste discrepanze sono imputabili soprattutto ad una discordanza di evidenze sulla efficacia di alcuni test farmacogenetici, per lo più dovuta alla varietà dei setting clinici e degli esiti misurati nei molti studi disponibili.

Tra i maggiori limiti organizzativi riscontrati, comuni a tutte le esperienze di implementazione di test PG a carattere nazionale, troviamo:

- una incompleta informazione di carattere farmaco-genetico/genomico nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo (FI) che accompagnano i farmaci;
- la mancanza di un metodo standardizzato e interoperabile per registrare ed utilizzare i dati genomici, che tra l'altro impedisce una raccolta di dati ampia e sistematica in grado di produrre evidenze circa il costo-beneficio di specifiche strategie diagnostico-cliniche che includano la farmacogenomica;
- la carente informazione e formazione circa l'utilizzo appropriato dei test farmacogenomici in pratica clinica.

Aggiungiamo la mancanza di una standardizzazione nella metodologia di refertazione, che può indurre errori di interpretazione da parte del medico (come discusso più avanti).

Recentemente, le potenzialità, la fattibilità e la sostenibilità della PG in Italia, sono state oggetto di studio da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, nell'ambito del progetto europeo PROPHET (A Personalized Prevention roadmap for the future Healthcare, prophetproject.eu) [59]. Obiettivo generale del progetto PROPHET è sviluppare una roadmap strategica per l'implementazione della prevenzione personalizzata in

Europa, basata sull'utilizzo della genomica e di altre tecnologie per migliorare gli esiti di salute. Nel contesto di questo progetto, sono state rilasciate un insieme di raccomandazioni per supportare l'adozione sostenibile delle strategie di PG preventiva in Italia, attraverso un approccio in più fasi, basato sulla sintesi della letteratura disponibile, sull'analisi di dati pubblici e su consultazioni iterative con uno Steering Committee multidisciplinare composto da clinici e ricercatori esperti nel settore. Le quattro dimensioni interconnesse identificate dal gruppo di lavoro come cardini dell'implementazione di pannelli PG nel Servizio Sanitario Nazionale sono: utilità clinica, sostenibilità economica, accettabilità da parte dei pazienti e fattibilità organizzativa, come meglio descritto sotto.

Utilità clinica. Diverse organizzazioni tra cui il Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), il Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) e la Rete Nazionale Francese di Farmacogenetica (RNPgX) [60], hanno assunto un ruolo centrale nello sviluppo di linee guida PG basate sulle evidenze disponibili, per lo più studi farmacocinetici e dati di implementazione, data la scarsità di trial clinici randomizzati [61]. Una revisione dei trial clinici randomizzati e di studi real-world svolti negli Stati Uniti e in Europa è stata condotta di recente da Chenchula et al., evidenziando come i risultati in genere sostengano l'utilità clinica della PG [62]. Uno dei trial randomizzati più ampi è costituito dallo studio PREPARE, che ha valutato l'utilità di un pannello costituito da 50 varianti di 12 geni, coinvolgendo 6.944 pazienti in sette Paesi europei, inclusa l'Italia [63]. I risultati suggeriscono che un approccio terapeutico guidato da informazioni PG possa contribuire a ridurre reazioni avverse ai farmaci, ospedalizzazioni, accessi in pronto soccorso e costi sanitari [64, 65]. Tuttavia, alcuni autori [66, 67] hanno sollevato critiche al disegno dello studio, evidenziando la complessità di definire e controllare tutti i possibili fattori confondenti in uno studio di valutazione di test PG [68].

Sostenibilità economica. La sostenibilità economica della PG è un riflesso della sua utilità clinica; pertanto, solo dopo aver stabilito gli ambiti clinici di appropriatezza (cioè di utilità) di determinati test PG è possibile effettuare una rigorosa analisi dei costi, come dimostrano alcuni esempi di studio costo-efficacia di test monogenici: una revisione sistematica di 47 valutazioni economiche ha fornito un forte supporto alla costo-efficacia del test HLA-B*57:01 per l'ipersensibilità all'abacavir e del test CYP2C19 per la terapia con clopidogrel, mentre i risultati per marcatori come TPMT e CYP2C9 sono discordanti [69]. Un'altra revisione, che ha incluso 80 valutazioni, ha rilevato che la maggior parte delle terapie guidate dalla PG erano costo-eficaci o addirittura comportavano un risparmio. Tuttavia, i risultati variavano in funzione di fattori come la prevalenza del biomarcatore, il costo del test, l'incidenza di ADR e i tassi di risposta alla terapia [70]. In modo simile, una revisione condotta da Morris et al., su 108 studi e 39 farmaci, ha concluso che il 71% dei test PG risultava costo-eficace o costo-risparmiante, soprattutto per clopidogrel, warfarin e antidepressivi, pur evidenziando la carenza di dati relativi ai pannelli multigenici [71], che stanno soppiantando i test monogenici grazie alla comparabilità dei costi analitici raggiunta tramite l'aggiornamento tecnologico. [72-74]. Tra i pochi dati disponibili relativamente a pannelli PG multi-genici, valutazioni di costo-utilità condotte nell'ambito del progetto U-PGx e basate su pazienti italiani con tumore del colon-retto inclusi nel trial PREPARE [5-78] hanno mostrato costi inferiori per paziente nel braccio che ha seguito una terapia PG guidata (€380 contro €565), e le analisi per sottogruppi hanno evidenziato che nei pazienti portatori di varianti azionabili la terapia PG rappresentava una strategia dominante, con una probabilità del 92% di essere costo-eficace [79].

Accettabilità da parte dei pazienti. La comprensione e l'adesione da parte dei pazienti rappresentano condizioni essenziali per un'efficace implementazione dei test PG nella pratica clinica, ma gli studi che esplorano le opinioni dei pazienti in Italia e in Europa sono ancora pochi. Un'ampia survey condotta nel Regno Unito ha stimato che l'adesione ai test PG potrebbe variare tra il 51% e oltre il 99%, a seconda di come il servizio viene strutturato, soprattutto in relazione al grado di invasività del test, alla modalità di accesso ai risultati e alle pratiche regionali di condivisione dei dati [80]. Analogamente, studi condotti negli Stati Uniti e in Canada indicano che la maggior parte dei pazienti manifesta un atteggiamento favorevole verso i test PG, a condizione di ricevere un'informazione adeguata, e ne sostiene l'utilizzo a supporto delle decisioni cliniche [81-84]. Il trial PREPARE ha ulteriormente confermato questa evidenza, dimostrando la fattibilità di una implementazione su larga scala della PG in Europa [63].

Nonostante ciò, persistono ostacoli rilevanti. Diversi studi hanno identificato come principali barriere la scarsa consapevolezza da parte dei pazienti, le preoccupazioni legate alla privacy genetica, il timore di un uso improprio dei dati e il rischio di discriminazioni assicurative [85-87]. Questi timori risultano spesso ancora più accentuati tra

le popolazioni vulnerabili o appartenenti a minoranze. Inoltre, studi pilota suggeriscono che, anche quando il test PG viene offerto gratuitamente, i tassi di adesione possono rimanere bassi in assenza di una comprensione adeguata o di un supporto informativo personalizzato [88].

Fattibilità organizzativa. Diversi ostacoli di natura organizzativa limitano attualmente l'integrazione dei test PG all'interno del SSN. Uno dei principali problemi è la mancanza di strategie di rimborso chiare e uniformi [89, 90] che si traduce in un'implementazione disomogenea tra le diverse Regioni.

Le disparità infrastrutturali aggravano ulteriormente le disuguaglianze di accesso ai servizi PG. Secondo i dati AGENAS, i laboratori autorizzati all'erogazione dei test sono concentrati prevalentemente nel Nord Italia, con la sola Lombardia che ospita 28 strutture. Al contrario, le Regioni del Sud e le Isole risultano fortemente sottodotate, solo due strutture si trovano in Sardegna [91]. Complessivamente, si contano 67 strutture nel Nord, 24 nel Centro, 23 nel Sud e 17 nelle Isole. Questa distribuzione disomogenea contribuisce a generare disuguaglianze regionali e limita il potenziale di adozione su scala nazionale.

Persistono anche criticità di tipo tecnico. Molte strutture sanitarie non dispongono di sistemi adeguati per la gestione, interpretazione e condivisione dei dati farmacogenetici. L'integrazione dei risultati genetici nei flussi clinici e nei fascicoli sanitari elettronici è ostacolata dall'assenza di infrastrutture standardizzate. Rimangono significative anche le difficoltà nello sviluppo di strumenti di supporto alle decisioni cliniche (CDS), nella traduzione coerente genotipo, fenotipo e nell'assicurare l'interoperabilità tra istituzioni diverse. Tali problematiche sono state evidenziate anche dal progetto U-PGx, che ha messo in luce sia le complessità tecniche che quelle istituzionali legate all'implementazione della PG su larga scala [64, 92-94]. A tutto ciò si aggiungono le lacune formative del personale sanitario, che continuano a rappresentare una barriera significativa. Sebbene molti clinici riconoscano il valore dei test PG, il livello di confidenza nella selezione, interpretazione e applicazione dei risultati resta basso, anche a causa della carenza di opportunità formative specifiche [93-97]. Una survey condotta nel Sud Italia ha evidenziato come solo una minoranza tra medici e specializzandi si senta adeguatamente preparata all'uso clinico dei test PGx, nonostante l'alto livello di interesse e consapevolezza del loro potenziale.

Dunque, per comprendere il reale stato dell'arte della PG e individuare la maniera più proficua di sostenerne un'applicazione uniforme, clinicamente utile, costo-efficace e con un buon livello di accettabilità da parte di pazienti e prescrittori, bisogna fare alcune premesse.

Innanzitutto, occorre distinguere i test PG eseguiti su cellule somatiche dai test PG eseguiti su cellule germinali. Queste due branche devono essere trattate, in senso normativo e organizzativo, in maniera separata. Non è casuale che la gran parte delle raccomandazioni esistenti sui test PG riguardino la somministrazione di farmaci oncologici, con specifiche indicazioni d'uso in accordo alla presenza o meno di mutazioni somatiche. In questo contesto il quadro di appropriatezza di prescrizione del test e le linee-guida per l'adeguamento dei trattamenti è ben delineato [97], e ha fortemente incentivato anche un approccio allo sviluppo di trattamenti mirati che tengono conto delle caratteristiche somatiche specifiche del tumore [98]. Per quanto riguarda i test PG su DNA germinale, lo stato dell'arte è molto più variegato. In oncologia, ancora una volta, la situazione dei test clinicamente utili è piuttosto chiara, mentre lo è meno per altre aree cliniche, in cui è stato ed è più complicato portare a termine studi di costo-efficacia e costo-beneficio.

Secondo, si è creato un divario importante tra i test PG erogati in termini di livello essenziale di assistenza dal SSN e le possibilità analitiche e applicative della PG: mentre il SSN si basa fundamentalmente su singole coppie gene-farmaco, la realtà della scienza farmacogenomica ha virato repentinamente verso un approccio multigenico e multifarmaco, in cui si analizzano molte varianti producendo un dato informativo per un gran numero di farmaci. La lungimiranza, indispensabile agli stakeholder della salute, impone di tener presente che il risultato dell'analisi del DNA germinale (parziale o globale) presenta la fondamentale caratteristica di essere immutabile, e pertanto di poter essere acquisito una unica volta nella vita del paziente, ma di essere utilizzato potenzialmente in tutte le situazioni di trattamento farmacologico che si presenteranno nella vita del cittadino.

Terzo, l'offerta privata di test multigenici cresce in maniera esponenziale, per cui le autorità sanitarie non possono prescindere, al di là dei test erogati dal SSN, dal pianificare una strategia di governo della gestione dei dati PG, sia per quanto riguarda l'acquisizione, sia per quanto riguarda il loro uso. Siamo infatti in un periodo di transizione che vedrà

diffondersi, a breve, la possibilità di acquisire in maniera rapida e relativamente economica anche l'intero genoma di ogni paziente. Inoltre, l'IA sarà applicata massivamente alla prescrizione farmacologica personalizzata, generando ulteriori bisogni organizzativi e normativi.

3.3.1 L'offerta di test PG germinale in Italia

Il DPCM 12 gennaio 2017 ha definito i livelli essenziali di assistenza - LEA sostituendo integralmente il DPCM 29 novembre 2001. L'Allegato 4 al DPCM contiene l'aggiornamento del nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale; le relative tariffe sono contenute nel decreto del Ministero della Salute del 25 novembre 2024 (versione con allegati), emanato di concerto con il Ministero dell'Economia e delle finanze (MEF) e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 27 dicembre 2024. I codici relativi ai test PG presenti nel nomenclatore sono:

- G3.01 Ricerca di mutazioni note/polimorfismi noti. Farmacogenetica dei geni del metabolismo dei farmaci: CYP2D6 (prescrivibile con nota 94: Solo per gefinitib, secondo raccomandazioni EMA)
- G3.02 Ricerca di mutazioni note/polimorfismi noti. Farmacogenetica dei geni del metabolismo dei farmaci: CYP2C19 (prescrivibile con nota 95: Solo per atazanavir, secondo raccomandazioni EMA)
- G3.03 Ricerca di mutazioni note/polimorfismi noti. FARMACOGENETICA IN ONCOLOGIA: UGT1A1 (prescrivibile con nota 96: Solo per erlotinib, secondo raccomandazioni EMA)

Rispetto a questa offerta, va segnalato che esistono ulteriori raccomandazioni a test farmacogenomici emanate da varie agenzie regolatorie, tra cui alcune sulla base di evidenze cliniche comparabili o superiori a quelle disponibili per Atazanavir. Ad esempio, per mavacamten EMA raccomanda il test CYP2C19 (G3.02) [99]; per Irinotecan AIFA raccomanda il test UGT1A1 (G3-03) [100]. Inoltre, AIFA ritiene obbligatori i test PG per il gene HLA-B per evitare reazioni avverse serie all'Abacavir e per il gene DPYD per prevenire tossicità gravi legate alle fluoro-pirimidine [101, 102]. Solo utilizzando il codice G1.01_0 (Analisi mutazionale di malattia che necessita di un solo gene per la diagnosi. Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo) è possibile richiedere la caratterizzazione del gene *DPYD*, associato alla patologia genetica (P282) deficit di diidropirimidina deidrogenasi.

Di seguito è descritto un numero contenuto di marcatori farmacogenomici la cui utilità clinica è ampiamente riconosciuta dalla comunità scientifica (se utilizzati su appropriate categorie di pazienti), la cui inclusione nei LEA dovrebbe essere considerata. Le raccomandazioni cliniche sviluppate dai principali consorzi scientifici (Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium, Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) possono essere consultate su una piattaforma web onnicomprensiva, ClinPGx (<https://cpicpgx.org/>).

Marcatori PG in Oncologia

- DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI E FLUOROPIRIMIDINE. Le fluoropirimidine (5-FU, capecitabina, tegafur) possono provocare gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche riconducibili principalmente a deficit di clearance. L'enzima principale del loro catabolismo è la diidropirimidina deidrogenasi (DPD) il cui gene codificante *DPYD* presenta varianti alleliche associate a ridotta attività enzimatica. Al fine di prevenire reazioni avverse potenzialmente molto gravi, l'EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee nella nota del 13/3/2020 (EMA/125891/2020) raccomanda l'esecuzione del test *DPYD* a tutti i pazienti candidati a trattamento con fluoropirimidine. Come conseguenza di questa posizione dell'ente regolatorio europeo, che è stata il risultato di un lungo lavoro di valutazione tossicoepidemiologica svolta in Italia [103] e in altri paesi europei [104], si è costituito un gruppo di lavoro tra l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e la Società Italiana di Farmacologia (SIF) che ha predisposto una raccomandazione nazionale [105]. Sulla base di considerazioni di ordine funzionale ed epidemiologico, viene raccomandato di eseguire l'analisi delle seguenti varianti: c.1236G>A (c.1129-5923C>G), c.1679T>G, c.1905+1G>A e c.2846A>T. Sulla base dei dati della letteratura, in caso di buona tolleranza al trattamento, si suggerisce una titolazione del dosaggio in presenza della variante c.1236GA/AA. In presenza di varianti c.1679GG, c.1905+1AA e c.2846TT in omozigosi viene raccomandato di non somministrare fluoropirimidine. Se vengono invece riscontrate le varianti c.1679TG, c.1905+1GA e c.2846AT in eterozigosi la dose di fluoropirimidine consigliata è il 50%. Infine, se presente c.1236AG o c.1236AA le dosi iniziali di fluoropirimidine suggerite sono, rispettivamente, il 75% o il 50%. In entrambi i casi è bene, tuttavia, titolare il trattamento fino al 100% sulla base della tollerabilità del paziente.

Qualora il paziente dovesse comunque mostrare tossicità dopo l'inizio del trattamento può essere utile valutare varianti aggiuntive come c.2194G>A. In tal caso, in presenza di variante in etero o omozigosi c.2194GA o AA, la dose di farmaci dovrebbe essere, rispettivamente, 80% e 70%.

- UGT1A1 E IRINOTECANO. L'irinotecano può causare gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche riconducibili principalmente a deficit di clearance [106]. L'enzima principale del catabolismo dell'irinotecano è l'uridina glucuronosiltransferasi isoforma 1A1 (UGT1A1) che coniuga il metabolita attivo SN-38 con acido glucuronico. Il gene per UGT1A1 è altamente polimorfico, e può determinare capacità metaboliche variabili tra gli individui. Le varianti genetiche dell'UGT1A1 meglio caratterizzate sono UGT1A1*28 e UGT1A1*6. Queste varianti e altri difetti congeniti di espressione dell'UGT1A1 sono associati ad una ridotta espressione ed attività di questo enzima. Al fine di prevenire reazioni avverse potenzialmente molto gravi, l'analisi farmacogenetica UGT1A1 è raccomandabile [105]: a. prima della terapia con irinotecano ogni qualvolta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto ad un paziente con caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia) che lascino supporre un limitato impatto in termini di sopravvivenza e/o risposta e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio; b. durante la terapia con irinotecano nei casi di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 3 e/o ematologica di grado 4 (NCI-CTCAE v.4.0) e comunque in tutti i casi di tossicità gravi inattese.

In presenza delle varianti *28/*28 o *6/*6 in omozigosi, la dose di irinotecano consigliata è il 70%; con le stesse varianti *1/*28 o *1/*6 in eterozigosi, la dose di irinotecano somministrata dovrebbe essere 100%.

- TPMT, NUDT15 E TIOPURINE. La mercaptopurina è un agente immunosoppressore e antineoplastico appartenente alla classe farmacologica delle tiopurine. Viene utilizzata in associazione ad altri farmaci per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta. Tra gli usi off-label più comuni rientra il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali (MICI). La mercaptopurina è un profarmaco che deve essere prima attivato per formare nucleotidi tioguaninici (TGN), di cui la 6-tioguanina trifosfato (6-TGTP) è il principale metabolita attivo. Due degli enzimi coinvolti nella complessa via metabolica di questi metaboliti sono la tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) e la nudix idrolasi 15 (NUDT15). I soggetti con ridotta attività di uno dei due enzimi saranno esposti a livelli più elevati di metaboliti attivi, come la 6-TGTP, e saranno a maggior rischio di effetti collaterali, come una grave mielosoppressione. La scheda tecnica del farmaco approvata dalla FDA afferma che la dose iniziale di mercaptopurina deve essere ridotta nei soggetti portatori di varianti omozigoti deficitarie di TPMT o NUDT15 e che questi soggetti in genere richiedono una dose pari o inferiore al 10% della dose standard. Nei soggetti con ridotta attività enzimatica (condizione eterozigote), la scheda tecnica afferma che la dose di mercaptopurina deve essere ridotta in base alla tollerabilità. Una riduzione della dose più significativa potrebbe essere necessaria nei soggetti con ridotta attività di entrambi gli enzimi. Raccomandazioni sul dosaggio di mercaptopurina basate sul genotipo di TPMT e NUDT15 sono state pubblicate anche dal Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) e dal Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) [57]. Tali raccomandazioni includono specifiche riduzioni della dose per gli individui che presentano un'attività enzimatica bassa o carente, tra cui la dose iniziale e maggiori informazioni su come e quando regolare la dose, ad esempio il tempo consentito per raggiungere lo stato stazionario dopo ogni regolazione della dose.

Marcatori PG in Neurologia

- CYP2C9 e SIPONIMOD. Siponimod è un antagonista funzionale dei recettori della sfingosina 1-fosfato (SP1PR) sottotipi 1 e 5 ed è metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e, in misura minore, dal CYP3A4. Il gene CYP2C9 è polimorfico e i punteggi di attività assegnati ad ogni allele vengono utilizzati per categorizzare il fenotipo. Una ridotta attività metabolica del CYP2C9 è associata ad un aumento del rischio di effetti avversi dopo esposizione a siponimod. Pertanto, l'assunzione di siponimod è controindicata per i soggetti con diplotipo CYP2C9*3/*3 (punteggio di attività = 0). Ai soggetti con una copia dell'allele *3 non funzionale (diplotipo con punteggi di attività pari a 0,5 o 1,0) si consiglia di assumere metà della dose di mantenimento standard. La considerazione del genotipo e del punteggio di attività è essenziale per il dosaggio di siponimod basato sul CYP2C9, poiché le raccomandazioni posologiche riportate in etichetta non sono categorizzate in base al fenotipo. Le linee guida di prescrizione europee non modificano il programma di titolazione per gli individui con una singola copia dell'allele CYP2C9*3 (eterozigote per CYP2C9*3). Il Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) della Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy raccomanda analogamente un dosaggio di mantenimento ridotto del 50% per i metabolizzatori intermedi (IM). È

opportuno notare che le raccomandazioni di dosaggio nella scheda tecnica di siponimod sono limitate ai diplotipi costituiti solo da alleli CYP2C9 *1, *2 e *3 a causa della mancanza di dati clinici sull'impatto di altri alleli ridotti o non funzionali, mentre altre linee guida per farmaci e test considerano anche *5, *6, *8 e *11. Secondo EMA, la dose standard è raccomandata per i soggetti che non presentano un allele CYP2C9*2 o *3, mentre la dose di mantenimento ridotta di 1 mg è raccomandata per i soggetti con genotipo CYP2C9*1/*3 o *2/*3. Siponimod è controindicato nei soggetti omozigoti *3/*3. Teoricamente, il rischio di effetti avversi è notevolmente aumentato, poiché la variazione genetica determina concentrazioni plasmatiche di siponimod molto più elevate.

Marcatori PG in infettivologia

- CYP2C19 e VORICONAZOLO. Il monitoraggio terapeutico del voriconazolo è diventato lo standard di cura per garantirne l'efficacia ed evitare effetti avversi. Basse concentrazioni sieriche di voriconazolo sono state associate all'insuccesso del trattamento, che può avere conseguenze devastanti nei soggetti gravemente malati con un'infezione invasiva. Alte concentrazioni sieriche di voriconazolo sono associate a effetti avversi, come la neurotossicità. Le concentrazioni sieriche interindividuali del farmaco variano ampiamente tra i soggetti trattati con una dose di voriconazolo, il che è dovuto in parte alla variazione genetica del gene CYP2C19. Il voriconazolo è metabolizzato principalmente dall'enzima CYP2C19, con contributi di CYP2C9 e CYP3A4. I soggetti con scarsa attività del CYP2C19 ("metabolizzatori lenti del CYP2C19") presentano, in media, un'esposizione al voriconazolo 4 volte superiore rispetto ai metabolizzatori normali. Al contrario, gli individui che presentano un'attività del CYP2C19 aumentata ("metabolizzatori rapidi" e "metabolizzatori ultrarapidi") presentano concentrazioni sieriche di voriconazolo inferiori. Sono attualmente disponibili test genetici per la risposta al voriconazolo e per il gene CYP2C19. Raccomandazioni sul dosaggio del voriconazolo basate sul sottotipo metabolizzatore del CYP2C19 sono disponibili presso il Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) e il Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [57].

- UGT1A1 e ATAZANAVIR. L'atazanavir è un inibitore della proteasi antiretrovirale (PI) utilizzato per trattare l'infezione da HIV negli adulti e nei bambini e fa parte di un regime multifarmacologico. Sebbene un tempo fosse ampiamente raccomandato come terapia di prima linea, ora viene suggerito principalmente come opzione terapeutica di seconda linea a causa dei potenziali effetti avversi che portano all'interruzione della terapia. L'atazanavir può causare iperbilirubinemia (non associata a danno epatico) con conseguente ittero, che è una causa comune di interruzione del farmaco. Gli individui con 2 alleli a funzione ridotta per UGT1A1 hanno maggiori probabilità di manifestare ittero che porta all'interruzione dell'atazanavir, sebbene ciò possa verificarsi nonostante l'individuo abbia un genotipo associato a normale funzione di UGT1A1. Il Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) raccomanda che, quando un individuo è noto per essere un lento metabolizzatore di UGT1A1, venga presa in considerazione una terapia alternativa, in particolare quando l'ittero è motivo di preoccupazione per l'individuo. La scheda tecnica del farmaco approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense afferma che alcune terapie concomitanti che dipendono da UGT1A1 o dal membro della famiglia del citocromo P450 CYP3A sono controindicazioni alla terapia con atazanavir a causa del potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di queste terapie concomitanti.

Marcatori PG in cardiologia

- CYP2C19 e CLOPIDOGREL. Il clopidogrel è un farmaco antiaggregante piastrinico che riduce il rischio di infarto miocardico (IM) e ictus nei soggetti con sindrome coronarica acuta (SCA) e nei soggetti con malattia vascolare aterosclerotica (indicata da un recente infarto miocardico o ictus, o da arteriopatia periferica accertata). Il clopidogrel è indicato anche in associazione con aspirina nei soggetti sottoposti a interventi coronarici percutanei (PCI), incluso il posizionamento di stent. L'efficacia del clopidogrel dipende dalla sua conversione in un metabolita attivo, che viene realizzata dall'enzima citocromo P450 2C19 (CYP2C19). I soggetti che presentano 2 copie del gene CYP2C19 con perdita di funzione sono classificati come metabolizzatori lenti (PM) del CYP2C19. Gli individui con un fenotipo PM del CYP2C19 presentano un'attività enzimatica significativamente ridotta e non possono attivare il clopidogrel tramite il CYP2C19, il che significa che il farmaco avrà un effetto antiplastrinico ridotto. Circa il 2% dei caucasici, il 4% degli afroamericani, il 14% dei cinesi e il 57% degli oceaniani sono metabolizzatori intermedi del CYP2C19. L'efficacia del clopidogrel è ridotta anche negli individui che sono metabolizzatori intermedi (IM) del CYP2C19. Questi individui presentano una copia di CYP2C19 con perdita di funzione, con una copia con funzione normale o una con funzione aumentata. La frequenza del

fenotipo IM è superiore al 45% negli individui di origine est-asiatica, superiore al 40% negli individui di origine centro-meridionale-asiatica, del 36% nella popolazione oceanica, circa il 30% negli individui di origine africana, del 20-26% negli individui di origine americana, europea o del Vicino Oriente e poco inferiore al 20% negli individui di origine latina. La scheda tecnica del clopidogrel approvato dalla FDA nel 2022 include un boxed warning sulla riduzione dell'effetto antiplastrinico del clopidogrel nei PM del CYP2C19. L'avvertenza afferma che sono disponibili test per identificare gli individui che sono PM del CYP2C19 e per valutare l'uso di un altro inibitore del recettore piastrinico purinergico P2Y12 negli individui identificati come PM del CYP2C19.

Recentemente (2025) la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) ha costituito un gruppo di lavoro di Farmacogenomica con l'obiettivo di proporre principi e linee di indirizzo per la standardizzazione della gestione e della refertazione di test di farmacogenetica germinale nei servizi di Genetica Clinica presso il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano [106a]. È auspicabile che gruppi di lavoro multi-disciplinari possano elaborare una migliore pianificazione delle modalità di erogazione dei test PG, che non contempli soltanto la possibilità di un adeguamento costante dei test rimborsabili alle raccomandazioni delle agenzie regolatorie del farmaco, ma disciplini l'erogazione di tali servizi con una normativa più aderente alla situazione reale. È innegabile, infatti, che la farmacogenomica sia nata ed evoluta come una disciplina che, sebbene affine alla genetica medica, racchiude competenze diverse quali la farmacologia clinica, la biochimica clinica e la biologia molecolare.

3.3.2 Rimborsabilità ed uso appropriato dei test PG: problematiche, soluzioni e prospettive

La giusta necessità di limitare i marcatori presenti nel nomenclatore LEA deriva (probabilmente) dalla rilevazione di una richiesta incontrollata e inappropriata di test PG a carico del SSN, precedentemente richiedibili con codici generici (es. 91.30.3, analisi di segmenti di DNA tramite sequenziamento). Tuttavia, questa configurazione comporta una serie di limitazioni e non risolve alcune problematiche cruciali. Ad esempio, i polimorfismi analizzati per eseguire il test *CYP2D6* possono variare da pochi (i più frequenti) a decine, a seconda che sia disponibile una tecnologia di base o una più avanzata. L'analisi di un numero maggiore di marcatori rende la previsione del fenotipo più precisa, e quindi i risultati di test eseguiti in strutture diverse (pubbliche o private) non sono sempre equivalenti. Lo stesso può verificarsi per importanti farmacogeni come *DPYD* e *UGT1A1*. Inoltre, la limitazione nella prescrivibilità in accordo ad un unico farmaco, sebbene segua un principio condivisibile, è forse troppo restrittiva, escludendo dalla possibilità di una personalizzazione terapeutica delle categorie di pazienti importanti e particolarmente rilevanti. Inoltre, stando al passo con l'evoluzione tecnologica e bioinformatica, bisognerebbe prevedere la rimborsabilità di pannelli analitici PG ampi, che includano contemporaneamente tutti i principali marcatori genetici di risposta al farmaco (vedi Par 3.3.3). La varianza osservata nella frequenza dei marcatori PG nella popolazione generale, nella severità dell'effetto funzionale, nel potere predittivo, rappresentano un fattore di prioritizzazione nella scelta di marcatori da porre come requisito minimo di un pannello PG complesso. La completezza di una tale informazione, acquisita in un'unica analisi, permetterebbe di guidare le scelte prescrittive lungo tutta la storia clinica del paziente.

In ogni caso, al di là della sostenibilità dell'erogazione di test PG da parte del SSN, non si può trascurare la vastissima offerta privata nell'ambito della PG, stimolata anche dalle richieste su iniziativa personale del paziente. Non è quindi una occorrenza rara che il medico si trovi a consultare, e quindi a prendere in considerazione, un referto di laboratorio privato con informazioni farmacogenetiche. È auspicabile quindi che istituzioni e organi di governo sanitario regionale e nazionale producano una normativa chiara che stabilisca dei requisiti analitici, di refertazione e di protezione dei dati che garantiscano il cittadino, e che guidino la formazione medica per fornire ai medici le competenze necessarie ad evitare errori di interpretazione dei risultati PG e a comunicare correttamente ai pazienti il significato delle varianti PG. Un fenomeno da non trascurare infatti è il timore che i risultati di test PG potrebbero indurre nel paziente: le notazioni con cui è possibile segnalare le varianti PG nei referti, tra cui "mutato", "non funzionale", "deleto", "metabolizzatore lento", generano ansia nel paziente, che interpreta facilmente la presenza della variante come un fattore generico di pericolo severo. Se non correttamente gestito, questo fenomeno potrebbe addirittura portare i pazienti ad aver paura di assumere farmaci, diminuendo l'aderenza alla terapia.

Più che restringere l'offerta di test PG, dunque, gli stakeholder devono mirare a garantire l'appropriatezza della richiesta di test PG e l'appropriatezza di uso dei risultati. In un contesto regolamentato e controllato si potrà veramente misurare

quanto e in quali contesti clinici l'applicazione della PG migliora l'appropriatezza nella somministrazione di farmaci, ovvero la loro efficacia e la loro sicurezza. Le azioni prioritarie sono:

- **attuare piani formativi** per evitare errori di interpretazione da parte del medico e fornire le competenze atte a spiegare ai pazienti il significato delle varianti PG. Uno dei principali ostacoli all'adozione clinica e/o all'uso corretto dei test PG è rappresentato dalla scarsa familiarità del personale sanitario con indicazioni cliniche e utilizzo del risultato.
- **Standardizzare le modalità di refertazione.** La standardizzazione è necessaria a partire dalla descrizione stessa del marcatore utilizzato. Esistono diverse modalità di individuare e identificare una variazione nella sequenza del DNA, come la posizione cromosomica (es. chr7:17467065 (GRCh38); chr7:17506689 (GRCh37)), la sostituzione amminoacidica derivante dalla variazione (es. V> F; Val>Phe), la posizione del nucleotide polimorfico (es. c.2983G>T), il numero identificativo del maggiore database di polimorfismi (dbSNP, es. rs1801268) [107], la nomenclatura "star", che identifica ogni variante con un asterisco "*" seguito da un numero (es. *2A). Questa varietà di nomenclature costituisce in realtà un insieme di sinonimi che indicano la stessa variante; ciò può generare confusione ed errori di interpretazione. Sarebbe opportuno quindi emanare raccomandazioni sulla modalità preferenziale di identificazione di marcatori PG, e comunque raccomandare di indicare, con opportune note in referto, i sinonimi dei marcatori analizzati. Lo stesso problema si verifica per le modalità di refertazione del risultato. Può essere inserito il genotipo (es GG; questo risultato potrebbe essere riportato come CC da un laboratorio che sequenzia il filamento di DNA complementare); in questo caso il referto non fornisce indicazioni su quale sia l'allele di rischio. Può essere inserita la nota "omozigote normale" "eterozigote" o "omozigote mutato"; in questo caso l'attribuzione dell'allele di rischio al "mutato" potrebbe essere fuorviante, poiché alcune varianti sono vantaggiose rispetto all'efficacia e alla tollerabilità dei farmaci. Per i geni altamente polimorfici, può essere inserito come risultato il fenotipo previsto in base al genotipo ottenuto; questa modalità facilita l'interpretazione, tuttavia dovrebbe essere raccomandato di indicare con precisione, nel referto, quali sono le varianti alleliche analizzate. Poniamo l'esempio di due diversi test PG che analizzano il citocromo CYP2D6: il primo test analizza solo le varianti più frequenti, e il risultato è un fenotipo metabolizzatore normale; il secondo test analizza anche varianti più rare, e il risultato è un fenotipo metabolizzatore lento. Formalmente entrambi i risultati sono corretti, ma i limiti dell'analisi (in questo caso tipo e numero di varianti analizzate), dovrebbero essere chiaramente riportati.
- **Emanare raccomandazioni sulla modalità di utilizzo del risultato.** Al di là di alcuni marcatori farmacogenomici (menzionati sopra) per cui sono abbastanza chiare le linee-guida di uso clinico, è necessario implementare *Decision aid tools* che supportino le scelte prescrittive sulla base della PG; tali strumenti spaziano da (apparentemente) banali elenchi dei farmaci substrati, induttori o inibitori dei principali citocromi o dei principali enzimi di fase II alla implementazione di strumenti bioinformatici per la selezione dei principi attivi maggiormente compatibili con il profilo farmacogenomico di un paziente.
- **Individuare in maniera chiara i criteri di appropriatezza per la richiesta di test PG.** Come auspicato anche dal gruppo di lavoro PROPHET, per favorire l'integrazione efficace dei test PG nella pratica clinica, dovrebbero essere sviluppate delle linee guida nazionali mutuare dalle principali organizzazioni internazionali, come quelle elaborate dal Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), CPIC e altri, al fine di garantire un ricorso ai test disponibili basato su evidenze ed omogeneo su tutto il territorio nazionale. Alcuni recenti lavori analizzano le discrepanze tra le indicazioni di tipo farmacogenetico riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) tra diverse Agenzie Regolatorie del farmaco, evidenziando ancora come le diverse modalità di classificazione dell'utilità dei marcatori sia una tematica che va affrontata congiuntamente, a livello internazionale [108, 109]. Relativamente ai test PG complessi, sarebbe auspicabile anticipare il bisogno dell'utenza definendo, con una revisione della letteratura scientifica, dei criteri di selezione dei pazienti per cui la richiesta di un test PG multigenico (contenente tutti i principali marcatori PG), come ad esempio i pazienti resistenti al trattamento (definiti secondo criteri specifici per patologia) e pazienti con poli-morbidità e poli-trattamento.
- **Informare il pubblico.** Il successo e l'accettabilità dei test PG dipendono fortemente dal livello di consapevolezza, comprensione e fiducia da parte dei pazienti. Sono necessarie campagne informative e strategie comunicative mirate per aumentare la comprensione dei benefici e dei limiti dei test, perché non si creino timori ingiustificati o false aspettative. Le implicazioni etiche e legate alla privacy vanno meglio gestite anche tramite note informative e consenso informato strutturati in modo chiaro per garantire che i pazienti comprendano appieno gli scopi e le

implicazioni dell'esecuzione di un test farmacogenetico o farmacogenomico che, pur rientrando tra i test genetici, si differenzia sostanzialmente dai test finalizzati alla diagnosi di patologie genetiche.

- **Migliorare il livello di accessibilità ai test PG e monitorare la qualità del risultato.** L'affidabilità e la qualità dei test PG dipendono dalla presenza di laboratori ben attrezzati, che operino secondo standard tecnici e di qualità rigorosi. Le disuguaglianze regionali in termini di capacità laboratoristica rappresentano ancora una sfida rilevante, in particolare nel Sud Italia e nelle isole, dove l'accesso ai test risulta più limitato. Investimenti strategici sono necessari per assicurare un accesso equo alla PG su tutto il territorio nazionale, potenziando le infrastrutture di laboratorio e/o individuando dei centri di riferimento ad alta processività in grado di fungere da hub analitico per campioni provenienti da aree geograficamente distanti (sfruttando tra l'altro la stabilità del campione biologico che facilita conservazione e trasporto). Nella prospettiva di un sistema di accreditamento per i laboratori pubblici e privati che forniscono test PG, è possibile da subito incentivare la partecipazione dei laboratori a programmi di verifica della qualità esterna. Parallelamente, è opportuno stabilire meccanismi regolatori e di finanziamento volti a incentivare lo sviluppo, da parte di aziende private, di kit diagnostici farmacogenomici validati. Tali strumenti contribuirebbero a rafforzare l'offerta tecnologica nazionale, favorendo la disponibilità di soluzioni diagnostiche di qualità e sostenibili per il sistema sanitario.
- **Realizzare la "portabilità" dei dati PG.** I risultati analitici dei test PG, soprattutto se impiegano tecnologie avanzate quali il sequenziamento di nuova generazione (NGS), sono prodotti in formati (dati grezzi) diversi a seconda della strumentazione utilizzata, e necessitano perciò di una interfaccia informatica che effettui la transcodifica in un genotipo vero e proprio. Inoltre, i risultati sono sempre più spesso interpretati con l'ausilio di software bioinformatici, che presto saranno rimpiazzati da veri e propri sistemi di intelligenza artificiale. Pertanto, è necessario che i vari sistemi informativi utilizzati per la produzione, elaborazione, trasmissione e interpretazione dei dati farmacogenomici siano inter-operabili, capaci cioè di comunicare attraverso lo stesso linguaggio informatico, e comunicanti con i sistemi informativi volti a conservare e consultare i dati clinici (fascicolo sanitario elettronico, cartella clinica, sistemi informativi di laboratorio ecc.)
- **Investimenti nella ricerca.** Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia clinica e la costo-efficacia dei pannelli multigenici e dei sistemi di supporto alle decisioni cliniche (CDSS). Queste ricerche dovrebbero riflettere la complessità e l'eterogeneità del contesto reale, coinvolgendo diversi setting clinici e popolazioni target. In particolare, servono valutazioni economiche basate su dati derivanti da implementazioni reali per guidare la pianificazione strategica e le decisioni politiche a lungo termine. Collaborazioni internazionali, ad esempio sul modello del progetto U-PGx [64], sono essenziali per produrre evidenze robuste e generalizzabili nei diversi contesti sanitari e tra differenti gruppi di pazienti. Questo approccio potrà supportare lo sviluppo di strategie PG più informate e scalabili.
- **Implementare un sistema di monitoraggio e valutazione dell'uso di test PG** e dell'impatto del loro uso sulle prescrizioni farmacologiche e sul paziente stesso, individuando indicatori specifici.
- **Incentivare lo sviluppo di supporti bioinformatici alla decisione clinica guidata da dati PG:** è necessario integrare le funzionalità dei software sviluppati per l'analisi delle interazioni farmacologiche per consentire la valutazione dell'effetto clinico atteso dalla presenza di una o più varianti PG. I framework per l'interpretazione dei risultati dovrebbero evolversi insieme ai progressi nei CDSS e ai progressi scientifici.

3.4 Therapeutic Drug Monitoring

Il monitoraggio terapeutico del farmaco (*Therapeutic Drug Monitoring* - TDM) consiste essenzialmente nel determinare le concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile, quasi sempre il sangue, ma anche liquor, urine, latte materno. È uno strumento utilizzato da anni per ottimizzare ed individualizzare le diverse tappe del trattamento, e costituisce uno strumento essenziale della Medicina di Precisione e della Prescrittomica, in quanto consente di monitorare i livelli di farmaco e aggiustare il dosaggio per massimizzare l'efficacia ed evitare effetti tossici, nonché di verificare l'aderenza alla terapia. Negli ultimi anni l'elenco dei principi attivi, e di alcuni importanti metaboliti, che possono beneficiare del TDM è aumentato considerevolmente: è possibile dosare farmaci ad uso psichiatrico e neuropsichiatrico, ad uso cardiovascolare, antibiotici, antivirali, immunosoppressori, antitumorali, farmaci biologici.

Non a caso, nell'ultima revisione del nomenclatore LEA è stata ampliata moltissimo la possibilità di effettuare il dosaggio farmaci a carico del SSN.

In generale si possono identificare delle situazioni generali in cui può essere opportuno richiedere un dosaggio ematico del farmaco:

- se si utilizzano farmaci con intervallo terapeutico ristretto (in cui cioè c'è una piccola differenza tra concentrazione sub-terapeutica, terapeutica e tossica);
- se la risposta terapeutica è inadeguata o si osserva un cambiamento dello stato clinico del paziente;
- se si trattano pazienti "complessi" (con insufficienza degli organi emuntori, sottoposti a procedure dialitiche, obesi, gastrectomizzati, in politerapia ecc.) o "speciali" (paziente di diversa etnia, donne in gravidanza o menopausa, grandi anziani, pazienti pediatrici);
- se si sospetta tossicità;
- se si vuole verificare l'aderenza alla terapia;
- se vi sono potenziali interazioni con altri farmaci somministrati;
- se si è riscontrata la presenza di varianti farmacogenomiche associate ad un'alterazione della cinetica del farmaco somministrato: l'entità dell'effetto funzionale di una variante genetica sul metabolismo dei farmaci infatti può variare da paziente a paziente, in quanto il fenotipo è determinato anche da altri fattori, non sempre determinabili.

All'interno di queste indicazioni bisogna però compiere una ulteriore valutazione dell'appropriatezza del TDM come mezzo di gestione della terapia: un meta-analisi compiuta su trial clinici relativi all'efficacia del TDM per gestire la terapia antibiotica in pazienti critici (septici o in terapia intensiva) ha evidenziato l'assenza di miglioramenti significativi negli esiti clinici tra pazienti monitorati con il TDM oppure no [110]. Questo a conferma che devono essere migliorate le linee guida per la selezione dei pazienti che realmente possono beneficiare del dosaggio del farmaco.

Sicuramente un modello a cui riferirsi è dato dalle raccomandazioni sviluppate in ambito di TDM psichiatrico con il documento "AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011" [111-113]. La rilevanza del TDM in psichiatria, con esperienze consolidate nel corso di molti anni di utilizzo, ha infatti catalizzato gli sforzi verso un lavoro di sistematizzazione del processo TDM che contempla tutti i principali passaggi volti ad assicurare la costo-efficacia della metodologia. Infatti, le linee guida comprendono:

- le specifiche indicazioni d'uso per il TDM in psichiatria (quale farmaco e in quale caso è utile richiedere il dosaggio), differenziate in più livelli (fortemente raccomandato, raccomandato, utile, potenzialmente utile);
- range terapeutici di riferimento ("finestre terapeutiche") e range di riferimento dose-correlati, come guida per laboratori e clinici nella psicofarmacoterapia;
- soglie di allerta per i laboratori, al fine di avvisare medico e paziente nel caso si riscontri una concentrazione che mette a rischio la sicurezza del paziente;
- raccomandazioni per gli operatori addetti all'esecuzione della analisi (modalità del prelievo, tempo di campionamento, interpretazione dei risultati e refertazione);
- indicazioni sulla gestione clinica del paziente con risultati al di fuori degli intervalli di riferimento;
- raccomandazioni relative alla combinazione di TDM e test farmacogenetici.

Su questo modello, devono essere sviluppate linee-guida condivise per altre aree farmacologiche, riunendo e finalizzando proposte già disponibili a livello internazionale, ma in cui sono state evidenziate alcune limitazioni [114-120]. Tra queste, il livello di evidenza per la necessità di TDM è stato a volte ritenuto insufficiente, suggerendo la necessità di acquisire dati più consistenti dal punto di vista della costo-efficacia.

D'altro canto, si riscontra una frammentazione dell'offerta TDM disponibile sul territorio nazionale, sia in termini di distribuzione geografica sia in termini di numero e tipo di farmaci dosabili [121]. Sembra necessario, perciò, effettuare una ricognizione dei bisogni e dei servizi attivi, al fine di permettere l'erogazione uniforme di prestazioni presenti nei LEA, e quanto meno per orientare medici e pazienti rispetto alle strutture che erogano TDM.

Certamente il ruolo del TDM nella Medicina di Precisione assumerà una sempre maggiore importanza, considerando che è già in atto lo sviluppo di software per la previsione personalizzata del dosaggio che, a partire dalle concentrazioni misurate con il TDM e tramite integrazione di altri dati specifici del paziente, è in grado di stimare le dosi adeguate da somministrare per raggiungere un target terapeutico stabilito [122]. Nel prossimo futuro tali software saranno in grado di correlare la concentrazione del farmaco anche al profilo farmacogenomico e altri marcatori predittivi di risposta, inclusi dati relativi alle percentuali occupazionali dei recettori target (ottenuti tramite imaging) [123].

3.5 Approccio multidisciplinare e telemedicina

La gestione integrata del paziente costituisce il cuore della medicina di precisione, e non è ormai pensabile che l'approccio multidisciplinare al paziente sia limitato alle sole strutture sanitarie in cui sono compresenti diverse specialità cliniche e risorse e competenze innovative (farmacologi, esperti di farmacogenomica, laboratori di diagnostica avanzata).

La teleassistenza e la videovisita costituiscono strumenti che possono agevolare le fasi di ricognizione e riconciliazione terapeutica, e il telemonitoraggio promette di divenire un mezzo sempre più potente per verificare in tempo reale parametri critici in pazienti complessi, fornendo un sistema di allerta sull'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici. Il teleconsulto si configura come strumento essenziale per assistere i medici operanti sul territorio nell'utilizzo corretto di strumenti innovativi come farmacogenomica, valutazione delle interazioni in terapie complesse, dosaggio terapeutico del farmaco. Soprattutto in un periodo di transizione in cui i servizi di medicina di precisione sono concentrati in poche strutture di eccellenza, la maniera più semplice ed efficace di incrementare l'accessibilità per gli utenti (medici e pazienti) è un sistema di telemedicina diffuso che consenta ad esempio di richiedere una consulenza farmacologica e/o farmacogenomica ad un centro di riferimento.

Grazie ai finanziamenti PNRR è stato avviato nel 2023 un piano gestito da AGENAS, con il ruolo di Agenzia Nazionale per la Sanità Digitale (ASD), per implementare la Piattaforma Nazionale di Telemedicina, composta da una Infrastruttura Nazionale e da 21 Infrastrutture Regionali [124]. L'ASD ha definito i requisiti infrastrutturali e le caratteristiche di interoperabilità richiesti alle piattaforme regionali per garantire uniformità di servizi e prestazioni, pubblica linee di indirizzo, PDTA e protocolli per facilitare la corretta erogazione dei servizi in telemedicina, fornisce assistenza agli utilizzatori e monitora i dati di utilizzo. Il piano di implementazione è in una fase di avvio e consolidamento dei servizi, che saranno portati a regime nei prossimi anni.

È auspicabile che vengano sviluppati in questo periodo PDTA digitali mirati specificamente a gestire le terapie farmacologiche complesse, che includano le attività di ricognizione e riconciliazione terapeutica, con la consulenza farmacologica e farmacogenomica come elementi chiave.

4. Indicatori di appropriatezza prescrittiva: strumenti per una medicina centrata sul paziente

Individuare i sistemi per misurare e valutare l'appropriatezza prescrittiva è il primo passo per poter intraprendere azioni volte al miglioramento della stessa. La misurazione e la valutazione, anche nel caso della prescrizione di farmaci, si devono avvalere di "indicatori", ossia di variabili misurabili che consentono una valutazione/misurazione sintetica di fenomeni complessi e forniscono gli elementi necessari a orientare le decisioni.

Gli indicatori, difatti, sono utili per confrontare un fenomeno nel tempo (in momenti diversi) e nello spazio (tra realtà diverse). Lo scopo di queste valutazioni non dovrebbe essere però quello di produrre report classificativi (ad esempio tra medici o tra strutture), bensì di favorire un miglioramento della pratica prescrittiva, mettendo in atto strategie adeguate; per questo motivo è fondamentale che la misurazione degli indicatori sia seguita da momenti di audit.

L'appropriatezza prescrittiva è sicuramente influenzata dal contesto sociodemografico, dalle peculiarità assistenziali e dalla complessità clinica del paziente e, nella loro misurazione, occorre tenere in considerazione anche questi aspetti, considerandole quali variabili di un processo più complesso. Inoltre, una loro modifica dovrebbe tradursi in un vantaggio

clinico misurabile tramite appositi indicatori di esito. Di conseguenza, risulta importante che siano effettuati studi in grado di verificare l'associazione tra gli indicatori di processo su appropriatezza prescrittiva e quelli di esito clinico oltre che economici.

Un aspetto non secondario è rappresentato dall'applicabilità degli indicatori di appropriatezza prescrittiva a diverse realtà (ad esempio Regioni e ASL). A tale scopo l'ampia e capillare disponibilità dei dati amministrativi sanitari, che caratterizza il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, consente di creare indicatori di appropriatezza prescrittiva riproducibili in tutte le realtà, così da costituire un valido sostegno per le politiche del farmaco e per la gestione dei percorsi clinici. Tuttavia, sono diversi i limiti intrinseci a questa fonte di dati che devono essere presi in considerazione al momento della creazione e interpretazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva. L'ampia disponibilità dei dati, in particolare quelli relativi alla dispensazione dei farmaci a carico del SSN, nel tempo si è tradotta in una vasta realizzazione di indicatori di appropriatezza, a volte ridondanti e con scarse ricadute nella pratica clinica. Questo proliferare di indicatori sui farmaci, in taluni casi, si è tradotto in una minore considerazione di questi strumenti di misurazione, che spesso sono vissuti dai medici come sistemi di controllo del loro operato, e non come viatico di miglioramento della loro attività clinica. Per scongiurare ciò è importante scegliere accuratamente gli indicatori da calcolare. Una prima considerazione da fare è che spesso si parla di indicatori di appropriatezza, ma nella realtà ci si affida ad indicatori di "inappropriatezza", in quanto le evidenze disponibili non sempre sono solide e si preferisce selezionare quali comportamenti prescrittivi occorra ridurre al minimo, piuttosto che individuare quali pratiche prescrittive suggerire. Un ulteriore aspetto che occorre valutare nella costruzione degli indicatori di appropriatezza è quello relativo al livello di applicazione del dato indicatore, in funzione al fatto che esso si riferisca al singolo caso o all'intera popolazione. In ultimo, nella costruzione e nella valutazione degli indicatori di appropriatezza, è importante considerare le caratteristiche del paziente e il setting assistenziale; basti pensare a come potrebbero variare i risultati di indicatori di appropriatezza tra pazienti anziani in buona salute che vivono al proprio domicilio rispetto a quelli istituzionalizzati in residenze sanitarie assistite o in hospice.

Di seguito vengono analizzate le principali esperienze in termini di indicatori di appropriatezza prescrittiva realizzate dalle istituzioni sanitarie italiane, sottolineandone pregi e difetti e suggerendo eventuali strategie migliorative, per poter rendere questi strumenti sempre più efficaci e, al contempo, assicurarne una corretta interpretazione.

Sistema NSG LEA

La principale iniziativa del Ministero della Salute in tema di indicatori per l'assistenza sanitaria è rappresentata dal "Nuovo Sistema di Garanzia per il monitoraggio dei Livelli Essenziali di Assistenza" (NSG LEA), introdotto con il DM del 12 marzo 2019. Tra i vari indicatori del sistema NSG LEA, 2 riguardano l'appropriatezza prescrittiva. In particolare, per i pazienti affetti da BPCO è stato individuato un indicatore di appropriatezza e aderenza al trattamento farmacologico con broncodilatatori a lunga durata d'azione (Long-Acting Beta2 Agonists - LABA in monoterapia; Long-Acting Muscarinic Antagonists - LAMA in monoterapia; LABA + LAMA; LABA + LAMA + corticosteroidi inalatori - ICS) calcolato su 12 mesi di osservazione. Questo indicatore nasce con l'obiettivo di verificare l'omogeneità dell'offerta della principale cura farmacologica della BPCO. In modo simile è stato individuato anche un indicatore di appropriatezza e aderenza al trattamento con ACE-inibitori o sartani e al trattamento con beta-bloccanti per i pazienti affetti da scompenso cardiaco il significato alla base dell'indicatore è rappresentato dalla necessità di verificare l'omogeneità dell'offerta della cura farmacologica dello scompenso cardiaco, consapevoli che una copertura adeguata è correlata a una riduzione del rischio di ri-ospedalizzazione dopo la diagnosi e/o del rischio di morte. In entrambi i casi però, i pazienti sono individuati impiegando le schede di dimissione ospedaliera e pertanto non possono essere considerati rappresentativi dell'intera popolazione affetta da tale patologia.

Gli indicatori di appropriatezza in OsMed

Il rapporto annuale sull'uso dei farmaci in Italia, a cura dell'Osservatorio OsMed dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [3], costituisce la principale sede in cui è possibile ritrovare gli indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci a cura di un'istituzione sanitaria centrale.

Tradizionalmente il rapporto OsMed riporta una sezione specifica con un set di indicatori per la valutazione dell'appropriatezza d'impiego delle principali categorie di farmaci prescritte nella popolazione nella medicina generale, riferibili ai farmaci per la prevenzione del rischio cardiovascolare (ad esempio antipertensivi e ipolipemizzanti), farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie, farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, antidepressivi, farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici e farmaci per il trattamento dell'osteoporosi. Oltre agli indicatori basati sui database della

medicina generale, nel rapporto OsMed sono da sempre presenti indicatori di appropriatezza, con specifico focus su aderenza e persistenza, per diverse categorie terapeutiche basati su database amministrativi. Questi indicatori sono costruiti utilizzando il database delle prescrizioni dei farmaci di classe A dispensati sul territorio nazionale per il trattamento delle principali malattie croniche.

Le Note AIFA

Introdotte nel 1993 a seguito dell'istituzione del nuovo Prontuario Terapeutico (Legge n. 537 del 24 dicembre 1993) del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), inizialmente elaborate dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF), le Note AIFA definiscono le indicazioni terapeutiche per le quali alcuni medicinali sono rimborsabili dal SSN [125]. Sono diventate uno strumento regolatorio volto a garantirne un uso appropriato, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura. Le Note possono essere introdotte qualora il farmaco sia autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti, oppure nel caso in cui il farmaco sia utilizzato per prevenire un rischio significativo in uno o più gruppi di popolazione, nonché qualora il medicinale possa prestarsi ad eventuali utilizzi impropri, che esulino da una comprovata efficacia o possano ridurne la sicurezza d'uso. Il processo di revisione e aggiornamento delle Note avviene in maniera continua in base alla disponibilità di nuove evidenze scientifiche, rendendo tale strumento normativo flessibile in risposta alle necessità della pratica medica quotidiana sul territorio nazionale. Le modifiche sono dirette ad una gestione più semplice e diretta del paziente da parte del medico, ad una migliore corrispondenza tra indicazioni di provata efficacia e quelle cui è ammesso il rimborso a totale carico del SSN e alla prevenzione dell'uso improprio o del rischio significativo solo per uno o più gruppi di popolazione. Le Note AIFA attualmente in vigore sono 39 rispetto alle 71 iniziali introdotte dalla CUF nel 1994 con la stesura del nuovo Prontuario del Servizio Sanitario Nazionale e la riclassificazione dei farmaci, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537 del 24 dicembre 1993.

La necessità di integrare i dati amministrativi con dati clinici e socio-assistenziali

Alla luce delle esperienze descritte e dei limiti dei sistemi di misurazione degli indicatori di appropriatezza, emergono diverse criticità che ad oggi non consentono la completa contestualizzazione di questi indicatori come parte di un processo più complesso. Queste criticità sono dovute alla natura stessa della fonte dati generalmente impiegata dalle istituzioni sanitarie per costruire gli indicatori di appropriatezza: i database amministrativi sanitari. Tali banche dati, presenti in tutte le Regioni e ASL, da una parte hanno il vantaggio di poter essere interconnesse tra loro, in modo da seguire il paziente attraverso i diversi accessi al SSN, dall'altra risultano carenti di una serie di informazioni cliniche. Questa carenza a volte può inficiare il significato clinico dell'indicatore stesso e può comprometterne la validazione, ossia la verifica dell'associazione tra processo ed esito. Ad esempio, la mancanza di informazioni cliniche in questa fonte dati non consente di tenere in considerazione la gravità di una data patologia e non permette di conoscere l'esatta indicazione per la quale il dato farmaco è stato prescritto. Pertanto, per considerare correttamente gli indicatori di appropriatezza all'interno di un percorso, risulta necessario integrare i dati amministrativi sanitari con ulteriori dati capaci di restituire indicazioni di gravità e di fragilità (ad esempio dati clinici essenziali, valori degli esami effettuati, compresi quelli derivanti dalla valutazione multidimensionale per le persone fragili, indicazione specifica alla base della prescrizione). Per raggiungere questo obiettivo, nell'immediato futuro, sarà necessario individuare, per le principali patologie croniche, un "minimum dataset clinico" contenente le variabili cliniche essenziali da includere all'interno dei database amministrativi. In aggiunta alle informazioni cliniche, considerando che la mancata appropriatezza prescrittiva è un fenomeno multidimensionale, e pertanto influenzato da svariati determinanti, nella valutazione degli indicatori che le descrivono è importante tenere in considerazione anche variabili di carattere sociale e organizzativo. A tale scopo sarebbe utile giungere a integrare le informazioni sanitarie anche con quelle sociali (ad esempio situazione reddituale, condizioni di deprivazione, stili di vita). In conclusione, solo raggiungendo una reale integrazione di tutti i dati disponibili sarà possibile costruire indicatori in grado di fornire una misura accurata dell'appropriatezza prescrittiva, così da indirizzare adeguatamente le scelte di politica del farmaco, aiutare i medici nella loro pratica clinica e porre in primo piano le reali necessità del paziente, realizzando così la corretta presa in carico terapeutica delle persone.

5. Appropriately prescriptive and correct use of drugs: from the Patient's perspective

5.1 Participatory medicine: the involvement of Patients in the care process

Bury [126] underlines how during the XIX century, before the advent of medicine as we know it today, the ability of the doctor in the comprehension of the pathology was strongly linked to his capacity to listen, interpret and collect the patient's story. For the doctor it was indispensable to acquire information on the patient's life style, his past, his environment of life and work and his beliefs. At the time, such an approach to the patient was fundamental, given the lack of physiological and anatomical knowledge and the lack of diagnostic tools at the disposal of professionals; the diagnostic process, as it is defined today, was based on the previous knowledge and on the new information that came from listening, and not only from the examination of the patient. With modernization and the socio-economic progress we have instead assisted to two opposite trends in the doctor-patient relationship. The doctor sustains a more and more pressure due both to organizational deficits, both to the high degree of specialization reached by the medical sciences, which determines the fragmentation of care paths (due to the lack of appropriate integration strategies), for which progressively less time is available for interaction with each patient. On the other hand, the level of medical literacy of the general population has enormously increased, as well as the awareness of one's own right to health, leading to a change in the patient's attitude towards the healthcare operator. Today more and more diffusely, the patient-citizen does not accept medical decisions, as it used to be in the past, as a sort of unquestionable truth, but asserts his own right to understand and share the reasons, not to mention to eventually contest the quality of the healthcare services received. On the other hand, the quantity and the notable visibility of medical information uncontrolled, incorrect and misleading to which the population has access, has generated a perverse mechanism that induces distrust and false expectations in the face of professionals of the health system, who are then led to prevent medico-legal actions by adopting a defensive medicine approach.

It is therefore necessary to re-establish a doctor-patient alliance at the interpersonal, social and organizational level, which allows the patient to feel a subject, and not an object, of the health management system. With this objective in mind, since some years ago, the development of a "Participatory Health" (or "Participatory Medicine") [127] in which citizens are an integral and active part in decisional processes both at the individual level and at the organizational level, determining the so-called "involvement of the patient".

The active involvement of patients is recognized as one of the seven strategic objectives in the WHO 2021-2030 global action plan for patient safety [128], which aims to eliminate avoidable harms in healthcare, increasing patient satisfaction and health outcomes. It includes the processes of "*patient empowerment*" and "*patient engagement*". The "*patient empowerment*" is intended as the set of actions for which the patient is informed and educated so that he can understand the reasons and the possible outcomes (positive and negative), of the healthcare treatments, as well as the possible outcomes of the refusal of treatments, acquiring the capacity to participate in a conscious way in medical decisions that concern him. The empowerment develops and consolidates in the "*patient engagement*", or rather in the assumption of an increasingly active role of the patient in the process of maintaining health or curing the disease.

These two aspects decline into a more personal aspect, which regards the single doctor-patient relationship and therefore calls the healthcare operator to adopt in the first person the practices aimed at involving the patient, and into a general aspect, which requires systemic actions from the healthcare stakeholders, finalized:

- to communication, intended as a bi-directional activity, in order to intercept the primary needs of general information and of deepening and to respond in an effective and timely way;
- to the formation of the healthcare operator respecting the correct modalities of interpersonal communication;
- to the issuance of procedures and recommendations finalized to standardize the modalities with which the active involvement of the patient in his own care path, not to mention the necessary tools to measure and evaluate the healthcare performance as they are perceived by the users.

In the field of personalization and of the appropriateness of pharmacological prescriptions, the involvement of the patient can positively influence on known factors that determine a lower efficacy and safety of medicines, in

particolare sull'aderenza alla terapia e sull'uso corretto dei farmaci, come dimostrato da alcune rilevanti metanalisi [129-131].

Lo spazio di ascolto dedicato al paziente costituisce la chiave per determinarne il coinvolgimento in quanto consente, prima, di individuare il livello di cognizione del proprio stato e la capacità di comprensione del linguaggio medico, e quindi di adattare la modalità di comunicazione e il tipo di informazione da trasferire. Una comunicazione efficace, rendendo il paziente consapevole di cosa aspettarsi, delle varie fasi dei trattamenti, e degli obiettivi da raggiungere, ne riduce lo stress e l'ansia e permette una migliore gestione quotidiana della terapia e una maggiore capacità di individuare eventuali (e reali) situazioni emergenziali. In alcuni particolari ambiti è inoltre estremamente importante interagire positivamente con i caregiver: nel caso ad esempio di patologie psichiatriche, neurodegenerative, pediatriche, lo stato di ansia e preoccupazione del caregiver, che può inoltre avere in carico parte della responsabilità dell'aderenza del paziente alle prescrizioni mediche, l'interazione richiede una gestione integrata che necessita di una rete di supporto psicologico, sociale ed educativo, purtroppo carente o frammentata.

Relativamente all'assunzione di farmaci, il dialogo col paziente (e con il caregiver) è uno strumento efficace per individuare e intervenire su molte cause di non aderenza alle terapie:

- la paura degli effetti collaterali, se liberamente manifestata può essere mitigata dalla spiegazione dei possibili esiti della mancata assunzione dei farmaci, condividendo con il paziente le valutazioni rischio/beneficio e quantificando il reale rischio del paziente di incorrere in effetti collaterali o eventi avversi, rispetto al reale rischio di incorrere in un peggioramento dello stato di salute.
- Lo stigma presente su alcuni farmaci, ad esempio gli psicofarmaci, può essere contrastato spiegando le basi dell'azione dei farmaci
- La paura derivata da convinzioni false, come la pericolosità di alcuni trattamenti, può essere discussa in relazioni alle fonti di informazioni più autorevoli;
- La scarsa convinzione dell'utilità dell'assunzione dei farmaci, soprattutto se somministrati a scopo preventivo, può essere contrastata dalla spiegazione semplice del razionale scientifico del trattamento.
- La necessità di assumere farmaci in determinate formulazioni o in determinati orari, o troppe volte al giorno, può essere resa meno greve venendo incontro ove possibile alle preferenze del paziente e raggruppando il più possibile l'assunzione nello stesso orario;
- La dimenticanza più o meno fortuita e frequente o gli errori nell'assunzione dei farmaci può facilmente essere limitata fornendo al paziente tabelle chiare con modalità di assunzione e orari, che possono anche divenire un diario di aderenza che stimola il paziente e/o i propri caregivers ad essere più attenti.

Analogamente, il dialogo con il paziente è la via privilegiata per individuare l'uso o la somministrazione errata di farmaci:

- errori di somministrazione dovuti a scarsa comprensione del paziente circa le indicazioni del medico (orari di assunzione, distanza dai pasti, posologia) possono essere minimizzati utilizzando il *teach-back method* [132], ovvero chiedendo al paziente di ripetere con parole sue ciò che gli è stato spiegato e comunicato riguardo alla terapia, per verificarne la comprensione, e fornendo dei promemoria stampati con orari, modalità di assunzione e posologia;
- la narrazione delle abitudini del paziente circa l'auto-medicazione dovrebbe essere stimolata in quanto fonte importante di consumo non appropriato di farmaci, e colta come occasione di informazione puntuale del paziente circa l'opportunità di utilizzo di farmaci da banco.

L'utilizzo del racconto del paziente come mezzo di supporto alle scelte mediche si pone quindi come strumento strategico per personalizzare i trattamenti ed è noto come "medicina narrativa", una metodologia che ha preso le mosse dalla pubblicazione "The Illness Narratives" (1988) di Arthur Kleinman ed è stata ampiamente sviluppata dal lavoro di Rita Charon, medico internista della Columbia University [133, 134]. Nel mondo moderno la medicina narrativa non va intesa solo come un atteggiamento mentale del medico [135], ma anche come una competenza medica che richiede formazione specifica, da utilizzare in chiave complementare alla Evidence Based Medicine (EBM). Infatti, nei colloqui fra medico e paziente si incontrano e spesso si scontrano due visioni diverse, ciò che il paziente vive (illness) e la diagnosi

posta dal medico (disease). La diade illness e disease deve essere riconciliata attraverso la valutazione olistica del paziente che si può ottenere tramite ascolto e confronto.

A livello della relazione diretta con il paziente, le principali barriere che ostacolano il coinvolgimento del paziente sono:

- la **barriera del tempo a disposizione**: il tempo necessario per poter avere un quadro preciso sia dello stato di salute del proprio paziente sia dei fattori personali, sociali e ambientali che possono influire sul successo delle cure è un tempo spesso non previsto dalla pratica clinica. Questa è sicuramente una delle barriere maggiori che impedisce il coinvolgimento del paziente ma anche la sua percezione di ricevere le cure e le attenzioni attese.
- La **barriera della comprensione reciproca**: il clinico dà spesso per scontata la comprensione di termini medici anche complessi; tale barriera è accentuata in casi particolari: pazienti stranieri con scarsa conoscenza della lingua in cui si esprime il clinico, presenza di disabilità fisiche che impediscono la normale comunicazione orale o di disabilità intellettive che inibiscono anche solo parzialmente la comunicazione. In tutti questi casi bisogna prevedere una mediazione linguistica o comunicativa assicurando la comprensibilità delle comunicazioni fornite, siano orali oppure scritte. Nei casi di persone con disabilità, è importante tenere presente il loro diritto alla autodeterminazione (stabilito dalla Convenzione Onu sui diritti delle persone con disabilità) e non cedere alla tentazione di rivolgersi immediatamente alla persona che accudisce, escludendo il paziente dalle decisioni che lo riguardano.
- La **barriera della sottovalutazione** degli aspetti cognitivi, emotivi, culturali e sociali che influenzano l'atteggiamento del paziente.

Tutto ciò è espressione di un fenomeno più ampio che costituisce una **barriera organizzativa** da superare, e che determina scarsità di comunicazione anche laddove il medico sia pienamente cosciente della necessità di ascoltare attivamente l'esperienza del paziente e condividere le scelte terapeutiche.

Un ruolo fondamentale nel rimuovere tale barriera è assunto, e dovrebbe essere più ampiamente riconosciuto, dalla Associazioni di riferimento dei pazienti, che hanno il ruolo di elevare a livello sociale l'*engagement* del paziente, partecipando alle decisioni presentando agli altri stakeholder i bisogni reali e più urgenti dei cittadini, facendosi carico della mediazione culturale e comunicativa tra professionisti della salute e cittadini e fornendo servizi aggiuntivi o potenziati, ivi compreso il supporto psicologico spesso carente nelle strutture ospedaliere ma caratterizzante l'attività di molte Associazioni. Il Ministero della Salute, nel 2021, ha istituito un gruppo di lavoro sulla sanità partecipata conclusosi con un atto di indirizzo [135 a] volto a individuare i ruoli e le modalità di partecipazione delle Associazioni di cittadini alla programmazione e gestione degli interventi e dei servizi della salute. Un emendamento in legge di bilancio 2025 prevede l'istituzione di un Registro Unico delle Associazioni della Salute (RUAS), i cui iscritti potranno tra l'altro partecipare alle consultazioni della Commissione scientifica ed economica di AIFA. Di tale emendamento si attendono decreti attuativi.

È chiaro che le diversità organizzative e funzionali che caratterizzano i diversi setting assistenziali richiedono modalità diverse per aumentare la partecipazione del paziente, anche in accordo alle reali risorse disponibili. Tuttavia, la molteplicità di strumenti esistenti per favorire un coinvolgimento attivo del paziente e del suo caregiver lascia la possibilità di applicarli in maniera variegata e mirata a particolari esigenze strutturali e organizzative. Se è vero che alcuni di questi strumenti richiedono un investimento maggiore di risorse, alcuni sono invece attuabili in maniera estremamente semplice ed economica e la loro attuazione sistematica richiede, più che un impegno di risorse, solo una maggiore sinergia tra stakeholder della salute.

Strumenti per la Comunicazione

- *Educazione specifica per gli operatori sanitari*: la comunicazione è una funzione fondamentale dell'operatore sanitario, e l'educazione specifica su tale argomento dovrebbe divenire obiettivo primario degli stakeholder coinvolti nella formazione sanitaria, nella gestione delle strutture sanitarie, delle società e associazioni delle diverse professioni sanitarie, nonché oggetto di valutazione da parte sia delle strutture sanitarie in cui il professionista opera sia da parte dell'utenza di tali strutture. Gli approcci comportamentali al paziente, come il "Goal Setting", ovvero la definizione

condivisa di obiettivi di salute chiari, realistici e personalizzati, oppure il “colloquio motivazionale”, ossia un metodo per motivare i pazienti ad adottare comportamenti appropriati e seguire i trattamenti indicati, devono essere facilitati sia da una formazione specifica sia da modelli organizzativi che ne supportino l'applicazione.

- *Educazione specifica per pazienti/caregiver*: i programmi di alfabetizzazione sanitaria, oltre a strumenti divulgativi canonici, dovrebbero incentivare l'organizzazione di sessioni di formazione di gruppo interattive, finalizzate a insegnare ai pazienti ed ai caregiver a gestire meglio la propria condizione o quella del proprio congiunto, e a risolvere i dubbi e i timori da essi manifestati in prima persona. Questo tipo di intervento assume particolare valore nel caso di malattie croniche o che comportano un qualche tipo di disabilità.

- *Comunicazione scritta*: non va trascurata l'importanza della comunicazione scritta con il paziente, ricca di opportunità spesso non sfruttate. Il rilascio al paziente di indicazioni stampate anziché scritte manualmente e di promemoria prestampati/stampati con indicazioni di base e/o personalizzate, costituisce uno strumento basilare e alla portata di tutti, che ha la potenzialità di risolvere dubbi ed evitare ripetute richieste di chiarimenti.

- *Decision Aid Tools e Portali per Pazienti*: è importante condividere con il cittadino-paziente le motivazioni che incidono sulle scelte cliniche, spiegando chiaramente le motivazioni dei trattamenti, i reali rischi e benefici connessi, individuando le alternative di scelta a disposizione del paziente. Un coordinamento della produzione e diffusione di opuscoli, video, app, risorse web tra principali autorità sanitarie, società scientifiche e associazioni di pazienti (esempi mayo clinic, <https://www.england.nhs.uk/personalisedcare/shared-decision-making/decision-support-tools/>).

Strumenti digitali di supporto al paziente

- *App di gestione della salute*: l'era digitale vede un proliferare incontrollato di applicazioni mobili dedicate alla gestione della salute. Esse possono fornire un supporto fondamentale fornendo ad esempio promemoria per l'assunzione corretta e continua dei farmaci, indicazioni circa le modalità di assunzione, suggerendo ad esempio cibi o bevande da evitare o privilegiare durante un trattamento farmacologico o in presenza di particolari stati patologici. Tuttavia, sarebbe auspicabile lo sviluppo di App non commerciali da parte delle maggiori istituzioni sanitarie regionali o nazionali, co-progettate con le Associazioni pazienti, allo scopo di fornire una fonte di informazione autorevole, scevra da possibili interessi commerciali e soprattutto derivata da fonti scientifiche riconosciute.

- *Wearable Devices*: anche i dispositivi indossabili costituiscono un mezzo sempre più diffuso, utile anche a gestire le terapie farmacologiche, ricordando di assumere i farmaci prescritti o monitorando parametri vitali che possono essere influenzati dalla terapia, e incoraggiando i pazienti a gestire attivamente la propria salute. Anche in questo caso però è necessario evitarne l'utilizzo incontrollato: falsi allarmi o interpretazioni errate dei dati possono produrre ansia e provocare errori nell'assunzione dei farmaci. Sarebbe utile anche in questo guidare i pazienti sia nella scelta di dispositivi affidabili sia formarli nell'utilizzo. Certamente sviluppare una serie di dispositivi o app collegate che possano essere interfacciate con i sistemi informativi in uso dai medici e dalle strutture sanitarie offrirà in futuro una modalità di monitoraggio *real-time* del paziente, anche se il flusso informativo dovrà essere canalizzato e filtrato (probabilmente grazie all'implementazione di strumenti di IA) per prioritizzare gli alert rilevanti.

Strumenti di Feedback e Valutazione

Chiedere regolarmente ai pazienti ed ai caregivers di fornire feedback sulla loro esperienza per migliorare i servizi è fondamentale per identificare i punti di debolezza dei servizi sanitari, come dimostrato da alcuni studi che hanno analizzato il ruolo delle indicazioni ottenute dagli utenti per definire l'appropriatezza di interventi clinico-organizzativo (Caregiver-Patient Health Engagement Scale C-PHE). Si stanno infatti attuando maggiori sforzi per strutturare e sistematizzare la raccolta di feedback di pazienti/caregivers, in particolare tramite la definizione e la promozione dell'uso di *Patient-Reported Outcomes measures* (PROMs) per verificare le performance dell'assistenza sanitaria.

Un *Patient-Reported Outcome* (PRO) è definito dalla Food & Drug Administration (FDA) come “qualsiasi dato sullo stato di salute del paziente che proviene direttamente dal paziente stesso, senza l'interpretazione del clinico o di altre figure”. In maniera analoga, la European Medicines Agency (EMA) concepisce i PRO come “qualsiasi risultato valutato dal paziente stesso e basato sulla percezione da parte del paziente di una malattia e del suo trattamento” [136].

Le relative misure di esito (PROMs) vengono solitamente utilizzate, in ambito sia clinico sia di ricerca, sotto forma di survey o questionari, per fornire il punto di vista del paziente su una serie di questioni, tra cui la gravità dei sintomi, gli effetti collaterali del trattamento, i problemi psicologici, la soddisfazione del trattamento e la qualità della vita correlata alla salute.

La rilevazione di tali misure consente di individuare discrepanze tra gli esiti attesi del trattamento e i reali miglioramenti percepiti dal paziente, di monitorare sintomi ed effetti collaterali; a livello gestionale, la raccolta dei dati fornisce indicazioni sulla qualità dei servizi sanitari offerti, permettendo di individuare carenze in determinate fasi del percorso di cura (ad esempio l'accoglienza, i rapporti con il personale sanitario, l'accessibilità dei servizi). I PROMs possono essere suddivisi in misure generiche e specifiche.

I PROMs generici non sono specifici per una malattia, condizione o trattamento, ma possono essere utilizzati in diverse patologie. Queste misure catturano generalmente domini di qualità della vita trasversali quali abilità di svolgere attività quotidiane, benessere mentale ed emotivo, capacità di avere relazioni sociali, dolore. Si tratta di indicatori particolarmente utili nelle valutazioni economiche, in quanto possono essere utilizzate per derivare valori di utilità collegati allo stato di salute, che possono poi essere incorporati nel calcolo degli anni di vita aggiustati per qualità (Quality-Adjusted Life-Years - QALY).

I PROMs specifici sono progettati per valutare la gravità dei sintomi o le limitazioni funzionali specifiche di una particolare condizione di salute. Rispetto alle misure di esito generiche, tendono ad essere più sensibili e permettono la valutazione di aspetti differenziali importanti per specifiche patologie o specifici gruppi di pazienti, garantendo una misurazione più accurata dell'impatto della malattia e dei benefici del trattamento. Questo li rende strumenti particolarmente utili ad esempio nelle malattie rare, dove le esigenze dei pazienti possono differire significativamente da quelle della popolazione generale. Incorporare la prospettiva dei pazienti attraverso l'utilizzo dei PROMs, soprattutto laddove esista un elevato bisogno insoddisfatto e dove i dati possono essere limitati, può aiutare a catturare gli effetti del trattamento, rafforzando le evidenze disponibili e supportando così decisioni cliniche, regolatorie ed economiche più informate.

Sebbene i PROMs rappresentino un'importante fonte di evidenza per misurare benefici e rischi percepiti, il loro impiego in generale risulta ancora frammentario e poco standardizzato. I dati sono disomogenei e per questo motivo poco utili in generale.

Garantire che i PROMs siano validi, affidabili e significativi nel contesto delle varie patologie, richiede un approccio collaborativo tra ricercatori, clinici, pazienti e autorità regolatorie.

5.2 Aderenza alle terapie

Come si è detto, il coinvolgimento attivo del paziente nella gestione del proprio percorso terapeutico è un elemento cruciale per migliorare l'aderenza alle terapie, con un impatto diretto sull'efficacia e la sicurezza del trattamento. Il concetto di "aderenza" si riferisce alla misura in cui un paziente segue le prescrizioni mediche, che includono non solo l'assunzione regolare dei farmaci, ma anche la partecipazione attiva al monitoraggio delle proprie condizioni di salute e alla gestione dei trattamenti. La compliance terapeutica è fondamentale per ottenere risultati positivi nel trattamento di malattie croniche, ma anche in situazioni acute dove la corretta gestione del farmaco può determinare la differenza tra il successo e l'insuccesso terapeutico.

Nonostante l'importanza di una buona aderenza, diversi studi hanno evidenziato che una parte significativa dei pazienti non segue correttamente le prescrizioni mediche, con impatti negativi sui risultati clinici, sulla sicurezza e sul sistema sanitario nel suo complesso.

Infatti, un basso livello di aderenza può compromettere gravemente l'efficacia terapeutica, portando ad un controllo insufficiente di malattia, ad un aumento del rischio di complicanze e ad una frequente necessità di ospedalizzazione. Ad esempio, la non aderenza ai farmaci per le malattie croniche come l'ipertensione e il diabete può aumentare il rischio di eventi avversi, come ictus, infarti o insufficienza renale. Inoltre, la scarsa aderenza è spesso associata ad una maggiore incidenza di effetti collaterali, che possono derivare da un trattamento inefficace o da dosi errate. Un miglioramento

dell'aderenza alla terapia può ridurre significativamente i costi sanitari, minimizzare le ospedalizzazioni e migliorare gli outcome clinici [137].

È necessario quindi individuare le cause di bassa aderenza e fornire ai medici degli strumenti per valutare e minimizzare il rischio di non aderenza, ed ai pazienti degli strumenti che lo facilitino nell'assunzione corretta e continua della terapia.

I principali punti critici che sfavoriscono l'adesione alla terapia sono:

1. **complessità del Regime Terapeutico:** un regime farmacologico complesso, con molteplici farmaci e orari di somministrazione, è uno dei principali ostacoli all'aderenza del paziente. Molti pazienti, soprattutto quelli anziani e con polifarmacoterapia, trovano difficile seguire correttamente le prescrizioni, con conseguente riduzione dell'efficacia del trattamento [138].
2. **Barriere Psicologiche e Sociali:** fattori come la mancanza di motivazione, la paura degli effetti collaterali, la scarsa fiducia nelle terapie o nel sistema sanitario, e la percezione di non essere coinvolti nel processo di cura, riducono la compliance. L'aspetto psicologico gioca un ruolo chiave, poiché pazienti che non comprendono appieno l'importanza della terapia sono meno propensi a seguirla [139].
3. **Inadeguata comunicazione tra Medico e Paziente:** la comunicazione inefficace o l'incapacità dei professionisti sanitari di adattare le spiegazioni alle esigenze del paziente può creare confusione riguardo le istruzioni terapeutiche. La mancanza di una comunicazione chiara può portare a una comprensione incompleta del trattamento e ad una minore adesione [140].
4. **La molteplicità di piani terapeutici (PT) per il singolo paziente con multi-morbidità** può rappresentare una barriera di accesso alla terapie ed interferire con la aderenza, oltre a gravare in termini di tempo ed impiego di personale sanitario sulle strutture identificate come centri prescrittori; sarebbe auspicabile in questo contesto la massima semplificazione burocratica (ad esempio adozione di un PT unico per la stessa classe di farmaci utilizzati in differenti indicazioni) ed una dematerializzazione dei processi di rinnovo dei PT che rimuova ogni barriera aggiuntiva ad essi collegati.

Allo stesso tempo, diverse soluzioni per migliorare l'aderenza alla terapia risultano facilmente implementabili:

- a) **Monitoraggio dell'aderenza:** per migliorare l'aderenza è essenziale monitorare costantemente la corretta assunzione dei farmaci. Tecnologie avanzate come blister elettronici o "smart pills", che inviano notifiche quando i farmaci non sono stati presi, possono essere utili per tracciare l'aderenza e intervenire tempestivamente. Inoltre, app per smartphone che ricordano al paziente quando assumere il farmaco possono essere un supporto utile per gestire regimi terapeutici complessi [141].
- b) **Strumenti di supporto al paziente nella gestione della terapia:** un'altra soluzione fondamentale è l'adozione di strumenti educativi e di supporto che rafforzano la comprensione da parte del paziente del trattamento e dei benefici a lungo termine. Ciò include materiali informativi personalizzati, video didattici, sessioni di consulenza con il medico o il farmacista, il farmacologo medico e l'uso di coach virtuali. L'educazione continua aiuta a superare la disinformazione, incoraggiando i pazienti a prendere decisioni informate riguardo alla loro salute [142]. La personalizzazione del trattamento, che considera le preferenze e le circostanze individuali, può aumentare la motivazione del paziente.
- c) **Telemedicina e monitoraggio a distanza:** la telemedicina, che consente consultazioni a distanza, può migliorare significativamente l'aderenza alle terapie, soprattutto nei pazienti che vivono in aree remote o che hanno difficoltà a frequentare visite in presenza. Ricevere consulenza e risolvere dubbi a distanza, senza dover recarsi fisicamente in ospedale, riduce la frustrazione legata alla gestione della malattia, migliora l'interazione e il supporto medico, permettendo un intervento tempestivo in caso di problemi [143].
Nel monitoraggio della aderenza dovrebbe essere considerato il ruolo della farmacia dei servizi, pilastro sostanziale della assistenza territoriale, normato dal DM 77 e da una serie di provvedimenti legislativi anche più recenti. La farmacia di comunità costituisce il presidio più capillare (oltre 15000 sul territorio nazionale) e di prossimità della rete assistenziale nel nostro Paese, e rappresenta per il cittadino, soprattutto in particolari contesti geografici, il primo luogo di assistenza ed in generale luogo abituale di contatto per il rifornimento

delle terapie. È facile immaginare che un sistema di tele-monitoraggio del refilling terapeutico a partenza dal farmacista e triangolato con il paziente e con il MMG possa contribuire in maniera sostanziale a identificare discontinuità nella aderenza alle terapie. Allo stesso modo la farmacia dei servizi, attraverso la erogazione di prestazioni diagnostiche (point of care, ecg, monitoraggi ecg e pressori) rappresenterà sempre di più un supporto alla valutazione della efficacia delle terapie e del raggiungimento di target terapeutici oggi largamente disattesi nelle patologie croniche, in primis per quelle cardiovascolari.

- d) **coinvolgimento delle figure di riferimento del paziente nel percorso di cura, con un ruolo attivo.** Il coinvolgimento attivo del paziente, facilitato da tecnologie moderne come il monitoraggio dell'aderenza, la telemedicina e gli strumenti di supporto psicologico ed educativo, rappresenta una strategia vincente per ridurre i fattori che ostacolano la compliance. L'approccio integrato che combina educazione, tecnologia e monitoraggio attivo non solo migliora gli outcome clinici, ma contribuisce anche ad una gestione più efficace delle risorse sanitarie, riducendo i costi legati a complicanze e ospedalizzazioni.

L'intervento del legislatore a sostegno del monitoraggio della aderenza, e del raggiungimento degli obiettivi terapeutici di efficacia delle terapie, non dimenticando che il fine della aderenza terapeutico è quello di mantenere inalterata l'efficacia delle terapie, appare necessario per contrastare un fenomeno che anche nell'ultima rilevazione OSMED 2023 appare come un bisogno clinico largamente insoddisfatto. In tale prospettiva indicatori di aderenza e di efficacia terapeutica potrebbero essere identificati ed inseriti nei LEA ai fini della valutazione della assistenza distrettuale.

La collaborazione tra pazienti, associazioni dei pazienti e istituzioni sanitarie è fondamentale per garantire politiche di intervento in grado di soddisfare realmente le esigenze di assistenza e cura dei pazienti.

5.3 Uso corretto del farmaco da parte del paziente: rischi dell'auto-medicazione

L'auto-medicazione è un fenomeno estremamente vasto e trasversalmente diffuso nella popolazione generale che include l'assunzione di farmaci da banco, farmaci soggetti a prescrizione, integratori e supplementi senza una specifica indicazione del medico, ma anche la modifica arbitraria della modalità di assunzione o l'interruzione improvvisa di un trattamento prescritto dal medico. Una recente survey riporta che in Europa la pratica ha una prevalenza del 34.4% [144] e identifica determinanti demografici, sociali e culturali.

Questi comportamenti possono produrre effetti dannosi che includono reazioni avverse, dipendenza, sviluppo di resistenza farmacologica, mascheramento di sintomi clinici, aggravamento di una condizione clinica non correttamente diagnostica e trattata.

Paradigma dell'uso improprio di farmaci è certamente l'auto-medicazione con antibiotici [145-147], che può risultare dannosa sia per il singolo paziente che per la collettività, contribuendo in modo diretto alla crescita dell'antibiotico-resistenza. Tra le cause si identificano problematiche legate al professionista sanitario, all'organizzazione dei sistemi sanitari, e alla disinformazione diffusa nei pazienti. Se una manifesta causa dell'uso improprio di antibiotici è la scarsa comprensione dell'utilizzatore rispetto al bersaglio farmacologico (scarsa distinzione tra infezioni di natura virale e batterica), alla ampia diversità nella sensibilità di batteri a specifici antibiotici, alla natura eziologica di sintomi clinici quali febbre, dolore, infiammazione, (spesso erroneamente attribuite ad infezioni), è evidente che la comunicazione tra professionisti sanitari, istituzioni e organi di governo sanitario è stata carente e poco efficace.

È bene notare che mentre abbiamo un quadro preciso del consumo di farmaci da banco [3], manca un sistema di verifica rispetto all'utilizzo di farmaci soggetti a prescrizione ottenuti dal paziente in occasioni precedenti. Le attività di riconciliazione terapeutica sopra descritte, se integrate in un flusso informativo appropriato, consentirebbero di identificare e correggere puntualmente l'uso improprio di medicine, e analizzare le potenziali ricadute in termini di salute pubblica. Identificare sottogruppi di pazienti in cui prevale un uso scorretto di farmaci consentirebbe inoltre di individuare specifici bisogni formativi e, con il contributo e la mediazione culturale delle associazioni di pazienti, disegnare strategie di comunicazione mirate e capillari, volte a tutelare la salute del cittadino.

6. Priorità della ricerca: Intelligenza Artificiale e Bioinformatica per la Medicina di Precisione

La **medicina di precisione** rappresenta una trasformazione epocale e irreversibile nel modo in cui comprendiamo, preveniamo, diagnosticiamo e curiamo le malattie. A differenza dell'approccio tradizionale di tipo **"one-size-fits-all"**, in cui il trattamento è standardizzato su categorie statistiche della popolazione, la medicina di precisione si fonda sul principio che **ogni individuo è un sistema biologico unico**, con variabili genomiche, epigenetiche, metaboliche, ambientali e comportamentali irriducibili alla media.

Questa rivoluzione è resa possibile grazie a tre pilastri tecnologici: **la bioinformatica, l'intelligenza artificiale e la capacità computazionale ad alta densità**, che insieme consentono di **elaborare, correlare e modellare** in tempo reale milioni di dati biologici e clinici, trasformando la medicina da reattiva a **proattiva, predittiva, personalizzata e partecipativa (P4 Medicine)**.

In questo scenario, **Intelligenza Artificiale (IA)** e **Bioinformatica** non possono più essere considerate strumenti di supporto accessorio, ma vanno riconosciute come **motori epistemologici**: esse non solo potenziano la raccolta e l'interpretazione dei dati clinici, ma **modificano radicalmente le forme attraverso cui la conoscenza medica viene generata, validata e applicata**.

L'IA nella medicina di precisione consente di costruire modelli predittivi e decisionali ad alta affidabilità, capaci di individuare **biomarcatori diagnostici** e **pattern molecolari** non rilevabili ad occhio umano. La bioinformatica, dal canto suo, permette di integrare domini eterogenei – dal sequenziamento dell'intero genoma (Whole Genome Sequencing) alla metagenomica intestinale, dall'analisi trascrittomica al profilo proteico – per estrarre **conoscenza clinicamente utile** da matrici di dati complessi (big data clinico-biologici).

Questa integrazione tra IA e bioinformatica è oggi **condizione necessaria per garantire la sostenibilità di un sistema sanitario moderno**: sostenibilità in termini economici (riduzione delle ospedalizzazioni e della somministrazione di farmaci inefficaci), ma anche in termini etici e ambientali. L'uso responsabile dell'IA consente infatti di ottimizzare l'impiego di risorse diagnostiche e terapeutiche, minimizzando lo spreco e migliorando la qualità della vita dei pazienti, ed è oggi disciplinato da un quadro normativo articolato, che impone requisiti tecnici, etici e regolatori specifici. Tra i principali riferimenti da considerare:

- **Regolamento (UE) 2017/745 (MDR) e Regolamento (UE) 2017/746 (IVDR)**: regolano i dispositivi medici e diagnostici in vitro, includendo anche software basati su AI. Ogni strumento IA utilizzato per supporto alla diagnosi deve essere validato clinicamente, marcato CE e sottoposto a procedure di conformità ben definite.
- **Linee guida dell'EMA (European Medicines Agency) e della FDA (Food and Drug Administration)** sugli algoritmi adattivi e sui Software as a Medical Device (SaMD), in particolare il documento FDA "Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning-Based Software as a Medical Device".
- **Standard internazionali ISO/IEC**, come:
 - o **ISO/IEC 23053:2022** – Framework for Artificial Intelligence (AI) Systems Using Machine Learning.
 - o **ISO 13119** – sulla documentazione elettronica sanitaria strutturata.
 - o **ISO/TS 22692:2022** – specifica tecnica per l'applicazione dell'IA nei servizi sanitari.
- **AI Act europeo** (Regolamento in fase di approvazione finale nel 2025), che classifica le applicazioni IA in ambito sanitario come "ad alto rischio", imponendo obblighi di trasparenza, robustezza tecnica, tracciabilità dei dati e audit etici.
- **Codice Etico per l'Intelligenza Artificiale in Sanità**, promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e recepito in Italia dal Ministero della Salute e dall'**AGENAS**, che sottolinea il principio di "explainability", non-discriminazione algoritmica, equità d'accesso e tutela della privacy genomica.

La necessità di sviluppare **modelli clinici personalizzati e dinamici** ha cambiato anche la natura della ricerca biomedica: non è più sufficiente pubblicare risultati in letteratura, ma è necessario tradurre modelli e algoritmi in **interfacce clinicamente utilizzabili**, in ambienti interoperabili con le cartelle sanitarie elettroniche, e aggiornabili sulla base dell'evoluzione dei dati real-world.

Da questo punto di vista, l'IA e la bioinformatica determinano oggi **le priorità nella ricerca pubblica e privata**. Gli enti finanziatori – nazionali ed europei – pongono al centro dei bandi tematici la costruzione di piattaforme predittive, database integrati, trial computazionali e progetti di digital twin clinici. Programmi come **Horizon Europe**, **EU4Health**, **PNRR M6C2 – Salute digitale**, e iniziative come **Genomic Data Infrastructure** o **EHDS (European Health Data Space)** sono strutturati esattamente su questa traiettoria.

Nel contesto italiano, il recepimento delle strategie europee passa attraverso il rafforzamento delle reti IRCCS, dei cluster tecnologici (es. ALISEI, Lombardy Life Sciences), e l'adozione di modelli formativi come il **BRIA** (Bioinformatica, Realtà Immersiva e Intelligenza Artificiale), che garantiscono la presenza di risorse umane in grado di operare con piena consapevolezza nei contesti interdisciplinari della medicina di precisione.

6.1 Cos'è l'Intelligenza Artificiale nella Medicina di Precisione

L'**Intelligenza Artificiale (IA)** applicata al dominio medico non deve essere interpretata in modo riduttivo come un semplice strumento di automazione di compiti ripetitivi o una funzione ancillare della digitalizzazione dei processi sanitari. Essa rappresenta, al contrario, un **salto di paradigma nella capacità computazionale di estrarre conoscenza da dati clinici**, genetici, ambientali, fisiopatologici e comportamentali ad altissima dimensionalità. L'IA in medicina costituisce oggi il ponte metodologico tra l'enorme volume di informazioni – spesso sparse, eterogenee, rumorose e temporalmente non lineari – e le esigenze concrete della clinica, che vanno dalla diagnosi precoce alla personalizzazione terapeutica, fino alla previsione dell'evoluzione delle malattie croniche e complesse.

Nell'ambito specifico della **medicina di precisione**, l'Intelligenza Artificiale assume un ruolo sistemico. Essa diventa l'interfaccia cognitiva tra il medico e la complessità biologica del paziente, fungendo da **sistema operativo dell'intelligenza clinica estesa**, che integra conoscenze distribuite su più livelli – genomico, trascrittomico, epigenetico, radiomico, fenotipico – per generare modelli predittivi e prescrittivi validati. In questa prospettiva, l'IA non si limita a classificare pattern esistenti, ma contribuisce attivamente a **scoprire relazioni latenti**, fornire spiegazioni e suggerire azioni, in tempo reale e su base individuale.

Le tecnologie di IA oggi più impattanti nel settore sanitario, e in particolare nella medicina di precisione, possono essere così articolate:

Machine Learning (ML) – consente di modellare relazioni complesse tra input e output in ambienti caratterizzati da elevata variabilità e incompletezza dei dati. Le tecniche **supervised** vengono utilizzate per addestrare modelli predittivi a partire da dataset annotati (es. predizione della risposta farmacologica), mentre gli algoritmi **unsupervised** permettono di identificare nuove sottopopolazioni di pazienti o sottotipi patologici tramite clustering. Le modalità **reinforcement learning**, infine, sono sempre più applicate per ottimizzare strategie terapeutiche in scenari dinamici, come la somministrazione di farmaci in oncologia adattiva o in medicina intensiva.

Deep Learning – L'adozione di **reti neurali profonde**, in particolare le CNN (Convolutional Neural Networks), ha rivoluzionato la diagnostica per immagini. In radiologia, l'IA è in grado di rilevare lesioni polmonari, anomalie cerebrali, microcalcificazioni mammarie con una sensibilità paragonabile – e in alcuni casi superiore – a quella del medico esperto. In istopatologia computazionale, il deep learning consente l'analisi automatica di vetrini digitalizzati, facilitando la diagnosi di tumori solidi. Nella genomica, modelli basati su Reti Neurali Ricorrenti (RNN) o Transformer sono utilizzati per predire la funzionalità di sequenze codificanti e per identificare mutazioni rare con impatto fenotipico.

Natural Language Processing (NLP) – Gran parte delle informazioni cliniche risiede in documenti testuali non strutturati: cartelle cliniche, referti, lettere di dimissione, anamnesi, appunti medici. L'NLP consente di estrarre automaticamente entità cliniche, codificare diagnosi, riconoscere sintomi, trattamenti e relazioni causali. Con l'avvento di modelli avanzati come BERT, BioBERT e ChatGPT in versione medica (es. Med-PaLM), l'analisi del linguaggio clinico è divenuta uno strumento essenziale per costruire basi di conoscenza dinamiche e per fornire decision support system in tempo reale.

Algoritmi predittivi generativi – Le più recenti innovazioni includono l’uso di modelli **generativi basati su apprendimento profondo**, capaci non solo di predire lo stato futuro di un paziente, ma anche di generare **scenari clinici ipotetici**, utili ad esempio per la simulazione di trial virtuali, la valutazione della risposta a trattamenti non ancora somministrati o la stima dell’efficacia di combinazioni terapeutiche su base molecolare.

Tuttavia, l’efficacia dell’Intelligenza Artificiale in medicina non può essere disgiunta da una riflessione rigorosa su **affidabilità, trasparenza, sicurezza e spiegabilità**. Le soluzioni AI devono essere progettate secondo gli standard internazionali di sicurezza del software medicale (IEC 62304), validati clinicamente secondo i protocolli GCP (Good Clinical Practice), e certificati come **Software as a Medical Device (SaMD)** laddove forniscano supporto alle decisioni diagnostiche o terapeutiche. Il nuovo **AI Act europeo**, destinato a diventare il quadro giuridico di riferimento nei prossimi anni, classifica infatti le applicazioni IA in ambito sanitario come **ad “alto rischio”**, imponendo requisiti stringenti di **explainability, data governance, human oversight** e robustezza tecnica.

In conclusione, l’Intelligenza Artificiale applicata alla medicina di precisione non è un’innovazione incrementale, ma un vero **cambiamento ontologico nella pratica medica**, che riconfigura le relazioni tra paziente, medico, dato e conoscenza. Essa consente di passare da una medicina "reattiva", centrata sulla malattia conclamata, a una medicina "proattiva", capace di anticipare la malattia, modularla, prevenirla. Il futuro della sanità sarà determinato dalla capacità di integrare questi strumenti nel rispetto delle normative, della dignità umana e del principio di equità. Il ruolo delle istituzioni formative, come nel caso dei percorsi **BRIA**, sarà decisivo per formare una nuova generazione di professionisti consapevoli, preparati e capaci di guidare questo cambiamento con responsabilità e visione.

La Tabella 5 elenca modelli IA attualmente approvati; molti di questi dispositivi sono classificati come *Software as a Medical Device* (SaMD) e devono rispettare lo standard **IEC 62304** (life-cycle software), **ISO 14971** (risk management) e **ISO 13485** (quality system), oltre alle linee guida FDA “Total Product Lifecycle for AI/ML-based SaMD”.

Tabella 5. Modelli attualmente approvati

Nome del Sistema	Tipologia di AI	Scopo Clinico	Azienda / Istituto	Status Regolatorio	Note
IDx-DR	Deep Learning (CNN)	Screening automatizzato per retinopatia diabetica	Digital Diagnostics (ex IDx)	Approvato FDA (De Novo)	Primo algoritmo AI autorizzato senza revisione umana finale
Viz.AI LVO	Deep Learning + NLP	Rilevamento precoce di occlusione di grandi vasi cerebrali da TAC	Viz.AI Inc.	Approvato FDA, CE Mark	Notifica automatica a team stroke in 3 min
HeartFlow FFR-CT	AI modellistica + fluidodinamica computazionale	Valutazione funzionale non invasiva delle stenosi coronariche da TAC	HeartFlow Inc.	Approvato FDA, CE Mark	Usa modelli 3D personalizzati su anatomia del paziente
Arterys CardioAI	Deep Learning multimodale	Analisi automatizzata RM cardiaca e flusso	Arterys	Approvato FDA, CE Mark	Piattaforma cloud-native, interoperabile con PACS
Paige Prostate	AI per istopatologia (CNN)	Rilevamento cancro alla prostata in biopsie	Paige.AI	Approvato FDA (Breakthrough Device)	Trained su oltre 30.000 vetrini digitali
Caption Guidance	Reinforcement Learning	Supporto in tempo reale all’ecografia cardiaca da parte di operatori non esperti	Caption Health	Approvato FDA	Mostra suggerimenti visivi per ottimizzare inquadratura
DermaCompare	Computer Vision + IA predittiva	Monitoraggio e screening remoto di lesioni cutanee sospette	Emerald Medical Applications	Approvazione CE (EMA)	Usa smartphone e rete neurale pre-addestrata

6.2 La Bioinformatica come architettura della conoscenza biomedica

La **bioinformatica** si configura oggi come una delle discipline cardine nella ridefinizione del sapere medico e biologico, rappresentando l'**infrastruttura cognitiva e computazionale** su cui si fonda la medicina di precisione. Essa nasce all'intersezione tra informatica, biologia molecolare, statistica e matematica applicata, e ha come obiettivo principale quello di **estrarre conoscenza strutturata e clinicamente utilizzabile** da dati biologici complessi, multidimensionali e ad alta variabilità.

In un'epoca segnata dalla produzione massiva di dati - dai **genomi interi** ai **trascrittomi singolo-cellulari**, dai **profiling epigenetici** ai **dataset di imaging molecolare** - la bioinformatica non è solo un insieme di tecniche analitiche, ma una vera e propria **architettura della conoscenza**, capace di costruire modelli esplicativi della biologia umana e tradurli in strumenti clinici personalizzati. In essa convergono dati grezzi e disorganizzati, come sequenze di DNA o profili proteici, che attraverso pipeline computazionali vengono trasformati in **informazioni strutturate, interpretabili e utilizzabili a scopo diagnostico, terapeutico o prognostico**.

Nella **medicina di precisione**, il contributo della bioinformatica è centrale e si manifesta in diversi livelli di azione strategica, metodologica e tecnologica, brevemente descritti di seguito.

1. Sviluppo di pipelines di analisi multi-omiche. La costruzione di **workflow automatizzati, scalabili e riproducibili** per l'analisi integrata di dati - genomici, trascrittomici, epigenomici, proteomici e metabolomici - costituisce una delle sfide strategiche più rilevanti nella bioinformatica contemporanea e rappresenta una **priorità irrinunciabile per la medicina di precisione**. In un contesto clinico dove ogni paziente porta con sé una complessità biologica non riducibile a una singola dimensione molecolare, la capacità di processare simultaneamente e in modo coerente più livelli omici è ciò che permette di passare dalla mera osservazione molecolare alla **modellazione predittiva della malattia individuale**.

Per gestire in modo efficiente e documentabile tali flussi di lavoro complessi, è fondamentale l'utilizzo di linguaggi e framework computazionali standardizzati. Il **Common Workflow Language (CWL)** si è affermato come uno standard aperto e interoperabile per la descrizione formale di pipeline bioinformatiche, consentendo la portabilità e la replicabilità delle analisi tra laboratori, piattaforme e ambienti di calcolo differenti. Questo è cruciale per garantire **tracciabilità, auditabilità e validazione inter-istituzionale** dei risultati, soprattutto in contesti clinici o regolatori. Accanto a CWL, si sono affermate altre piattaforme computazionali che rappresentano il cuore operativo dei laboratori di analisi multi-omica moderni.

La standardizzazione dei workflow non solo rende le analisi più affidabili, ma rappresenta la base infrastrutturale per costruire **repository pubblici di pipeline validate**, che possano essere riutilizzate, aggiornate e certificate a livello nazionale o europeo, ad esempio all'interno di infrastrutture come ELIXIR, GA4GH o i centri di competenza BRIA. È solo attraverso workflow formalizzati e automatizzati che sarà possibile sviluppare **medicina computazionale scalabile**, applicabile sia alla ricerca di base che alla diagnostica ospedaliera.

In questo senso, investire nella costruzione di workflow multi-omici integrati significa **costruire la grammatica operativa della medicina di precisione**: un linguaggio condiviso e verificabile attraverso cui dati biologici grezzi diventano conoscenza clinica spendibile. Significa anche rendere possibile, attraverso pipeline distribuite e condivise, un'effettiva **democratizzazione dell'accesso all'innovazione molecolare**, in cui anche ospedali periferici o istituzioni con risorse limitate possano accedere agli stessi strumenti computazionali avanzati impiegati nei centri di eccellenza. In definitiva, significa garantire che la medicina del futuro sia non solo più precisa, ma anche più **giusta, replicabile e accessibile per tutti**.

2. Costruzione di ontologie semantiche clinico-biologiche. Per poter correlare in modo rigoroso e computazionalmente utile i **fenotipi clinici osservabili** – ovvero i segni, i sintomi, le manifestazioni di malattia, gli esiti di esami diagnostici – con le **basi molecolari sottostanti**, è indispensabile disporre di un sistema di rappresentazione del sapere biomedico che sia strutturato, condiviso e machine-readable. Tale sistema si concretizza nelle cosiddette **ontologie computazionali**, ovvero insiemi formalizzati di concetti e relazioni che codificano la conoscenza medica e biologica in una forma che possa essere elaborata da sistemi informatici, algoritmi di intelligenza artificiale e modelli predittivi.

L'utilizzo di **ontologie clinico-biologiche** ha una valenza tanto epistemologica quanto tecnica. Esse fungono da **ponte semantico** tra il linguaggio naturale degli operatori sanitari e i codici numerici dell'elaborazione automatica. Attraverso

l'adozione di sistemi ontologici standardizzati, è possibile rendere interoperabili piattaforme informatiche eterogenee, integrare fonti di dati differenti (come EHR, biobanche, dispositivi IoT, dati omici), e soprattutto **automatizzare il ragionamento clinico**, aprendo la strada a sistemi di supporto decisionale avanzati.

Tra gli strumenti principali in questo ambito, **SNOMED CT** (Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms) rappresenta la più ampia ontologia clinica esistente, con oltre 350.000 concetti codificati e gerarchicamente organizzati, utilizzata per mappare diagnosi, procedure, condizioni fisiopatologiche, terapie e parametri clinici. La sua adozione consente non solo una codifica standard dei dati medici, ma anche la navigazione semantica tra concetti correlati, utile per l'inferenza automatica in IA e l'analisi predittiva su larga scala.

Accanto a SNOMED CT, il sistema **LOINC** (Logical Observation Identifiers Names and Codes) svolge una funzione fondamentale nella codifica di osservazioni cliniche, risultati di laboratorio e misurazioni diagnostiche. La sua granularità e la precisione semantica lo rendono indispensabile per l'interoperabilità tra sistemi informativi sanitari, e per la costruzione di dataset integrati che alimentano modelli predittivi basati su learning supervisionato.

Nel dominio biologico e molecolare, la **Gene Ontology (GO)** è uno standard essenziale per la rappresentazione delle funzioni geniche, dei processi biologici e della localizzazione cellulare. GO consente di strutturare in forma gerarchica l'informazione molecolare e di associare geni e proteine a funzioni definite, abilitando analisi arricchite, clustering semantici e predizione funzionale in contesti di espressione genica differenziale. La sua applicazione è cruciale nei workflow bioinformatici che correlano profili trascrittomici con fenotipi clinici.

Altro strumento cardine è l'**Human Phenotype Ontology (HPO)**, progettata specificamente per descrivere fenotipi umani anormali, soprattutto in ambito genetico e pediatrico. L'HPO collega manifestazioni cliniche a geni candidati e sindromi rare, permettendo una diagnosi assistita basata su similarità fenotipiche e arricchimento semantico. I sistemi di IA che utilizzano HPO sono in grado di identificare malattie rare partendo da un set di segni e sintomi, colmando una delle lacune più significative della medicina attuale.

L'adozione sinergica di queste ontologie consente la costruzione di **grafi di conoscenza (knowledge graphs)**, strutture dinamiche che rappresentano concetti biomedici come nodi connessi tra loro da relazioni semantiche. Questi grafi possono essere interrogati da algoritmi di machine learning per estrarre pattern complessi, simulare relazioni causali, identificare biomarcatori o suggerire opzioni terapeutiche personalizzate. In tal modo, la conoscenza clinica non è più solo documentata, ma diventa **computabile, estendibile e adattabile al contesto del singolo paziente**.

La costruzione e il mantenimento di ontologie computazionali non è un'operazione accessoria, ma una **condizione fondativa per lo sviluppo di un ecosistema di medicina di precisione guidato dall'intelligenza artificiale**. Solo attraverso la formalizzazione condivisa dei saperi clinici e biologici, è possibile garantire che i modelli predittivi siano accurati, spiegabili, interoperabili e, soprattutto, realmente integrabili nella pratica clinica quotidiana. Nell'architettura della medicina computazionale, le ontologie rappresentano le fondamenta semantiche su cui costruire ogni inferenza clinica automatica, ogni sistema di supporto, ogni algoritmo diagnostico avanzato.

3. Data mining su big data clinici e biologici. Attraverso l'applicazione di **metodi statistici avanzati** e l'impiego di **algoritmi di apprendimento automatico**, la bioinformatica moderna si configura come una vera e propria scienza della scoperta nel campo biomedico, in grado di analizzare vastissimi volumi di dati sanitari, eterogenei e ad alta dimensionalità, con l'obiettivo di **identificare biomarcatori clinicamente rilevanti**. Tali biomarcatori, una volta validati, diventano elementi chiave nella diagnostica precoce, nella predizione della risposta terapeutica e nella valutazione della prognosi a breve o lungo termine del paziente.

In particolare, la ricerca bioinformatica si concentra sulla capacità di **estrarre pattern significativi** da dati derivanti da sequenziamento genomico, espressione genica, profili proteici, parametri ematochimici, immagini radiologiche, segnali biometrici e annotazioni cliniche testuali. Il **data mining sanitario**, in questo contesto, non è semplicemente un'operazione di estrazione passiva di informazioni, ma un processo attivo di interrogazione algoritmica del dato biologico, finalizzato a costruire **mappe di significato clinico**.

Questo processo si avvale di un'ampia gamma di tecniche computazionali (**random forests, regressione penalizzata, reti bayesiane**) e **modelli generativi** attraverso cui la bioinformatica è oggi in grado di **rilevare correlazioni prima invisibili** tra profili molecolari complessi e outcome clinici concreti, aprendo la strada a una medicina che non si basa più solo sull'osservazione clinica o sulla conoscenza teorica, ma su **evidenze computazionali robuste, riproducibili e**

statisticamente significative. Questo paradigma è particolarmente prezioso nei contesti clinici più critici: nelle **patologie rare**, dove i dati disponibili sono pochi e sparsi, nei tumori ad alta eterogeneità molecolare, dove ogni paziente rappresenta un caso unico, nelle **malattie metaboliche ereditarie**, dove il fenotipo spesso è il risultato di interazioni complesse tra geni e ambiente, e nei **disturbi neurodegenerativi**, dove l'identificazione precoce di segni molecolari è fondamentale per un intervento efficace.

Da menzionare l'approccio integrato "*Network Medicine*", che modella l'interattoma attraverso strutture nodali, particolarmente utilizzato nello studio di malattie cardiovascolari, oncologiche, malattie rare e nello studio dei pazienti trapiantati d'organo, ai fini di ottimizzare anche la terapia immunosoppressiva [148-151].

La capacità della bioinformatica di esplorare grandi moli di dati attraverso algoritmi avanzati non è semplicemente un vantaggio tecnico, ma una trasformazione epistemica: consente di **trasformare il dato in conoscenza, la conoscenza in previsione e la previsione in azione clinica**. Questo processo, se condotto con rigore metodologico e ancorato a principi etici e regolatori, rappresenta uno degli snodi più promettenti per lo sviluppo della medicina di precisione nei prossimi decenni. Da menzionare l'approccio integrato '*Network Medicine*' che consente la strutturazione nodale in interattoma

4. Simulazione e modellazione di reti biologiche complesse. La cellula non può più essere considerata un'entità passiva, regolata da meccanismi lineari e deterministici, ma va oggi interpretata come un **sistema complesso non lineare**, in cui interagiscono migliaia di componenti molecolari con relazioni dinamiche, retroazioni e ridondanze funzionali. In questo contesto, comprendere il comportamento cellulare significa saper **modellare le interazioni tra geni, proteine, metaboliti e segnali intracellulari**, tenendo conto della loro natura stocastica, della variabilità individuale e delle influenze ambientali. La bioinformatica, unita alla biologia dei sistemi, fornisce gli strumenti computazionali per trasformare questa complessità in **modelli predittivi utilizzabili a fini clinici e terapeutici**.

Al centro di questo approccio vi sono le **reti di interazione biologica**, quali le **gene regulatory networks (GRN)** o le **reti di interazione proteica (PPI – Protein-Protein Interaction networks)**, che rappresentano graficamente e matematicamente le connessioni funzionali tra componenti cellulari. Un altro pilastro fondamentale è costituito dai **modelli di flusso metabolico (metabolic flux models)**, che analizzano la rete delle reazioni biochimiche alla base della produzione di energia, dei precursori biosintetici e della detossificazione cellulare.

La simulazione di queste reti avviene attraverso **modelli dinamici e stocastici**, che tengono conto non solo delle interazioni dirette tra componenti, ma anche della variabilità intrinseca nei processi biologici, della rumorosità molecolare, della dipendenza dal tempo e dalle condizioni di contesto. Modelli di questo tipo consentono di **testare in silico** gli effetti di una variazione genica, di una terapia target o di una manipolazione enzimatica offrendo vantaggi enormi, sia in termini di tempo e costi, sia nella possibilità di esplorare scenari biologici non sperimentabili in vivo o in vitro per ragioni etiche o tecniche.

Queste simulazioni rappresenteranno il punto di svolta in ambito **farmacogenomico**, nella **medicina di precisione oncologica**, ma anche nella **prevenzione personalizzata**, che punta a identificare in fase precoce soggetti con reti biologiche alterate, ancora prima della manifestazione fenotipica della malattia.

La rappresentazione computazionale della cellula attraverso reti di interazione e la loro simulazione predittiva costituisce **una rivoluzione silenziosa ma profonda** nella comprensione e nel trattamento delle malattie. Essa consente di spostare il baricentro della medicina dalla cura dei sintomi alla modellazione dei meccanismi sottostanti, dalla reazione alla previsione, dalla generalizzazione alla personalizzazione. È su queste fondamenta – integrate, dinamiche e computazionali – che si costruisce oggi la nuova biologia della cura.

Oltre a questi ambiti prioritari, la bioinformatica contribuisce all'**analisi della variabilità interindividuale**, alla **re-ingegnerizzazione dei protocolli clinici** e alla **progettazione di trial computazionali personalizzati**, in cui coorti virtuali possono essere simulate per accelerare lo sviluppo e la validazione di nuove terapie. Non è un caso che molte delle piattaforme approvate da EMA e FDA come SaMD siano costruite su fondamenta bioinformatiche, in quanto il dato "grezzo" deve prima essere strutturato, normalizzato, validato e interpretato attraverso modelli computazionali.

Sul piano normativo e regolatorio, l'uso della bioinformatica nei contesti clinici deve rispettare precisi standard di **data integrity, tracciabilità delle analisi, validazione dei modelli e riproducibilità scientifica**, in linea con regolamenti europei come il **Regolamento (UE) 2017/746 (IVDR)** per i test in vitro e con gli standard ISO come:

- **ISO 20387:2018** – per la qualità delle biobanche che forniscono il materiale grezzo;
- **ISO/IEC 17025** – per i laboratori di test e taratura;
- **ISO 13485** – per la qualità nei dispositivi medici (inclusi software);
- **FAIR Principles** (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) – per la gestione dei dati omici.

La **formazione BRIA** si inserisce perfettamente in questo scenario, proponendo figure professionali che uniscono la conoscenza molecolare e genetica alla padronanza delle pipeline computazionali, contribuendo a **colmare il gap tra scoperta scientifica e applicazione clinica**. I bioinformatici formati secondo questi standard sono oggi fra le figure più ricercate a livello internazionale, perché in grado di interfacciarsi sia con il mondo della ricerca traslazionale sia con la clinica di alto livello.

La bioinformatica è divenuta il **cervello logico e computazionale** della medicina di precisione. Non si tratta solo di analizzare dati, ma di dare **significato clinico e visione strategica** alla complessità biologica umana, trasformando la conoscenza in cura e la cura in previsione. Chi padroneggia questi strumenti, lo fa non per sostituire il medico, ma per **aumentarne la capacità di comprensione e intervento**, nel rispetto della persona e della sua unicità biologica.

6.3 Algoritmi di previsione

La **previsione** costituisce il primo stadio logico e operativo della medicina di precisione. L'intero paradigma si fonda infatti sulla possibilità di **anticipare eventi clinici prima che si manifestino**, di **modellare l'evoluzione delle patologie** in maniera personalizzata e di **ottimizzare le scelte terapeutiche** in funzione delle caratteristiche biologiche individuali. A differenza della medicina tradizionale, orientata alla gestione del sintomo o della malattia manifesta, la medicina predittiva si avvale di modelli matematici e statistici per identificare segnali deboli nei dati – segnali che, una volta interpretati, possono orientare decisioni cliniche tempestive e mirate.

Gli **algoritmi predittivi** rappresentano lo strumento computazionale per eccellenza di questo approccio. Essi sono addestrati su grandi quantità di dati eterogenei: **dati storici** (esiti clinici precedenti, familiarità, stili di vita), **dati clinici strutturati** (analisi del sangue, imaging, cartelle elettroniche), **dati omici** (genomica, epigenomica, metabolomica), ma anche **dati ambientali e comportamentali**. L'integrazione di queste fonti consente di costruire modelli dinamici, personalizzati e continuamente aggiornabili, che si adattano alle traiettorie cliniche individuali.

Le principali applicazioni degli algoritmi predittivi nella medicina di precisione includono:

1. Previsione del rischio individuale di sviluppare una patologia. L'evoluzione dell'intelligenza artificiale applicata alla medicina di precisione ha reso possibile, attraverso l'uso di **modelli statistici avanzati, reti neurali e algoritmi probabilistici bayesiani**, la stima accurata del **rischio individuale di sviluppo di una patologia** nel corso della vita di un soggetto. Questo approccio si basa sulla capacità di integrare una vasta gamma di dati personali, che includono il **profilo genetico ed epigenetico**, la composizione del **microbioma**, l'ambiente socio-ecologico di riferimento e l'intera storia clinica e familiare pregressa del paziente. La combinazione di questi fattori in un unico modello consente di ottenere una valutazione dinamica, aggiornata e personalizzata del rischio, spostando l'asse della medicina da un paradigma reattivo a uno pienamente predittivo.

In particolare, uno degli strumenti più emblematici e promettenti in questo ambito è rappresentato dai cosiddetti **Polygenic Risk Scores (PRS)**. Si tratta di indici numerici ottenuti sommando gli effetti di centinaia o migliaia di varianti genetiche comuni (single nucleotide polymorphisms, SNPs), ciascuna con un effetto relativamente piccolo, ma cumulativamente in grado di determinare una significativa predisposizione genetica a sviluppare una determinata patologia. La ricerca finalizzata all'applicazione clinica dei PRS è in rapida espansione e copre oggi aree strategiche della medicina moderna. Nel campo **oncologico**, ad esempio, i PRS sono impiegati per stimare il rischio individuale di sviluppare tumori ereditari come quello alla mammella o alla prostata, guidando così la scelta di strategie di sorveglianza intensificata, di screening precoci o, in alcuni casi, di interventi profilattici. In **cardiologia**, l'analisi del rischio poligenico

consente di prevedere l'insorgenza di patologie coronariche o di fibrillazione atriale, influenzando le decisioni terapeutiche già in età giovanile, ben prima della comparsa dei sintomi. Anche in **neurologia**, in particolare per malattie complesse come il morbo di Alzheimer, i PRS si stanno affermando come strumenti complementari alle analisi di imaging e fluidi biologici, contribuendo alla costruzione di profili di rischio integrati.

Il vantaggio fondamentale di questo tipo di analisi è la possibilità di **attivare precocemente misure preventive**, sulla base di una conoscenza anticipata del rischio individuale. Questo significa personalizzare il calendario degli screening, anticipare test diagnostici, modificare abitudini di vita, oppure, nei casi più a rischio, proporre trattamenti farmacologici a scopo preventivo. Inoltre, questi modelli possono essere continuamente aggiornati in tempo reale, grazie alla disponibilità di nuovi dati clinici e all'evoluzione delle conoscenze genomiche, garantendo così una medicina predittiva **non statica, ma adattativa**.

Perché questi strumenti siano davvero efficaci e affidabili, però, è fondamentale che vengano sviluppati e validati su coorti rappresentative della **diversità genetica e ambientale** della popolazione di riferimento. Un PRS calcolato su dati di popolazioni europee, ad esempio, non è automaticamente trasferibile a soggetti di origine asiatica o africana senza introdurre significativi bias predittivi. Da qui l'importanza, anche per l'Italia, di sviluppare **dataset nazionali** ben caratterizzati e stratificati, in grado di supportare lo sviluppo di modelli predittivi **localmente rilevanti**, equi e scientificamente solidi.

La stima del rischio individuale mediante modelli predittivi sofisticati rappresenta una delle frontiere più promettenti della medicina personalizzata. Essa consente non solo di identificare i soggetti a maggiore vulnerabilità, ma di costruire **percorsi clinici proattivi**, in cui la prevenzione non è più generica, ma **calibrata sul profilo biologico e ambientale unico di ciascun individuo**. Un futuro in cui ogni cittadino possa conoscere il proprio rischio di malattia, agire per mitigarne le conseguenze e ricevere cure personalizzate prima ancora che la patologia si manifesti non è più una visione utopica, ma una concreta traiettoria di sviluppo, resa possibile dal connubio tra genomica, intelligenza artificiale e responsabilità clinica.

2. Anticipazione della risposta terapeutica. I modelli predittivi, nel contesto della medicina di precisione, si rivelano strumenti fondamentali non solo per anticipare l'insorgenza di una patologia, ma soprattutto per **guidare in modo mirato e personalizzato le scelte terapeutiche**, individuando per ciascun paziente la molecola più efficace, il dosaggio ottimale e il regime di somministrazione più sicuro. Questo tipo di applicazione, che rientra nella sfera della **farmacogenomica computazionale**, assume un'importanza cruciale in ambiti terapeutici ad alta complessità biologica, primo fra tutti quello dell'**oncologia di precisione**.

Nella pratica clinica oncologica, i modelli predittivi costruiti tramite intelligenza artificiale permettono di correlare il **profilo molecolare del tumore** – ottenuto attraverso tecniche come il sequenziamento dell'esoma, la trascrittomica, la proteomica e l'analisi epigenetica – con la probabilità di risposta a **farmaci a bersaglio molecolare**. Tali farmaci, noti come *targeted therapies*, non agiscono in modo generalizzato sulle cellule in rapida proliferazione, come avviene con la chemioterapia tradizionale, ma **colpiscono in modo selettivo specifiche mutazioni oncogeniche o pathway di segnalazione deregolati** che caratterizzano il tumore di uno specifico paziente.

L'efficacia di questo approccio è amplificata dall'utilizzo di **algoritmi di deep learning** e di **apprendimento supervisionato**, capaci di identificare pattern complessi all'interno di dataset ad alta dimensionalità e con eterogeneità intrinseca, come quelli derivanti da campioni tumorali. Questi modelli non solo analizzano la presenza o assenza di mutazioni driver, ma integrano informazioni dinamiche provenienti dal contesto immunologico del tumore, dal microambiente tissutale, dalla risposta infiammatoria sistemica e dalla storia farmacologica del paziente.

Grazie a questi strumenti, è possibile **prevedere in modo computazionale la farmacoresistenza primaria o acquisita** a determinati agenti, ovvero la probabilità che un tumore, pur presentando il bersaglio molecolare specifico, non risponda al farmaco a causa di meccanismi compensatori, alterazioni nella via di segnalazione a valle, o modificazioni epigenetiche. Analogamente, i modelli predittivi consentono di stimare **la tossicità individuale di un farmaco**, tenendo conto delle variazioni genetiche nei geni coinvolti nel metabolismo epatico, nel trasporto cellulare o nell'attivazione/inattivazione dei composti farmacologici.

Un ulteriore campo di applicazione è rappresentato dalla **determinazione del dosaggio ottimale**, che non si basa più su parametri empirici standardizzati come il peso corporeo o la superficie corporea, ma su modelli individualizzati che

considerano polimorfismi genici, comorbidità, funzione renale ed epatica, oltre a dati longitudinali clinici e laboratoristici. Questa capacità di adattare il trattamento alla singola persona si traduce in una **riduzione significativa degli effetti collaterali**, in un miglioramento dell'aderenza terapeutica e in un aumento della probabilità di risposta positiva.

In oncologia, questi modelli vengono già impiegati per selezionare pazienti candidati a farmaci anti-EGFR, inibitori di ALK, BRAF, PD-L1 e altre molecole target, grazie alla stratificazione molecolare dei tumori. Sistemi predittivi più avanzati, basati su **architetture multimodali** che integrano immagini istopatologiche digitali, sequenze genomiche e dati clinici, stanno mostrando la capacità di **anticipare l'evoluzione della risposta al trattamento** e suggerire modifiche terapeutiche prima della comparsa di segni clinici o radiologici di progressione.

Va sottolineato che questi modelli, per poter essere implementati nella pratica clinica, devono essere sottoposti a processi rigorosi di validazione clinica e regolatoria, conformi alle normative sui software medicali (MDR, IEC 62304) e ai principi di trasparenza dell'intelligenza artificiale (explainability, accountability). Ma se costruiti e adottati correttamente, rappresentano **una svolta epocale nella farmacologia clinica**, capace di trasformare la prescrizione medica in un atto non più statistico, ma computazionalmente fondato, molecularmente mirato ed eticamente responsabile.

L'integrazione di modelli predittivi nella selezione terapeutica personalizzata consente di **elevare la cura da evento terapeutico a strategia di precisione**, in cui ogni scelta è motivata da dati, simulazioni e predizioni adattate al paziente reale, non a un archetipo statistico. È in questa direzione che la medicina del futuro – più efficace, più sicura e più umana – deve e può dirigersi.

3. Monitoraggio dinamico dell'evoluzione di una patologia. La **medicina predittiva** non rappresenta un'azione isolata limitata alla fase iniziale del percorso di cura, né si esaurisce con la definizione della diagnosi o con la selezione di una terapia iniziale. Al contrario, essa si estende lungo l'intero decorso clinico del paziente, configurandosi come un **modello continuo di sorveglianza intelligente**, capace di adattarsi dinamicamente all'evoluzione della malattia e alle risposte biologiche individuali. In questa prospettiva, l'intelligenza artificiale assume il ruolo di sistema sentinella: un osservatore silenzioso ma costantemente attivo, che elabora i dati clinici raccolti in tempo reale per **anticipare eventi critici prima ancora che siano clinicamente manifesti**.

PREVISIONE IN MEDICINA DI PRECISIONE



Stima del rischio di sviluppare una malattia in base al profilo genetico, al microbioma, all'ambiente e ai fattori clinici pregressi



Scelta della molecola efficace, al dosaggio ottimale, per il singolo paziente



Sistemi di IA per prevedere la farmacoresistenza, la tossicità e l'efficacia terapeutica



Attivazione precoce di misure preventive o di sorveglianza clinica intensificata

I modelli predittivi operano su **dati longitudinali**, cioè su serie temporali di informazioni che documentano l'andamento dello stato clinico del paziente nel tempo. Questi dati possono includere **parametri vitali monitorati quotidianamente**, come la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la glicemia o l'ossigenazione; **risultati di laboratorio successivi**, che rivelano variazioni subcliniche nei biomarcatori ematochimici; **immagini diagnostiche comparative**, che permettono l'individuazione di micro-variazioni morfologiche non percepibili ad occhio umano; ma anche **dati comportamentali**, come l'aderenza terapeutica registrata da app, wearables o piattaforme di telemedicina. Attraverso l'integrazione di questi dati in modelli computazionali evolutivi – come le **reti neurali ricorrenti (RNN)**, i **modelli Transformer temporali**, o le **catene di Markov nascoste** – è possibile generare previsioni dinamiche sull'**evoluzione clinica attesa**, identificando con anticipo il rischio di una recidiva tumorale, la **riacutizzazione imminente** di uno scompenso cardiaco, oppure l'insorgenza di crisi ipoglicemiche o peggioramenti cognitivi nei pazienti neurodegenerativi. Queste previsioni non sono semplici estrapolazioni statistiche, ma rappresentano **simulazioni adattive** che apprendono dalle

traiettorie individuali e confrontano ogni nuovo dato con modelli di pazienti simili in contesti clinici analoghi.

Tale approccio trova una delle sue applicazioni più efficaci nella **gestione delle malattie croniche**, un'area della medicina particolarmente gravosa sia per i pazienti sia per i sistemi sanitari. Patologie come il diabete mellito di tipo 2, l'insufficienza cardiaca cronica, la BPCO o le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e il Parkinson sono caratterizzate da un decorso prolungato, variabile e spesso imprevedibile, con fasi di apparente stabilità che possono

rapidamente degenerare in condizioni critiche. In questi casi, **anticipare il peggioramento clinico anche solo di pochi giorni** può fare la differenza tra una gestione ambulatoriale e un ricovero d'urgenza, tra la prevenzione di una complicanza e un intervento terapeutico tardivo.

La medicina predittiva longitudinale consente di **intervenire proattivamente**, attivando meccanismi di allerta, adattando la terapia, o intensificando il monitoraggio prima che il paziente superi soglie cliniche critiche. Questo non solo migliora la qualità della vita del paziente, riducendo l'ansia, il dolore e l'imprevedibilità della malattia, ma produce anche **un impatto sistemico positivo**: riduzione delle ospedalizzazioni, maggiore continuità assistenziale, minore uso di risorse ad alta intensità e una transizione sostenibile verso modelli di **assistenza territoriale predittiva e domiciliare**.

In prospettiva, i modelli predittivi temporali potranno integrarsi direttamente nei sistemi di supporto decisionale dei medici, generando **alert clinici contestualizzati**, suggerendo interventi farmacologici, o adattando il piano di cura in funzione dei segnali deboli rilevati. L'infrastruttura tecnologica BRIA, con la sua integrazione tra dati clinici, bioinformatica e realtà immersiva, può fornire la base per **ambienti di simulazione predittiva avanzata**, dove medici e pazienti possano esplorare in tempo reale l'evoluzione attesa della patologia e prendere decisioni condivise, basate su modelli personalizzati e spiegabili.

La medicina predittiva che accompagna il paziente lungo tutto il decorso clinico non è un accessorio digitale, ma un **nuovo paradigma di cura intelligente**, in cui il tempo non è più un nemico da rincorrere, ma una risorsa da governare. Essa trasforma la gestione della cronicità da sequenza di emergenze a **strategia continua di previsione, adattamento e protezione**.

4. Simulazione di trial virtuali (in silico). Attraverso l'impiego di **modelli computazionali avanzati**, la ricerca biomedica contemporanea ha oggi la possibilità concreta di **simulare coorti virtuali di pazienti**, costruite su base molecolare, clinica e fisiopatologica, con cui testare **l'efficacia e la sicurezza di nuove terapie** prima che esse vengano sperimentate su esseri umani reali. Questo approccio, noto come *in silico clinical trial*, rappresenta una delle più straordinarie innovazioni della medicina computazionale e sta rapidamente evolvendo da strumento sperimentale a **standard emergente nella valutazione preclinica regolatoria**.

Il principio di fondo di questo metodo consiste nella **creazione di gemelli digitali (digital twins)**, ovvero rappresentazioni computazionali dinamiche e adattive di pazienti reali o potenziali, costruite a partire da dati biologici, clinici, genetici, ambientali e comportamentali. Questi gemelli digitali non sono semplici avatar statici, ma **modelli evolutivi** capaci di rispondere a stimoli farmacologici, mutazioni biologiche, variazioni ambientali o fisiologiche, secondo regole simulate che si basano su **reti causali**, equazioni differenziali, modelli generativi probabilistici e agent-based modeling. In altre parole, sono sistemi che "vivono" e reagiscono in modo realistico e predittivo, permettendo agli scienziati di osservare in anticipo l'impatto di un intervento terapeutico come se fosse somministrato a un paziente vero, ma in un ambiente digitale controllato.

Uno degli elementi distintivi di questa tecnologia è la possibilità di costruire **coorti virtuali eterogenee**, includendo pazienti con comorbidità multiple, condizioni genetiche rare, o appartenenti a gruppi poco rappresentati nei trial tradizionali, come bambini, anziani fragili, donne in gravidanza o soggetti immunocompromessi. Questo amplia in modo straordinario la capacità esplorativa dei trial clinici, riducendo **bias di selezione** e aumentando la generalizzabilità delle evidenze generate. Inoltre, i modelli in silico permettono di valutare **l'interazione tra variabili multiple** (es. dosaggio, tempo di somministrazione, politerapie) con una granularità e una precisione difficilmente replicabili in contesti reali, sia per limiti pratici sia per motivi etici.

L'impatto sistemico di questo approccio è potenzialmente rivoluzionario. Da un lato, consente una **riduzione significativa dei costi e dei tempi** necessari per portare una nuova terapia dalla fase preclinica alla fase di trial di fase I/II. Alcune simulazioni in silico, in uso presso aziende farmaceutiche o consorzi accademici internazionali, hanno dimostrato la possibilità di risparmiare anche il 30-40% del budget sperimentale iniziale. Dall'altro lato, contribuisce a **minimizzare i rischi etici**, poiché molte delle variabili possono essere testate e scartate in ambiente virtuale prima di esporre soggetti reali a potenziali effetti avversi. Questo è particolarmente importante nei contesti di **malattie rare o terapie geniche**, dove la disponibilità di pazienti è limitata e ogni errore può avere conseguenze irreversibili.

L'affidabilità di tali simulazioni non è più una semplice ipotesi accademica. Il concetto di **regulatory-grade modeling** è già in fase avanzata di recepimento da parte delle principali agenzie regolatorie internazionali. La **FDA** statunitense, ad

esempio, ha avviato una serie di iniziative per integrare i modelli in silico nei percorsi di approvazione accelerata, in particolare nell'ambito della farmacocinetica, delle interazioni farmaco-farmaco e delle terapie personalizzate. L'**EMA**, sul versante europeo, ha incluso i modelli computazionali predittivi nel contesto della *Adaptive Pathways Strategy*, prevedendo la loro applicabilità come strumenti complementari nei dossier regolatori. Inoltre, organizzazioni come la **Society for Simulation in Healthcare** e il **Virtual Physiological Human Institute** stanno lavorando alla definizione di **linee guida condivise** per la validazione e certificazione di questi modelli a fini regolatori.

La prospettiva che si apre è quella di una **sperimentazione farmacologica integrata**, in cui le fasi tradizionali (in vitro, in vivo, clinica) vengano affiancate da una fase computazionale autonoma, robusta e riconosciuta legalmente, con valore predittivo documentato e tracciabile. Questo paradigma, oltre a favorire l'accelerazione dell'innovazione terapeutica, offre un contributo determinante alla **medicina dei piccoli numeri**, aprendo nuove possibilità terapeutiche per pazienti finora esclusi dai percorsi di sviluppo convenzionali.

Le simulazioni in silico non sono una tecnologia del futuro, ma una realtà già in via di consolidamento, che consente di **immaginare, testare e ottimizzare trattamenti in un laboratorio virtuale**, prima di portarli con sicurezza alla prova della clinica (vedi Appendice 1 "Esempio di simulazione in silico"). In un'epoca in cui ogni giorno di ritardo nella sperimentazione può tradursi in vite perse e in cui le risorse pubbliche devono essere investite con rigore e trasparenza, la modellazione predittiva computazionale si propone come una **nuova etica della sperimentazione**, capace di coniugare scienza, efficienza e responsabilità.

Gli **algoritmi predittivi** utilizzati nella medicina di precisione (vedi tabella 6 e Appendice 2 "Architettura algoritmica della previsione clinica") si distinguono non solo per la loro architettura matematica, ma anche per la funzione che svolgono nel processo decisionale clinico, per la natura dei dati su cui operano e per il grado di **interpretabilità** che offrono, elemento cruciale soprattutto in ambito sanitario, dove ogni decisione deve essere giustificabile, comunicabile e tracciabile.

L'appropriatezza dell'algoritmo non si misura soltanto in termini di accuratezza statistica, ma anche nella sua **capacità di adattarsi ai contesti clinici**, di generare fiducia nei professionisti sanitari e di rispettare i requisiti regolatori e normativi.

La previsione nella medicina di precisione non è una fase accessoria, ma la **soglia d'accesso al nuovo paradigma della cura**. Attraverso strumenti algoritmici sofisticati e rigorosamente validati, è possibile trasformare i dati in azioni mediche anticipate, personalizzate ed efficaci. In tale direzione, la formazione di nuove figure capaci di progettare, addestrare, interpretare e validare questi modelli – come previsto nei programmi BRIA – non è solo auspicabile, ma assolutamente indispensabile per il futuro prossimo della sanità.

Tabella 6. principali modelli predittivi in medicina di precisione e relative applicazioni cliniche

Algoritmo	Tipologia	Funzione Principale	Applicazioni Cliniche	Note
Random Forests	Ensemble Learning	Classificazione robusta e gestione del rumore	Rischio cardiovascolare, stadiazione oncologica, predizione eventi avversi post-operatori	Buona interpretabilità delle variabili
Gradient Boosting Machines (GBM, XGBoost)	Boosting Ensemble	Ottimizzazione della previsione, performance elevata	Predizione farmacoresistenza, risposta terapeutica in oncologia, previsione della sepsi	Modello competitivo in contesti supervisionati
Reti Neurali Ricorrenti (RNN, LSTM)	Deep Learning sequenziale	Modellazione di dati temporali	Monitoraggio in tempo reale di pazienti critici, analisi ECG/EEG, andamento glicemico nei diabetici	Ottime per dati sequenziali ma richiedono molti dati
Transformer (es. Med-BERT, GatorTron)	NLP & Deep Learning	Comprensione semantica e temporale da testi e serie temporali	Estrazione automatica da cartelle cliniche, previsione esiti, triage in emergenza	Nuovo standard nei foundation models clinici
Bayesian Networks	Probabilistico	Modellazione delle dipendenze tra variabili cliniche	Decision support system, valutazione predittiva personalizzata, simulazione scenari diagnostici	Forte potere esplicativo e trasparenza
Generative Adversarial Networks (GANs)	Generative Modeling	Simulazione realistica di dati clinici o immagini	Trial virtuali, generazione di immagini RM/TAC sintetiche, modelli in silico per pazienti rari	Utili per aumentare dati in malattie rare o costose da analizzare
Polygenic Risk Score (PRS)	Statistica genetica	Calcolo del rischio cumulativo su base genomica	Rischio di sviluppare tumori ereditari, Alzheimer, patologie cardiovascolari	Basato su GWAS e varianti genetiche comuni

6.4 La necessità di creare un modello predittivo italiano

Per creare in Italia un modello predittivo realmente superiore a quelli attualmente in uso e citati nelle principali esperienze internazionali, non è sufficiente replicare tecnologie esistenti o adottare soluzioni importate da altri sistemi sanitari. Al contrario, è necessario sviluppare un’infrastruttura nazionale che metta insieme le eccellenze della ricerca biomedica, della bioinformatica e dell’intelligenza artificiale con il patrimonio sanitario e clinico del nostro Paese, in un processo progettuale che unisca visione strategica, capacità computazionale, governance etica e continuità formativa. Un simile progetto, se costruito secondo i principi della disciplina BRIA, potrebbe posizionare l’Italia come modello europeo di riferimento nel campo della medicina predittiva e personalizzata.

Tale modello dovrebbe nascere all’interno di una piattaforma nazionale di medicina predittiva, costruita su un’alleanza ampia e interdisciplinare che coinvolga IRCCS, ospedali universitari, centri di ricerca come il CNR e l’ENEA, università e politecnici, imprese high-tech attive nei settori della bioinformatica e dell’IA, enti regolatori come il Ministero della Salute, l’AIFA e l’AGENAS, oltre alle rappresentanze dei pazienti e della cittadinanza scientificamente attiva. La piattaforma dovrebbe articolarsi in hub regionali interoperabili, che collaborino sotto il coordinamento di un centro nazionale. Il compito principale di questa rete sarebbe quello di raccogliere e armonizzare dati clinici, molecolari, genomici, radiologici e comportamentali provenienti da diverse fonti, rendendoli accessibili in forma de-identificata e strutturata per l’addestramento dei modelli predittivi, in piena conformità con la normativa europea sulla protezione dei dati (GDPR) e nel rispetto dei principi FAIR, che richiedono che i dati siano rintracciabili, accessibili, interoperabili e riutilizzabili.

La qualità del dato è un punto cruciale: ogni algoritmo, anche il più sofisticato, fallisce se si nutre di dati scadenti. Per questo motivo, lo sviluppo di un modello predittivo nazionale dovrebbe poggiare sulla costruzione di un grande archivio unificato, un “National Health Dataset” italiano, derivato dall’unione e normalizzazione dei flussi informativi regionali, oggi purtroppo frammentati. Questi dati, che includerebbero informazioni storiche, dati longitudinali da cartelle cliniche

elettroniche, dati omici e ambientali, dovrebbero essere ristrutturati in un'ottica multimodale e multitemporale, secondo standard tecnici condivisi come HL7 FHIR, SNOMED CT e ICD-11. L'Italia dispone già di una rete capillare di assistenza sanitaria e di una mole imponente di dati potenziali: la sfida non è raccoglierli, ma armonizzarli e renderli utili per modelli decisionali trasparenti e riproducibili.

Il cuore di questa iniziativa sarà rappresentato da un algoritmo adattivo di nuova generazione, sviluppato in modo da essere non solo tecnicamente avanzato, ma anche eticamente sostenibile, energeticamente efficiente e clinicamente spiegabile. Per essere migliore rispetto a quelli esistenti, il modello italiano dovrà essere capace di aggiornarsi dinamicamente integrando dati real-world evidence, di fornire spiegazioni chiare e comprensibili per ogni previsione effettuata, e di monitorare autonomamente eventuali distorsioni nei risultati causate da bias etnici, di genere o geografici. Inoltre, dovrà essere in grado di trattare in modo simultaneo e integrato fonti di dati eterogenee, combinando testi medici, immagini radiologiche, profili genetici e segnali fisiologici. L'intero sistema, sin dalla fase di progettazione, dovrà essere conforme al quadro normativo europeo in evoluzione (in particolare all'AI Act), al regolamento sui dispositivi medici e ai principi imposti dalla normativa sulla privacy.

Un elemento chiave, che distinguerebbe profondamente il modello italiano, è l'integrazione nativa in ambienti simulativi avanzati basati su realtà immersiva, come previsto nel paradigma BRIA. Attraverso ambienti 3D interattivi, sarà possibile testare il modello predittivo in scenari clinici realistici e dinamici, verificandone le prestazioni, simulando l'interazione con il personale sanitario, misurando l'impatto sulle decisioni terapeutiche e sull'allocazione delle risorse. Questi ambienti serviranno non solo per la validazione tecnica, ma anche come piattaforme formative per medici, ricercatori e studenti, consentendo la diffusione della cultura della medicina predittiva in modo esperienziale e accessibile.

Lo sviluppo di un tale modello richiederebbe una pianificazione in tre fasi. In un primo momento, da completare entro sei-nove mesi, si dovrebbe condurre una mappatura esaustiva delle fonti di dati, siglare gli accordi istituzionali, definire un protocollo etico nazionale e avviare il processo di armonizzazione. Nella seconda fase, della durata di circa nove-dodici mesi, si costruirebbe l'architettura computazionale dell'algoritmo, si addestrerebbero i primi modelli su coorti pilota e si procederebbe con una fase iterativa di tuning e validazione. Infine, in un periodo di ulteriori sei-otto mesi, si avvierebbe la certificazione del sistema come software medico (se necessario), l'integrazione in alcune strutture sanitarie selezionate, la costruzione di un pacchetto formativo dedicato e la diffusione pubblica dei risultati e delle potenzialità. In totale, un progetto di questa portata potrebbe essere realizzato in circa ventiquattro-trenta mesi, con il coinvolgimento di centinaia di attori e un modello di governance chiaro, pubblico e trasparente.

I vantaggi che ne deriverebbero per la sanità nazionale sono enormi. Sul piano dell'efficienza e della sostenibilità, un modello predittivo italiano ridurrebbe in modo significativo le ospedalizzazioni inappropriate, migliorerebbe l'allocazione delle risorse sanitarie e diminuirebbe la spesa farmaceutica grazie alla selezione mirata dei trattamenti. In termini clinici, aumenterebbe la precisione delle diagnosi, anticiperebbe eventi avversi, e migliorerebbe la qualità della vita del paziente grazie a percorsi di cura personalizzati e dinamicamente adattivi. A livello di sistema, significherebbe disporre di una infrastruttura sovrana, progettata e controllata a livello nazionale, libera dalle logiche commerciali delle big tech e orientata alla salute pubblica. E infine, rappresenterebbe una straordinaria occasione di crescita per la filiera delle tecnologie BRIA, creando nuovi profili professionali, incentivando l'innovazione etica e posizionando l'Italia come capofila in Europa nell'applicazione dell'intelligenza artificiale alla medicina.

In definitiva, la realizzazione di un modello predittivo nazionale italiano, fondato sui principi BRIA, rappresenta non solo un'opportunità tecnologica e sanitaria, ma un atto di visione strategica, di responsabilità politica e di giustizia sociale. Farlo oggi significa assicurare al nostro Paese un futuro in cui la cura sia davvero anticipata, intelligente e umana.

INTRODURRE LE TECNOLOGIE DI AI E BIOINFORMATICA NELLA MEDICINA DI PRECISIONE NEL SSN



INFRASTRUTTURA DEI DATI

Creazione di una piattaforma nazionale per l'integrazione dei dati regionali, biobanche, registri di patologia, registri di dati multionici e dati multigenomici standard



VALIDAZIONE CLINICO-ETICA

Centri per le co-sperimentazioni di modelli predittivi ed un comitato di valutazione dedicato alla certificazione di impianti algoritmici in silico



FORMAZIONE DEI PROFESSIONISTI

Percorsi relativi alla bioinformatica, Realtà Immersiva e Intelligenza artificiale – BRIA



INTRODUZIONE NEI FLUSSI CLINICI

Integrazione di modelli predittivi interni al percorso diagnostico-terapeutico supportati da unità regionali



GOVERNANCE ETICA E SOSTENIBILE

Rispetto dei diritti dei pazienti per adottare misure per la sostenibilità energetica (TDA – Teorema di Assisi)

L'introduzione sistematica delle tecnologie di Intelligenza Artificiale e Bioinformatica nella medicina di precisione, all'interno del Sistema Sanitario Nazionale italiano, rappresenta non solo una necessità impellente dettata dall'evoluzione della medicina contemporanea, ma anche una straordinaria occasione storica per ripensare l'intero impianto della sanità pubblica. La medicina di precisione, fondata su una visione molecolare, predittiva, preventiva e personalizzata dell'assistenza sanitaria, può oggi essere pienamente realizzata solo grazie all'integrazione profonda tra competenze cliniche e capacità computazionali. È dunque giunto il momento di definire un modello operativo nazionale che, superando la frammentarietà e la sperimentaltà episodica, dia corpo a un ecosistema coerente, efficiente e umanamente sostenibile.

Il primo nodo strategico da affrontare è la costruzione di un'infrastruttura unitaria, affidabile e interoperabile per la gestione dei dati sanitari. In Italia esistono, in forma ancora dispersa, archivi biologici e clinici di enorme valore, provenienti da IRCCS, ASL, ospedali universitari, biobanche e registri di patologia. Tuttavia, manca ancora un sistema

che li renda dialoganti, confrontabili, interoperabili e aggiornabili in tempo reale. È necessario creare una piattaforma nazionale dei dati sanitari per la medicina predittiva, costruita attorno a principi di privacy by design e sicurezza strutturale, ispirata alle linee guida GDPR e NIS2, capace di garantire l'anonimizzazione e il controllo etico nell'uso dei dati. Questa piattaforma deve prevedere la presenza di un nodo centrale di qualità del dato – una sorta di "Centro di certificazione nazionale per i dati biomedici" – incaricato di assicurare standardizzazione semantica (tramite SNOMED CT, LOINC, HL7 FHIR), verifica di completezza e correttezza, nonché audit periodico dei dataset utilizzabili da parte delle aziende pubbliche e dei ricercatori. Solo su questa base sarà possibile costruire modelli predittivi clinicamente affidabili.

Accanto all'infrastruttura, è fondamentale predisporre un meccanismo istituzionale per la validazione scientifica, clinica ed etica delle soluzioni algoritmiche. Troppi modelli di IA, pur sofisticati, restano confinati nei laboratori di ricerca o nei paper accademici, privi di una verifica reale sul campo. È quindi necessario istituire poli nazionali per la co-sperimentazione clinica e computazionale, con sede preferibilmente nei centri IRCCS e nelle strutture a forte vocazione universitaria. In questi poli, il modello sperimentale deve fondarsi su trial adattativi, simulazioni in silico, digital twin dei pazienti, reti causali e modelli generativi. Le tecnologie computazionali devono essere validate su casi reali, coinvolgendo attivamente i medici, i farmacologi, i farmacisti e gli specialisti che poi le utilizzeranno. I dati ricavati da questi studi, inoltre, dovranno essere condivisi con un ente di supervisione regolatoria: un Comitato nazionale per l'etica computazionale e la medicina predittiva, in grado di esprimere valutazioni integrate su efficacia clinica, rischio algoritmico, impatto energetico e trasparenza decisionale. Questo comitato dovrebbe collaborare con AGENAS, l'Istituto Superiore di Sanità, l'Ordine dei Medici e il Garante per la Privacy, per costruire una cornice normativa che sia al tempo stesso innovativa e protettiva dei diritti dei pazienti.

Fondamentale, in questo processo, è l'aspetto umano. Nessun modello predittivo sarà mai veramente efficace se i suoi utilizzatori – medici, biologi, infermieri, farmacisti – non saranno in grado di comprenderlo, valutarlo e adattarlo ai singoli casi clinici. È per questo che il piano deve prevedere, sin dalle fasi iniziali, un investimento sistematico sulla formazione. I percorsi BRIA – acronimo di Bioinformatica, Realtà Immersiva e Intelligenza Artificiale – rappresentano la chiave strategica per formare professionisti ibridi, capaci di vivere tra il mondo clinico e quello algoritmico, comprendere il significato delle decisioni automatiche, interrogare i modelli e leggerne i limiti. Questi percorsi devono diventare parte integrante dei curricula universitari nelle facoltà di Medicina, Biologia, Biotecnologie e Ingegneria Biomedica, ma anche nei corsi ITS, nei master post-laurea e nei crediti ECM obbligatori. Devono inoltre essere previsti incentivi per i giovani che scelgano questi percorsi – borse di studio, contratti di formazione-lavoro, accesso a dottorati industriali – così come

un sistema nazionale di certificazione delle competenze BRIA, spendibile in ambito pubblico e privato. Anche il cittadino-paziente deve essere coinvolto, attraverso campagne di alfabetizzazione digitale, piattaforme trasparenti e interfacce narrative che restituiscano alla persona il controllo consapevole dei propri dati e delle proprie decisioni.

L'introduzione operativa nei flussi clinici reali rappresenta il momento più delicato e decisivo del processo. I modelli predittivi non devono restare esterni al sistema, ma devono entrare a far parte dei percorsi diagnostico-terapeutici, dei sistemi di cartella clinica elettronica, dei processi decisionali di reparto. In oncologia, cardiologia, malattie metaboliche e neurologiche, si possono realizzare "gemelli digitali" dei pazienti, rappresentazioni computazionali aggiornate dinamicamente che consentono simulazioni terapeutiche, valutazioni di rischio e adattamenti continui della cura. Questo non significa automatizzare la medicina, ma arricchirla: offrire al medico strumenti aggiuntivi per orientarsi nella complessità crescente dei dati clinici. Per fare ciò, sarà indispensabile costruire "unità BRIA cliniche" in ogni regione, team multidisciplinari capaci di accompagnare l'introduzione della medicina predittiva, svolgere audit algoritmici, formare i colleghi e garantire il corretto utilizzo delle tecnologie.

Infine, tutto questo deve poggiare su un principio di governance etica e sostenibile. L'algoritmo, per entrare nella medicina pubblica, deve rispettare alcuni principi fondamentali: non discriminare, non consumare risorse in modo insostenibile, non sostituire la relazione medico-paziente ma potenziarla. Occorre introdurre meccanismi di valutazione ambientale del codice, certificazioni verdi per i software sanitari, audit energetici degli algoritmi in uso nei centri pubblici. Il Teorema di Assisi, che permette di calcolare il peso computazionale e l'impronta ecologica di ogni bit prodotto, può diventare lo standard europeo per garantire una medicina digitalmente efficiente ma ecologicamente sobria. In parallelo, devono essere garantiti i diritti del paziente digitale: il diritto a capire, a essere informato, a rifiutare una decisione algoritmica, a chiedere spiegazioni. Tutti questi diritti devono essere codificati in un nuovo statuto della persona nel sistema sanitario predittivo.

Un tale piano, se realizzato con coraggio e metodo, non solo renderebbe la medicina italiana più moderna ed efficiente, ma la restituirebbe al suo fondamento originario: il prendersi cura della persona, con tutti gli strumenti della scienza, della conoscenza e della giustizia. La medicina predittiva non è solo una rivoluzione tecnologica. È una scelta di civiltà.

Fase	Obiettivo principale	Azioni strategiche	Attori coinvolti	Tempistiche stimate
Costruzione infrastrutturale dei dati	Creare un ecosistema interoperabile di dati sanitari multi-omici e clinici	- Piattaforma nazionale dati clinici e biologici- Standardizzazione semantica (SNOMED CT, HL7 FHIR, LOINC)- Centro nazionale per la qualità del dato	Ministero Salute, ISS, IRCCS, ASL, Garante Privacy	Anno 1–2
Validazione scientifica e regolatoria	Testare, certificare e integrare i modelli predittivi in ambienti clinici reali	- Trial digitali e simulazioni in silico- Comitato nazionale per la certificazione dell'IA- Collaborazione con EMA/FDA per regulatory-grade modeling	IRCCS, Università, AIFA, Agenas, Ministero Salute	Anno 2–4
Formazione e profili BRIA	Creare nuove figure professionali ibride e aggiornare il personale sanitario	- Accredimento nazionale percorsi BRIA- Inserimento nei corsi universitari e ITS- Formazione ECM e alfabetizzazione pazienti	MIUR, Università, ITS, Ordini Professionali	Anno 3–5
Integrazione nei flussi clinici	Implementare i modelli predittivi nei reparti, nelle ASL e nella medicina territoriale	- Inserimento nei PDTA digitali- Digital twin nei reparti di oncologia, cardiologia, geriatria- Task force regionali BRIA	Regioni, Aziende Ospedaliere, ASL, Medici	Anno 4–6
Governance etica ed ecologica	Assicurare trasparenza, sostenibilità, equità e rispetto dei diritti digitali del paziente	- Teorema di Assisi per l'efficienza computazionale- Statuto dei diritti del paziente digitale- Codice deontologico nazionale IA in sanità	FNOMCeO, Ministero Ambiente, Garante Privacy, CNB	Anno 5–7

6.5 Le priorità di ricerca per il futuro

Nel contesto attuale della medicina di precisione, in cui l'integrazione tra Intelligenza Artificiale e bioinformatica ha raggiunto un livello di maturità tecnologica sufficiente a sostenere applicazioni cliniche complesse, si rende necessario delineare con chiarezza le **priorità della ricerca per il futuro**, affinché l'innovazione non sia solo sperimentale o marginale, ma trasformativa dell'intero ecosistema sanitario. Queste priorità non sono meri obiettivi teorici, ma pilastri imprescindibili per costruire un sistema medico predittivo, personalizzato e realmente accessibile, capace di migliorare la salute pubblica, garantire equità, e rendere sostenibile l'impiego delle tecnologie emergenti.

La prima grande priorità riguarda la **costruzione di dataset armonizzati, interoperabili e condivisi**. L'efficacia predittiva di un algoritmo dipende in modo diretto dalla qualità e rappresentatività dei dati su cui è addestrato. Troppo spesso, i modelli clinici si basano su campioni ridotti, etnicamente e geograficamente limitati, raccolti in condizioni non standardizzate e non aggiornabili. È necessario, invece, uno sforzo coordinato a livello nazionale ed europeo per generare **biobanche cliniche dinamiche**, in cui i dati siano raccolti in modo etico, anonimizzati in conformità al GDPR, e strutturati secondo standard comuni (come HL7 FHIR per la parte clinica, o OMOP CDM per i dati sanitari). Questi dataset devono rappresentare in modo equo e proporzionato tutte le variabili umane: sesso, età, etnia, stato socioeconomico, patologie multiple, condizioni rare. Senza questa infrastruttura di conoscenza condivisa, l'intelligenza artificiale in medicina rischia di diventare una tecnologia elitaria, valida solo per pochi pazienti e in contesti iper-specialistici.

Un secondo tema cruciale è la **trasparenza e spiegabilità dei modelli IA**, nota anche come XAI (eXplainable Artificial Intelligence). Perché un sistema predittivo possa essere adottato nei processi clinici, è fondamentale che il medico possa comprendere **su quali variabili si basa la previsione** e con quale grado di confidenza. Analogamente, i pazienti devono poter sapere perché una certa terapia è stata raccomandata e cosa comporta in termini di rischio e beneficio. Senza spiegabilità, non c'è fiducia; e senza fiducia, non c'è adozione clinica. I modelli dovranno quindi incorporare strutture interpretative (come LIME, SHAP, attention maps o modelli intrinsecamente interpretabili) e visualizzazioni intuitive, con interfacce cliniche validate nei contesti di utilizzo reali. L'obiettivo non è semplificare l'IA, ma **renderla comunicabile, auditabile e compatibile con la deontologia medica**.

La terza priorità si concentra sulla **validazione clinica su larga scala**. Troppi algoritmi IA restano confinati nei laboratori universitari o nelle pubblicazioni scientifiche, senza mai affrontare la prova del mondo reale. La ricerca futura deve spostarsi verso **trial ibridi**, in cui i modelli siano testati su coorti estese di pazienti, in ambienti clinici veri, monitorando non solo la performance algoritmica, ma l'impatto reale sull'outcome del paziente, sui tempi di diagnosi, sulla compliance terapeutica e sulla sostenibilità dei costi. In questo senso, l'approccio della "real-world evidence" (RWE) va considerato come una forma estesa di sperimentazione clinica, dove i dati raccolti in ambienti sanitari reali diventano base per migliorare i modelli stessi. La validazione non deve essere un punto di arrivo, ma un **processo continuo di feedback e aggiornamento**.

Un ulteriore asse di intervento riguarda l'**integrazione nei flussi clinici ospedalieri**. Un buon algoritmo, per essere utile, deve poter essere incorporato nei sistemi informativi sanitari senza modificare radicalmente i processi, ma arricchendoli. La ricerca dovrà quindi orientarsi verso la creazione di modelli **plug-and-play**, capaci di interfacciarsi con i software di cartella clinica elettronica, di operare in background con aggiornamenti automatici, e di fornire supporto decisionale contestuale e non intrusivo. La frizione tra tecnologia e pratica clinica va minimizzata attraverso l'adozione di interfacce ergonomiche, API standardizzate, linguaggi comuni e interoperabilità semantica.

Il quinto grande pilastro è quello della **formazione e creazione di nuovi profili professionali**, capaci di operare in questa nuova frontiera della medicina. Le figure tradizionali – il medico, il biologo, l'ingegnere, l'informatico – da sole non bastano. Serve una nuova generazione di professionisti **ibridi**, che conoscano la biologia molecolare, sappiano analizzare dati omici, comprendano gli algoritmi di machine learning e siano capaci di tradurre tutto questo in scelte cliniche. I percorsi **BRIA**, fondati sull'integrazione di Bioinformatica, Realtà Immersiva e Intelligenza Artificiale, offrono la struttura didattica ideale per formare questi nuovi esperti. Diffondere capillarmente tali percorsi nelle università, negli ITS e nelle scuole di specializzazione è un investimento non solo in capitale umano, ma nella stessa **tenuta del sistema sanitario**.

Infine, ogni avanzamento scientifico deve essere accompagnato da una **governance etica ed ecologica dell'IA**. È necessario che ogni algoritmo clinico venga sviluppato nel rispetto di valori fondamentali: equità nell'accesso, non discriminazione, protezione dei dati personali e, soprattutto, **sostenibilità energetica**. Il consumo computazionale dei

modelli di IA – in particolare quelli basati su deep learning – non è neutro. In questo ambito, l'Italia può distinguersi adottando sin da subito principi di progettazione energeticamente consapevoli, come quelli previsti nel *Teorema di Assisi*, che valuta il costo fisico, energetico e ambientale del calcolo digitale. Una medicina predittiva responsabile non è solo quella che anticipa la malattia, ma quella che **rispetta la vita, il pianeta e la giustizia sociale**.

Le priorità di ricerca per l'IA e la bioinformatica nella medicina di precisione devono puntare non solo alla potenza tecnologica, ma alla loro reale **incarnazione nel sistema di cura**, nella pratica quotidiana e nella vita dei pazienti. Solo così l'innovazione sarà non solo efficace, ma anche umana, giusta e duratura.



6.6 Percorsi di Formazione: la chiave per sostenere l'ecosistema della medicina di precisione

L'evoluzione delle tecnologie in medicina di precisione – che integra biologia computazionale, intelligenza artificiale, analisi omica e simulazione immersiva – ha generato un vuoto formativo di dimensioni preoccupanti. Le università tradizionali faticano ad aggiornare i propri curricula con sufficiente tempestività, mentre le strutture sanitarie affrontano difficoltà crescenti nel reperire personale qualificato in grado di comprendere e implementare soluzioni tecnologiche avanzate in contesti clinici reali. In risposta a questa esigenza sistemica, nascono percorsi formativi interdisciplinari come il **BRIA** (Bioinformatica, Realtà Immersiva, Intelligenza Artificiale), che si configurano come la nuova frontiera dell'educazione sanitaria e scientifica.

Il paradigma BRIA: una formazione verticale e integrata

Il percorso BRIA nasce per colmare il divario tra la ricerca computazionale, la pratica clinica e la gestione delle tecnologie emergenti. Si tratta di un modello formativo modulare e progressivo, in grado di accompagnare gli studenti – siano essi neodiplomati, professionisti sanitari, o tecnici informatici – dalla comprensione dei fondamenti teorici fino alla capacità di progettare, applicare e valutare sistemi intelligenti in medicina.

La verticalità del BRIA prevede almeno tre assi principali:

- **Bioinformatica Clinica:** formazione su algoritmi per l'analisi genomica, strutture proteiche, modelli molecolari e simulazione dei pathway metabolici.
- **Realtà Immersiva e simulazione:** utilizzo di ambienti 3D per la formazione medica (simulazione chirurgica, ambienti riabilitativi virtuali, visualizzazione molecolare interattiva).
- **Intelligenza Artificiale in medicina:** sviluppo e applicazione di algoritmi predittivi, machine learning, natural language processing per il supporto decisionale e la previsione di patologie.

Il tutto è incardinato su una struttura metodologica che privilegia l'apprendimento esperienziale, i progetti reali (in co-working con cliniche e aziende) e un forte orientamento all'occupabilità.

Il valore del BRIA per il sistema sanitario e industriale

I percorsi BRIA sono attualmente sostenuti da reti di imprese, fondazioni di ricerca e istituti tecnici superiori (ITS) che operano in sinergia con enti pubblici, università e ospedali. In Italia, in particolare, la **Fondazione Olivetti Tecnologia e Ricerca Olitec** è uno dei principali promotori di questi percorsi, riconoscendo nel BRIA una risposta concreta e sostenibile alla crisi del personale tecnico-scientifico in ambito sanitario.

Il vantaggio dei percorsi BRIA risiede nella loro **immediata spendibilità professionale**. I partecipanti acquisiscono competenze certificate nei settori di massima crescita occupazionale: analisi dati sanitari, supporto alla diagnosi AI-based, gestione della simulazione clinica avanzata, progettazione di software medicali, validazione bioinformatica. Questo consente non solo di formare nuove figure professionali ibride – come il bioinformatico clinico, il tecnico di realtà immersiva sanitaria o l'analista di rischio computazionale – ma di **garantire un collocamento lavorativo qualificato** e stabile, come già sperimentato in decine di casi concreti nelle regioni italiane dove il BRIA è stato avviato.

Una formazione fondata su etica, sostenibilità e impatto

Infine, il percorso BRIA non si limita a fornire strumenti tecnici. Esso si fonda su una visione etica della tecnologia e sull'urgenza di adottare soluzioni sostenibili anche in ambito digitale, in linea con i principi del *Teorema di Assisi* che valuta l'impatto energetico e ambientale del calcolo computazionale. La formazione BRIA include quindi moduli su:

- la governance dell'Intelligenza Artificiale,
- la protezione dei dati biometrici e genomici,
- il diritto alla comprensione e all'accessibilità delle tecnologie sanitarie,
- il rispetto della dignità umana nella sperimentazione e nella personalizzazione della cura.

Appendice 1. Esempio di simulazione in silico

Nel contesto di una sanità pubblica sempre più orientata alla prevenzione e alla personalizzazione delle cure, una simulazione in silico rappresenta un'opportunità concreta per illustrare come l'introduzione delle tecnologie BRIA possa trasformare il paradigma della medicina di precisione nel Sistema Sanitario Nazionale. Immaginiamo, dunque, un progetto pilota sviluppato in una regione italiana con un milione di abitanti, dove tre ASL decidono di integrare un sistema predittivo basato su intelligenza artificiale nei servizi di medicina territoriale, con lo scopo specifico di anticipare eventi cardiovascolari gravi nei pazienti a medio-alto rischio.

La coorte selezionata per la simulazione è composta da diecimila cittadini, di età compresa tra i cinquanta e i settantacinque anni, già seguiti per condizioni come ipertensione, ipercolesterolemia o familiarità per eventi cardiovascolari. Tutti i soggetti vengono profilati tramite un'aggregazione di dati clinici tradizionali, dati genomici, parametri di laboratorio, indicatori ambientali e comportamentali. I dati raccolti comprendono valori come la pressione arteriosa, la glicemia, la funzione renale e i livelli di colesterolo, ma anche informazioni molecolari come la presenza di varianti genetiche associate a rischio ischemico, oltre a elementi derivati dal contesto territoriale, come l'esposizione a inquinanti o la fragilità sociale. Tutte queste informazioni vengono armonizzate e strutturate seguendo standard di interoperabilità e tracciabilità, rendendole utilizzabili all'interno di un motore predittivo ad apprendimento automatico.

Per ciascun paziente viene creato un gemello digitale: una rappresentazione computazionale aggiornata dinamicamente che integra modelli causali e algoritmi ricorrenti, capaci di apprendere dalle serie temporali dei dati clinici. Il sistema, alimentato da una base di addestramento composta da centinaia di migliaia di cartelle cliniche già archiviate a livello nazionale, elabora una previsione personalizzata del rischio di evento ischemico maggiore entro i successivi trentasei mesi. Il risultato di questa analisi viene visualizzato all'interno del sistema della cartella clinica elettronica utilizzata dai medici di medicina generale, con un'interfaccia che esplicita il valore del rischio stimato e i fattori che lo determinano, supportata da spiegazioni automatiche fornite tramite moduli XAI.

Nel caso di un paziente di sessantasei anni, iperteso e fumatore, che presenta una variante genetica associata a rischio cardiovascolare e una proteina C reattiva lievemente elevata, il sistema stima un rischio individuale del trentadue per cento di incorrere in un evento ischemico nei prossimi tre anni. A questo punto il medico può accedere, tramite un modulo integrato, a una simulazione in silico che consente di testare diversi scenari di intervento. Nell'ipotesi di mancata modifica del piano terapeutico, il rischio rimane invariato; l'introduzione di una statina combinata con modifiche dello stile di vita comporta una riduzione del rischio al dodici per cento; una strategia più intensiva, comprensiva di politerapia e accesso a un programma di riabilitazione cardiovascolare, porta invece a un rischio residuo inferiore al sei per cento.

Il medico condivide questi dati con il paziente in forma visuale, attraverso una rappresentazione immersiva o su interfaccia tradizionale, rendendo comprensibili le alternative disponibili. Il paziente viene quindi coinvolto nella decisione, firma un consenso informato alla personalizzazione predittiva e intraprende un percorso di monitoraggio intensivo. Durante i ventiquattro mesi successivi, i suoi parametri clinici vengono raccolti automaticamente tramite dispositivi integrati, aggiornando continuamente il digital twin e generando nuove previsioni a ogni variazione significativa dello stato di salute. Ogni peggioramento viene intercettato con settimane di anticipo, consentendo di intervenire proattivamente prima che il danno clinico si manifesti.

I risultati complessivi della simulazione mostrano una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari attesi all'interno della popolazione analizzata, con un impatto positivo sia in termini di salute pubblica sia in termini economici. Gli eventi evitati producono un risparmio medio di quasi duemila euro per paziente, mentre l'aderenza terapeutica migliora sensibilmente nei soggetti seguiti tramite gemello digitale. Al contempo, l'intero flusso viene documentato e validato, fornendo evidenza scientifica utile per sostenere la generalizzazione del modello in altre regioni italiane o in altri ambiti patologici.

Questa simulazione in silico dimostra non soltanto la fattibilità tecnica della medicina predittiva integrata nel SSN, ma anche il potenziale trasformativo della combinazione tra dati reali, modelli generativi e processi clinici decisionali. Non si tratta semplicemente di aumentare la precisione delle diagnosi, ma di riconfigurare il rapporto tra medicina e tempo: non più curare quando il male è manifesto, ma prevedere, prevenire e proteggere quando ancora non si è mostrato. La simulazione del futuro, se condotta in modo rigoroso, trasparente e condiviso, non è più solo un esercizio teorico, ma una nuova dimensione della cura.

Situazione di origine simulata

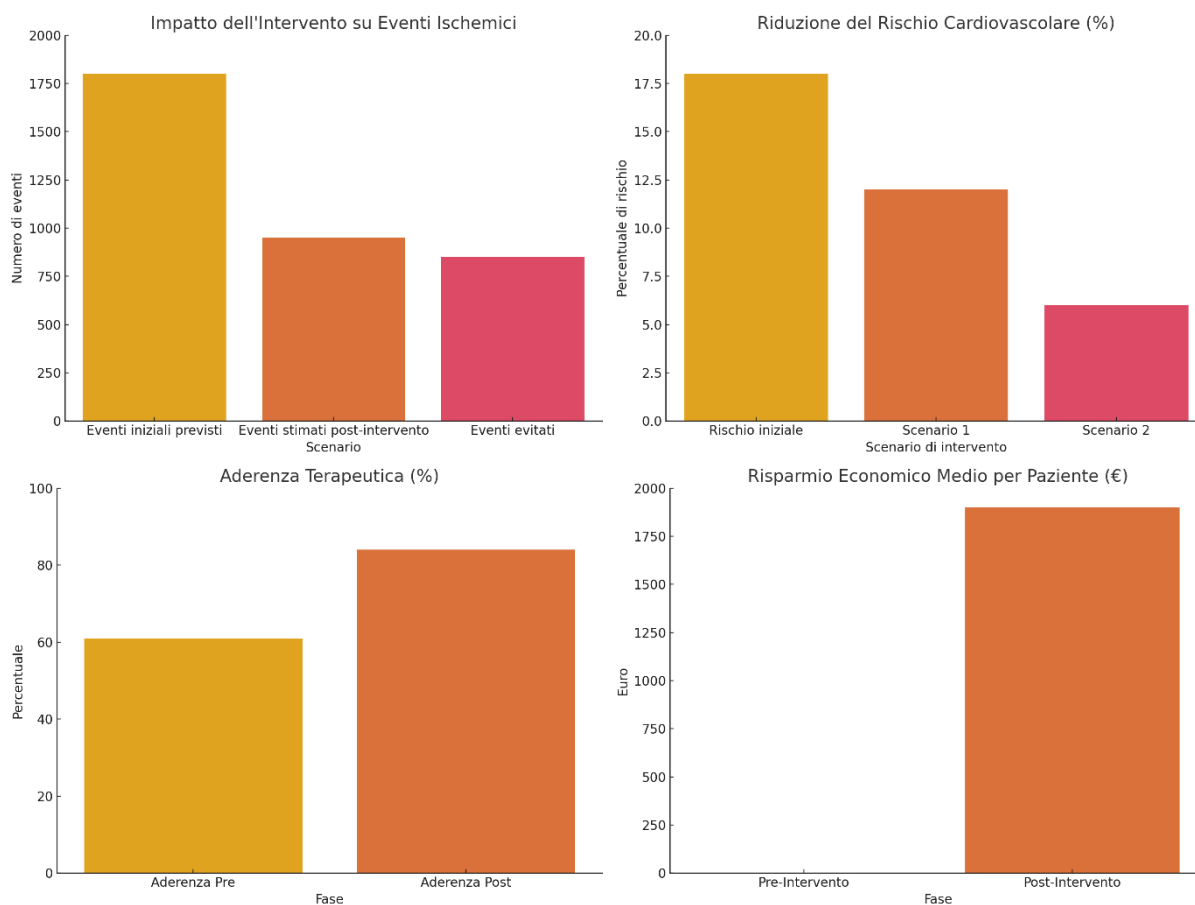
La sperimentazione simulata che ha condotto all'integrazione di modelli predittivi basati su tecnologie BRIA (Bioinformatica, Realtà Immersiva e Intelligenza Artificiale) nella medicina di precisione del Sistema Sanitario Nazionale nasce da una precisa esigenza epidemiologica e strutturale. L'Italia, come molti paesi europei, si trova di fronte a un doppio carico di malattia: da un lato l'invecchiamento della popolazione, con un aumento progressivo delle cronicità (malattie cardiovascolari, diabete, neoplasie, malattie neurodegenerative); dall'altro la crescente disponibilità di dati sanitari – clinici, genomici, ambientali – che, se non organizzati, analizzati e valorizzati in maniera sistematica, rischiano di restare un potenziale inespresso.

Il punto di partenza della simulazione è l'aggregazione di un dataset longitudinale ottenuto da una regione italiana di riferimento, con una popolazione target di circa 1.000.000 di abitanti. Di questi, 10.000 soggetti sono stati selezionati come coorte rappresentativa per caratteristiche anagrafiche, cliniche e genetiche, in particolare soggetti di età compresa tra i 50 e i 75 anni affetti da almeno un fattore di rischio cardiovascolare documentato (ipertensione, dislipidemia, pregresso evento ischemico, familiarità, fumo attivo, obesità o sedentarietà).

I dati di partenza includono cartelle cliniche elettroniche (CUP e referti diagnostici), esami di laboratorio, dati farmacologici, immagini radiologiche e dati omici provenienti da analisi effettuate su un sottogruppo di 1.500 pazienti (comprendenti sequenziamento del DNA, profili epigenetici e trascrittomici, dati sul microbioma e metaboliti ematici). Tali dati sono stati integrati con fattori ambientali geo-referenziati (esposizione a inquinanti, rumore, accessibilità ai servizi sanitari), informazioni comportamentali (stile di vita, dieta, attività fisica, adesione terapeutica) e variabili socioeconomiche (titolo di studio, reddito, fragilità territoriale).

Prima dell'elaborazione, l'intero dataset è stato sottoposto a processi di normalizzazione, pseudonimizzazione e conformità etico-legale secondo il Regolamento Generale per la Protezione dei Dati (GDPR) e le linee guida del Garante della Privacy, seguendo anche i principi delineati nel framework etico del Teorema di Assisi in materia di sostenibilità computazionale e trasparenza algoritmica.

Questa base di partenza ha consentito di costruire un'infrastruttura digitale idonea alla sperimentazione di modelli predittivi avanzati, rappresentando un microcosmo realistico del SSN e ponendo le condizioni per valutare – attraverso simulazione in silico – gli impatti clinici, economici ed etici dell'introduzione dell'IA nella medicina personalizzata. Questo approccio consente di passare dal trattamento reattivo al monitoraggio proattivo, introducendo un nuovo paradigma di cura basato sulla previsione, la prevenzione e l'intervento mirato.



Indicatore	Valore
Pazienti coinvolti nella simulazione	10.000
Durata della simulazione	36 mesi
Rischio medio iniziale stimato	18%
Rischio medio dopo intervento standard	12%
Rischio medio dopo intervento intensivo	6%
Eventi ischemici previsti (baseline)	1.800 eventi
Eventi ischemici stimati dopo intervento	950 eventi
Eventi ischemici evitati	850 eventi evitati
Risparmio economico medio per paziente	1.900 €
Aderenza terapeutica prima del modello	61%
Aderenza terapeutica dopo il modello	84%

Appendice 2. Architettura algoritmica della previsione clinica

Gli **algoritmi predittivi** utilizzati nella medicina di precisione si distinguono non solo per la loro architettura matematica, ma anche per la funzione che svolgono nel processo decisionale clinico, per la natura dei dati su cui operano e per il grado di **interpretabilità** che offrono, elemento cruciale soprattutto in ambito sanitario, dove ogni decisione deve essere giustificabile, comunicabile e tracciabile. L'appropriatezza dell'algoritmo non si misura soltanto in termini di accuratezza statistica, ma anche nella sua **capacità di adattarsi ai contesti clinici**, di generare fiducia nei professionisti sanitari e di rispettare i requisiti regolatori e normativi.

Uno degli algoritmi più diffusi e affidabili è la **Random Forest**, una tecnica di apprendimento supervisionato basata sulla costruzione di molteplici alberi decisionali (decision trees) addestrati su sottoinsiemi casuali del dataset e delle variabili. Questo approccio ensemble migliora la stabilità e la precisione della previsione, riducendo l'overfitting rispetto ai singoli alberi. Le Random Forests sono particolarmente indicate per classificare pazienti in base al rischio di malattia, per identificare variabili predittive forti in presenza di dataset rumorosi, e per fornire una stima dell'importanza relativa delle feature utilizzate. Pur non essendo facilmente interpretabili a livello di singolo caso, offrono un buon compromesso tra performance e trasparenza, rendendole adatte per applicazioni cliniche dove è necessario fornire anche **una spiegazione aggregata** del funzionamento del modello.

Un'evoluzione delle Random Forests è rappresentata dagli **algoritmi di Gradient Boosting**, come XGBoost o LightGBM, che costruiscono modelli predittivi additivi migliorando iterativamente gli errori commessi dai modelli precedenti. Questi algoritmi ottengono **accuratezze molto elevate**, specialmente in compiti di classificazione binaria (es. presenza/assenza di patologia) e regressione, e sono ampiamente utilizzati nei modelli predittivi clinici. Tuttavia, la loro interpretabilità è inferiore rispetto a modelli lineari, e richiede l'utilizzo di tecniche di spiegabilità locale (es. SHAP – SHapley Additive exPlanations) per essere compatibili con i requisiti etici e regolatori dell'ambiente medico.

Quando l'analisi riguarda dati **sequenziali, longitudinali o temporali**, come cartelle cliniche elettroniche aggiornate nel tempo, segnali biometrici o serie di eventi clinici, diventano fondamentali le **Reti Neurali Ricorrenti (RNN)** e le loro evoluzioni, come le **Long Short-Term Memory (LSTM)**. Questi modelli sono capaci di apprendere dipendenze temporali a lungo termine e di generare predizioni in contesti dinamici, come ad esempio il rischio di peggioramento in pazienti cronici o la risposta a un trattamento nel tempo. Sebbene potenti, le RNN soffrono spesso di problemi di interpretabilità e richiedono molta potenza computazionale, oltre a un'attenta gestione dei dati mancanti e della normalizzazione.

Più recentemente, i **modelli Transformer**, nati in ambito linguistico ma rapidamente adattati alla medicina (es. Med-BERT, GatorTron), hanno rivoluzionato l'elaborazione di dati testuali e strutturati in sanità. Grazie alla meccanica dell'**attenzione multi-head**, i Transformer possono analizzare l'intero contesto clinico di un paziente – esami, diagnosi, farmaci, referti – cogliendo relazioni complesse tra eventi anche distanti nel tempo. La loro flessibilità li rende candidati ideali per sistemi di supporto clinico integrati con le cartelle elettroniche. Tuttavia, la loro **black-box nature** richiede l'uso di sistemi di spiegazione post-hoc avanzati, e il loro utilizzo clinico è ancora oggetto di studi regolatori per definire standard di accountability.

Un altro strumento di grande valore, soprattutto in contesti in cui è importante gestire l'incertezza, è rappresentato dalle **Reti Bayesiane**, che modellano in modo probabilistico la dipendenza condizionata tra variabili, generando previsioni esplicitamente interpretabili. Questi modelli offrono **trasparenza logica**, poiché l'intera catena inferenziale è visibile e giustificabile, e sono particolarmente utili per integrare conoscenza esperta e dati osservazionali. Sono ideali per simulazioni di scenari clinici alternativi, per valutare il trade-off tra rischi e benefici, e per strutturare decisioni in contesti complessi e ad alta responsabilità medico-legale.

I **modelli generativi**, come le **Generative Adversarial Networks (GANs)** o i **Variational Autoencoder (VAE)**, stanno assumendo un ruolo crescente nelle simulazioni cliniche, nella creazione di coorti virtuali e nell'ampliamento dei dataset in situazioni di scarsità di dati reali. Sebbene non siano pensati per la spiegabilità diretta, la loro capacità di generare dati sintetici realistici, di completare dataset incompleti e di testare ipotesi terapeutiche in ambiente simulato rappresenta un potenziale rivoluzionario per la medicina in silico e per la validazione preclinica virtuale di farmaci e dispositivi.

Ogni algoritmo porta con sé **una particolare vocazione clinica**, determinata dal tipo di dato trattato, dal contesto decisionale, dal bisogno di trasparenza e dalla maturità regolatoria. La scelta dell'algoritmo ideale non è un fatto meramente tecnico, ma un **atto strategico che riflette le priorità etiche, cliniche ed economiche** del sistema sanitario che intende adottarlo. La medicina di precisione, se ben condotta, non è solo il luogo in cui si costruiscono i modelli, ma **il campo in cui si scelgono con consapevolezza gli strumenti giusti per migliorare la vita delle persone reali**.

Random Forests e Gradient Boosting

I **modelli ensemble basati su alberi decisionali**, come le **Random Forests** e le tecniche di **Gradient Boosting**, rappresentano una delle architetture predittive più efficaci e diffuse nella medicina computazionale, soprattutto quando si tratta di classificare pazienti in **gruppi di rischio** e individuare **variabili determinanti** nei processi patologici o terapeutici. Questi modelli si fondano sull'idea che la combinazione di più predittori deboli – come singoli alberi decisionali – possa produrre un **modello globale più robusto, preciso e generalizzabile**.

Nel caso delle **Random Forests**, il meccanismo si basa sulla costruzione di numerosi alberi indipendenti, ciascuno addestrato su un sottoinsieme casuale del dataset (bootstrap sampling) e con una selezione casuale delle variabili alla radice di ogni split. L'aggregazione dei risultati finali avviene tipicamente tramite votazione maggioritaria nel caso della classificazione, o media aritmetica per la regressione. Questo approccio riduce drasticamente il rischio di overfitting tipico degli alberi singoli, migliorando la **stabilità delle previsioni** e garantendo una **buona capacità di generalizzazione su pazienti mai visti prima**.

Una delle caratteristiche più apprezzate delle Random Forests in ambito clinico è la possibilità di calcolare la cosiddetta **feature importance**, ovvero una stima quantitativa dell'influenza che ciascuna variabile ha nel processo decisionale del modello. Questo è particolarmente utile per i professionisti della salute e i ricercatori, che possono non solo ottenere una previsione, ma anche comprendere **quali fattori clinici, genetici o ambientali hanno guidato tale previsione**. Ad esempio, in un modello di rischio cardiovascolare, il sistema potrà evidenziare che la variabilità glicemica, i livelli di omocisteina e la storia familiare sono i tre driver principali della classificazione del paziente come "ad alto rischio".

In parallelo, i **modelli di Gradient Boosting**, come **XGBoost**, **LightGBM** e **CatBoost**, rappresentano una variante avanzata del principio ensemble. In questo caso, gli alberi vengono costruiti in modo sequenziale, e ogni nuovo albero è addestrato per correggere gli errori residui del modello precedente. Questo meccanismo incrementale porta a una maggiore **accuratezza predittiva**, soprattutto in problemi complessi, ma richiede maggiore cura nella regolazione dei parametri per evitare overfitting e una computazione più onerosa. Anche in questi modelli, l'analisi dell'importanza delle feature è supportata e può essere approfondita con tecniche di spiegazione locale come SHAP, che permettono di **attribuire un peso specifico alle variabili per ogni singola predizione**, rendendo l'output compatibile con i requisiti etici di trasparenza e responsabilità clinica.

L'efficacia dei modelli ensemble si è dimostrata particolarmente alta nei contesti in cui i dataset sono **eterogenei, ad alta dimensionalità e con dati mancanti**: condizioni tipiche dei registri clinici reali. Per questo motivo, tali modelli vengono oggi impiegati in una vasta gamma di applicazioni predittive: dalla stratificazione del rischio nei pazienti oncologici o diabetici, alla previsione della risposta ai farmaci, fino all'identificazione precoce del deterioramento cognitivo in soggetti a rischio di demenza.

I modelli ensemble basati su alberi decisionali offrono **un equilibrio eccellente tra potenza predittiva e interpretabilità**, risultando ideali per essere impiegati nei sistemi di supporto alla decisione clinica, in ambienti regolati, e nei programmi di screening preventivo avanzato. La loro struttura modulare, inoltre, consente di integrarli facilmente in pipeline bioinformatiche e flussi clinico-digitali, rendendoli **strumenti privilegiati nella medicina predittiva ad alta responsabilità**.

Reti Neurali Ricorrenti (RNN) e Transformer

Gli algoritmi progettati per l'elaborazione di **dati sequenziali e temporali** hanno rivoluzionato la capacità della medicina computazionale di interpretare fenomeni dinamici e longitudinali, come l'evoluzione di una malattia nel tempo, la risposta a trattamenti successivi, o l'andamento dei parametri vitali. In questo ambito, le **Reti Neurali Ricorrenti (RNN)** – e la loro evoluzione più stabile, le **Long Short-Term Memory (LSTM)** – hanno rappresentato per anni lo standard per la modellazione di sequenze, grazie alla loro capacità intrinseca di **mantenere una memoria delle informazioni**

precedenti. Questa caratteristica consente loro di catturare le **dipendenze temporali a lungo termine**, cruciali per prevedere eventi futuri a partire da una storia clinica articolata.

Un esempio tipico del loro impiego è l'analisi predittiva di cartelle cliniche elettroniche longitudinali: tramite le LSTM, è possibile addestrare un modello a riconoscere pattern temporali nei dati di laboratorio, nei farmaci somministrati, nei sintomi riportati, o negli esiti precedenti, e da lì dedurre la probabilità di ricovero imminente, di fallimento terapeutico o di comparsa di eventi critici come un infarto o una crisi ipoglicemica. Analogamente, nel campo dei **segnali fisiologici**, le RNN vengono impiegate per analizzare elettrocardiogrammi (ECG), tracciati di sonno, o segnali respiratori, fornendo sistemi di allarme precoce per l'intervento clinico.

Tuttavia, le RNN e le LSTM presentano alcune **limitazioni strutturali**. La loro architettura sequenziale comporta un'elaborazione passo-passo dei dati, che rende l'addestramento computazionalmente dispendioso e difficile da scalare su dataset molto estesi. Inoltre, soffrono del cosiddetto *vanishing gradient problem*, che limita la loro efficacia su sequenze molto lunghe o su contesti ad alta complessità semantica.

Per superare questi limiti, negli ultimi anni si sono affermati con forza i **modelli Transformer**, nati originariamente nel campo del Natural Language Processing ma rapidamente adattati al dominio sanitario. Il cuore innovativo dei Transformer risiede nel **meccanismo di attenzione multi-head**, che consente al modello di "guardare" simultaneamente a tutte le posizioni della sequenza e di ponderare l'importanza relativa di ogni elemento rispetto agli altri. Questo approccio è particolarmente adatto per modellare **relazioni complesse, non lineari e non locali**, come quelle tra una mutazione genetica e un effetto tardivo, o tra una terapia iniziale e una complicanza clinica successiva.

In ambito clinico, questa rivoluzione si è tradotta nella nascita di **foundation models biomedicali**, come **Med-BERT**, **ClinicalBERT**, **GatorTron** e **BioGPT**, che vengono pre-addestrati su miliardi di parole provenienti da cartelle cliniche, pubblicazioni scientifiche e banche dati sanitarie, per poi essere adattati a compiti specifici come la predizione della mortalità, l'analisi dei referti o la classificazione automatica delle diagnosi. Questi modelli non solo raggiungono performance predittive superiori, ma possiedono anche una capacità semantica che consente loro di **comprendere il linguaggio clinico in modo contestuale**, mantenendo coerenza tra eventi medici anche lontani nel tempo.

Nonostante la loro potenza, i Transformer pongono sfide significative in termini di **interpretabilità**, consumo energetico e complessità ingegneristica. Per questo motivo, il loro utilizzo clinico è subordinato allo sviluppo di tecniche di spiegabilità post-hoc e alla validazione rigorosa in ambienti regolati. Tuttavia, il potenziale che offrono nella costruzione di **sistemi predittivi adattivi, multimodali e centrati sul paziente** è straordinario, e rappresenta una delle direzioni più promettenti per il futuro della medicina di precisione.

L'evoluzione dagli LSTM ai Transformer segna **un passaggio epocale** nella modellazione dei dati temporali in sanità. Non si tratta solo di una questione di performance numerica, ma di una nuova capacità di **comprendere e contestualizzare la storia del paziente**, integrando dimensioni temporali, semantiche e biologiche in una visione predittiva che si avvicina sempre più al livello della complessità umana.

Bayesian Networks

Le **reti bayesiane**, note anche come **Bayesian networks**, rappresentano una delle più potenti architetture matematiche per modellare la complessità del ragionamento clinico e biologico. Si tratta di **strutture grafiche probabilistiche** in cui le variabili – che possono essere cliniche, omiche, ambientali o comportamentali – sono rappresentate come nodi, e le relazioni di dipendenza condizionata tra queste variabili sono espresse da archi direzionati che formano un grafo aciclico. Questa rappresentazione non solo rende esplicite le **interazioni causali o associative**, ma consente anche di effettuare **inferenze probabilistiche trasparenti**, ovvero deduzioni sulla probabilità che si verifichi un determinato evento clinico a partire da un insieme di osservazioni parziali.

Nel contesto della **medicina di precisione**, le reti bayesiane sono particolarmente preziose perché **formalizzano il modo in cui le informazioni parziali e incerte si combinano**, tenendo conto della variabilità individuale e dell'evoluzione dinamica dei quadri clinici. Ad esempio, in un modello bayesiano che include dati genomici, profili proteomici, fattori di rischio ambientali e anamnesi familiare, è possibile stimare – con trasparenza matematica – la **probabilità condizionata** che un paziente sviluppi una patologia neurodegenerativa nei prossimi cinque anni. Ogni aggiornamento di conoscenza (ad esempio l'aggiunta di una nuova mutazione genetica riscontrata o di un sintomo clinico) si traduce in un

aggiornamento automatico e coerente della distribuzione di probabilità sugli altri eventi, secondo le regole della teoria bayesiana.

Questo rende le reti bayesiane **estremamente adatte alla medicina decisionale**, ovvero a quei contesti clinici in cui il medico deve prendere una decisione fondata su molteplici fattori, incerti o incompleti, e in cui è necessaria **una giustificazione chiara delle scelte** – non solo per motivi etici e deontologici, ma anche per il rispetto delle normative sanitarie e per il dialogo con pazienti e familiari. A differenza dei modelli di deep learning, che offrono predizioni spesso opache, le reti bayesiane permettono infatti di **visualizzare l'intero processo inferenziale**, rendendo ogni passaggio comprensibile e tracciabile, caratteristica cruciale nei sistemi di supporto alle decisioni cliniche regolati da organismi come EMA o FDA.

Dal punto di vista tecnico, le reti bayesiane si dividono in due grandi classi: le **Bayesian networks statiche**, che modellano relazioni tra variabili in un singolo momento, e le **Dynamic Bayesian Networks**, che estendono il modello al dominio temporale, rendendole adatte a scenari longitudinali come il monitoraggio di malattie croniche o la previsione di eventi clinici nel tempo. Inoltre, molte reti moderne incorporano anche **strutture ibride**, in cui variabili discrete (es. presenza o assenza di un sintomo) e continue (es. livelli ematici, età, pressione arteriosa) coesistono nello stesso grafo, ampliando la gamma di situazioni modellabili.

Non meno importante è la loro **capacità di integrare conoscenza esperta e dati osservazionali**, cioè di costruire il modello sia da evidenze statistiche che da regole cliniche già note. Questo permette, ad esempio, di avviare il training del modello anche in condizioni di scarsità di dati, e di adattarlo progressivamente man mano che i dati diventano disponibili, mantenendo **un legame tra teoria medica e apprendimento automatico**.

In definitiva, le reti bayesiane rappresentano **un ponte fra il sapere clinico esplicito e la modellazione statistica automatica**, uno strumento che unisce rigore matematico, flessibilità semantica e trasparenza inferenziale. La loro applicazione nella medicina di precisione consente di affrontare con consapevolezza l'incertezza biologica, di gestire la complessità dei big data sanitari, e di **sostenere decisioni mediche non solo corrette, ma anche comprensibili, motivabili e condivisibili**. Per queste ragioni, le reti bayesiane sono oggi considerate uno dei pilastri teorici su cui costruire una medicina davvero predittiva, partecipativa e personalizzata.

Generative Adversarial Networks (GANs)

I **modelli generativi antagonisti**, noti come **GANs (Generative Adversarial Networks)**, rappresentano una delle innovazioni più significative nel campo dell'intelligenza artificiale applicata alla medicina di precisione. Si tratta di architetture basate sull'interazione tra **due reti neurali distinte ma interdipendenti**: il **generatore**, che ha il compito di produrre dati sintetici simili a quelli reali, e il **discriminatore**, che ha invece il compito di distinguere i dati reali da quelli generati. L'obiettivo del sistema è raggiungere un equilibrio dinamico in cui il generatore diventa così efficace da riuscire a "ingannare" il discriminatore, producendo dati talmente realistici da essere indistinguibili da quelli reali.

Questa struttura a competizione controllata consente ai GANs di apprendere in modo non supervisionato le distribuzioni statistiche sottostanti ai dati clinici, biologici o di imaging, e di **generare nuovi esempi plausibili** che rispettano le regolarità apprese. Il potenziale di questa tecnologia nella medicina di precisione è straordinario e si manifesta in diversi ambiti altamente sensibili e strategici.

Uno dei principali utilizzi dei GANs è nella **simulazione di pazienti rari o in condizioni patologiche poco rappresentate** nei dataset clinici. In molte malattie genetiche, oncologiche o autoimmuni, la scarsità di dati rende difficile l'addestramento di modelli predittivi affidabili. I GANs permettono di **ampliare artificialmente i dataset**, generando profili clinici sintetici coerenti con la fisiopatologia nota, che possono essere utilizzati per testare algoritmi, addestrare reti neurali o eseguire simulazioni a scopo regolatorio. Questo approccio è particolarmente utile anche in contesti pediatrici o geriatrici, dove l'etica impone una limitazione nell'acquisizione dei dati.

Un secondo ambito di applicazione fondamentale è la **generazione di immagini mediche sintetiche**, utilizzabili per il training di sistemi di diagnosi automatizzata basati su deep learning. Ad esempio, i GANs sono stati utilizzati per creare immagini realistiche di risonanze magnetiche, TAC, istologie digitali e mammografie, che mantengono le caratteristiche strutturali essenziali ma **non contengono dati riconducibili a pazienti reali**, garantendo quindi la **privacy e l'anonimato**. Tali immagini possono essere impiegate per **bilanciare dataset sbilanciati**, ridurre l'overfitting nei modelli, e fornire materiale didattico in ambienti dove l'accesso a immagini reali è limitato.

Un ulteriore utilizzo strategico è nella **predizione di scenari clinici incompleti o eticamente non esplorabili**. I GANs possono infatti generare simulazioni cliniche di pazienti virtuali sottoposti a condizioni ipotetiche – ad esempio l'interruzione improvvisa di un trattamento o l'esposizione a un rischio ambientale – senza esporre alcun essere umano a tali condizioni. Questo consente l'esplorazione in silico di scenari estremi o a bassa probabilità, migliorando la **capacità di previsione e di risposta proattiva** dei sistemi clinici.

Nonostante la loro potenza, i GANs presentano anche delle sfide. Dal punto di vista computazionale, l'addestramento è complesso e instabile, richiede grande accuratezza nella scelta dei parametri e spesso una quantità significativa di dati iniziali per produrre risultati validi. Inoltre, la loro natura altamente flessibile comporta **rischi legati alla generazione di dati artefatti o non clinicamente validi**, se non accompagnata da una supervisione esperta e da procedure di validazione rigorose. La mancanza di interpretabilità dei modelli è un ulteriore limite nella loro applicazione diretta a decisioni cliniche.

Per affrontare questi problemi, si stanno sviluppando forme ibride come i **Conditional GANs (cGANs)**, in cui la generazione è guidata da input strutturati (es. una diagnosi, un'età, un sesso), oppure i **Wasserstein GANs (WGANs)**, che introducono metriche più stabili per la distanza tra distribuzioni. Inoltre, nuove frontiere come i **GANs integrati nei digital twin** promettono di creare **avatar clinici virtuali completamente personalizzati**, sui quali testare in modo realistico e dinamico l'efficacia di un trattamento, prevedere l'insorgenza di complicanze e sperimentare terapie personalizzate.

I GANs non sono semplicemente strumenti per creare "falsi" dati, ma vere e proprie **macchine generative di conoscenza**, capaci di estendere il campo della sperimentazione clinica oltre i limiti imposti dalla realtà empirica. Se integrati in modo responsabile, validati da comunità scientifiche e normati da enti regolatori, i modelli generativi antagonisti potranno **diventare alleati strategici nella costruzione di una medicina predittiva, equa, simulativa e profondamente rispettosa della dignità umana**.

BIBLIOGRAFIA

- Robert Langreth and Michael Waldholz. Science: New era of personalized medicine --- targeting drugs for each unique genetic profile. *Wall Street Journal*. Apr 16 1999:B1. Available from: <https://www.proquest.com/newspapers/science-new-era-personalized-medicine-targeting/docview/398734458/se-2>.
- Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. Rapporto Osservasalute 2023. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane. https://osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2024/06/ro-2023-volume_completo.pdf
- AIFA. Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023>
- Ministero della Salute Italiano. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3294_allegato.pdf
- a. Allegra S, Chiara F, De Francia S. Gender Medicine and Pharmacology. *Biomedicines*. 2024 Jan 24;12(2):265. doi: 10.3390/biomedicines12020265.
- b. Madla CM, Gavins FKH, Merchant HA, Orlu M, Murdan S, Basit AW. Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Aug;175:113804. doi: 10.1016/j.addr.2021.05.014.
- c. Kim N. Application of sex/gender-specific medicine in healthcare. *Korean J Women Health Nurs*. 2023 Mar;29(1):5-11. doi: 10.4069/kjwhn.2023.03.13.
- d. Piani F, Baffoni L, Strocchi E, Borghi C. Gender-Specific Medicine in the European Society of Cardiology Guidelines from 2018 to 2023: Where Are We Going? *J Clin Med*. 2024 Jul 10;13(14):4026. doi: 10.3390/jcm13144026.
- e. Ministero della salute. Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018). https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf
- Chang, T.I., Park, H., Kim, D.W. et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 10, 18964 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75888-8>
- Verma A, Saha S, Jarl J, Conlon E, McGuinness B, Trépel D. An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses on the Effect of Medication Interventions Targeting Polypharmacy for Frail Older Adults. *J Clin Med*. 2023 Feb 9;12(4):1379. doi: 10.3390/jcm12041379
- Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Huai C, Shen L, Zhang N, He L, Qin S. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 26;22(23):12808. doi: 10.3390/ijms222312808.
- Roberts AG. The Structure and Mechanism of Drug Transporters. *Methods Mol Biol*. 2021;2342:193-234. doi: 10.1007/978-1-0716-1554-6_8.
- Shariff A, Belagodu Sridhar S, Abdullah Basha N, Bin Thaleth Alshemeili SSH, Ahmed Aljallaf Alzaabi NA. Development and validation of standardized severity rating scale to assess the consistency of drug-drug interaction severity among various drug information resources. *Res Social Adm Pharm*. 2022 Aug;18(8):3323-3328. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.12.006.
- Lavan AH, O'Mahony D, Buckley M, O'Mahony D, Gallagher P. Adverse Drug Reactions in an Oncological Population: Prevalence, Predictability, and Preventability. *Oncologist*. 2019 Sep;24(9):e968-e977. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0476.
- Luo J, Du Q, Liu J. Detrimental impact of gastric acid suppressants on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors efficacy: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2025 Apr 21:1-16. doi: 10.1080/17512433.2025.2492062
- Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, Okwuosa TM, Przespolewski ER, Dent S; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee and Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; and the Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Apr 12;145(15):e811-e838. doi: 10.1161/CIR.0000000000001056.
- Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monogr*. 2013 Jan;11(1):82-99. doi: 10.4103/0973-1229.104497.
- Del Re M, Roncato R, Argentiero A, Berrino L, Botticelli A, Capuano A, Di Donato S, Fogli S, Marino D, Rodriquez G, Speranza D, Perrone F, Silvestris N, Danesi R. Clinical relevance and methodological approach for the assessment of drug-drug interactions in cancer patients: a position statement from the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Pharmacology (SIF). *ESMO Open*. 2025 Jun;10(6):105119. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105119.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001 Aug 8;1:323-36. doi: 10.1100/tsw.2001.58.
- Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, Spazzafumo L, Mancinelli L, Espinosa E, Rappelli A, Dessì-Fulgheri P. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1926-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
- World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf?sfvrsn=5d8130bb_2&download=true
- Wu W, Zhu H, Chen X, Gao Y, Tian C, Rui C, Xie T, Shi L, Li Y, Rui Y. Geriatric Nutritional Risk Index and Prognostic Nutritional Index as Predictors of One-Year Mortality in Older Patients After Hip Fracture Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2025 May 9;16:21514593251340568. doi: 10.1177/21514593251340568.
- By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023 Jul;71(7):2052-2081. doi: 10.1111/jgs.18372.
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023 Aug;14(4):625-632. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y.

25. Gangannagaripalli J, Porter I, Davey A, et al. STOPP/START interventions to improve medicines management for people aged 65 years and over: a realist synthesis. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2021 Nov. (Health Services and Delivery Research, No. 9.23.) Chapter 6, Economic evaluation. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575526/>
26. Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Jun;32(6):650-656. doi: 10.1002/gps.4507.
27. WHO Action on Patient Safety – The High 5s Project – implementation Guide e Standard Operating Protocol: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/high5s/h5s-sop.pdf?sfvrsn=594d8e49_4
28. Raccomandazione n. 17 ministero della salute riconciliazione della terapia farmacologica, dicembre 2014 https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2354
29. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 2):397-403. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303051-00006
30. Shojania, K. G., et al. (2019). "Effectiveness of clinical decision support systems: A systematic review of the literature." *American Journal of Medicine*, 132(6), 654-663.
31. Vervent, C., et al. (2020). "Overcoming resistance to change in healthcare: Addressing barriers to medication reconciliation." *Journal of Clinical Pharmacology*, 60(12), 1511-1521.
32. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827-834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324
33. Tannenbaum C, Farrell B, Shaw J, Morgan S, Trimble J, Currie J, Turner J, Rochon P, Silvius J. An Ecological Approach to Reducing Potentially Inappropriate Medication Use: Canadian Deprescribing Network. *Can J Aging*. 2017 Mar;36(1):97-107. doi: 10.1017/S0714980816000702.
34. NPS MedicineWise. <https://www.nps.org.au/>
35. Structured medication reviews and medicines optimisation. <https://www.england.nhs.uk/primary-care/pharmacy/smr/>
36. Piano Nazionale Esiti. <https://pne.agenas.it/home>
37. Società italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (SIGOT), Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Società Italiana di Medicina Interna SIMI, Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Farmacologia (SIF). Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbidità e polifarmacoterapia. https://sif2022-production.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file_it/2214/LG-314-SIGG_multimorbidita%CC%80-e-polifarmacoterapia_rev.pdf
38. <https://medstopper.com/>
39. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577699/OsMed_Farmaci_anziani_13.10.2021.pdf
40. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodré Alves BM, Onozato T, Cunha Cardoso G, Ferreira Nascimento MT, Saquete Martins-Filho PR, Pereira de Lyra D Jr, Oliveira Filho AD. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 1;15(7):e0235353. doi: 10.1371/journal.pone.0235353.
41. INTERcheck Web. <https://intercheckweb.marionegri.it/>
42. <https://choosingwiselyitaly.org/raccomandazioni/>
43. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen TJ. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 12;170(13):1142-8. doi: 10.1001/archinternmed.2010.153.
44. Nahler, G. (2009). drug interaction probability scale (DIPS). In: *Dictionary of Pharmaceutical Medicine*. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_435
45. Conti V, Sellitto C, Torsiello M, Manzo V, De Bellis E, Stefanelli B, Bertini N, Costantino M, Maci C, Raschi E, Sabbatino F, Corbi G, Pagliano P, Filippelli A. Identification of Drug Interaction Adverse Events in Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e227970. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7970.
46. Zanichelli A, Cattaneo D, Gidaro A, Senter R, Arcoleo F, Accardo P, Bignardi D, Borrelli P, Colangelo C, De Pasquale T, Firinu D, Perego F, Triggiani M, Spadaro G, Cogliati C, Bizzi E, Popescu Janu V, Guarino MD, Quattrocchi P, Brussino L, Rossi O, Triggianese P, Agolini S, Giardino F, Montinaro V, Cancian M. Assessment of potential drug-drug interactions in patients with hereditary angioedema from the ITACA cohort: simulations from a real-life dataset considering danazol versus berotralstat. *Front Pharmacol*. 2025 Apr 25;16:1550133. doi: 10.3389/fphar.2025.1550133.
47. Stoiber A, Gray G, Sailer G, Huf W, Tonna A. Frequency, type and severity of drug-related problems and pharmacist interventions in Paxlovid® prescribing: a descriptive analysis. *Int J Clin Pharm*. 2025 Apr;47(2):471-476. doi: 10.1007/s11096-024-01852-5.
48. Moreau F, Décaudin B, Tod M, Odou P, Simon N. Impact of the use of a drug-drug interaction checker on pharmacist interventions involving well-known strong interactors. *Eur J Hosp Pharm*. 2024 Dec 30;ejhpharm-2023-004052. doi: 10.1136/nejhpharm-2023-004052
49. Alsultan MA, Alabdulmuhsin M, AlBunyan D. Development of an artificial intelligence-enhanced warfarin interaction checker platform. *PLOS Digit Health*. 2025 Mar 24;4(3):e0000756. doi: 10.1371/journal.pdig.0000756.
50. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016 Oct-Dec;5(4):257-263. doi: 10.4103/2279-042X.192461
51. Govaerts J, Verluyten A, Bouckaert F, De Hert MAF, Desplenter FAM. Alert prescribing of clozapine: a comparison of five drug-drug interaction sources. *Ther Adv Drug Saf*. 2024 Dec 2;15:20420986241233842. doi: 10.1177/20420986241233842.
52. Chatterjee S, Kar SK, Prakash AJ, Bansal T, Singh G. Drug-drug Interaction between Psychotropic Medications and Medications Used in COVID-19: Comparison of Online Databases. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023 Aug 31;21(3):534-543. doi: 10.9758/cpn.22.1014.
53. Tukukino C, Eriksson AL, Hamdan W, Wallin Hybelius F, Wallerstedt SM. Interaction alerts: A comparison of classifications and recommendations for clinical management between Janusmed and three other knowledge resources. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023 May;132(5):403-415. doi: 10.1111/bcpt.13843.
54. Shariff A, Belagodu Sridhar S, Abdullah Basha NF, Bin Taleth Alshemeil SSH, Ahmed Aljallaf Alzaabi NA 4th. Assessing Consistency of Drug-Drug Interaction-Related Information Across Various Drug Information Resources. *Cureus*. 2021 Mar 8;13(3):e13766. doi: 10.7759/cureus.13766.
55. Jeong E, Malin B, Nelson SD, Su Y, Li L, Chen Y. Revealing the dynamic landscape of drug-drug interactions through network analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Oct 3;14:1211491. doi: 10.3389/fphar.2023.1211491.
56. Joint EC/HMA/EMA multi-stakeholder workshop on pharmacogenomics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-joint-ec-hma-ema-multi-stakeholder-workshop-pharmacogenomics-24-september-2024_en.pdf
57. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. <https://www.pharmgkb.org/page/cpic>
58. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jan;107(1):171-175. doi: 10.1002/cpt.1651.

59. PROPHET (A PerSonalized Prevention roadmap for the future HEalthcare, prophetproject.eu). <https://prophetproject.eu/>
60. Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient MA; French National Network of Pharmacogenetics (RNPgX). Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPgX). *Therapie*. 2017 Apr;72(2):185-192. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.014.
61. Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgX Guidelines. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 25;11:595219. doi: 10.3389/fphar.2020.595219.
62. Chenchula S, Atal S, Uppugunduri CRS. A review of real-world evidence on preemptive pharmacogenomic testing for preventing adverse drug reactions: a reality for future health care. *Pharmacogenomics J*. 2024 Mar 15;24(2):9. doi: 10.1038/s41397-024-00326-1.
63. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023 Feb 4;401(10374):347-356. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):692. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01742-7.
64. Blagec K, Swen JJ, Koopmann R, Cheung KC, Crommentuijn-van Rhenen M, Holsappel I, Konta L, Ott S, Steinberger D, Xu H, Cecchin E, Dolžan V, Dávila-Fajardo CL, Patrinos GP, Sunder-Plassmann G, Turner RM, Pirmohamed M, Guchelaar HJ, Samwald M; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Pharmacogenomics decision support in the U-PGx project: Results and advice from clinical implementation across seven European countries. *PLoS One*. 2022 Jun 8;17(6):e0268534. doi: 10.1371/journal.pone.0268534.
65. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, Hunkler RJ, Klein TE, Evans WE, Relling MV. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:89-106. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124835.
66. Rogers A, Mackenzie IS, MacDonald TM, Doney ASF. The PREPARE study: benefits of pharmacogenetic testing are unclear. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1850. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00853-X.
67. Van der Linden L. The PREPARE study: benefits of pharmacogenetic testing are unclear. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1851. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00855-3.
68. Swen JJ, Manson LEN, Böhringer S, Pirmohamed M, Guchelaar HJ. The PREPARE study: benefits of pharmacogenetic testing are unclear - Authors' reply. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1851-1852. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00852-8.
69. Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, Hughes DA. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions. *Pharmacoeconomics*. 2016 Aug;34(8):771-93. doi: 10.1007/s40273-016-0397-9.
70. Berm EJ, Loeff Md, Wilffert B, Boersma C, Annemans L, Vegter S, Boven JF, Postma MJ. Economic Evaluations of Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Screening Tests: A Systematic Review. Second Update of the Literature. *PLoS One*. 2016 Jan 11;11(1):e0146262. doi: 10.1371/journal.pone.0146262.
71. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, Patel JN. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Dec;112(6):1318-1328. doi: 10.1002/cpt.2754.
72. Plumpton CO, Pirmohamed M, Hughes DA. Cost-Effectiveness of Panel Tests for Multiple Pharmacogenes Associated With Adverse Drug Reactions: An Evaluation Framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jun;105(6):1429-1438. doi: 10.1002/cpt.1312.
73. Bouttell J, Heggie R, Oien K, Romaniuk A, VanSteenhouse H, von Delft S, Hawkins N. Economic evaluation of genomic/genetic tests: a review and future directions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022 Aug 1;38(1):e67. doi: 10.1017/S0266462322000484.
74. Turongkaravee S, Jittikoon J, Rochanathimoke O, Boyd K, Wu O, Chaikledkaew U. Pharmacogenetic testing for adverse drug reaction prevention: systematic review of economic evaluations and the appraisal of quality matters for clinical practice and implementation. *BMC Health Serv Res*. 2021 Oct 2;21(1):1042. doi: 10.1186/s12913-021-07025-8.
75. Fragoulakis V, Koufaki MI, Mlinšek G, Blagus T, Klen J, Patrinos GP, Dolžan V, Mitropoulou C. Cost-utility analysis of pharmacogenomics-guided tacrolimus treatment of Slovenian patients undergoing kidney transplantation in the U-PGx PREPARE study. *Pharmacogenomics J*. 2025 Mar 10;25(1-2):6. doi: 10.1038/s41397-025-00365-2.
76. Fragoulakis V, Koufaki MI, Joefield-Roka C, Sunder-Plassmann G, Mitropoulou C. Cost-utility analysis of pharmacogenomics-guided tacrolimus treatment in Austrian kidney transplant recipients participating in the U-PGx PREPARE study. *Pharmacogenomics J*. 2024 Mar 18;24(2):10. doi: 10.1038/s41397-024-00330-5.
77. Fragoulakis V, Roncato R, Bignucolo A, Patrinos GP, Toffoli G, Cecchin E, Mitropoulou C. Cost-utility analysis and cross-country comparison of pharmacogenomics-guided treatment in colorectal cancer patients participating in the U-PGx PREPARE study. *Pharmacol Res*. 2023 Nov;197:106949. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106949.
78. Koufaki MI, Fragoulakis V, Díaz-Villamarín X, Karamperis K, Vozikis A, Swen JJ, Dávila-Fajardo CL, Vasileiou KZ, Patrinos GP, Mitropoulou C. Economic evaluation of pharmacogenomic-guided antiplatelet treatment in Spanish patients suffering from acute coronary syndrome participating in the U-PGx PREPARE study. *Hum Genomics*. 2023 Jun 7;17(1):51. doi: 10.1186/s40246-023-00495-3.
79. Fragoulakis V, Roncato R, Bignucolo A, Patrinos GP, Toffoli G, Cecchin E, Mitropoulou C. Cost-utility analysis and cross-country comparison of pharmacogenomics-guided treatment in colorectal cancer patients participating in the U-PGx PREPARE study. *Pharmacol Res*. 2023 Nov;197:106949. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106949.
80. McDermott JH, Sharma V, Newman WG, Wilson P, Payne K, Wright S. Public preferences for pharmacogenetic testing in the NHS: Embedding a discrete choice experiment within service design to better meet user needs. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Jul;90(7):1699-1710. doi: 10.1111/bcp.16058.
81. Norris M, Dalton R, Alam B, Eddy E, Nguyen KA, Cavallari LH, Sumfest J, Wiisanen K, Cicali EJ. Lessons from clinical implementation of a preemptive pharmacogenetic panel as part of a testing pilot program with an employer-sponsored medical plan. *Front Genet*. 2023 Aug 23;14:1249003. doi: 10.3389/fgene.2023.1249003.
82. Kaur G, Nwabufu CK. Healthcare provider and patient perspectives on the implementation of pharmacogenetic-guided treatment in routine clinical practice. *Pharmacogenet Genomics*. 2024 Sep 1;34(7):236-245.
83. Frigon MP, Blackburn MÈ, Dubois-Bouchard C, Gagnon AL, Tardif S, Tremblay K. Pharmacogenetic testing in primary care practice: opinions of physicians, pharmacists and patients. *Pharmacogenomics*. 2019 Jun;20(8):589-598. doi: 10.2217/pgs-2019-0004.
84. McCarthy MJ, Chen Y, Demodena A, Fisher E, Golshan S, Suppes T, Kelsoe JR. Attitudes on pharmacogenetic testing in psychiatric patients with treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2020 Sep;37(9):842-850. doi: 10.1002/da.23074.

85. Mai CW, Sridhar SB, Karattuthodi MS, Ganesan PM, Shareef J, Lee EL, Armani K. Scoping review of enablers and challenges of implementing pharmacogenomics testing in the primary care settings. *BMJ Open*. 2024 Nov 5;14(11):e087064. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087064.
86. Qureshi S, Latif A, Condon L, Akyea RK, Kai J, Qureshi N. Understanding the barriers and enablers of pharmacogenomic testing in primary care: a qualitative systematic review with meta-aggregation synthesis. *Pharmacogenomics*. 2022 Jan;23(2):135-154. doi: 10.2217/pgs-2021-0131.
87. Gawronski BE, Cicali EJ, McDonough CW, Cottler LB, Duarte JD. Exploring perceptions, knowledge, and attitudes regarding pharmacogenetic testing in the medically underserved. *Front Genet*. 2023 Jan 13;13:1085994. doi: 10.3389/fgene.2022.1085994.
88. Norris M, Dalton R, Alam B, Eddy E, Nguyen KA, Cavallari LH, Sumfest J, Wiisanen K, Cicali EJ. Lessons from clinical implementation of a preemptive pharmacogenetic panel as part of a testing pilot program with an employer-sponsored medical plan. *Front Genet*. 2023 Aug 23;14:1249003. doi: 10.3389/fgene.2023.1249003.
89. Floris M, Moschella A, Alcalay M, Montella A, Tirelli M, Fontana L, Idda ML; Pharmacogenomics Working Group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU); Guarnieri P, Capasso M, Mammi C, Nicoletti P, Miozzo M. Pharmacogenetics in Italy: current landscape and future prospects. *Hum Genomics*. 2024 Jul 10;18(1):78. doi: 10.1186/s40246-024-00612-w.
90. Bignucolo A, De Mattia E, Roncato R, Peruzzi E, Scarabel L, D'Andrea M, Sartor F, Toffoli G, Cecchin E. Ten-year experience with pharmacogenetic testing for DPYD in a national cancer center in Italy: Lessons learned on the path to implementation. *Front Pharmacol*. 2023 May 15;14:1199462. doi: 10.3389/fphar.2023.1199462.
91. AGENAS. Survey on Italian Genetic Laboratory. Available at: <https://stat.agenas.it/index.php>
92. Chang WC, Tanoshima R, Ross CJD, Carleton BC. Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021 Jan 6;61:65-84. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745.
93. Roelofs AHA, Kreeftenberg LL, van El CG, Henneman L, Rigter T, Sie D, Bet PM, Cornel MC. Barriers and facilitators for implementing a pharmacogenetic passport: lessons learned from reusing sequencing data. *Pharmacogenomics*. 2025 Apr-Apr;26(5-6):143-156. doi: 10.1080/14622416.2025.2504862.
94. Pisanu C, Tsermpini EE, Mavroidi E, Katsila T, Patrinos GP, Squassina A. Assessment of the pharmacogenomics educational environment in Southeast Europe. *Public Health Genomics*. 2014;17(5-6):272-9. doi: 10.1159/000366461.
95. Just KS, Turner RM, Dolžan V, Cecchin E, Swen JJ, Gurwitz D, Stingl JC. Educating the Next Generation of Pharmacogenomics Experts: Global Educational Needs and Concepts. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Aug;106(2):313-316. doi: 10.1002/cpt.1471.
96. Kaur G, Nwabuo CK. Healthcare provider and patient perspectives on the implementation of pharmacogenetic-guided treatment in routine clinical practice. *Pharmacogenet Genomics*. 2024 Sep 1;34(7):236-245. doi: 10.1097/FPC.0000000000000541.
97. van de Haar J, Roepman P, Andre F, Balmaña J, Castro E, Chakravarty D, Curigliano G, Czarnecka AM, Dienstmann R, Horak P, Italiano A, Marchiò C, Monkhorst K, Pritchard CC, Reardon B, Russnes HEG, Sirohi B, Sosinsky A, Spanic T, Turnbull C, Van Allen E, Westphalen CB, Tamborero D, Mateo J. ESMO Recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers. *Ann Oncol*. 2024 Nov;35(11):954-967. doi: 10.1016/j.annonc.2024.06.018.
98. Konda P, Garinet S, Van Allen EM, Viswanathan SR. Genome-guided discovery of cancer therapeutic targets. *Cell Rep*. 2023 Aug 29;42(8):112978. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112978.
99. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/camzyos-epar-medicine-overview_en.pdf
100. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.01.31_NII_Irinotecan_IT.pdf
101. Nota Informativa Importante su Ziagen compresse e soluzione orale, Kievox compresse e Trizivir compresse (abacavir solfato) del 07/03/2008. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/rias_caratteristiche_prodotto070308.pdf
102. Nota Informativa Importante su Medicinali contenenti 5-fluorouracile (i.v.), capecitabina e tegafur 25 Maggio 2020 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.05.25_NII_5-FU-capecitabina-tegafur.pdf
103. Vivaldi C, Crucitta S, Catanese S, Cucchiara F, Arrigoni E, Pecora I, Rofi E, Fornaro L, Salani F, Massa V, Vasile E, Morganti R, Danesi R, Del Re M. Comprehensive pharmacogenetic analysis of DPYD, UGT, CDA, and ABCB1 polymorphisms in pancreatic cancer patients receiving mFOLFIRINOX or gemcitabine plus nab-paclitaxel. *Pharmacogenomics J*. 2021 Apr;21(2):233-242. doi: 10.1038/s41397-020-00203-7.
104. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, Creemers GJ, Baars A, Dezentjé VO, Imholz ALT, Jeurissen FJF, Portielje JEA, Jansen RLH, Hamberg P, Ten Tije AJ, Droogendijk HJ, Koopman M, Nieboer P, van de Poel MHW, Mandigers CMPW, Rosing H, Beijnen JH, Werkhoven EV, van Kuilenburg ABP, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Swen JJ, Gelderblom H, Cats A, Guchelaar HJ, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1459-1467. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7.
105. Gruppo di Lavoro di AIOM – SIF. RACCOMANDAZIONI PER ANALISI FARMACOGENETICHE. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/11/2024_Racc-analisi-farmacogenetiche-update.pdf
106. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Oct;57(10):1229-1254. doi: 10.1007/s40262-018-0644-7.
- 106 a. Società Italiana di Genetica Umana. Raccomandazioni SIGU per l'esecuzione di test farmacogenetici germinali. https://sigu.net/wp-content/uploads/2025/10/Raccomandazioni-SIGU-per-l'esecuzione-di-test-farmacogenetici-germinali_finale-def.pdf (ultimo accesso 23.01.2026)
107. The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP), by the National Center for Biotechnology Information (NCBI). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
108. Floris M, Moschella A, Alcalay M, Montella A, Tirelli M, Fontana L, Idda ML; Pharmacogenomics Working Group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU); Guarnieri P, Capasso M, Mammi C, Nicoletti P, Miozzo M. Pharmacogenetics in Italy: current landscape and future prospects. *Hum Genomics*. 2024 Jul 10;18(1):78. doi: 10.1186/s40246-024-00612-w.
109. Moschella A, Mourou S, Perfler S, Zoroddu E, Bezzini D, Soru D, Trignano C, Miozzo M, Squassina A, Cecchin E, Floris M. Pharmacogenetic Information on Drug Labels of the Italian Agency of Medicines (AIFA): Actionability and Comparison Across Other Regulatory Agencies. *Clin Transl Sci*. 2025 Feb;18(2):e70138. doi: 10.1111/cts.70138.
110. Takahashi N, Kondo Y, Kubo K, Egi M, Kano KI, Ohshima Y, Nakada TA. Efficacy of therapeutic drug monitoring-based antibiotic regimen in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care*. 2023 Nov 8;11(1):48. doi: 10.1186/s40560-023-00699-8.
111. Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011 ANGP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 <https://agnp.de/wp-content/uploads/2015/02/conca-2014-tdm-consensus-italienisch.pdf>
112. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Sirot E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S,

- Waschler R, Zernig G. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep;44(6):195-235. doi: 10.1055/s-0031-1286287.
113. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14. Erratum in: *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1. doi: 10.1055/s-0037-1600991. PMID: 28910830.
114. Fang Z, Zhang H, Guo J, Guo J. Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice. *Talanta*. 2024 Jan 1;266(Pt 1):124996. doi: 10.1016/j.talanta.2023.124996.
115. Herston Infectious Diseases Institute (HeIDI). Guideline. Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring. <https://metronorth.health.qld.gov.au/infectious-diseases-institute/wp-content/uploads/sites/33/2023/06/medguide-antimicrobial-tdm.pdf>
116. Zeng L, Yi Q, Huang L, Chen W, Men P, Zhang J, Jiang Z, Miao L, Zhao R, Zhang X, Zhang L. The guideline for therapeutic drug monitoring guidelines development. *J Evid Based Med*. 2022 Sep;15(3):272-283. doi: 10.1111/jebm.12486.
117. Zeng M, Yi Q, Zeng L, Chen Z, Mi X, Song H, Zhang X, Li Y, Wang Q, Zhao R, Miao L, Zhang L. Quality of therapeutic drug monitoring guidelines is suboptimal: an evaluation using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument. *J Clin Epidemiol*. 2020 Apr;120:47-58. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.10.007.
118. akesue Y, Hanai Y, Oda K, Hamada Y, Ueda T, Mayumi T, Matsumoto K, Fujii S, Takahashi Y, Miyazaki Y, Kimura T; Japanese Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring Guideline Committee. Clinical Practice Guideline for the Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Non-Asian and Asian Adult Patients: Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Ther*. 2022 Dec;44(12):1604-1623. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.10.005.
119. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):827-834. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.03
120. Day AS. Re: American Gastroenterological Association Institute Guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr*. 2018 Jan;7(1):11-13. doi: 10.21037/tp.2017.12.03.
121. Conca A, Schmidt E, Pastore M, Hiemke C, Duffy D, Giupponi G. Therapeutic drug monitoring in Italian psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep;44(6):259-62. doi: 10.1055/s-0031-1286281. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21959788.
122. Rodríguez-Báez AS, Jiménez-Meseguer M, Milán-Segovia RDC, Romano-Moreno S, Barcia E, Ortiz-Álvarez A, García-Díaz B, Medellín-Garibay SE. Comparison of pharmacokinetics software for therapeutic drug monitoring of piperacillin in patients with severe infections. *Eur J Hosp Pharm*. 2024 Apr 23;31(3):201-206. doi: 10.1136/ejpharm-2022-003367.
123. Hart XM, Amann F, Baumann P, Havemann-Reinecke U, Schoretsanitis G, Steimer W, Unterecker S, Zernig G, Gründer G, Hiemke C. How to Determine a Therapeutic Reference Range for a Psychotropic Drug Systematically? Recommendations of the TDM Task Force of the AGNP. *Ther Drug Monit*. 2025 Apr 1;47(2):199-210. doi: 10.1097/FTD.0000000000001264. Epub 2025 Feb 14. PMID: 39950917.
124. Piattaforma Nazionale di Telemedicina. <https://pnt.agenas.it/home>
125. Elenco note AIFA. <https://www.aifa.gov.it/elenco-note-aifa>
126. Bury M., Illness Narratives: Fact or Fiction?, *Sociology of Health and Illness*, vol. 23, n. 3, pp.263-265, 2001
127. Society for Participatory medicine. <https://participatorymedicine.org/what-is-participatory-medicine/>
128. Piano d'azione globale per la sicurezza dei pazienti
129. Levoy K, Rivera E, McHugh M, Hanlon A, Hirschman KB, Naylor MD. Caregiver Engagement Enhances Outcomes Among Randomized Control Trials of Transitional Care Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Care*. 2022 Jul 1;60(7):519-529. doi: 10.1097/MLR.0000000000001728.
130. van Dijk M, Vreven J, Deschodt M, Verheyden G, Tournoy J, Flamaing J. Can in-hospital or post discharge caregiver involvement increase functional performance of older patients? A systematic review. *BMC Geriatr*. 2020 Sep 22;20(1):362. doi: 10.1186/s12877-020-01769-4.
131. Griffin JM, Meis LA, MacDonald R, Greer N, Jensen A, Rutks I, Wilt TJ. Effectiveness of family and caregiver interventions on patient outcomes in adults with cancer: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2014 Sep;29(9):1274-82. doi: 10.1007/s11606-014-2873-2.
132. Talevski, J., Wong Shee, A., Rasmussen, B., Kemp, G., & Beauchamp, A. (2020). Teach-back: A systematic review of implementation and impacts. *PloS one*, 15(4), e0231350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231350>
133. Charon, Rita, Sayantani DasGupta, Nellie Hermann, Craig Irvine, Eric Marcus, Edgar Rivera Colón, Danielle Spencer, and Maura Spiegel. 2017. *The principles and practices of narrative medicine*. New York: Oxford University Press.
134. Efthymiou E. Integrating digital and narrative medicine in modern healthcare: a systematic review. *Med Educ Online*. 2025 Dec;30(1):2475979. doi: 10.1080/10872981.2025.2475979.
135. G. Bert, *Medicina narrativa. Storie e parole nella relazione di cura*, Il pensiero scientifico editore, Roma, 2007
- 135 a. Ministero della Salute. Atto di indirizzo riguardante le modalità di partecipazione ai processi decisionali del Ministero della salute da parte delle associazioni o organizzazioni dei cittadini e dei pazienti impegnate su tematiche sanitarie. <https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/atto-di-indirizzo-riguardante-le-modalita-di-partecipazione-ai-processi-decisionali/> Ultimo accesso 23/01/2026
136. EMA current and future activities on Patient Experience Data (PED), including PROs and HRQoL in medicines' development and evaluation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-current-future-activities-patient-experience-data-ped-including-pros-hrqol-medicines-development-evaluation-j-garcia-burgos-ema_en.pdf
137. DiMatteo, M. R. (2004). "Barriers to adherence and their impact on healthcare outcomes." *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(10), 40-45.
138. Krousel-Wood, M. A., et al. (2011). "Medication adherence in older adults with hypertension: The role of self-management." *Journal of Clinical Hypertension*, 13(2), 121-128.
139. Sabaté, E. (2003). "Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action." World Health Organization.
140. Roter, D. L., et al. (2000). "The influence of patient participation and information exchange on health outcomes." *The Journal of the American Medical Association*, 283(17), 2282-2288.
141. Bates, D. W., et al. (2020). "Impact of technology on adherence: The role of electronic pill bottles." *Journal of the American Medical Informatics Association*, 27(6), 922-930.
142. Coulter, A. (2017). "Engaging patients in their healthcare: The importance of communication." *Journal of Health Communication*, 22(1), 1-7.

143. Lerner, B. H., et al. (2021). "Telemedicine and its effects on medication adherence: A review of recent studies." *Telemedicine and e-Health*, 27(9), 1104-1111.
144. Yeamans S, Gil-de-Miguel Á, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P. Self-medication among general population in the European Union: prevalence and associated factors. *Eur J Epidemiol*. 2024 Sep;39(9):977-990. doi: 10.1007/s10654-024-01153-1.
145. Lescure D, Paget J, Schellevis F, van Dijk L. Determinants of Self-Medication With Antibiotics in European and Anglo-Saxon Countries: A Systematic Review of the Literature. *Front Public Health*. 2018 Dec 17;6:370. doi: 10.3389/fpubh.2018.00370.
146. Gashaw T, Yadeta TA, Weldegebreal F, Demissie L, Jambo A, Assefa N. The global prevalence of antibiotic self-medication among the adult population: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2025 Feb 26;14(1):49. doi: 10.1186/s13643-025-02783-6.
147. Saif, A., Khan, T. M., Bukhsh, A., Alsultan, S. M., Saif, A., Baig, M. R., & Tahir, H. (2024). Prevalence and Associated Factors of Self-Medication with Antibiotics Worldwide: A Systematic Review. *Archives of Pharmacy Practice*, 15(4), 25-38. <https://doi.org/10.51847/StW8PsfrRV>
148. Silverman EK et al. 2020 Molecular networks in Network Medicine: Development and applications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2020
149. Infante T et al. Network Medicine: A Clinical Approach for Precision Medicine and Personalized Therapy in Coronary Heart Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020
150. arno et al. International Network Medicine Consortium. Clinical epigenetics settings for cancer and cardiovascular diseases: real-life applications of network medicine at the bedside. *Clin Epigenetics*. 2021
151. Benincasa G et al "Transplantomics" for predicting allograft rejection: real-life applications and new strategies from Network Medicine. *Human Immunology* 2023