

# CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE DEL LAZIO PER LA MEDICINA DI PRECISIONE

TAVOLO AIFA PER LA PRESCRITTOMICA

**Maurizio Simmaco, MD**

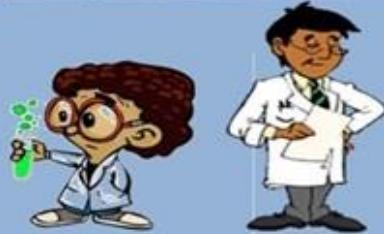
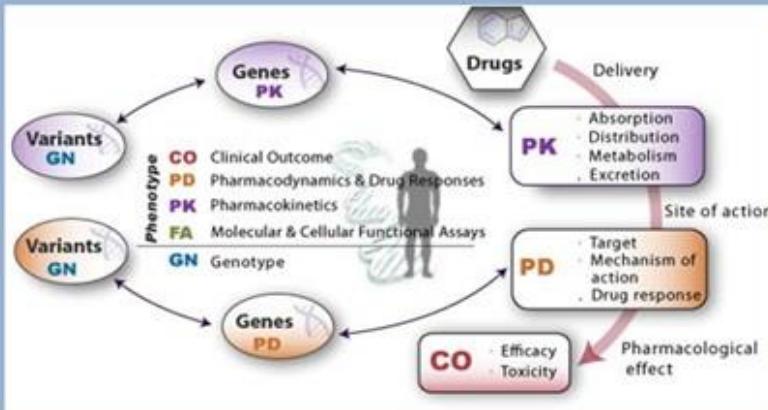
Director Department Diagnostic sciences





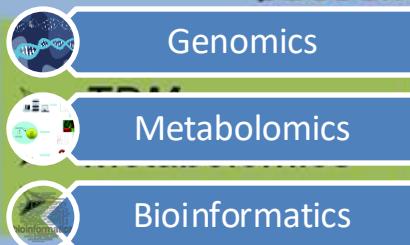
# The Sant'Andrea University Hospital experience: cultural alliance for precision medicine

## Basic science – clinical science integration: how to reach the goal?

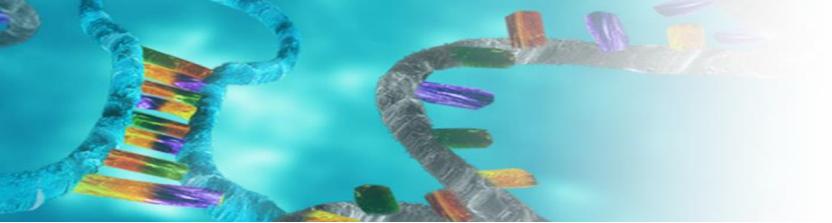


2003

- ✓ sharing language
- ✓ sharing resources
- ✓ promoting partnerships



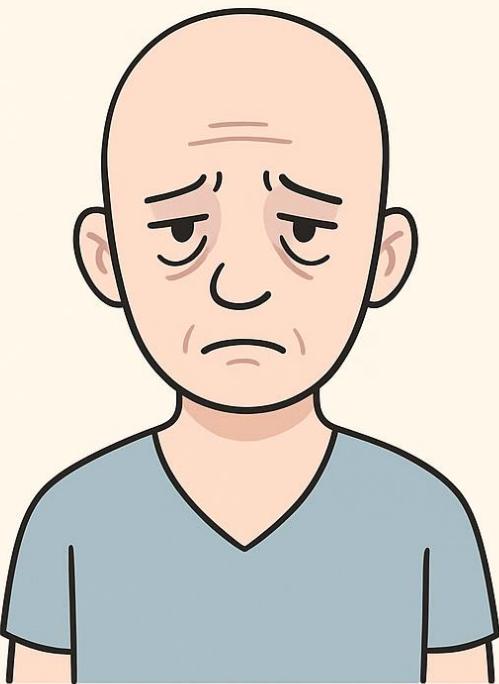
2025



# The Sant'Andrea University Hospital experience: cultural alliance for precision medicine

## TERAPIA AD ALTO IMPATTO

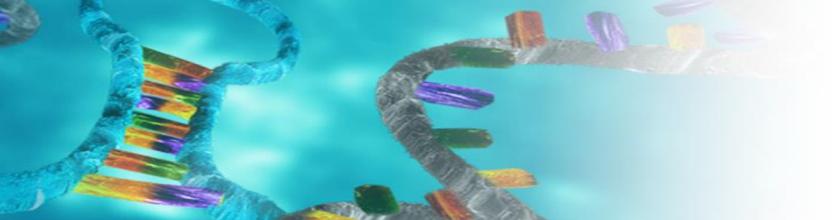
(ad es. chemioterapia)



## TERAPIA CRONICA

(ad es. trattamento patologia  
psichiatrica)





# Uso dei farmaci in Italia

## Database OsMed - AIFA

4

Number of drugs	Patient number > 65 anni 12.301.537	Onder et al., 2014
5-9 drugs	6.024383 (49.0%)	
>10 drugs	1.389.591 (11.3%)	
<b>Therapy reduced adherence</b>		
Antidepressant drugs	201.290 (63.9%)	
Anti-hypertensive drugs	179.975 (46.4%)	
Hypoglycemic drugs	92.017 (63.0%)	
Anti-osteoporotic drugs	56.621 (52.4%)	

### Aderenza alla prescrizione in Europa

- Il 50% dei pazienti assume farmaci in modo diverso dalla prescrizione
- Ogni anno circa 200.000 persone muoiono in Europa per motivi legati alla mancata aderenza ai trattamenti prescritti



# Aderenza, fallimento terapeutico e outcome nei trattamenti psichiatrici con farmaci in Europa negli ultimi 5 anni

Categoria	Aderenza/Persistenza a 12 mesi	Fallimento Terapeutico / Non Responder	Ricaduta se Non Aderenti	Note Principali
Antidepressivi	~34% persistenti	30-40% (TRD: depressione resistente)	n.d.	50% interrompe entro 5 mesi; consumo in aumento; maggiore uso in donne e anziani
Antipsicotici	~50% interrompe entro 2 mesi	25-50% ricaduta in 1 anno	>50%	LAI (long-acting injectables) aumentano aderenza e riducono ricadute; durata media terapia 4 mesi
Pazienti psichiatrici generali	Circa 50% (media europea trattamenti cronici)	n.d.	n.d.	200.000 morti/anno per scarsa aderenza; impatto economico stimato 80 miliardi €/anno
Fattori peggiorativi	—	—	—	Politerapia, sostituzione frequente con generic (-28% aderenza), scarsa integrazione servizi, età avanzata
Strategie migliorative	—	—	—	LAI, personalizzazione terapia, integrazione cure primarie-specialistiche, supporto psicologico

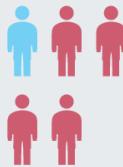
## Fonti principali:

- OECD Health at a Glance 2023
- AIFA Rapporto OsMed 2023
- EBC White Paper 2022
- WHO Europe Mental Health Data 2024
- Studi multicentrici EU (2020-2024)

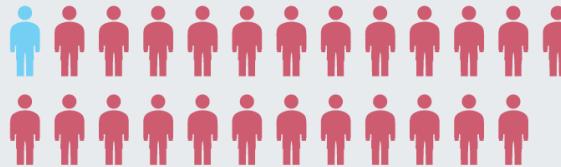
# IMPRECISION MEDICINE

6

**1. ABILIFY** (aripiprazole)  
Schizophrenia



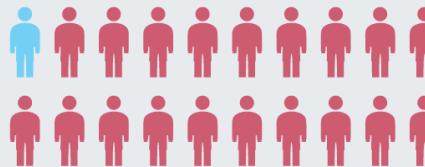
**2. NEXIUM** (esomeprazole)  
Heartburn



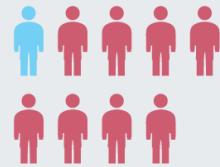
**3. HUMIRA** (adalimumab)  
Arthritis



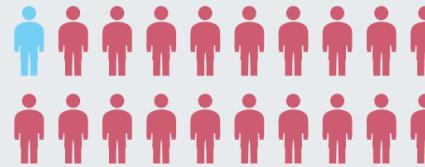
**4. CRESTOR** (rosuvastatin)  
High cholesterol



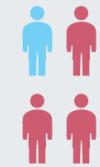
**5. CYMBALTA** (duloxetine)  
Depression



**6. ADVAIR DISKUS** (fluticasone propionate)  
Asthma



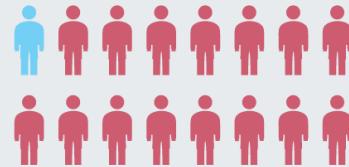
**7. ENBREL** (etanercept)  
Psoriasis



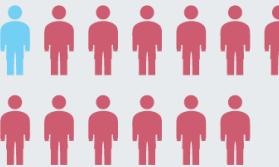
**8. REMICADE** (infliximab)  
Crohn's disease



**9. COPAXONE** (glatiramer acetate)  
Multiple sclerosis



**10. NEULASTA** (pegfilgrastim)  
Neutropenia



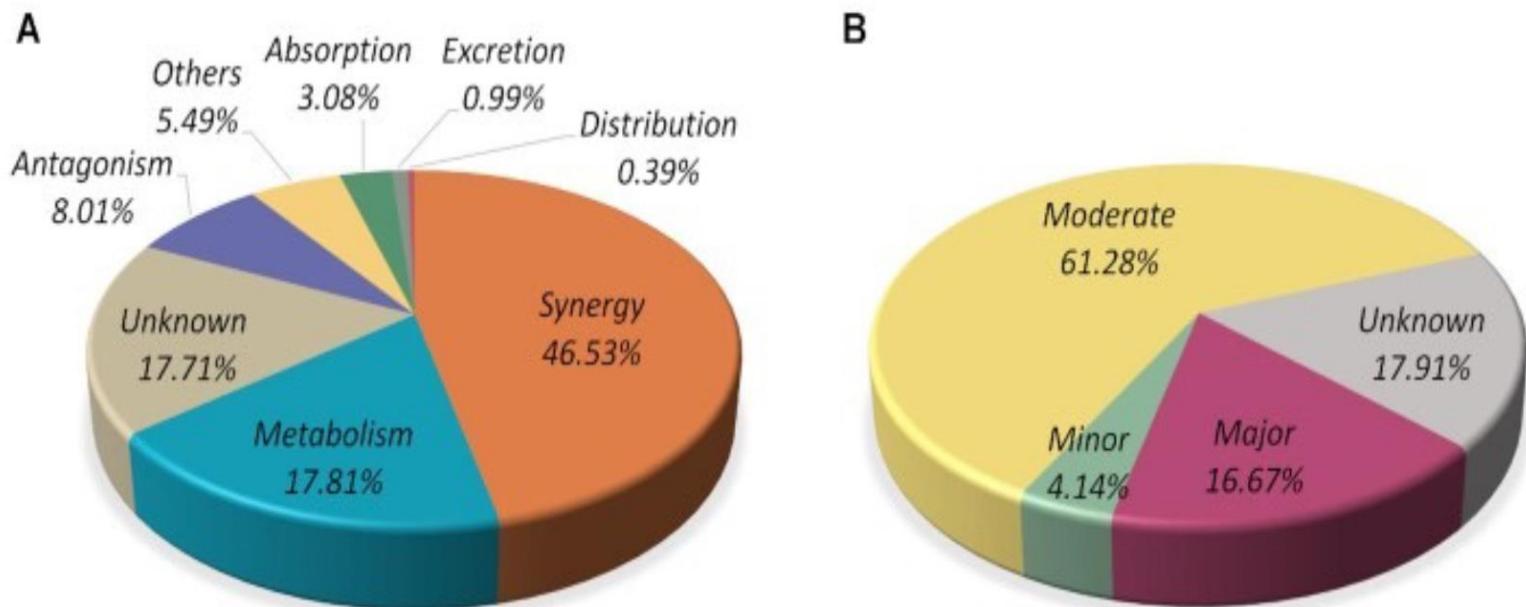
For every person they do help (blue), the ten highest-grossing drugs in the United States fail to improve the conditions of between 3 and 24 people (red).

2015 Nature article "[Personalized medicine: Time for one-person trials](#)" by Nicholas J Schork

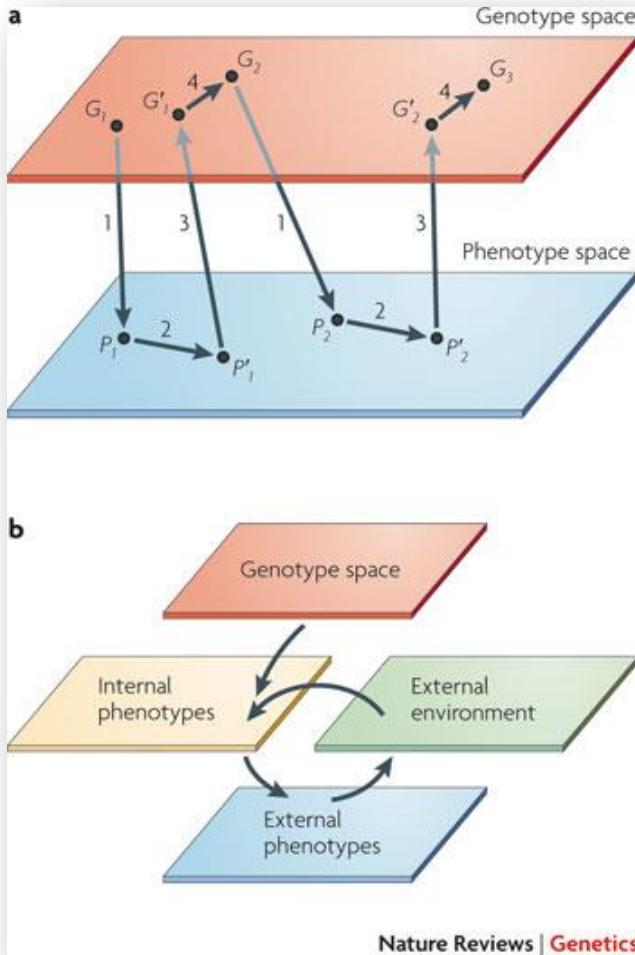


## DDInter: an online drug–drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety

The statistics of the DDI associations in DDInter based on mechanisms (A) and risk levels (B). Associations with unavailable or incomplete description of interaction details were labeled as 'Unknown'.



# The phenotypes



## Phenomics: the next challenge

David Houle\*, Diddahally R. Covindaraju† and Stig Omholt§||

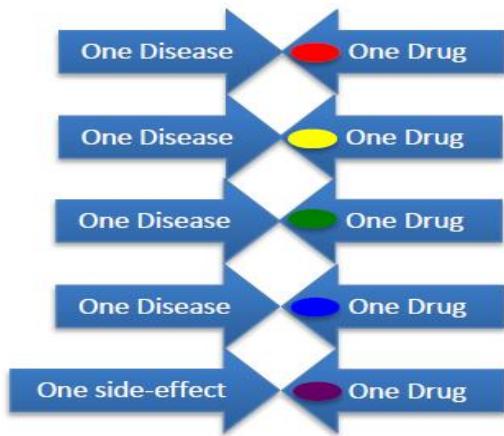
**Abstract** | A key goal of biology is to understand phenotypic characteristics, such as health, disease and evolutionary fitness. Phenotypic variation is produced through a complex web of interactions between genotype and environment, and such a 'genotype–phenotype' map is inaccessible without the detailed phenotypic data that allow these interactions to be studied. Despite this need, our ability to characterize phenomes—the full set of phenotypes of an individual—lags behind our ability to characterize genomes. Phenomics should be recognized and pursued as an independent discipline to enable the development and adoption of high-throughput and high-dimensional phenotyping.

Nature Reviews Genetics 11, 855–866 (December 2010)

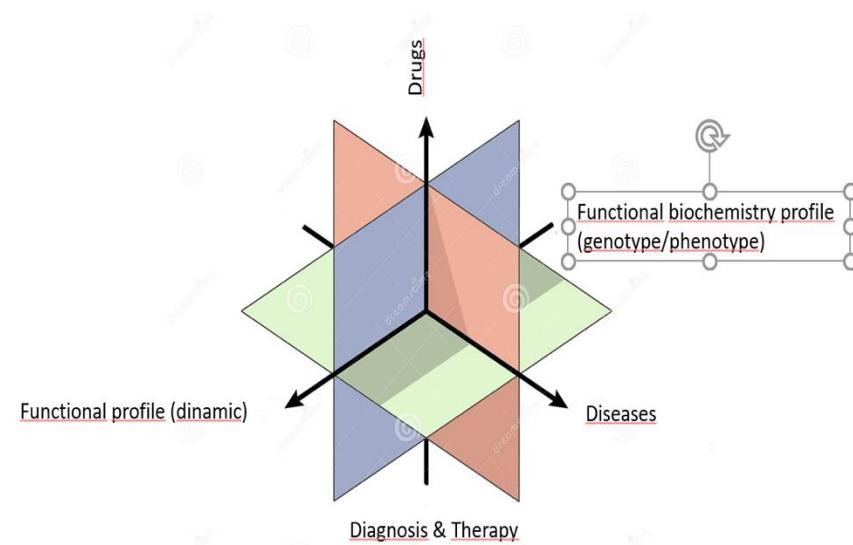


# General view on personalized drug therapy

Old (current) scheme



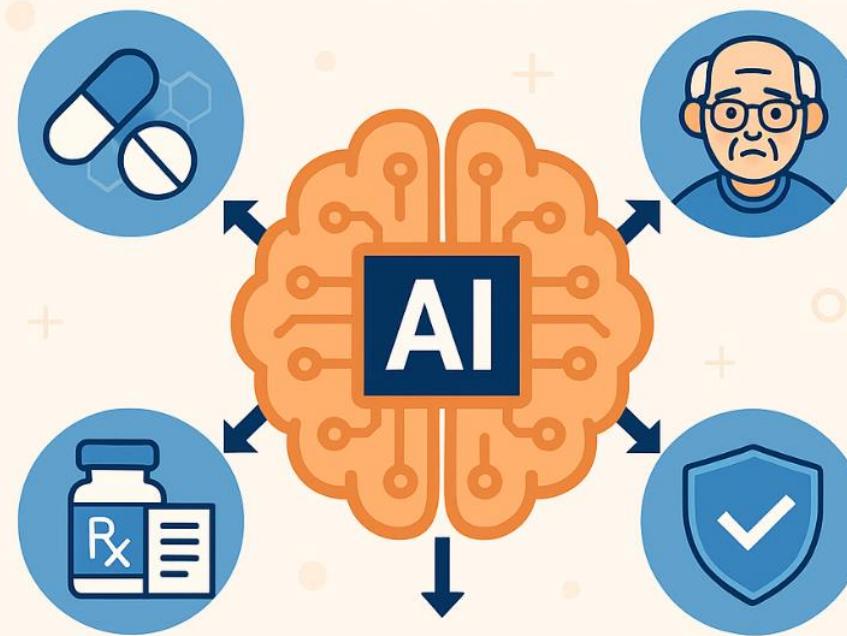
Novel, integrated (knowledge-based) cocktail approach





The AI support

## AI for Medication Management in Frail Patients



M. Kurczewska-Michalak et., Front. Pharmacol, 2021

# LA MEDICINA DI PRECISIONE

## **Strategie diagnostiche e terapeutiche calibrate sul singolo paziente**

- Caratteristiche del paziente (fenotipiche, fisiologiche, cliniche e genetiche)
- Interazione dei farmaci assunti con le caratteristiche del paziente
- Interazione dei farmaci assunti tra loro (DDI, *drug-drug interactions*) e con gli alimenti (FDI, *food-drug interactions*)

1. Ottimizzazione del percorso di cure in termini di efficacia e tollerabilità dei trattamenti proposti
2. Elevato rapporto beneficio-costo atteso

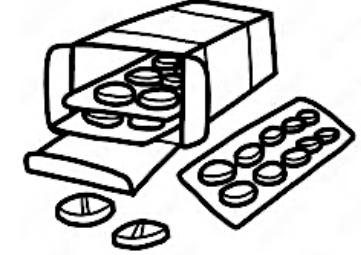
# LA MEDICINA DI PRECISIONE APPLICATA

- 1. Studio multidisciplinare del paziente**
- 2. Studio della terapia da proporre con valutazione dei predittori di efficacia e tossicità**
- 3. Somministrazione del trattamento**

Valutazione preventiva del rischio di interruzione dei trattamenti per fallimento o tossicità

- Elevato standard di cure per i pazienti
- Riduzione della spesa dovuta a trattamenti inappropriati/inefficaci e alle loro conseguenze

# LA POLITERAPIA



*Definizione:* 5 o più farmaci assunti

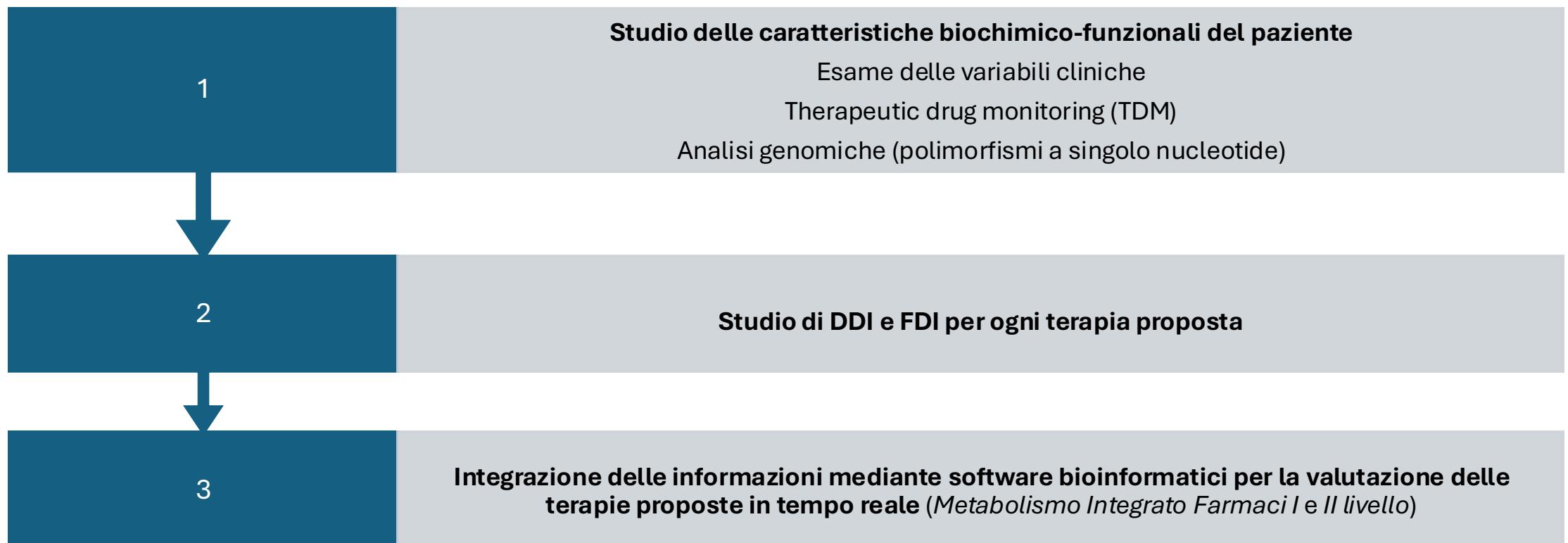
Elementi di rilievo considerati dalla medicina di precisione:

- **Drug-drug interactions (DDI)**
- **Food-drug interactions (FDI)**
- **Caratteristiche genomiche dell'individuo (es. polimorfismi)**

Tali fattori influenzano il metabolismo dei principi attivi  
modificandone efficacia e tossicità

# UN NUOVO APPROCCIO SISTEMATICO AL PAZIENTE

Il paziente viene coinvolto nel percorso di cure in un'ottica multidisciplinare, servendosi di strumenti utili alla personalizzazione delle cure:



# LA MISSION

---



**Ottimizzare i trattamenti farmacologici** in termini di efficacia, sicurezza, compliance, implementando la qualità della vita per il/la paziente e per i caregiver



**Ridurre i costi sanitari** derivati da gestione di reazioni avverse, gestione della progressione di malattia, prescrizione non appropriata di farmaci



**Ridurre i costi sociali** derivati da progressione di malattia, ridotta qualità di vita, ridotta funzionalità sociale del paziente e dei familiari

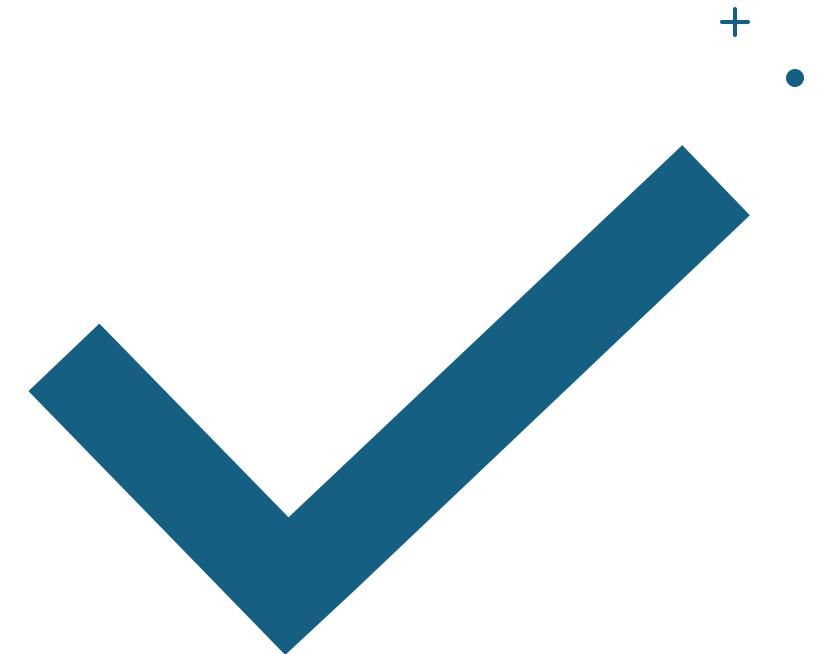


**Incrementare il livello di coinvolgimento del/della paziente o dei caregiver** nel percorso terapeutico e nel mantenimento dello stato di salute

---

# RICONCILIAZIONE TERAPEUTICA

**Fase preliminare** basata sull'anamnesi del paziente e sulla raccolta di informazioni riguardanti l'assunzione di farmaci (sia previa prescrizione che autonomamente), integratori e nutraceutici. La **riconciliazione** consente di ottenere un elenco completo di principi attivi e sostanze assunte dal paziente, utile alla successiva fase di **ottimizzazione**.



# OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA

---

*Rimodulazione  
delle politerapie  
condotta  
secondo i  
principi della  
medicina di  
precisione per  
rispondere alle  
seguenti  
esigenze di cura*

**Mancanza di efficacia**

---

**Insorgenza di tossicità**

---

**Inefficacia a plurime linee di trattamento**

---

**Miglioramento di sopravvivenza e qualità di  
vita**

---



# CENTRO REGIONALE DI RIFERIMENTO PER LA MEDICINA DI PRECISIONE

## Pazienti in carico all'AOUSA

- Per ogni paziente candidabile viene effettuata riconciliazione e ottimizzazione della terapia, coordinata dal medico referente per l'area clinica in questione

## Pazienti provenienti dal territorio

- I pazienti candidabili accedono dal territorio previa richiesta formulata dal curante per la **prestazione «metabolismo integrato farmaci» MIFAR I o II livello** e compilazione dell'apposita modulistica per la raccolta dei dati utili alla **riconciliazione terapeutica**
- Il medico prescrittore usufruisce di un canale preferenziale per discutere con i medici del CRRMP i risultati delle consulenze effettuate



## BACINO DI UTENZA DEL CENTRO DI MEDICINA DI PRECISIONE

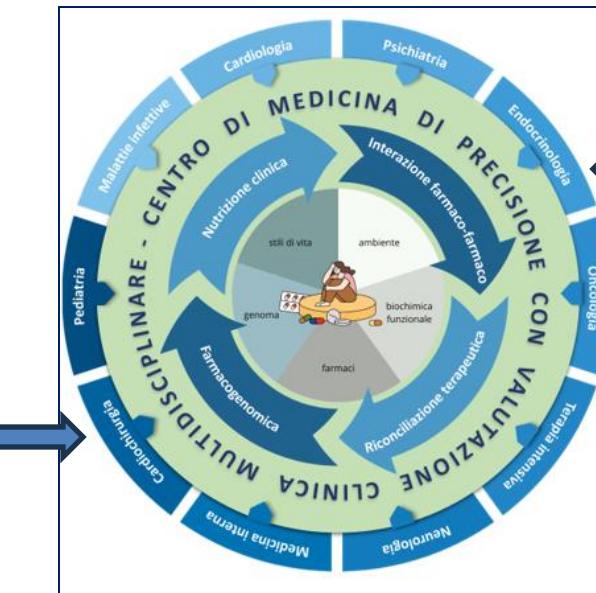
### CRITERI DI ELEGGIBILITÀ'

PAZIENTI POLI-TRATTATI: assunzione contemporanea di 5 o più farmaci

PAZIENTI FRAGILI: assunzione di farmaci ad alto rischio tossico o ad indice terapeutico ristretto

PAZIENTI con storia documentata di reazioni avverse severe ai farmaci o di resistenza al trattamento

Pazienti degenti della AOUSA

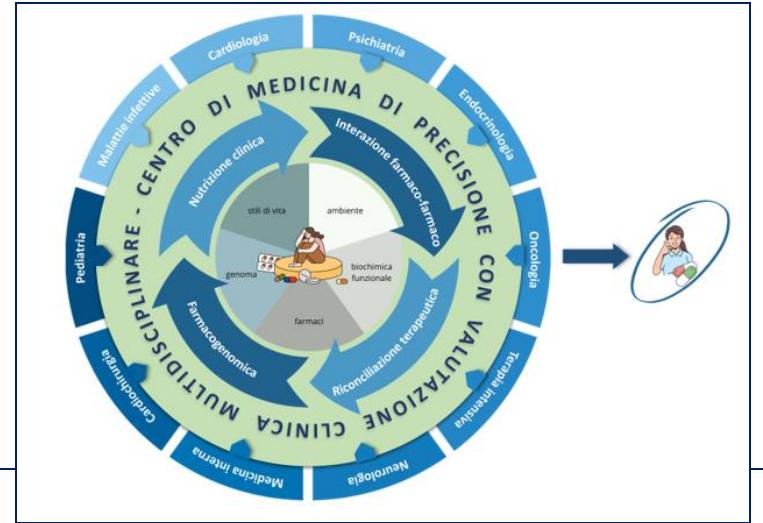


Pazienti esterni





## PRESTAZIONI EROGATE DAL CENTRO



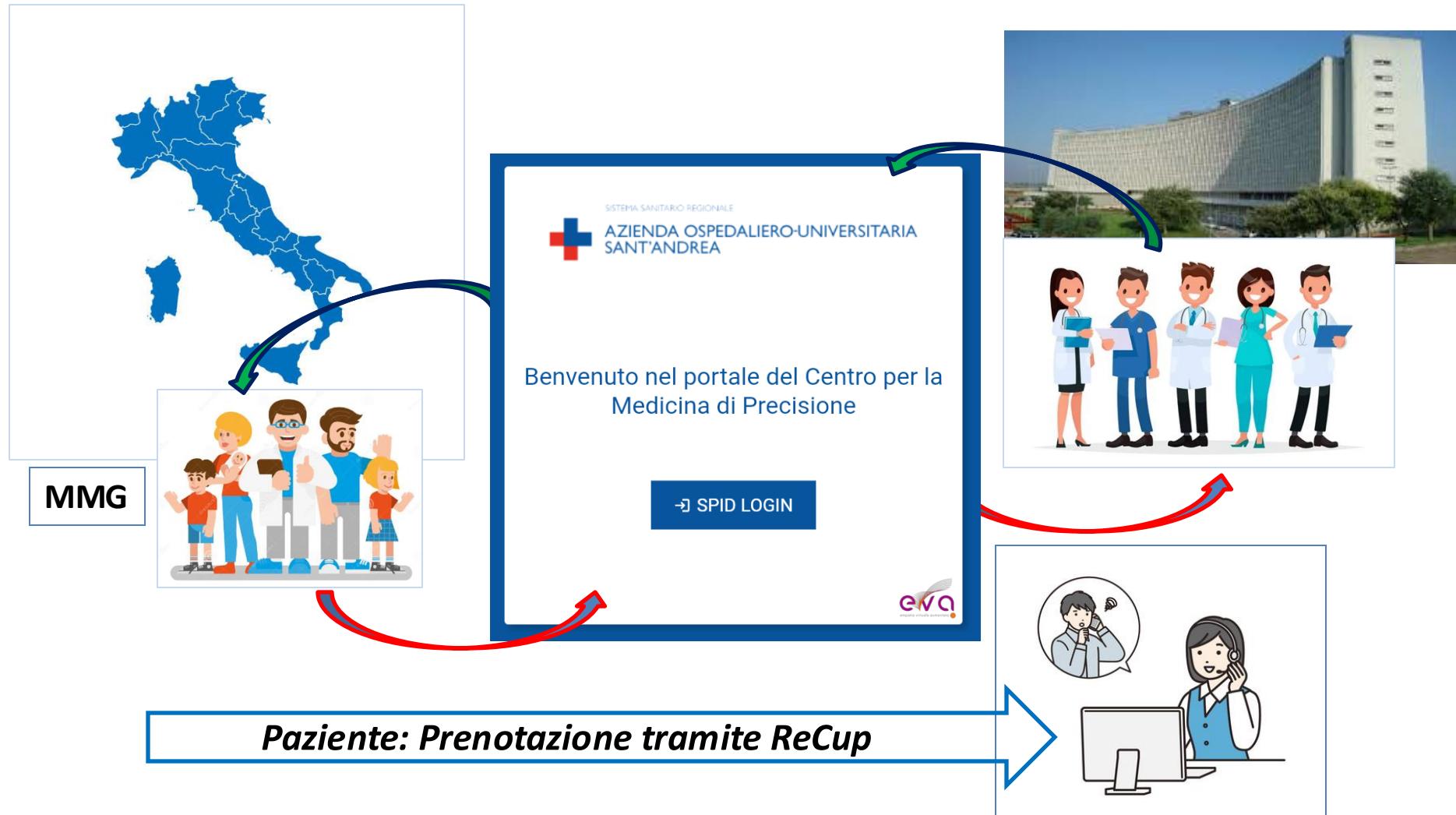
**MIFAR 1° LIVELLO:** ANALISI DDI corrette sulla base del profilo biochimico-clinico

**MIFAR 2° LIVELLO con analisi farmacogenomica:** ANALISI DDI corrette sulla base del profilo genomico biochimico-funzionale

**MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEL FARMACO (TDM)**



## COME EFFETTUARE LA RICHIESTA



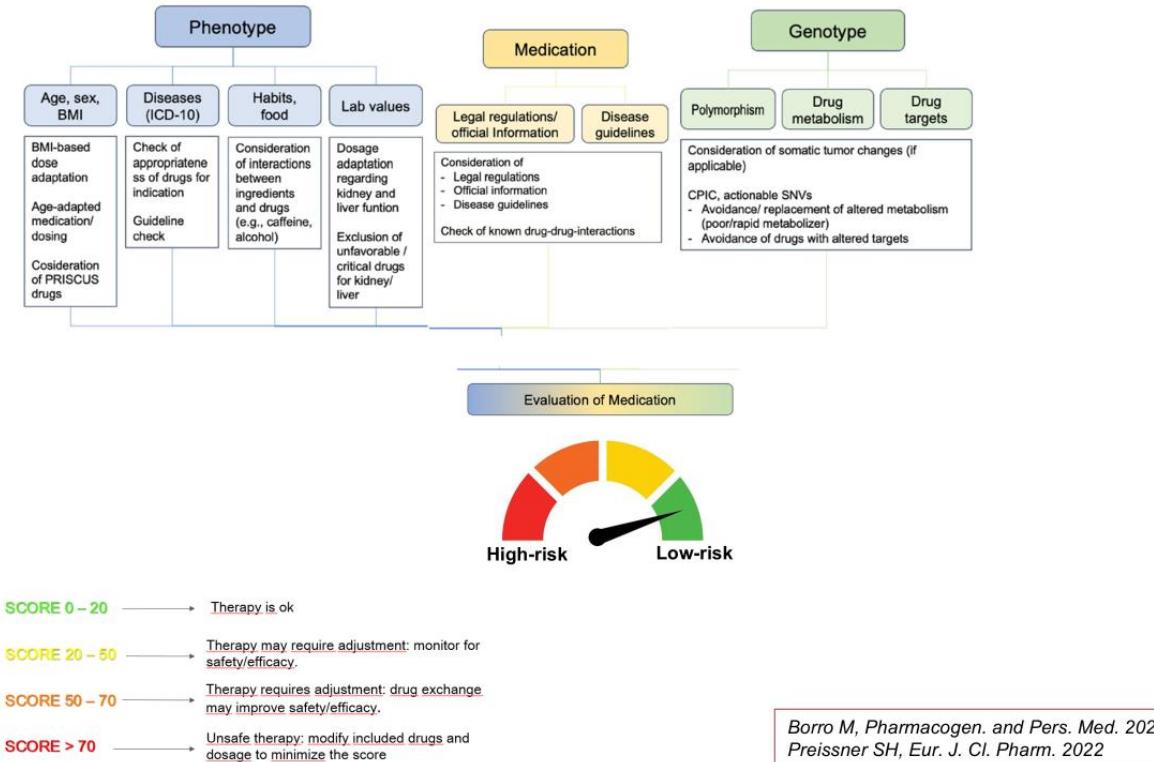


Il medico richiedente accede con SPID/CIE ed effettua la richiesta di valutazione della terapia in base alla tipologia di paziente, usando il portale EVA del Centro di Medicina di Precisione



# Tools for clinical routine use

## Innovative AI based strategy



Plattaforma Informatica  
DrugPIN  
www.drug-pin.com

# IL THERAPY-ASSOCIATED RISK SCORE

---

**RISCHIO ELEVATO TARS >70**

**RISCHIO MODERATO TARS compreso tra 50 e 70**

**RISCHIO BASSO TARS <50**



# STUDIO OSSERVAZIONALE PRELIMINARE

---

AREA CHIRURGICA

## METODOLOGIA

- Il reclutamento è avvenuto presso il servizio di pre-ospedalizzazione dell'AOUSA, includendo pazienti destinati alla degenza in unità operative di area chirurgica (interventi in elezione)
- Un sistema di supporto decisionale bioinformatico (Drug-PIN<sup>®</sup>) è stato utilizzato per valutare il livello di appropriatezza delle politerapie in un campione di 307 pazienti

# FREQUENZA DELLE TERAPIE A MEDIO/ALTO RISCHIO

Nr pazienti = 307 (154 femmine, 153 maschi)

Età media = 68 (IQR 61-75)

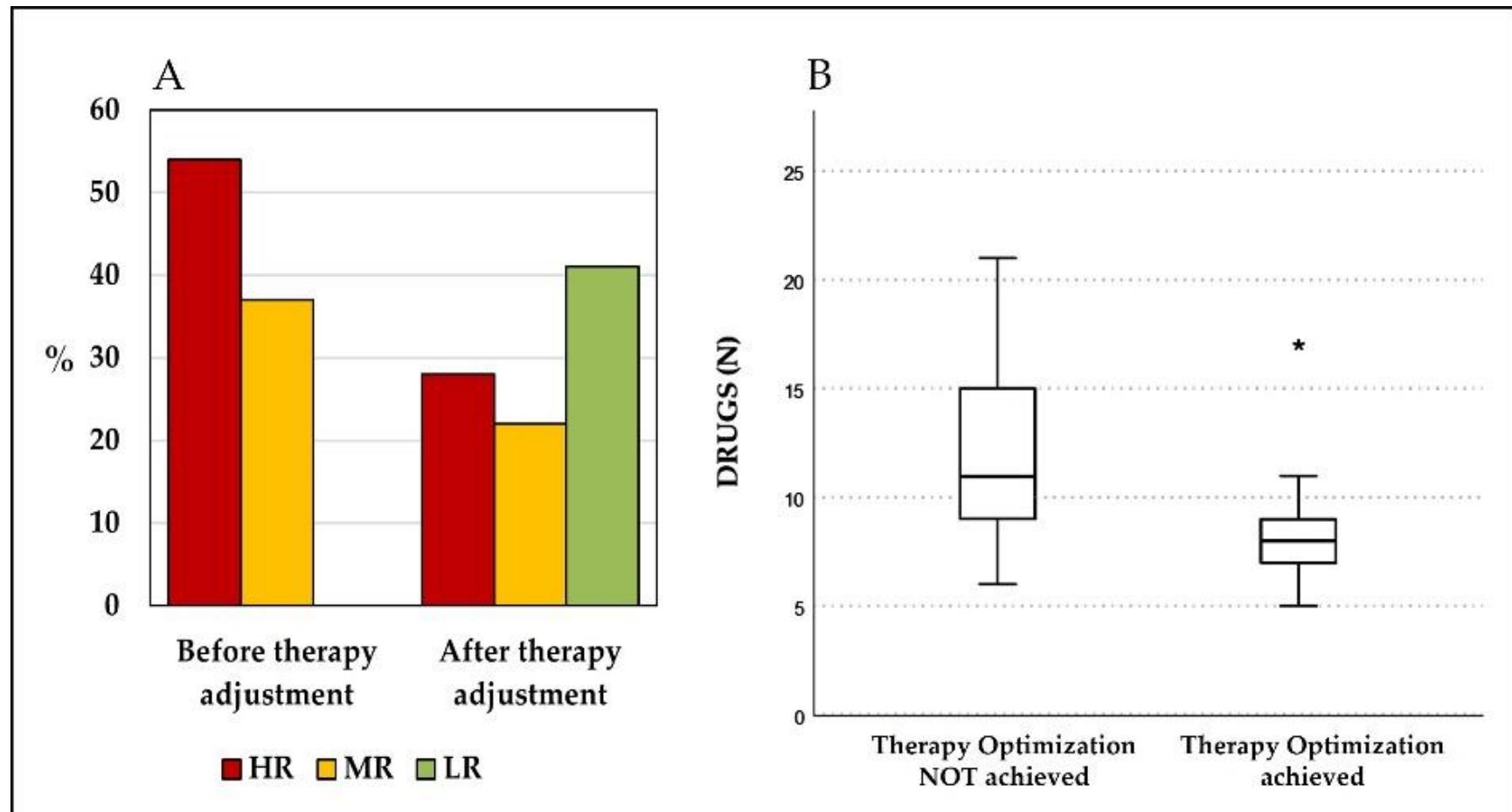
**Il 29,6% del campione totale è classificato come medio/alto rischio**

Risk group	Gender	Age (IQR)	BMI (IQR)	GFR (IQR)	AST (U/l) (IQR)	ALT (U/l) (IQR)	Drugs (IQR)
LR (N=216)	M: 47.4%	66 (58-73)	26.2 (23-30.8)	89.4 (74.8-99.1)	24 (20-29)	22 (17-31.5)	5 (4-6)
MR (N=37)	M: 62.2%	73 (65.5-78)	26.2 (24.3-32.1)	79.3 (65.1-87.4)	25 (20-29.5)	18 (14-25)	7 (7-9)
HR (N=54)	M: 50%	73.5 (66-80)	28 (24.7-30.8)	66.3 (45.2-84)	24 (19-30.5)	19 (13-31)	9.5 (8-12.2)

LEGENDA. LR: basso rischio; MR: rischio moderato, HR: rischio elevato.

# RISULTATI

- 91 terapie MR/HR erano elegibili per l'ottimizzazione
- Il 63,7% dei pazienti inclusi ha ottenuto una riduzione della classe di rischio
- Le politerapie con più di 11 farmaci sono risultate non ottimizzabili



## CONCLUSIONI

---

Per oltre 1/3 dei pazienti pre-ospedalizzati nell'arco del periodo di osservazione si è rilevata inappropriatezza terapeutica

---

Con l'approccio proposto si ottiene una riduzione significativa dello score di rischio (TARS) in oltre il 60% dei pazienti

# CENTRO MEDICINA DI PRECISIONE



# Analisi frequent user gennaio – agosto 2025

Anno 2025	TOTALE	RICOVERI	ACCESSI IN EMERGENZA	ACCESSI AMBULATORI
I° quadrimestre	3.062	2.850	5.932	43.211
I° semestre	5.187	4.541	10.693	83.860

Stratificazione	DISTRETTO A		DISTRETTO B		DISTRETTO C	
	I° quadrimestre	I° semestre	I° quadrimestre	I° semestre	I° quadrimestre	I° semestre
M	560	940	458	779	604	1.004
F	489	847	385	677	554	922
TOTALE	1.049	1.787	843	1.456	1.158	1.926
ABITANTI	95.710		95.434		117.593	

Stratificazione per ETÀ	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	OVER 90
I° quadrimestre	67	166	185	251	261	395	518	643	495	87
I° semestre	118	293	325	422	467	660	851	1.040	848	167

Principi attivi	I° quadrimestre	I° semestre
Meno di tre	915	1.554
Tra tre e cinque	631	948
Più di cinque	1.516	2.649

Per il primo quadrimestre gli over 60 in trattamento con più di 5 principi attivi sono pari a 39 e dai 3 ai 5 principi attivi sono pari a 32

# FINALITÀ

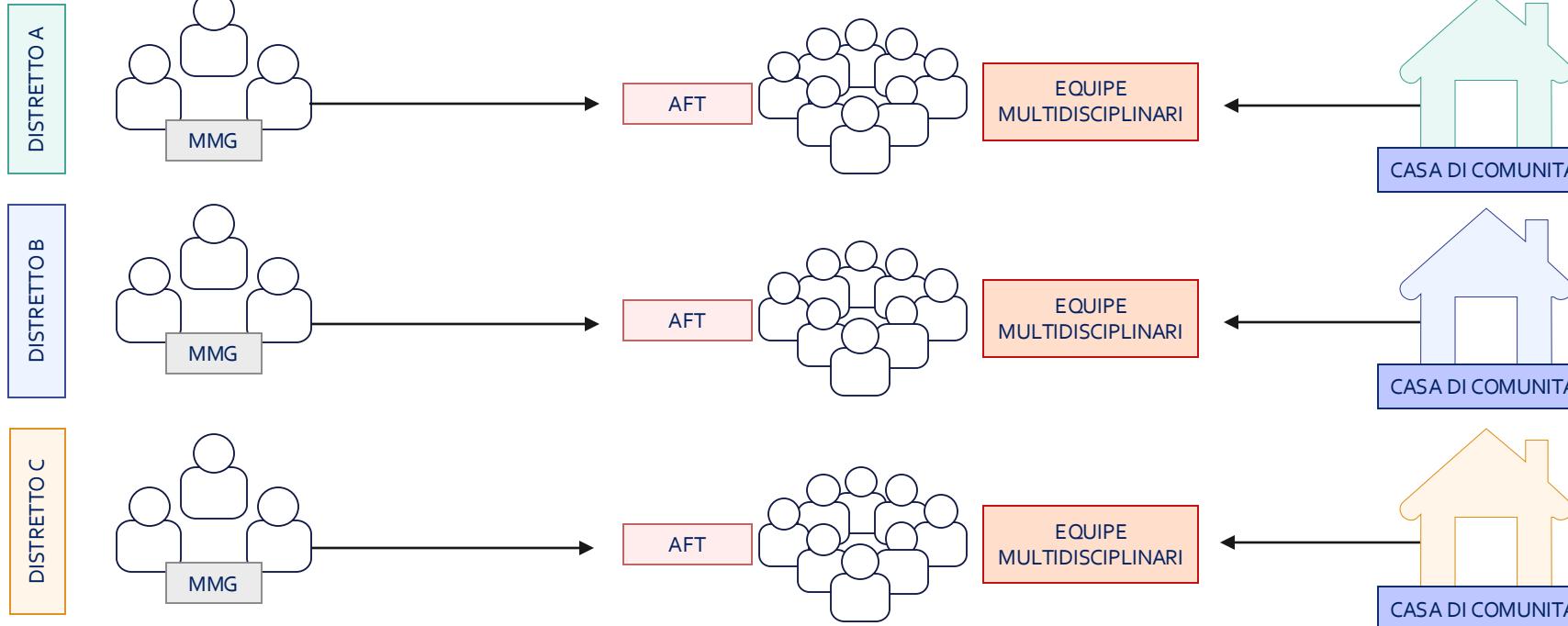
Consentire ai professionisti di definire un profilo terapeutico mirato e personalizzato sulle esigenze dell'assistito, monitorando l'evoluzione della malattia e prevenendo eventi avversi e complicanze anche attraverso analisi predittive. Lo stesso assistito diventa parte attiva del processo di cura in quanto viene reso consapevole del suo profilo di rischio e acquisisce conoscenza dei vantaggi dell'approccio personalizzato alle cure.

L'accesso a prestazioni diagnostiche innovative e alle terapie mirate, valutato secondo criteri di appropriatezza, è un diritto visto che può contribuire a migliorare la sua qualità della vita e quella delle persone che lo assistono.

# LA MEDICINA DI PRECISIONE NELLE CURE PRIMARIE

GIUGNO 2025/MARZO 2026

MARZO 2026/DICEMBRE 2026

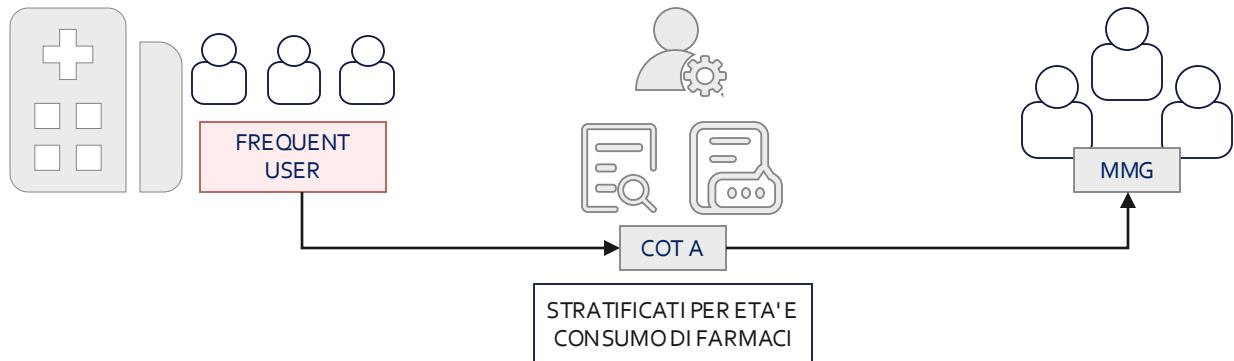


Formazione su campo  
e avvio attività  
ottobre 2025

ATTUAZIONE DEL PROGETTO INDIVIDUALE DI SALUTE (DM 77/22)

# LA MEDICINA DI PRECISIONE NEI PERCORSI PROATTIVI DELLE COT

GIUGNO 2025/MARZO 2026

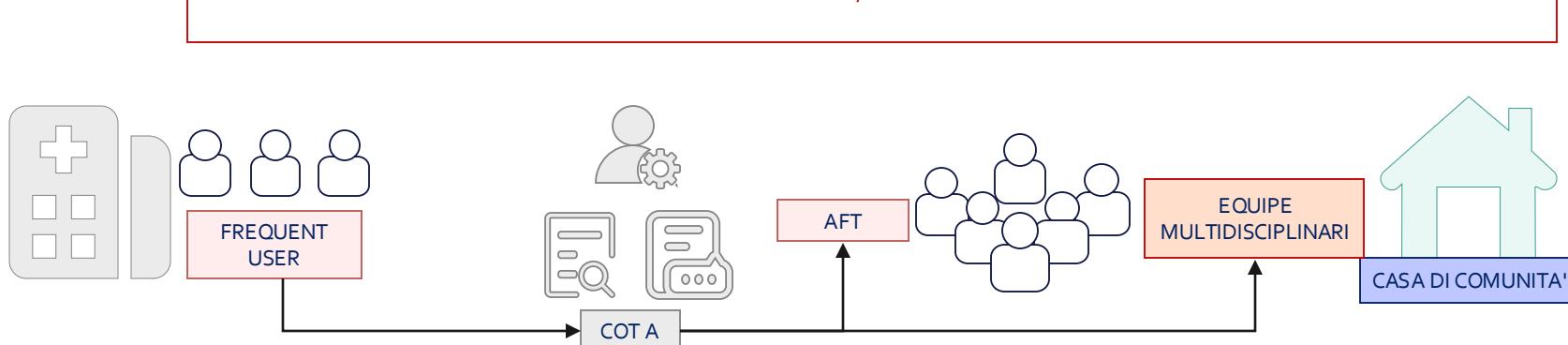


Grazie all'app Frequent user la COT potrà stratificare gli utenti fragili che ricorrono frequentemente ai servizi sanitari secondo tre parametri: numero di accessi ripetuti, numero di principi attivi assunti (meno di tre, tra tre e cinque, più di cinque), età e sesso.

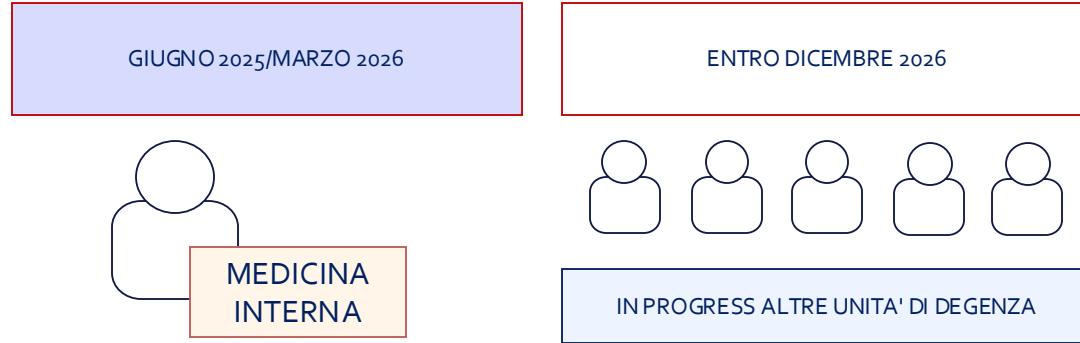
Segnaleranno tali utenti ai MMG per condividere le informazioni e formulare una modalità di gestione del caso condivisa.

Ovviamente si potranno valutare in sinergia tra COT e MMG altre strategie d'intervento quali l'attivazione di servizi territoriali o il reclutamento in percorsi integrati di cura.

MARZO 2026/DICEMBRE 2026



# LA MEDICINA DI PRECISIONE «PROGETTO DIMISSIONE»

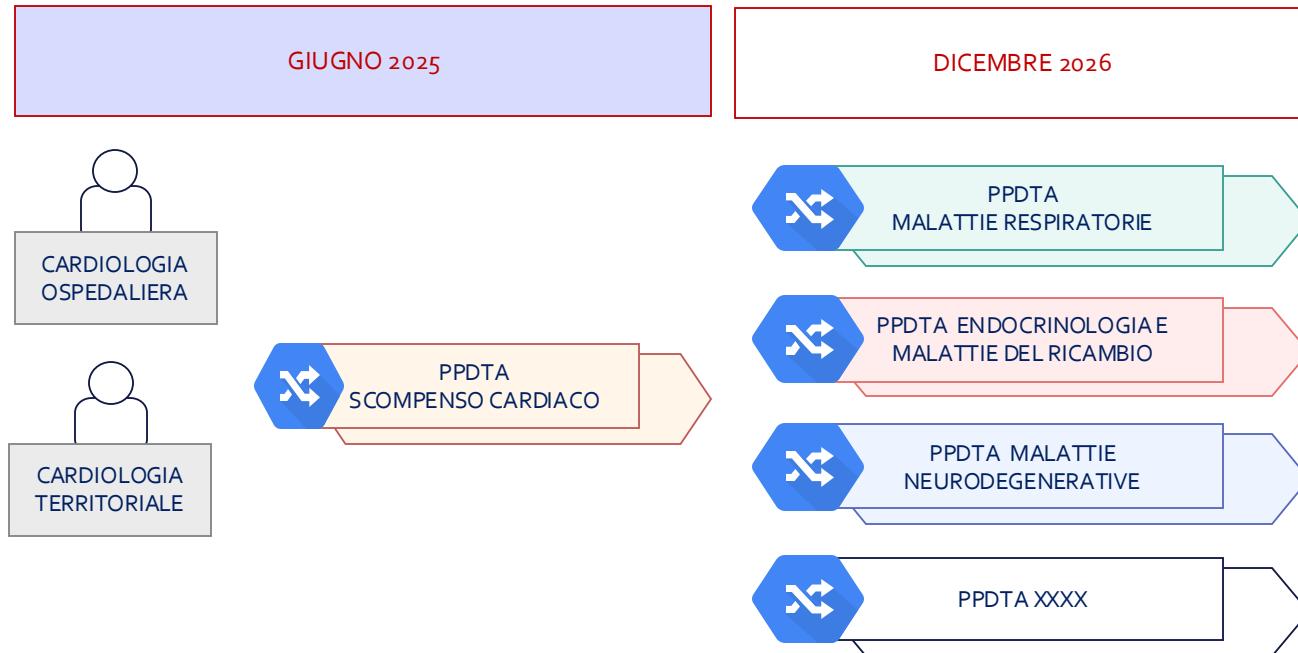


Sistema di formazione su campo work in progress e a cascata che vede l'individuazione di facilitatori, iniziando dalla medicina interna, e a seguire in altre UUOO di degenza

I medici individuati avranno accesso diretto su Drug PIN per procedere prima della dimissione alla conciliazione terapeutica anche in relazione agli altri fattori che influiscono sulla efficacia terapeutica e sul grado di aderenza della persona (compromesso terapeutico). Nella lettera di dimissione verrà specificato che la terapia è frutto di una valutazione personalizzata affinché il MMG prenda atto della accuratezza del dato prima di procedere ad eventuali integrazioni e modifiche.

Target oltre ai casi citati sopra vanno inseriti i pazienti complessi, fragili e ad alto rischio di rericovero

# LA MEDICINA DI PRECISIONE NEI PERCORSI INTEGRATI DI CURA



Uniformità nell'applicazione delle linee guida ma con un **progetto di salute personalizzato sull'assistito** che parte dalla prevenzione e arriva al fine vita (gestione dei sintomi e del dolore).

Tutte le fasi della malattia dalla gestione del rischio al succedersi dei diversi stadi vedrà l'utilizzo di Drug Pin per la ricalibrazione della terapia.

Si potrà usufruire delle opportune analisi farmacogenomiche e all'eventuale titolazione dei farmaci.

Il percorso così sperimentato diventerà il modello di riferimento da utilizzare per la revisione degli altri PPDTA aziendali riguardanti le cronicità di maggior impatto.

Grazie per  
l'attenzione!