

## Position paper AIFA su medicina di precisione e appropriatezza prescrittiva: un'occasione mancata

Nel febbraio del 2015, a poche settimane dalla presentazione della "Precision medicine initiative" del presidente Barack Obama, Francis Collins e Harold Varmus – presidenti, rispettivamente, dei National institutes of health e del National cancer institute – spiegano di che si tratta: "Il concetto di medicina di precisione – strategie di prevenzione e trattamento che tengono conto della variabilità individuale – non è nuovo; l'individuazione dei gruppi sanguigni è stata usata per guidare le trasfusioni per più di un secolo. Ma la prospettiva di un'applicazione ampia di questo concetto è notevolmente migliorata con lo sviluppo [...] di metodi per caratterizzare i pazienti (basati su proteomica, metabolomica, genomica ...)"<sup>1</sup>.

A distanza di oltre un decennio, a febbraio 2026, l'AIFA ha pubblicato un position paper sulla medicina di precisione<sup>2</sup> e successivamente, ad aprile, un "dossier" sintetico<sup>3</sup>. L'obiettivo dichiarato è di passare da una medicina uguale per tutti – la "taglia unica" – a cure su misura che tengano conto delle specificità del singolo paziente. Grazie alla genomica e alle tecnologie digitali si può superare "il modello delle terapie standard, uguali per tutti, per aprire la strada a cure sempre più mirate, costruite sulle caratteristiche biologiche, cliniche e sociali di ciascun paziente"<sup>2</sup>. L'aspettativa dell'AIFA è di aumentare l'efficacia delle terapie, ridurre gli effetti avversi e anche migliorare la sostenibilità del sistema.

Il position paper ha alcuni aspetti positivi, ma le limitazioni lo fanno apparire più come una bozza preliminare che come un documento compiuto.

Fra gli aspetti positivi, è utile il richiamo ai progressi compiuti e a ciò che ci si può attendere in futuro nella cura dei pazienti.

Inoltre, è condivisibile l'idea di stimolare una discussione sulla medicina di precisione e sul suo ruolo nel SSN.

Il position paper presenta però almeno tre limitazioni di rilievo. La prima è di non chiarire i confini della medicina di precisione, e di incorporare aree che, sebbene abbiano implicazioni importanti per la pratica medica, si sono sviluppate prima e indipendentemente da essa. Storicamente, la medicina di precisione si è focalizzata su caratteristiche genetiche e marker molecolari che individuano gruppi di pazienti con un'elevata probabilità di rispondere (o non rispondere, o sviluppare effetti avversi gravi) a una terapia. Se la si estende alla medicina di genere, al coinvolgimento del paziente nelle decisioni, alle interazioni fra farmaci nel paziente anziano politrattato, al *deprescribing*, fino all'intelligenza artificiale e ai dati sintetici, non solo si perde qualunque specificità ma si avvalorare l'idea che la medicina di precisione non abbia una sua autonomia. Ad esempio, è utile richiamare l'importanza di una maggiore attenzione per la medicina di genere – dalla fase preclinica alla ricerca clinica agli interventi di sanità pubblica – ma questa attenzione prescinde dall'inclusione nella medicina di precisione, così come la dovuta considerazione di caratteristiche individuali (età, sesso, BMI, comorbidità, politerapia) e di contesto (esposizione ambientali, condizione sociale) non richiede una rietichettatura sotto un nuovo cappello.

La seconda limitazione è di non chiarire che la presenza di una mutazione genica o di un marker molecolare non implica affatto una risposta del tipo "tutto o nulla", cioè una efficacia in tutti i pazienti trattati (100% di responder) o in nessuno (0% di responder), oppure che in tutti i pazienti trattati (o nessuno) si verificherà una reazione avversa. Prendiamo il caso dell'incidenza di edemi cerebrali ARIA-E (*amyloid-related imaging abnormalities-edema*), in base al genotipo ApoE-ε4, fra i pazienti con demenza di Alzheimer trattati con i nuovi anticorpi monoclonali. Nel RCT del lecanemab (ma effetti simili si osservano anche per gli

altri anticorpi monoclonali) l'incidenza di fenomeni ARIA-E nel gruppo placebo passa da 0,3% nei pazienti non portatori del genotipo ApoE-ε4, a 1,9% nei pazienti eterozigoti, a 3,8% negli omozigoti; nel gruppo che ha ricevuto il lecanemab, l'incidenza di fenomeni ARIA-E diventa rispettivamente 5,4%, 10,9% e 32,6%<sup>4</sup>. La conoscenza del genotipo ApoE-ε4 è quindi utile per individuare i pazienti a maggior rischio assoluto; ciononostante, il lecanemab causa un aumento importante dell'incidenza di edemi cerebrali anche nei pazienti non portatori o eterozigoti. Per evitare letture semplicistiche, il documento AIFA avrebbe dovuto esplicitare questo aspetto problematico.

La terza limitazione riguarda la sostanziale "dimenticanza" della necessità di condurre studi clinici randomizzati (RCT). Le conoscenze di base forniscono la plausibilità biologica della risposta attesa ma, per accertare se i pazienti che presentano un determinato genotipo o un marker risponderanno al trattamento (o, come nel caso del genotipo ApoE-ε4, di quanto aumenta il rischio di reazioni avverse neurologiche rispetto al placebo), servono studi dal disegno più robusto, di norma RCT. L'oncologia, l'ambito nel quale sono più sviluppate le applicazioni della medicina di precisione, mostra numerosi esempi di mutazioni che sono predittive di risposta sugli esiti surrogati ma non sugli esiti clinici, oppure predittive in una sede tumorale ma non in un'altra.

Il position paper tradisce infine una certa fretta nell'assemblare le varie parti, come testimoniato dalla disomogeneità nel formato delle referenze bibliografiche o dall'aggiunta delle lettere ai numeri per includere referenze aggiuntive. Il dossier AIFA di aprile 2026<sup>3</sup>, più sintetico, non corregge le lacune discusse, ma ripete con enfasi la proposta di introdurre un cosiddetto passaporto farmacogenomico: "non è solo uno strumento clinico, ma un atto di responsabilità collettiva. Significa garantire a ogni cittadino la possibilità di ricevere cure più efficaci e sicure per tutta la vita".

Pur con un disclaimer che colloca nel prossimo futuro l'utilizzo concreto di questo strumento per i pazienti, il risultato è di amplificare ulteriormente le aspettative senza che si intraveda un contributo effettivo né alla sostenibilità della spesa né all'appropriatezza prescrittiva. La pubblicazione di un position paper – si pensi ai documenti dell'EMA o dell'FDA – dovrebbe essere l'occasione per chiarire il punto di vista di una istituzione su una questione controversa, per fornire indicazioni e motivare le scelte effettuate. Questo documento appare invece come una sintesi di ciò che si può trovare nella letteratura nazionale e internazionale o nei manuali di farmacologia, e a causa delle limitazioni presenti si corre il rischio di far crescere aspettative sbagliate, come si avverte in un commento pubblicato su Instagram da un cittadino sotto l'intervista a Robert Nisticò e Maurizio Simmaco di presentazione del position paper: "ma a chi debbo rivolgermi per avere le diagnosi e la prescrizione secondo la medicina di precisione?"<sup>5</sup>. Potrebbe allora valere la pena di aprire una consultazione pubblica sul position paper per arrivare, al termine, alla stesura di un documento più meditato.

**Giuseppe Traversa**

giuseppetraversa24@gmail.com

## BIBLIOGRAFIA

1. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-5.
2. Aifa. Position paper "Medicina di precisione e appropriatezza della prescrizione farmacologica". Roma, 23 febbraio 2026. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/-/dalla-medicina-taglia-unica-alle-cure-su-misura-pp-aifa>
3. Aifa. Dalle terapie a taglia unica alle cure su misura. La rivoluzione della medicina di precisione. Roma, 20 aprile 2026. Disponibile su: <https://storagehub.homnyna.net/cmsimage/2026/04/dossier-stampa-aifa-medicina-di-precisione.pdf>
4. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9-21.
5. Intervista a Robert Nisticò e Maurizio Simmaco. Disponibile su: <https://www.instagram.com/reel/DVGK57-AC2i/>