

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

TESI DI LAUREA

**Attività di valutazione degli studi clinici del Comitato Etico di Novara:
focus sugli usi terapeutici**

Relatore

Prof. Fabrizio Condorelli

Correlatore

Dott.ssa Alessia Pisterna

Candidato

Stella Greta Bolognino

SESSIONE STRAORDINARIA A.A. 2022/2023

INDICE

1	Introduzione	1
1.1	Il CE	1
1.1.1	Composizione e organizzazione del CE	1
1.1.2	Funzione del CE	4
1.1.3	Nuovi CET	6
1.2	Studi clinici	7
1.2.1	Studi Sperimentali.....	8
1.2.2	Studi Osservazionali	11
1.3	Uso terapeutico	12
1.3.1	Normativa di riferimento in Italia	13
1.3.2	Normativa di riferimento in Spagna.....	16
1.3.3	Normativa di riferimento in Germania	17
1.3.4	Normativa di riferimento in Francia	18
1.3.5	Normativa di riferimento nel Regno Unito	20
1.4	Conclusioni prima parte.....	22
1.4.1	Differenze normative di accesso ai programmi di UT	22
2	Scopo del lavoro di tesi.....	24
2.1	Obiettivo primario	24
2.2	Obiettivi secondari.....	24
3	Materiali e Metodi	25
3.1	<i>Database</i> Interno.....	25
3.2	Database e sistema online	26
3.3	Banche dati	26
3.4	<i>Report</i> di monitoraggio	28

4	Risultati	30
4.1	Organizzazione del CE di Novara	30
4.2	Analisi descrittiva delle attività svolte dal CE di Novara	31
4.3	Analisi delle richieste di UT pervenute al CE di Novara	33
4.4	Esiti Clinici dei pazienti trattati con programmi di UT.....	51
4.5	Focus sulle richieste di UT classificate per distretto corporeo di pertinenza	69
5	Conclusioni e sviluppi futuri	89
6	Lista delle abbreviazioni.....	91
7	Bibliografia e sitografia.....	93
8	Glossario.....	98
9	Ringraziamenti.....	100

1 Introduzione

1.1 Il CE

Nella direttiva UE 536/2014 del Parlamento Europeo il CE viene definito come “un organismo indipendente istituito in uno Stato membro a norma del diritto di tale Stato membro e incaricato di fornire pareri ai fini del presente regolamento che tenga conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni” [16].

1.1.1 Composizione e organizzazione del CE

I componenti dei CE devono essere in possesso di una documentata conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici e nelle altre materie di competenza del CE.

La nuova composizione, in riferimento sia alla normativa nazionale, sia alle disposizioni in materia della Regione Piemonte, comprende complessivamente n. 18 membri (la precedente composizione era pari a n. 22 membri) di provata competenza in capo bioetico, oltre che nelle specifiche professioni, in modo che vi siano rappresentate le competenze scientifiche, etiche e giuridiche.

I componenti sono i seguenti:

- a) tre clinici esperti in materia di sperimentazione clinica, di cui uno esperto nello studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive;
- b) un medico di medicina generale territoriale;
- c) un pediatra;
- d) un biostatistico;
- e) un farmacologo;
- f) un farmacista ospedaliero;
- g) un esperto in materia giuridica;

- h) un esperto in materia assicurativa;
- i) un medico legale;
- j) un esperto di bioetica;
- k) un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;
- l) un rappresentante delle associazioni di pazienti o di cittadini impegnati sui temi della salute;
- m) un esperto in dispositivi medici;
- n) un ingegnere clinico o un fisico medico;
- o) in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, un esperto in nutrizione;
- p) in relazione agli studi di genetica, un esperto in genetica ^[16].

Il CET elegge al proprio interno un presidente, la nomina avviene durante la seduta di insediamento che è presieduta dal membro più anziano ^[11]. Immediatamente dopo la sua nomina, il presidente elegge il proprio sostituto, su conforme parere dei componenti del CET. Entrambi vengono incaricati con la maggioranza assoluta dei voti.

La durata del mandato del presidente è di tre anni e non può coprire tale carica per più di due mandati consecutivi.

I membri vengono nominati dall'organo di amministrazione delle istituzioni e restano in carica per tre anni. L'incarico degli esperti non può essere rinnovato consecutivamente per più di una volta.

I componenti del CE non possono delegare le proprie funzioni e, non possono essere componenti di più CET o CEN contemporaneamente ^[11].

Nei casi di valutazioni inerenti ad aree non coperte dai propri componenti, il CE convoca, a titolo gratuito, esperti esterni al Comitato stesso. Tali esperti sono individuati in appositi elenchi predisposti dalle regioni mediante bando pubblico ^[16].

I componenti del CE devono assicurare l'assenza di situazioni di conflitto di interesse dirette o indirette, devono essere inoltre indipendenti dal sito di sperimentazione, dal promotore della sperimentazione clinica e devono essere esenti da qualunque indebito condizionato. Deve essere assicurata anche

l'assenza di rapporti gerarchici tra i diversi Comitati ^[16].

Il CE deve rendere disponibili:

- la propria composizione (nomi e qualifiche dei membri);
- il regolamento (che dettagli i compiti, modalità di funzionamento e regole di comportamento dello stesso e dell'ufficio della Segreteria Tecnico-Scientifica);
- i tempi previsti per la valutazione delle sperimentazioni proposte;
- gli obblighi previsti a carico degli sponsor degli studi clinici, diversi dalle sperimentazioni cliniche e relative modifiche sostanziali, per la valutazione degli stessi;
- i calendari e gli esiti delle sedute (in rispetto alle norme vigenti di riservatezza e di tutela brevettuale).

L'organizzazione e il funzionamento del CE ne devono assicurare l'indipendenza che, deve essere garantita da:

- mancanza di subordinazione gerarchica del CE nei confronti della struttura ove esso opera ^[16];
- mancanza di conflitti di interesse e dalla estraneità dei votanti rispetto alla sperimentazione. Pertanto, i votanti che risultano direttamente coinvolti nello studio devono astenersi dalla partecipazione alla valutazione di esso. I componenti del CE, annualmente, devono firmare una documentazione in cui dichiarano di astenersi dalla valutazione di sperimentazioni che li vedono coinvolti direttamente o indirettamente tra cui:
 - il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione ^[16];
 - i rapporti di dipendenza, consulenza e collaborazione con lo sperimentatore o con il promotore dello studio ^[16];
- mancanza di cointeressenze di tipo economico-finanziario tra i membri del Comitato e le aziende del settore interessato;
- ulteriori norme di garanzia e incompatibilità previste dal regolamento del CE;
- assenza di qualsiasi indebito condizionamento ^[16];

- astensione dalla valutazione del componente del CE che risulta coinvolto negli studi clinici o nelle indagini cliniche che vengono condotte nelle strutture dell'istituzione sanitaria al quale il componente afferisce.

Il CE è dotato di un Ufficio di Segreteria Tecnico-Scientifica con risorse umane, tecniche e amministrative. È l'unica struttura tecnica deputata all'attività di istruttoria, validazione, gestione e archiviazione della documentazione relativa a sperimentazioni/studi sulla base di procedure operative interne.

La Segreteria dispone di un Responsabile che partecipa, senza diritto di voto, alle sedute con funzione verbalizzante.

I componenti del CE e della Segreteria sono tenuti alla segretezza sugli atti connessi alla loro attività.

1.1.2 Funzione del CE

Il CE è deputato ad esprimere dopo riunioni prestabilite, circa a cadenza bisettimanale, un parere riguardo:

- sperimentazioni cliniche farmacologiche;
- sperimentazioni cliniche non farmacologiche su protocolli e procedure mediche, chirurgiche, psicologiche, diagnostiche, terapeutiche e assistenziali;
- sperimentazioni cliniche su dispositivi medici;
- studi osservazionali;
- studi su ogni procedura che implichi l'uso di organi, tessuti e cellule umane a scopi scientifici;
- studi su prodotti alimentari/nutraceutici;
- richieste di autorizzazione all'UT di medicinali ai sensi del Decreto del Ministero della Salute 07/09/2017 ("uso compassionevole");
- uso in casi eccezionali di Dispositivi Medici privi di marcatura CE per singoli pazienti, previsto dall'art. 11 comma 9 del D.Lgs. 137/2022;
- suicidio medicalmente assistito ^[10].

Il CE deve rendere disponibile la modalità di assunzione di un parere ed il quorum

necessario per l'espressione di quest'ultimo che, deve comunque essere della metà più uno dei componenti [2].

Il parere può essere:

- favorevole/accettazione del parere unico: in questo caso lo studio potrà essere iniziato dallo sperimentatore così come presentato, previa eventuale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente (A.C.) e sottoscrizione dell'eventuale accordo tra le Parti [10];
- non favorevole/rifiuto del parere unico: in questo caso il promotore della sperimentazione non può sottoporre il protocollo esaminato ad un altro CE, né sottoporre un'ulteriore domanda di parere unico relativa alla medesima sperimentazione [11], se non nel caso in cui il promotore modifica gli elementi che hanno sollevato delle criticità. Qualora il promotore dello studio intenda presentare una nuova domanda relativa alla stessa sperimentazione, modificata in una o più parti, potrà presentare la nuova domanda solo allo stesso CE che ha espresso parere unico non favorevole [11];
- favorevole condizionato: in questo caso il CE pone delle condizioni affinché si possa procedere con l'approvazione dello studio. La verifica di tali integrazioni richieste viene affidata al presidente e ad eventuali componenti del CE che risultano specifici per la materia e le obiezioni sollevate. Lo studio potrà quindi essere avviato solo dopo scioglimento delle riserve. Le risposte alle critiche ricevute devono avvenire entro e non oltre sei mesi dall'espressione del parere [10];
- sospensivo in attesa di chiarimenti a quesiti sostanziali o di ottemperanza ad alcune raccomandazioni maggiori: in questo caso il CE è tenuto ad una nuova valutazione del protocollo in seguito a integrazioni che devono essere fornite entro e non oltre sei mesi dall'espressione del parere;
- ratifica del parere espresso dalla "commissione ristretta": in questo caso i componenti del CE sono tenuti a ratificare un parere, già espresso dalla commissione ristretta, per richieste di UT del medicinale [10].

I componenti del CE, per emettere il proprio parere, devono tenere in

considerazione i seguenti aspetti:

- la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio ^[14];
- se, rispetto ai vantaggi, sono stati considerati anche i rischi e gli inconvenienti per il soggetto partecipante alla sperimentazione e per altri pazienti futuri;
- il protocollo ed il disegno sperimentale che devono essere coerenti con le norme di buona pratica clinica;
- il dossier per lo sperimentatore;
- l'idoneità della struttura sanitaria, dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- garantire l'adeguatezza e l'eshaustività delle informazioni scritte da comunicare ai soggetti sottoposti alla sperimentazione, nonché della procedura per giungere al consenso informato;
- l'esistenza di una adeguata copertura assicurativa in caso di danni attribuibili allo sperimentatore, in termini di risarcimento;
- verificare la congruità degli oneri finanziari conseguenti alla sperimentazione.

Il CE, nella valutazione etica, scientifica e metodologica, tiene conto di quanto riportato nella versione più aggiornata della dichiarazione di Helsinki, della convenzione di Oviedo, delle norme di buona pratica clinica e delle linee guida aggiornate dell'Agenzia Europea per la valutazione dei medicinali in tema di valutazione dell'efficacia delle sperimentazioni cliniche. Il benessere, i diritti e la sicurezza dei cittadini devono prevalere sugli interessi della scienza e della società ^[2].

1.1.3 Nuovi CET

In data 7 febbraio 2023 sono stati pubblicati sulla GU, Serie Generale n. 31, quattro decreti del Ministro della Salute attuativi della legge 11 gennaio 2018, n.3, dalla cui entrata in vigore dipende la definitiva stabilizzazione del quadro

regolatorio delle sperimentazioni cliniche in Italia, così come armonizzate a livello europeo dal Regolamento (UE) n. 536/2014^[1].

Sono stati pubblicati:

- Il decreto del 26 gennaio 2023, entrato in vigore il 7 giugno 2023, in cui il governo italiano ha approvato la riorganizzazione dei CE, con l'obiettivo di semplificare le procedure relative alle sperimentazioni farmacologiche e di snellirne le tempistiche;
- Il decreto del 27 gennaio 2023, entrato in vigore il 22 febbraio 2023, che si occupa di governare la fase transitoria;
- Il decreto del 30 gennaio 2023, entrato in vigore il 22 febbraio 2023, in cui il governo ha fissato la tariffa unica per le sperimentazioni cliniche^[32];
- Il decreto del 30 gennaio 2023 che definisce i criteri per la composizione e il funzionamento dei nuovi CET.

Il numero dei CE è passato da 90 a 40 CET. Sono invece tre i CE a valenza nazionale: quello per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (ATMP), quello per le sperimentazioni cliniche a livello pediatrico e quello per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale^[25].

1.2 Studi clinici

Nella direttiva UE 536/2014 uno studio clinico viene definito come una qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:

- a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;
- b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali;
- c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia^[30].

Esistono due categorie di studi^[33]:

- studi osservazionali;
- studi sperimentali.

1.2.1 Studi Sperimentali

L'obiettivo di uno studio sperimentale è quello di stimare l'efficacia di un intervento preventivo, di cura o riabilitazione ^[18] con lo scopo di definire il miglior trattamento possibile per gli individui affetti da una specifica patologia o condizione ^[26].

Negli studi interventistici lo sperimentatore agisce attivamente sul campione in studio e vengono definiti come studi prospettici ^[5].

Gli studi sperimentali si dividono in tre gruppi:

- studi non controllati o “in aperto”: in questo tipo di studi il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eleggibili inseriti nello studio. Qualora sia assente un gruppo di controllo l'efficacia del trattamento viene riportata come beneficio assoluto;
- studi controllati non randomizzati: sono quegli studi in cui si ha la presenza di un gruppo di controllo. I risultati ottenuti in questo gruppo vengono confrontati con quelli del gruppo trattato con il farmaco sperimentale. L'assegnazione di un trattamento piuttosto che dell'altro non è casuale;
- studi randomizzati controllati: in questi studi si ha la presenza di due gruppi, uno a cui viene somministrato il farmaco sperimentale e un altro che riceve solo il trattamento di controllo che è rappresentato dal trattamento standard per la condizione studiata. Possiamo fare un'ulteriore divisione per questa tipologia di studi:
 - randomizzati: ai soggetti dello studio viene assegnato in modo casuale l'assunzione del trattamento sperimentale piuttosto che del trattamento di controllo (placebo, trattamento standard o altro trattamento di confronto). In questo modo tutti i pazienti hanno la stessa probabilità di essere assegnati ad uno dei due bracci della sperimentazione. Quando è possibile né lo sperimentatore, né il soggetto sono a conoscenza del trattamento assegnato. In questo modo si evita ogni tipo di influenza, positiva o negativa, nella valutazione dei risultati;
 - cieco: il paziente coinvolto nello studio non sa quale trattamento ha ricevuto;
 - doppio cieco: né il medico né il paziente sanno il trattamento che

viene somministrato;

- triplo cieco: né il paziente, né il medico, né coloro che vanno a valutare la diagnostica per immagini sanno qual è il paziente trattato con il farmaco sperimentale e quale no;
- controllati: in questi studi l'andamento clinico dei pazienti che ricevono il nuovo farmaco deve essere controllato, paragonato, con quello dei pazienti che ricevono il miglior trattamento disponibile in quel momento per quella data patologia [5].

Gli studi sperimentali possono essere condotti su dispositivo medico. In particolare, il DL del 24 febbraio 1997, n.46, concernente i dispositivi medici, definisce questi ultimi come un qualunque strumento, apparecchio, impianto, *software*, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il *software* destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, di un handicap o a scopo di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico [13].

Per sperimentazione clinica su dispositivi medici si intende un'indagine sistemica il cui obiettivo è quello di valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo sull'uomo.

Al fine di superare alcune difficoltà valutative, in particolare connesse al progresso tecnologico, la normativa del CE ha previsto, tra i componenti, la figura di un esperto sui dispositivi medici.

In uno studio clinico, in generale, si devono usare dei criteri di inclusione ed esclusione al fine di avere una popolazione quanto più omogenea possibile.

Parlando di studi clinici si tiene in considerazione l'inferenza statistica cioè, si va a vedere un piccolo campione all'interno degli stessi e poi si estrapolano le informazioni ottenute in tutta la popolazione. Questo è necessario per ridurre i fattori di confondimento ma, ovviamente, non è ideale perché non si può sapere l'entità del beneficio in pazienti che non sono stati studiati. Questo è particolarmente importante perché pone delle grandi differenze tra l'efficacia e la sicurezza che si vedono all'interno di un *trial* clinico controllato, rispetto alla

normale pratica clinica. Nella normale pratica clinica vengono ad essere definite l'efficacia del farmaco e la sua sicurezza, *effectiveness*. Si può perciò comparare l'efficacia nel *trial* clinico all'*effectiveness* nella pratica clinica e queste due cose hanno una serie di diversità tra loro. Le principali differenze sono le seguenti: il numero di soggetti trattati in un *trial* è nettamente inferiore al numero di pazienti trattati dopo che il farmaco arriva in commercio; la durata di un *trial* è nettamente inferiore alla durata del trattamento dopo l'approvazione; la popolazione è diversa, in un *trial* si utilizza una piccola popolazione omogenea.

In uno studio clinico si devono evitare i *bias*, delle distorsioni che si introducono nei risultati quando lo studio non è metodologicamente solido, vengono definiti come errori sistematici. È perciò necessario, al fine di ridurre questi errori, definire a priori gli obiettivi dello studio.

In base al numero di centri coinvolti nello studio possiamo fare un'ulteriore distinzione:

- studio monocentrico: in questa tipologia di studio è coinvolto un solo centro ospedaliero o extra ospedaliero. Il promotore presenta la domanda di sperimentazione al CE che, dopo sessanta giorni dalla data di ricevimento, deve comunicare al promotore, al Ministero della Salute e all'autorità competente il proprio parere motivato^[15];
- studio multicentrico: è realizzato, sulla base di un unico protocollo, in due o più centri. Un coordinatore si incarica dell'elaborazione di tutti i dati e dell'analisi dei risultati. Il parere motivato sulla sperimentazione viene espresso dal CE a cui afferisce lo sperimentatore coordinatore entro trenta giorni dalla data di ricezione della domanda. Il CE satellite può accettare o rifiutare tale parere entro un massimo di venti giorni dopo la ricezione.

Gli studi possono essere:

- *non profit*: queste sperimentazioni sono promosse da enti pubblici o di ricerca, non a scopo di lucro. Vengono condotti con la finalità di migliorare la pratica clinica. Il promotore non deve essere proprietario del brevetto del farmaco o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non deve avere interesse di tipo economico con la ditta produttrice del

farmaco. Le sperimentazioni *non profit* sono condotte a totale carico del SSN ^[18];

- *Profit*: queste sperimentazioni sono proposte da industrie o società farmaceutiche a fini di lucro. I risultati divengono di proprietà dell'industria e possono essere utilizzati da questa nello sviluppo del farmaco con finalità commerciali ^[18].

1.2.2 Studi Osservazionali

La circolare n.6 del 2 settembre 2002 definisce gli studi osservazionali o studi non interventistici come studi in cui il medicinale viene prescritto in modo conforme a quanto riportato nell'autorizzazione all'immissione in commercio e la decisione di prescrivere il medicinale sia del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio ^[6].

Da questa definizione si evince che gli studi osservazionali non comportano rischi aggiuntivi per i pazienti, lo sperimentatore raccoglie informazioni senza alcun intervento sui soggetti coinvolti nello studio.

Nella GU pubblicata in data 31 marzo 2008 sono riportati differenti tipi di studi osservazionali come, ad esempio, i seguenti ^[18]:

- studi di coorte prospettici
- altri studi osservazionali:
 - a. studi di coorte retrospettivi
 - b. studi caso controllo
 - c. studi solo su casi ("*case cross-over*" e "*case series*")
 - d. studi trasversali
 - e. studi di appropriatezza

Tra queste tipologie, tre sono i tipi di studio principali:

- studio di coorte (studio prospettico o longitudinale): in questo tipo di studio lo sperimentatore va ad osservare la frequenza con cui compare un evento che risulta essere assente all'inizio dello studio stesso. Questo è l'unico tipo di studio osservazionale che permette di ottenere informazioni precise e spesso definite sul rapporto causa-effetto tra fattori ed evento,

permettendo di studiare cambiamenti e di stabilire la sequenza temporale degli eventi ^[5]. Questi studi, però, risultano di difficile attuazione in quanto richiedono un'ampia popolazione, l'impiego di un elevato numero di risorse e una lunga durata;

- studio caso-controllo: questo tipo di studio risulta essere più pratico rispetto al precedente, si basa sull'osservazione di risultati ottenuti in un tempo antecedente all'inizio dello studio. Si confronta un gruppo di soggetti con una certa malattia con un gruppo simile ma privo della malattia e si valuta se ci sono state delle esposizioni o fattori di rischio ^[5]. È uno studio definito "retrospettivo", si lavora all'indietro nel tempo per evidenziare le possibili cause;
- studio trasversale: è uno studio che si basa sull'osservazione di un campione in un preciso momento. L'obiettivo di questo studio è valutare la presenza di una patologia e contemporaneamente l'esposizione a uno o più fattori di rischio oppure la presenza di qualsiasi altra condizione, che possa essere associata al fenomeno che è oggetto di studio ^[5]. I dati vengono raccolti in un determinato momento o fanno riferimento ad un preciso arco temporale.

1.3 Uso terapeutico

L'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci richiede molto tempo e ciò influisce sulla qualità della vita dei pazienti. L'unico modo per accedere ai farmaci in fase di sviluppo è rappresentato dagli studi clinici che però, richiedono tempo e sono molto costosi. Talvolta alcuni pazienti non rientrano nei criteri di inclusione dello studio e risultano non arruolabili allo stesso. Grazie all'introduzione dei programmi di uso compassionevole, oggi chiamato UT, i pazienti affetti da malattie potenzialmente letali, gravi o debilitanti che non sono arruolabili ad uno studio clinico possono accedere in modo precoce al farmaco. L'EMA, l'Agenzia Europea per i Medicinali, fornisce delle raccomandazioni per l'uso compassionevole attraverso il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP). Ogni stato membro dell'UE ha predisposto la propria normativa per l'uso

compassionevole, basata sulle raccomandazioni e sul quadro giuridico dell'EMA [12]. La base giuridica europea relativa all'uso compassionevole è governata dall'articolo 5 della direttiva 2001/83/CE e dall'articolo 83 del Regolamento CE n. 726/2004.

Nei paesi membri dell'UE e nel Regno Unito sono presenti delle eterogeneità per quanto riguarda le caratteristiche dei programmi di UT e l'obiettivo di questo lavoro di revisione della normativa è quello di andare a vedere le legislazioni di riferimento disponibili in Stati limitrofi all'Italia, quali Spagna, Germania, Francia e Regno Unito.

1.3.1 Normativa di riferimento in Italia

L'UT, in Italia, è governato dal decreto ministeriale del 7 settembre 2017 il quale prevede la possibilità di accesso precoce al farmaco qualora questo rientri nelle seguenti casistiche:

- 1) medicinale non ancora autorizzato, sottoposto a sperimentazione clinica e prodotto in stabilimenti farmaceutici o importato secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;
- 2) medicinale provvisto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 6, commi 1 e 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219 per indicazioni diverse da quelle autorizzate;
- 3) medicinale autorizzato ma non ancora disponibile su territorio nazionale [3].

L'utilizzo di questi medicinali viene richiesto a titolo gratuito all'azienda produttrice per il trattamento di pazienti affetti da malattie rare, patologie gravi, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongono in pericolo di vita, per i quali non sono disponibili alternative terapeutiche oppure per quei pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione di una sperimentazione oppure per una continuità terapeutica in quei pazienti che sono già stati trattati in una sperimentazione clinica conclusa.

I medicinali ad UT devono essere già oggetto di studi clinici di fase 3, in corso o conclusi, in modo tale da poter avere dati sulla tollerabilità e sull'efficacia del trattamento.

Con l'entrata in vigore del DM del 7 settembre 2017 è stato abrogato definitivamente il DM dell'8 maggio 2003. È possibile notare alcune differenze tra il vecchio ed il decreto attualmente in vigore. Nel DM del 7 settembre 2017, a differenza del precedente, è riportato che i medicinali ad UT devono essere provvisti di certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP) ed, in caso di malattie rare o tumori rari all'articolo 2, punto 3 del DM, è esplicitato che possono essere usati anche medicinali per cui sono disponibili solo studi clinici di fase 1 già conclusi o che documentino la tollerabilità e la sicurezza del medicinale ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse rispetto a quella per cui si richiede l'UT ^[3].

La richiesta di UT viene presentata dal medico. Nel caso di malattie rare o tumori rari, per i quali possono essere somministrati anche medicinali per cui sono disponibili solo studi di fase 1, la domanda viene presentata dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie rare oppure il centro clinico appartenente alla Rete Nazionale dei Tumori Rari ^[3].

La richiesta del medicinale deve essere valutata dal CE a seguito dell'invio della seguente documentazione:

- motivazione clinica;
- posologia e modalità di somministrazione;
- grado di comparabilità dei pazienti oggetto della domanda di UT;
- dati relativi a sicurezza, efficacia e tollerabilità del medicinale;
- modulo di consenso informato;
- lettera con cui l'azienda si fa carico di fornire gratuitamente il medicinale;
- modalità di raccolta dati;
- dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente ^[3].

I punti: posologia e modalità di somministrazione, lettera con cui l'azienda si fa

carico di fornire gratuitamente il medicinale e dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente sono stati incrementati nella normativa in vigore in quanto non previsti da quella antecedente.

Si possono distinguere due programmi di UT:

- 1) UT;
- 2) UT nominale.

L'UT rappresenta un programma di accesso in cui viene reclutato un gruppo di pazienti e, in questo caso, la definizione dello schema di trattamento e l'indicazione devono necessariamente far riferimento al protocollo di uso del medicinale usato durante gli studi clinici ^[3]. Una azienda farmaceutica che intende iniziare un programma di UT deve informare preventivamente AIFA sulla data di inizio e di fine del programma stesso. La comunicazione di chiusura del programma di UT deve essere inoltrata ad AIFA almeno trenta giorni prima della data di chiusura ^[3].

L'UT nominale invece, è specifico per singolo paziente e lo schema di trattamento o l'indicazione non deve necessariamente far riferimento al protocollo d'uso del medicinale utilizzato durante gli studi clinici ma può basarsi su evidenze scientifiche. Tali evidenze devono comunque essere adeguate a giustificare la deviazione rispetto al protocollo d'uso negli studi clinici, a tutela della sicurezza del paziente e della potenziale efficacia del trattamento nello specifico caso clinico ^[3].

L'accesso al medicinale in UT prevede, in entrambi i casi, una valutazione da parte del CE a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, dopo che l'azienda produttrice ha confermato la fornitura gratuita del farmaco.

Il CE può valutare le richieste di UT attraverso due modalità:

- in ordinaria;
- in urgenza.

Nella valutazione dell'UT in ordinaria, dopo la trasmissione della documentazione da parte del clinico richiedente, la segreteria del CE si occupa di verificarne la correttezza. Qualora la documentazione non sia completa vengono richieste delle integrazioni al clinico. In secondo luogo, quando la documentazione è completa, la pratica viene assegnata all'ordine della seduta immediatamente successiva alla data di trasmissione. Durante la seduta i componenti del CE esprimono il loro parere.

Nella valutazione dell'UT in urgenza, dopo che la Segreteria Tecnico-Scientifica ha controllato la correttezza della documentazione trasmessa, si riunisce una commissione composta solamente da alcuni componenti del CE. Questa commissione prende il nome di commissione ristretta ed ha il compito di esprimere un proprio parere sulla pratica entro 48 ore dall'assegnazione. Successivamente, se necessario, si richiedono integrazioni al clinico richiedente oppure, in caso di parere favorevole, si procede con la presa d'atto autorizzativa. Nella prima seduta utile verrà ratificato il parere.

Il parere deve essere trasmesso ad AIFA entro tre giorni dall'adozione del parere stesso. AIFA dove lo ritiene opportuno può intervenire in maniera restrittiva.

Nell'articolo 7 del DM del 7 settembre 2017 viene riportata la procedura di farmacovigilanza da seguire in caso di reazione avversa. In primo luogo, il medico è tenuto a segnalare alla struttura sanitaria di appartenenza o alla rete nazionale di farmacovigilanza e al CE competente le sospette reazioni avverse dovute all'assunzione del farmaco in UT. In secondo luogo, il responsabile di farmacovigilanza invierà la segnalazione ad AIFA ed all'azienda produttrice del farmaco.

1.3.2 Normativa di riferimento in Spagna

L'UT in Spagna è governato dal *Real* decreto spagnolo 1015 del 19 giugno 2009. In Spagna nel programma di UT possono rientrare i pazienti che presentano una malattia cronica o debilitante oppure per i quali non è disponibile alcuna alternativa terapeutica.

L'UT può essere collettivo per il quale l'autorizzazione all'uso viene data dall'ATU

oppure nominale. In quest'ultimo caso la richiesta è fatta dall'ospedale o HCO, dopo aver ricevuto l'autorizzazione dalla direzione della struttura sanitaria, all'AEMPS.

In Spagna, analogamente all'Italia, i medicinali disponibili per il programma di UT rientrano nelle seguenti casistiche:

- 1) medicinali non ancora autorizzati in Spagna, ma che sono oggetto di sperimentazione clinica o soggetti ad una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio;
- 2) medicinali con autorizzazione all'immissione in commercio in Spagna ma, con indicazioni terapeutiche differenti da quelle autorizzate;
- 3) medicinali autorizzati all'estero ma non ancora disponibili sul territorio spagnolo ^[29].

Il clinico richiedente l'accesso al medicinale in UT nominale ha il compito di compilare la modulistica specifica per la raccolta dei dati di monitoraggio dei pazienti sia in uso nominale sia in uso collettivo e consegnarlo all'AEMPS ^[29].

L'azienda produttrice si impegna a fornire il farmaco, nella maggior parte dei casi viene fornito gratuitamente e questo dipende dalle trattative che avvengono.

1.3.3 Normativa di riferimento in Germania

L'ordinanza sull'UT in Germania è governata dalla legge tedesca sui medicinali pubblicata il 21 luglio 2010 in GU ed entrata in vigore il 22 luglio 2010.

I pazienti che possono rientrare in un programma di UT devono avere una malattia che porta a grave disabilità o che mette a rischio la vita degli stessi e non presentano valide alternative terapeutiche ^[12].

In Germania i farmaci che possono essere oggetto di UT sono:

- medicinali biotecnologici;
- medicinali per uso veterinario utilizzati come stimolatori con l'obiettivo di promuovere la crescita o aumentare la resa degli animali trattati;
- medicinali per uso umano contenenti un nuovo principio attivo;
- medicinali orfani.

Esiste una differenza significativa tra i programmi di UT destinati ad un gruppo di pazienti rispetto a quelli destinati ad un singolo paziente, nominali.

I programmi di UT collettivo sono governati dal decreto AMHV e devono essere notificati dal responsabile all'autorità federale tedesca prima di poter procedere con l'avvio [27]. L'autorità competente entro due settimane confermerà il ricevimento della domanda e così, nel caso in cui non siano state sollevate delle obiezioni, il programma può avere inizio. Il programma dura fino ad un anno dall'approvazione ma può essere rinnovato [12]. Il farmaco è fornito gratuitamente dalla azienda farmaceutica.

La persona responsabile del programma di UT può essere il richiedente di una autorizzazione all'immissione in commercio o lo sponsor della sperimentazione clinica autorizzata. Tale persona, dopo la conclusione del programma, deve presentare all'autorità federale superiore competente un rapporto sulla sicurezza del trattamento ed in particolare tutti gli effetti collaterali che si sono verificati, sia gravi che non.

L'autorità federale competente può intervenire in modo restrittivo e perciò, in questo caso, il programma non può né essere avviato né essere portato avanti [27].

I programmi nominali non sono coperti dalle norme correlate all'UT. I medicinali che hanno autorizzazione in un altro Paese dell'UE possono essere importati individualmente in Germania secondo quanto previsto dalla legge tedesca sui medicinali (AMG). La responsabilità è del clinico che esegue il trattamento medico individuale [12].

1.3.4 Normativa di riferimento in Francia

L'UT in Francia è governato dal quadro normativo stabilito negli articoli L5121-12-1 e R5121-68 del Codice Francese di Sanità Pubblica (FCPH).

La possibilità di accesso precoce in Francia è destinata ai farmaci che rientrano nelle seguenti casistiche:

- non sono oggetto di ricerca che coinvolga gli esseri umani a fini commerciali;

- non esiste un trattamento adeguato;
- efficacia e sicurezza del medicinale sono supportate dai dati clinici disponibili ^[8].

La richiesta di UT può essere fatta dalla azienda farmaceutica alla Autorità Francese per la Salute (HAS) per un gruppo di pazienti.

La richiesta di UT nominale invece, viene fatta dal clinico richiedente per il trattamento di malattie rare, gravi o invalidanti ^[8] e autorizzata dall'Agencia Nazionale per la Sicurezza dei Medicinali e dei prodotti sanitari (ANSM).

Nell'ambito dell'UT vengono autorizzati, per un periodo massimo di un anno, rinnovabile fino alla commercializzazione, quei medicinali che non hanno, qualunque sia l'indicazione terapeutica, un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'Agencia Nazionale per la Sicurezza dei Medicinali e dei prodotti sanitari o dalla Commissione Europea. Questa autorizzazione temporanea può essere concessa anche ai medicinali a cui è stata interrotta l'autorizzazione all'immissione in commercio, la quale non riguardava l'indicazione terapeutica richiesta ^[8].

L'UT, per un periodo rinnovabile di tre anni, può essere autorizzato per quei farmaci soggetti all'autorizzazione all'immissione in commercio per altra indicazione ^[8].

Il paziente che partecipa al programma di UT deve essere informato relativamente al fatto che l'uso del medicinale è al di fuori di qualsiasi commercializzazione autorizzata e deve ricevere tutte le informazioni necessarie riguardo ai potenziali rischi ed ai benefici attesi dall'UT del prodotto ^[12].

L'ANSM può intervenire in modo restrittivo qualora sussistano dei problemi di sicurezza relativamente all'utilizzo del farmaco.

Le autorizzazioni di accesso all'uso compassionevole sono accompagnate da un protocollo di UT e di monitoraggio dei pazienti nel quale sono esplicitate le condizioni per la raccolta delle informazioni relative ad efficacia ed effetti collaterali. Questo protocollo può essere derogato qualora siano già presenti dei solidi dati sulle condizioni di uso del medicinale ^[8].

È compito dei prescrittori, trasmettere i dati del monitoraggio all'Agencia Nazionale per la Sicurezza dei Medicinali e dei prodotti sanitari.

Nel modello francese, l'UT rappresenta un percorso strutturato a carico del

sistema assicurativo pubblico ^[31]. Se il farmaco non è ancora stato autorizzato, neanche in indicazione differente rispetto a quella per cui è stato richiesto l'UT, è fatturato ad un prezzo determinato dalla azienda farmaceutica produttrice e il relativo costo è coperto dal programma di assicurazione sanitaria. Non appena il farmaco è ammesso al rimborso in Francia, l'UT, nell'indicazione non autorizzata, è coperto dal programma di assicurazione sanitaria secondo le modalità di rimborso determinata dall'autorità competente per le indicazioni per cui ha ottenuto la rimborsabilità ^[8].

1.3.5 Normativa di riferimento nel Regno Unito

Nel Regno Unito l'UT è governato dal Regolamento sui medicinali per uso umano del 2012 (SI 2012/1916).

I farmaci eletti per tale accesso anticipato appartengono alle seguenti casistiche:

- 1) medicinali che non hanno ottenuto l'autorizzazione dall'agenzia regolatoria;
- 2) medicinali che hanno ottenuto l'autorizzazione ma sono usati in gruppi di pazienti o in indicazioni differenti che non dispongono dell'autorizzazione ^[12].

I medicinali utilizzati devono aver completato la fase 3 ^[12] di una sperimentazione clinica ovvero, l'obiettivo di questa fase è quello di definire l'efficacia del farmaco, di determinare come il farmaco in oggetto si comporta rispetto ad altri trattamenti farmacologici o non farmacologici che, al momento della sperimentazione, sono in commercio. In secondo luogo, è valutato il rapporto beneficio-rischio. Solo in circostanze eccezionali possono essere autorizzati all'UT dei farmaci che hanno completato la fase 2 di una sperimentazione.

L'uso compassionevole è quindi disponibile ove non esiste un trattamento già approvato per quella indicazione e sul mercato del Regno Unito, per quei pazienti affetti da patologie gravemente debilitanti o letali per cui c'è un bisogno medico insoddisfatto.

I medicinali per UT possono essere forniti dal Sistema Sanitario Nazionale inglese in tre diversi modi:

- 1) EAMS, programma di accesso anticipato ai medicinali nel Regno Unito;
- 2) Programmi guidati dai produttori;
- 3) Programmi guidati da consulenti che richiedono il farmaco all'azienda farmaceutica per singolo paziente.

I prescrittori presentano richiesta direttamente alla persona di riferimento del SSN. L'MHRA fornisce un parere scientifico sul rapporto rischio/beneficio del medicinale oggetto di richiesta ^[24], e tale parere ha validità di un anno ed è rinnovabile.

Nel Regno Unito è previsto un sistema di raccolta dati che vengono utilizzati principalmente per scopi di farmacovigilanza.

L'azienda farmaceutica fornisce il medicinale gratuitamente durante il periodo di UT fino alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dello stesso.

1.4 Conclusioni prima parte

1.4.1 Differenze normative di accesso ai programmi di UT

I programmi di UT sono normati in modo differente nei diversi Paesi; pertanto, i protocolli promossi da compagnie multinazionali faticano ad adattarsi alle diverse realtà normative, generando problematiche valutative nell'ambito dei CE.

Si è ritenuto opportuno strutturare un'analisi di confronto tra le normative precedentemente citate.

Per tutti e cinque i Paesi esistono dei programmi di UT nominale e collettivo. In Germania, a differenza degli altri Stati, i programmi nominali non sono coperti dalle norme correlate all'UT. In questo contesto, i medicinali che hanno autorizzazione in un altro Paese dell'UE possono essere importati individualmente secondo quanto previsto dalla legge tedesca sui medicinali, sotto responsabilità del clinico richiedente.

La durata dei programmi di UT è differente nei diversi Stati. In Italia l'autorizzazione per l'uso nominale viene concessa fino ad un peggioramento delle condizioni cliniche del paziente oppure fino alla rimborsabilità dello stesso per l'indicazione richiesta. Nel Regno Unito, l'agenzia regolatoria fornisce un parere rispetto al rapporto rischio/beneficio del farmaco in UT e questo ha validità di un anno ed è rinnovabile. In Francia, la richiesta viene autorizzata per un periodo massimo di un anno, rinnovabile, per quei medicinali che non hanno un'autorizzazione all'immissione in commercio o per cui la stessa è stata interrotta. Per i farmaci in commercio, con indicazione differente rispetto a quella oggetto di richiesta, l'accesso compassionevole è fornito per un periodo rinnovabile di tre anni.

In Italia, con l'entrata in vigore del DM del 7 settembre 2017, è stato autorizzato l'UT in pazienti affetti da malattie rare. Analogamente a quanto riportato nella normativa italiana, anche in quella francese è specificato che una richiesta di UT può essere effettuata per questa categoria di soggetti.

Tra i medicinali utilizzati in UT in Italia possono rientrare anche quelli per cui sono in corso studi di fase 1. Nel Regno Unito ed in Francia i medicinali utilizzati devono aver completato la fase 3 di una sperimentazione clinica ovvero, devono essere disponibili dei dati di sicurezza ed efficacia del farmaco. Solo in

circostanze eccezionali, nel Regno Unito possono essere autorizzati farmaci che hanno completato la fase 2.

In Francia, Regno Unito ed in Spagna è previsto un sistema di raccolta dati relativo al monitoraggio dei pazienti che vengono utilizzati principalmente per scopi di farmacovigilanza.

Nei programmi di UT nei Paesi citati, il farmaco viene fornito gratuitamente dall'azienda farmaceutica. La Francia si distingue in questo contesto in quanto, l'UT è gestito attraverso un sistema strutturato finanziato dal sistema assicurativo pubblico. Il modello francese, ad oggi, rappresenta un sistema di riferimento ^[31].

2 Scopo del lavoro di tesi

Il presente lavoro di tesi è stato svolto presso la Segreteria Tecnico-Scientifica del CE di Novara, laddove operano il personale amministrativo ed i farmacisti ospedalieri. L'obiettivo è stato quello di analizzare i dati riguardanti le richieste di valutazione pervenute al CE di Novara negli anni 2021, 2022 e 2023.

In considerazione del fatto che le richieste di medicinali prescritte per singolo paziente nell'ambito dei programmi di UT possono avere un impatto nell'attività del farmacista che opera nelle Strutture Sanitarie SSN, è stata effettuata un'analisi delle molecole maggiormente richieste, seguendone, laddove disponibile, l'iter dall'accesso precoce all'immissione in commercio.

Pertanto, relativamente al triennio 2021-2023, gli obiettivi della parte di tesi sperimentale sono stati i seguenti.

2.1 Obiettivo primario

- Analisi descrittiva dell'attività di valutazione di studi sperimentali, studi osservazionali ed UT svolta dal CE di Novara

2.2 Obiettivi secondari

- Analisi delle richieste di UT pervenute al CE di Novara
- Focus sulle molecole maggiormente richieste

3 Materiali e Metodi

La documentazione sottoposta ai diversi CE deve essere conservata in formato cartaceo o/e informatizzato per un periodo di tempo minimo di venticinque anni dal termine del protocollo di studio [10].

Nel lavoro di tesi sono stati utilizzati i seguenti strumenti: *database* interno, *database* e sistema *online*, banche dati e *report* di monitoraggio.

3.1 Database Interno

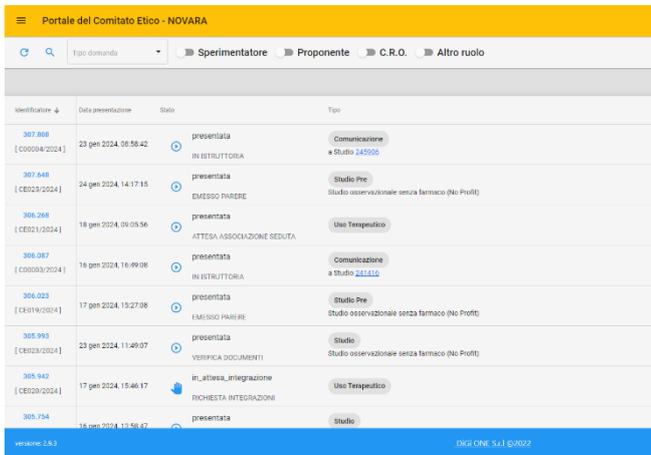
The screenshot shows a web-based form titled "Caratteristiche dello studio". It contains various input fields and dropdown menus for recording study details. Key fields include: "Codice Protocollo" (CE 0), "Anno Competenza" (0), "Sponsor", "Studio", "Fase", "Titolo dello studio" (VALIDAZIONE ITALIANA DELL'INVENTORY OF PROBLEMS-29 (IDP-29)), "Molecola/DM", "ATC", "Apri Registro dei Farmaci", "Reparto 1", "CDC 1", "Reparto 2", "CDC 2", "Sperimentatore responsabile", "Cospiratori", "Data della richiesta", "Data seduta di CE", and "Relatore". There is a "Presenze" section with a list of names and a "Tipo parere" section with a dropdown menu and a "Delibera" button. The "Documenti valutati" section has fields for "Data inizio studio" (highlighted in green) and "Data fine studio" (highlighted in red). At the bottom, there are fields for "Parere espresso dal CE" and "Codice del parere", and a "Note ed osservazioni" section.

Figura 1. Schermata Database Interno, Access

Il *Database* originale, *offline* rispetto alle procedure di caricamento documenti ed emissione di parere, viene utilizzato come archivio complessivo informatizzato di tutti gli studi, a far data dal 2002. È uno strumento aggiuntivo in quanto, pur non contenendo alcuna documentazione, tiene traccia di tutte le sedute del CE all'interno delle quali lo studio è stato esaminato: dall'emissione del primo parere sino al termine della sperimentazione, comprendendo anche eventuali emendamenti al protocollo, documenti per presa d'atto.

Mediante l'utilizzo di questo *database* è stato possibile consultare le richieste di studi sperimentali, studi osservazionali ed UT pervenute presso l'ufficio di Segreteria Tecnico-Scientifica nell'arco temporale del triennio 2021 – 2023.

3.2 Database e sistema online



Identificativo	Data presentazione	Stato	Tipologia
307.868 [CO0004/2024]	23 gen 2024, 08:58:42	presentata	Comunicazione a Studio 245006
307.848 [CE029/2024]	24 gen 2024, 14:17:35	presentata	Studio Pre Studio osservazionale senza farmaco (No Profit)
306.268 [CE021/2024]	18 gen 2024, 09:05:56	presentata	Uso Temporale ATTESA ASSOCIAZIONE SEGLITA
306.087 [CO0003/2024]	16 gen 2024, 16:49:08	presentata	Comunicazione a Studio 241116
306.023 [CE019/2024]	17 gen 2024, 15:27:08	presentata	Studio Pre Studio osservazionale senza farmaco (No Profit)
305.993 [CE028/2024]	23 gen 2024, 11:49:07	presentata	Studio Studio osservazionale senza farmaco (No Profit)
305.942 [CE020/2024]	17 gen 2024, 15:46:17	in_attesa_integrazione	Uso Temporale RICHIESTA INTEGRAZIONI
305.154 [CE020/2024]	16 gen 2024, 13:58:47	presentata	Studio

Figura 2. Schermata *front end* del database e sistema online PCE

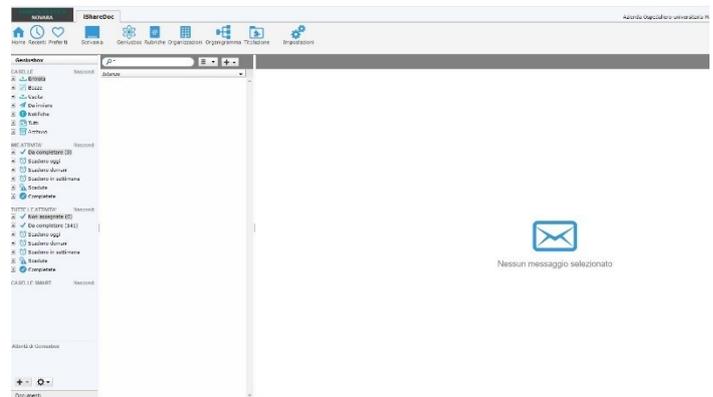


Figura 3. Schermata *back end* del database e sistema online PCE

Il CET-AOU, uniformandosi con Il CET Interaziendale AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, dal mese di gennaio 2022 utilizza il *database online* PCE. Questo *database* consente all'utente proponente (Sponsor, Promotore o CRO) di caricare protocolli di studi sperimentali, osservazionali e di UT.

La piattaforma è costituita da due interfacce: *front end* e *back end*.

Attraverso il *front end* è stato possibile risalire alla documentazione relativa alle pratiche di UT sottoposte al CE. Questo è avvenuto grazie alla possibilità di restringere la ricerca alle diverse tipologie di studio.

Tramite il *back end* è stato possibile vedere lo sviluppo delle domande in presentazione. Attraverso questa interfaccia la Segreteria Tecnico-Scientifica riceve le richieste di valutazione delle pratiche e, dopo averne verificato la completezza, gestisce il flusso di tutte le attività fino all'emissione del parere.

3.3 Banche dati

Farmadati: è una banca dati sanitaria, a cui l'AOU Maggiore della Carità si rifà per la gestione univoca dell'anagrafica dei prodotti. Tramite questo applicativo è stato possibile consultare le schede tecniche dei vari farmaci utilizzati e analizzati in tesi.

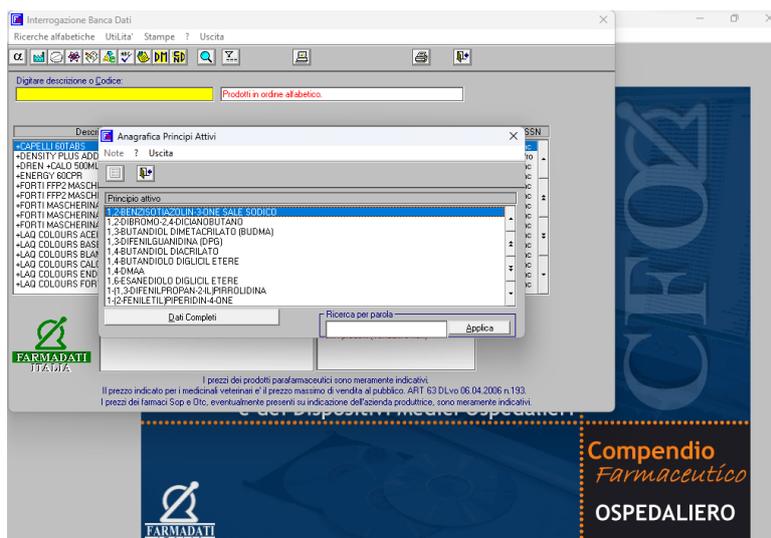


Figura 4. Schermata Farmadati

Codifa: è un motore di ricerca attraverso il quale è stato possibile visualizzare gli RCP dei farmaci, le precauzioni da valutare e le interazioni. È al servizio di farmacie, ospedali, ASL e aziende farmaceutiche. Le informazioni presenti in banca dati sono aggiornate in tempo reale attraverso i contatti diretti con le aziende farmaceutiche e parafarmaceutiche e, attraverso l'utilizzo di fonti ufficiali quali AIFA, EMA, GU e Ministero della Salute [9].



Figura 5. Schermata Codifa

3.4 Report di monitoraggio

	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD
1	AUTORIZZAZIONE COMITATO ETICO						ANDAMENTO TERAPIA						ESITI CLINICI						CAUSE FINE TRATTAMENTO (sbarrare la colonna relativa alla causa di fine trattamento con una X)						NOTE	
2	PATOLOGIA	PA	MEDICO RICHIEDENTE	DATA SEDUTA CE	INIZIALI PZ	ANNO DI NASCITA PZ	TRATTAMENTO			IN CASO DI MANCATO INIZIO/INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO			Sbarrare la colonna relativa all'esito clinico, rispetto all'ultima visita disponibile, con una X)						progressione	tossicità	causa non dipendente dal farmaco	perso al follow-up	decesso (data)	non risposta al trattamento	NOTE	
3							Il soggetto ha iniziato il trattamento? (SI/NO)	Data inizio trattamento	Data fine trattamento	Indicare il numero di trattamenti somministrati	Se NON ha iniziato il trattamento, ma sovrvena il motivo	Se ha iniziato il trattamento, ma INTERSISTO la terapia, scrivere il motivo (es. SAE)	In caso di INTERRUZIONE, il soggetto ha ripreso il trattamento? (SI/NO)	remissione completa	remissione parziale	stabilità malattia	ricaduta	progressione								endpoint principale dello studio
4																										
5																										

Figura 6. Schermata del Report raccolta dati, Excel

Ai fini del monitoraggio delle richieste di farmaci ad UT, il CET-AOU ha predisposto, a partire dal 2019, una modalità sistematica di raccolta dati avente per scopo, non solo il riscontro del reale avvio del farmaco da parte del paziente, ma anche il suo andamento in termini di efficacia e sicurezza.

Tale modello, che ha subito variazioni e aggiornamenti nel corso del tempo anche grazie al riscontro da parte dei medici, è giunto ad una versione ad oggi collaudata che permette di fotografare l'uso del farmaco in questo setting di accesso precoce.

Di seguito una breve sintesi di come è suddiviso il report di monitoraggio:

- prima parte, di pertinenza del CE di riferimento presso cui è stato approvato l'UT, contenente le informazioni relative alla richiesta: codice del protocollo, numero CE, anno, titolo del protocollo UT, patologia per la quale è stato richiesto il farmaco, principio attivo, clinico richiedente, data della seduta, ID anonimo paziente, anno di nascita del paziente.
- seconda parte, di pertinenza del medico richiedente, suddivisa in varie sezioni che includono:
 - andamento della terapia: data di inizio del trattamento, eventuale data di fine trattamento, interruzione del trattamento ed eventuali motivazioni;
 - esiti clinici: remissione completa, remissione parziale, stabilità o progressione di malattia, outcome principale ricavato dal protocollo di riferimento di ciascun farmaco;
 - cause di fine trattamento: progressione, tossicità, causa non dipendente dal farmaco, perso al follow up, decesso con eventuale data, non risposta al trattamento;

- note finali: eventuali eventi avversi (SAE) riscontrati nel corso del trattamento.

Al momento di riconsegna del modulo la Segreteria Tecnico-Scientifica è in grado di aggiornare le informazioni del programma all'interno del *database offline* e, nel caso in cui esso sia terminato, di apporre la data di conclusione dello stesso.

4 Risultati

4.1 Organizzazione del CE di Novara

Il Numero di strutture afferenti al CE di Novara è notevolmente cresciuto. Prima dell'implementazione della normativa attualmente in vigore, il CE di Novara era noto come CEI-AOU Maggiore della Carità di Novara ed era il punto di riferimento esclusivamente per: AOU-Novara, ASL BI, ASL NO e ASL VCO.

Con il Decreto del Presidente della Regione n. 26/2023/XI del 12/06/2023 ed in conformità a quanto previsto dal DM 30 gennaio 2023 ed ai sensi della D.G.R. n. 24-6629 del 21.03.2023 ^[10] è stato istituito il CET Interaziendale AOU Maggiore della Carità di Novara, cui afferiscono le seguenti strutture:

- AOU Maggiore della Carità di Novara
- AO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria
- ASL BI
- ASL VC
- ASL NO
- ASL VCO
- ASL AL
- ASL AT
- AO Santa Croce e Carle di Cuneo

Il CET-AOU nella seduta del 3 luglio 2023 ha adottato le funzioni previste dallo schema di regolamento di cui alla D.D. n. 1413/A1400A/2023 dello scorso 28 giugno 2023.

La procedura attuata dal CET-AOU di Novara è la seguente: il proponente dopo aver ricevuto le credenziali di accesso carica la documentazione sul portale <https://isharedoc.maggioreosp.novara.it/pce-server/webui/login>. Tale documentazione viene verificata dall'Autorità Competente locale e il parere viene reso disponibile al CET-AOU sul portale PCE. Dopo l'inoltro della domanda il portale, automaticamente, assegna un numero progressivo con cui viene identificata la pratica. La Segreteria Tecnico-Scientifica, dopo la ricezione della

domanda, verifica che tutti i documenti caricati siano completi e conformi con la normativa vigente. In caso contrario, il personale della segreteria stessa, si occuperà di richiedere le opportune integrazioni all'unità proponente.

L'Ufficio di segreteria si occupa di convocare, due volte al mese, i componenti del CET-AOU e predisporre l'ordine del giorno. Si occupa inoltre, di inviare ai componenti un documento chiamato "elenco studi" che contiene l'elenco degli studi, degli UT e delle sperimentazioni che dovranno essere discussi e valutati in seduta.

Qualora se ne ravvisi la necessità, alla seduta del CET-AOU possono essere convocati i responsabili delle sperimentazioni per illustrare o chiarire i protocolli presentati. ^[10]

Alla seduta del CET possono partecipare specializzandi e studenti in formazione dopo aver sottoscritto una dichiarazione d'impegno alla confidenzialità delle informazioni di cui verranno a conoscenza durante la seduta ^[10] e dopo aver ricevuto l'autorizzazione da parte del presidente.

Antecedentemente alla data della seduta viene individuato un relatore per ogni studio che ha il compito di presentare, tramite una sintesi che dovrà allegare su piattaforma PCE, lo studio in seduta. Il biostatista, il bioeticista ed il rappresentante delle associazioni di volontariato hanno il compito di affiancare sempre il relatore dello studio per gli aspetti di loro competenza. Ogni componente che non è relatore dello studio deve inviare, prima della seduta, le proprie osservazioni riguardo gli studi oggetto della seduta.

4.2 Analisi descrittiva delle attività svolte dal CE di Novara

In questo lavoro di tesi è stato considerato il triennio 2021-2023 in cui sono stati valutati dal CE di Novara 919 protocolli, così suddivisi:

- 417 studi osservazionali;
- 218 studi sperimentali;
- 284 usi terapeutici.

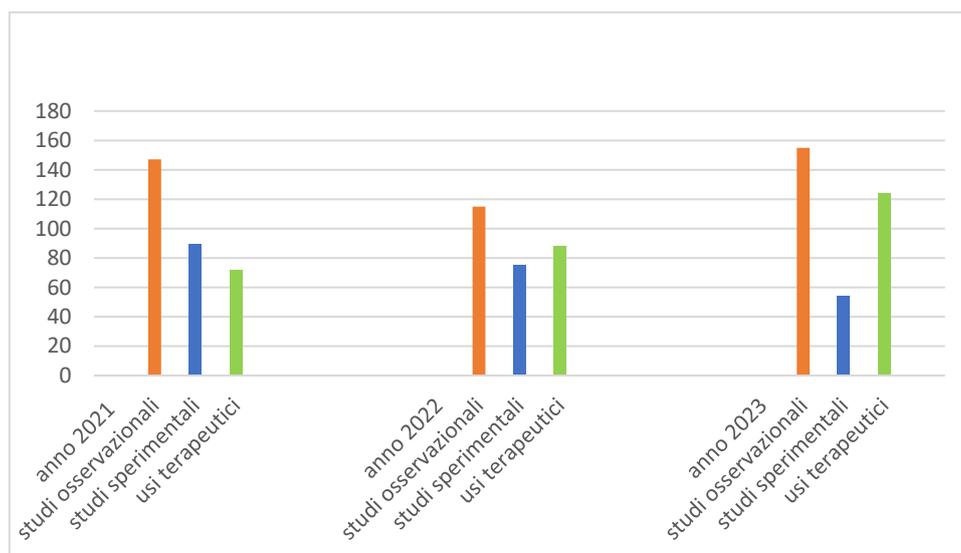


Grafico 1. Numero di pratiche valutate dal CE di Novara nel triennio 2021-2023

Dall'andamento evidenziato nel Grafico 1, emerge una diminuzione delle pratiche di studi sperimentali presentate al CE di Novara tra il 2021 e il 2022, con una riduzione del 15,7% (-14 studi sperimentali). Successivamente, nell'anno 2023, si è verificata un'ulteriore diminuzione del 28% (-21 studi sperimentali).

Il dato nazionale, disponibile all'interno del Rapporto AIFA sulle Sperimentazioni Cliniche, evidenzia una diminuzione nel 2022 rispetto all'anno precedente del 18,1% (- 175 studi sperimentali)^[28], che conferma quanto riscontrato presso CET di Novara.

Il dato nazionale, relativo all'anno 2023, non è ancora disponibile al momento della compilazione di questo lavoro di tesi.

L'entrata in vigore della nuova normativa sui CE, con particolare riferimento al DM 30 gennaio 2023 che sancisce l'indipendenza del CE che deve effettuare la valutazione, rispetto al sito sede di sperimentazione clinica, è possibile che abbia avuto ripercussioni anche sulla diminuzione dei protocolli di studio sperimentali inviati al CET di Novara nella seconda parte dell'anno. Una valutazione più puntuale del *trend* potrà essere fatta su un periodo più lungo di applicazione della norma.

Per quanto riguarda gli studi osservazionali invece, l'andamento nel CE-AOU risulta in diminuzione del 21,8% nell'anno 2022 rispetto all'anno 2021 (-32 studi osservazionali). Al contrario, nel 2023 sono state valutate un numero di pratiche

superiori del 34,8% rispetto all'anno precedente (+40 studi osservazionali). Per questa tipologia di studi non è possibile fare un confronto con il dato Nazionale in quanto, il censimento presentato nel Rapporto sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia tiene conto solo degli studi clinici sperimentali.

Nella Tabella 1 si può osservare il numero di studi valutati dal CE-AOU negli anni 2021, 2022 e 2023.

	2021	2022	2023	Δ% 2022 vs 2021	Δ% 2023 vs 2022
studi osservazionali	147	115	155	-21,8%	34,8%
studi sperimentali	89	75	54	-15,7%	-28,0%

Tabella 1. Numero degli studi valutati del CE-AOU negli anni 2021, 2022 e 2023

Per quanto concerne gli UT, si rileva un progressivo incremento delle domande, anno dopo anno ed in particolare nel 2023, come riportato nella tabella sottostante. Anche in questo caso non è stato possibile fare un confronto con il dato nazionale, in quanto non è disponibile un *report* specifico di AIFA.

	2021	2022	2023	Δ% 2022 vs 2021	Δ% 2023 vs 2022
usi terapeutici	72	88	124	22,2%	40,9%

Tabella 2. Numero degli UT valutati del CE-AOU negli anni 2021, 2022 e 2023

4.3 Analisi delle richieste di UT pervenute al CE di Novara

Attraverso il *database* interno è stato possibile estrapolare ed analizzare le richieste valutate ed approvate presso il CE di Novara nell'arco di tempo preso in esame.

Considerando il cambio di regolamento e di composizione "territoriale" dei CE intervenuto nella seconda metà del 2023, viene di seguito riportato il numero medio di richieste semestrali per UT nominali suddivisi nei due periodi oggetto di normativa differente, rispettivamente 2021/I semestre 2023 (CEI-AOU, Grafico 2)

e Il semestre 2023 (CET-AOU, Grafico 2).

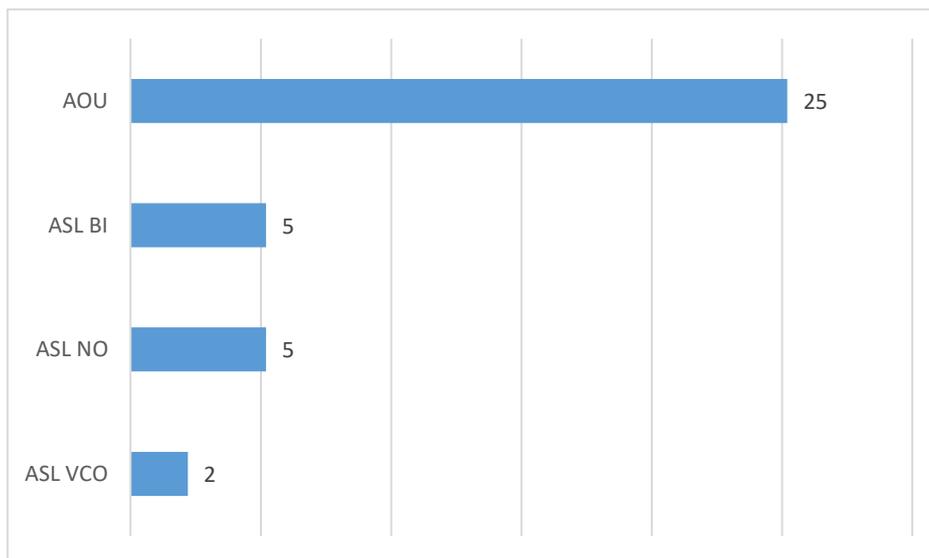


Grafico 2. Numero medio di richieste di UT per semestre. 2021-I semestre 2023. CEI-AOU

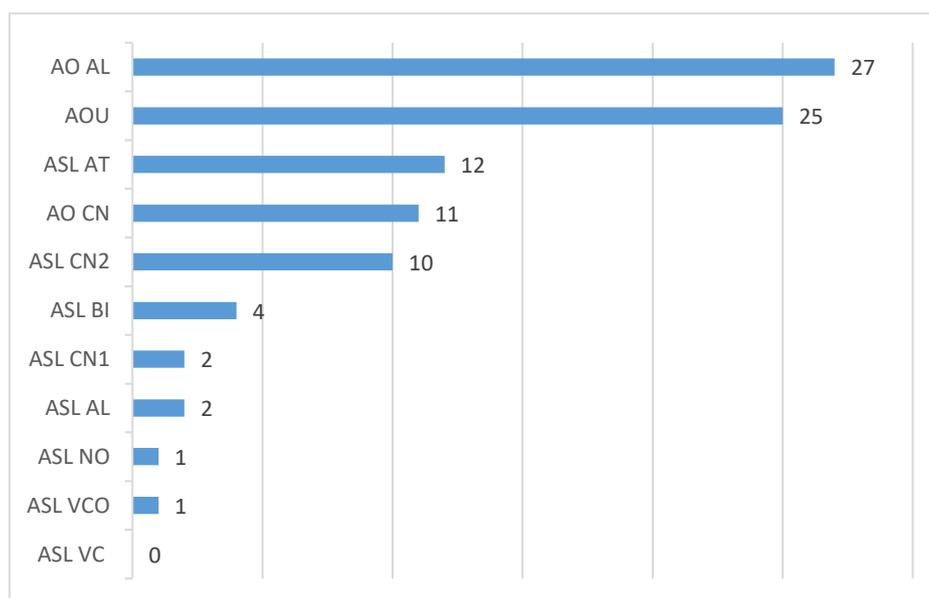


Grafico 3. Numero di richieste di UT. II semestre 2023. CET-AOU

In entrambi i periodi il numero medio semestrale di protocolli di UT valutati dal CE per l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara è di circa venticinque.

Nel II semestre 2023 la ripartizione per Aziende Sanitarie evidenzia una numerosità elevata per Azienda Ospedaliera Alessandria, che potrebbe derivare da un accumulo di pratiche che il precedente CE locale di riferimento aveva smesso anticipatamente di valutare a causa della riorganizzazione dei CE.

Grazie ad un confronto con le segreterie dei precedenti CE, ora conglobati in quello di Novara, sono state rese disponibili le casistiche di protocolli valutati. Relativamente ai programmi di UT nei sottostanti Grafici 4 e 5 sono riportati i numeri delle richieste valutate, rispettivamente, dal CEI-AO AL e dal CEI-AO CN.

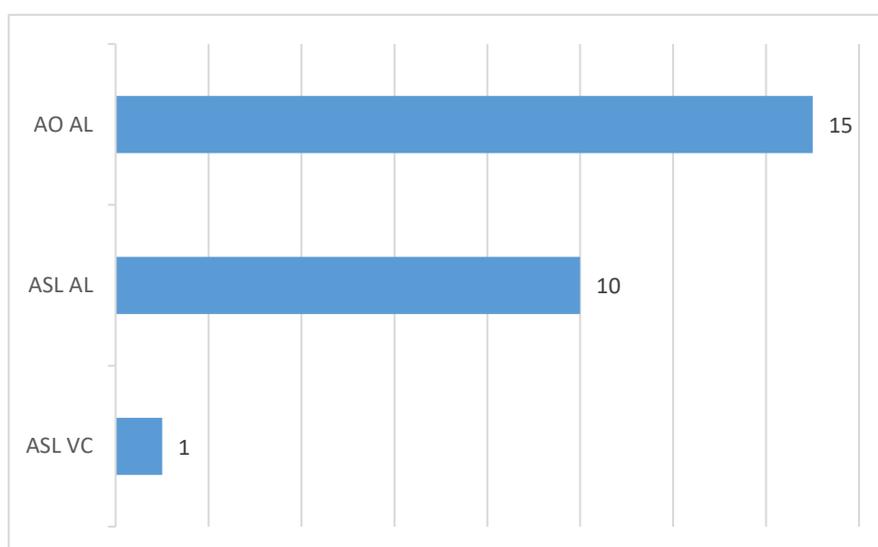


Grafico 4. Numero medio di richieste di UT. 2021-I semestre 2023. CEI-AO AL

Nel Grafico 4, relativo al CEI-AO AL si osserva che, il numero medio semestrale di richieste di UT per ASL AL e per ASL VC non discosta rispetto al numero di richieste pervenute, dalle stesse strutture, al CE di Novara nel II semestre 2023. Per AO AL invece, il numero di richieste di UT valutate dal CE di Novara, nel II semestre 2023 (Grafico 3), è superiore dell'80% rispetto alla media semestrale dei periodi precedenti.

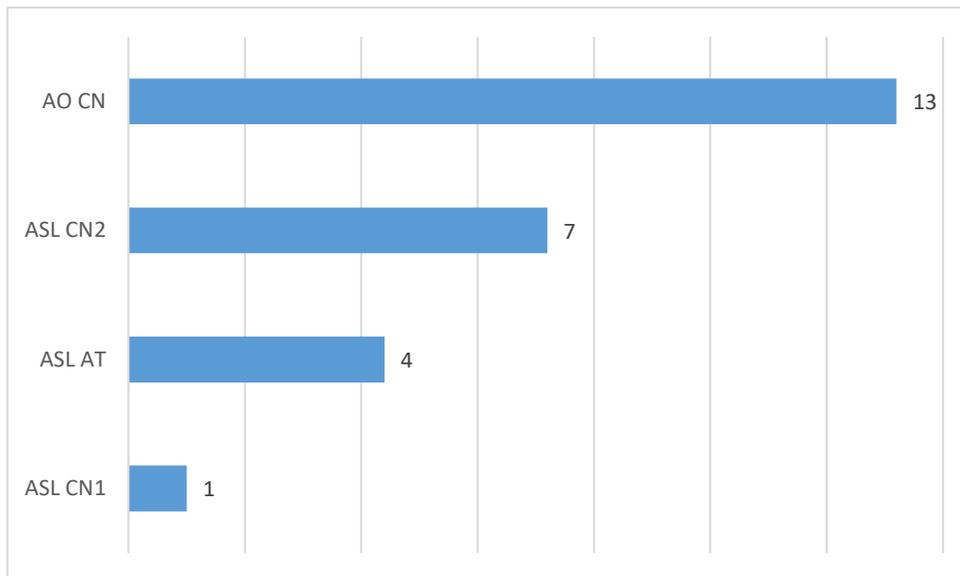


Grafico 5. Numero medio di richieste di UT. 2021-I semestre 2023. CEI-AO CN

Nel Grafico 5, è possibile osservare il numero medio di richieste semestrali di UT valutate dal CEI-AO CN nel periodo 2021-I semestre 2023. Per AO CN, ASL CN1 e ASL CN2 il valore è quasi sovrapponibile al numero di richieste pervenute al CE di Novara nel II semestre 2023. Per ASL AT invece, il numero di richieste semestrali valutate dal CE di Novara è superiore del 200% rispetto alle richieste di UT valutate dal CE a cui afferiva precedentemente la Struttura.

Non avendo a disposizione un'analisi per molecole di tutte le Strutture per il triennio oggetto della presente tesi, si è effettuata un'analisi complessiva dei principi attivi oggetto di richieste, valutati dal CE di Novara prima e dopo la riforma normativa.

I principi attivi coinvolti nelle richieste di UT, pervenute al CE di Novara negli anni 2021-2023, sono stati in totale 61 (Tabella 3) e, analizzando le richieste di UT per reparto, il maggior numero di *unmet needs* riguarda l'ambito oncologico (N=31) ed in secondo luogo quello ematologico (N=23). Questi due reparti rappresentano la provenienza della maggior parte delle richieste di UT inviate al CE di Novara, pari a circa il 95.1%.

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	TOT RICHIESTE UT AL CE DI NOVARA
ONCO ^a	trastuzumab deruxtecan	carcinoma mammario HER2 ⁺	25
	pembrolizumab	carcinoma mammario triplo negativo	24
		carcinoma colonretto	6
		carcinoma della cervice uterina	1
	ramucirumab	mesotelioma pleurico	19
	durvalumab	adenocarcinoma delle vie biliari	19
	abemaciclib	carcinoma mammario HR ⁺ / HER2 ⁻ in fase precoce con linfonodi positivi	14
	darolutamide	carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC)	12
	neratinib	carcinoma mammario HER2 ⁺	11
	cemiplimab	carcinoma della cervice uterina	11
		NSCLC	1
	trastuzumab emtansine	carcinoma mammario HER2 ⁺	9
	sotorasib	NSCLC con mutazione KRAS G12C ⁺	6
	avelumab	carcinoma uroteliale	4
	dostarlimab	cancro endometriale avanzato o ricorrente	3
	encorafenib	adenocarcinoma del grosso intestino BRAF mutato V600E	3
	repotrectinib	adenocarcinoma del polmone ROS1 +	3
	niraparib	tumore ovaio	2
	lorlatinib	NSCLC ALK TRASLOCATO	2

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	TOT RICHIESTE UT AL CE DI NOVARA
ONCO ^a	tepotinib	NSCLC con mutazione METex14	2
	tucatinib	carcinoma mammario HER2 ⁺	2
	nivolumab + ipilimumab	mesotelioma pleurico	2
	dabrafenib + trametinib	carcinoma tiroideo BRAF mutato	2
		carcinoma ovarico avanzato BRCA mutato	1
	olaparib	carcinoma mammario HER2 ⁻ con mutazione BRCA1	2
	adagrasib	NSCLC con mutazione KRAS G12C ⁺	2
	alpelisib	carcinoma gastrico metastatico HER2 ⁺ mutazione PIK3CA	1
	nirogacestat	tumore desmoide	1
	pralsetinib	NSCLC RET mutato	1
	cabozantinib	carcinoide timico metastatico	1
	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	1
	sacituzumab govitecan	adenocarcinoma mammario triplo negativo BRCA1 +	1
atezolizumab	NSCLC	1	
TOTALE			195
EMATO ^b	zanubrutinib	leucemia linfatica cronica	13
		macroglobulinemia di Waldenstrom	3
		linfoma della zona marginale	2
		linfoma mantellare RR	1
	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	7
		anemia refrattaria in sindrome MDS	4
	asciminib	leucemia mieloide cronica	5

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	TOT RICHIESTE UT AL CE DI NOVARA
EMATO ^b	pirtobrutinib	leucemia linfatica cronica	4
	loncastuximab tesirina	linfoma diffuso a grandi cellule B	4
	tafasitamab	linfoma diffuso a grandi cellule B	3
	daratumumab	leucemia linfoblastica acuta	3
		amiloidosi da catene leggere	1
	venetoclax	linfoma mantellare RR	2
		linfoma a cellule T periferiche	1
		macroglobulinemia di Waldenstrom	1
	talquetamab	mieloma multiplo	2
	mepolizumab	sindrome ipereosinofila	2
	iptacopan	emoglobinuria parossistica notturna	2
	glofitamab + obinutuzumab	linfoma diffuso a grandi cellule B	2
	epcoritamab	linfoma diffuso a grandi cellule B	2
	dasatinib	leucemia linfoblastica acuta	2
	teclistamab	mieloma multiplo	1
	ponatinib	leucemia linfoblastica acuta	1
	pegcetacoplan	emoglobinuria parossistica notturna	1
	melphalan flufenamide	mieloma multiplo	1
	ibrutinib	linfoma a grandi cellule B primitivo a localizzazione cerebrale in recidiva	1
belumosudil	<i>graft versus host disease</i> cronica refrattaria	1	

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	TOT RICHIESTE UT AL CE DI NOVARA
EMATO ^b	belantamab mafodotin	mieloma multiplo	1
	alemtuzumab	leucemia linfatica cronica	1
		leucemia prolinfocitica a cellule T	1
TOTALE			75
NEURO ^c	tofersen	sclerosi laterale amiotrofica	3
	ravulizumab	miastenia gravis	1
	efgartigimod	miastenia gravis	1
TOTALE			5
DERMA ^d	dupilumab	dermatite atopica età compresa tra 6 e 11 anni	1
		dermatite atopica età compresa tra 6 mesi e 5 anni	1
	upadacitinib	dermatite atopica	1
TOTALE			3
NEFRO ^e E DIALISI	difelikefalin	prurito associato a malattia renale cronica in dialisi	2
TOTALE			2
MEDICINA INTERNA	sofosbuvir	HIV/HCV	1
TOTALE			1
IMM. TRASF. ^f	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	1
TOTALE			1
PED ^g	dupilumab	esofagite eosinofila	1
TOTALE			1
OCU ^h	poliesanide	cheratite da Acanthamoeba	1
TOTALE			1

Tabella 3. Principi attivi, indicazioni terapeutiche e numero richieste oggetto di UT anni 2021-2023. CE di Novara

^a ONCO: Oncologia

^b EMATO: Ematologia

^c NEURO: Neurologia

^d DERMA: Dermatologia

^e NEFRO: Nefrologia

^f IMM. TRASF: Immunotrasfusionale

^g PED: Pediatria

^h OCU: Oculistica

Successivamente, è stata impostata un'analisi di confronto rispetto alle differenti tipologie di richieste di UT pervenute al CE negli anni 2021, 2022, I semestre dell'anno 2023 e per quelle ricevute nel II semestre dell'anno 2023, dal momento che le nuove Aziende che sono subentrate nell'ambito di valutazione del CET-AOU hanno portato ad una numerosità diversa con casistiche eterogenee.

Nel grafico sottostante (Grafico 6) possiamo, infatti, notare come il numero di richieste di UT sia incrementato, in particolare negli ultimi sei mesi dell'anno 2023.

Il numero di richieste di UT valutate nel periodo luglio-dicembre 2023 è superiore rispetto alle pratiche presentate nel biennio 2021-2022 e questo fattore dipende dalle Aziende Sanitarie che afferiscono oggi al CET di Novara, pari ad undici, rispetto alle quattro della precedente organizzazione.

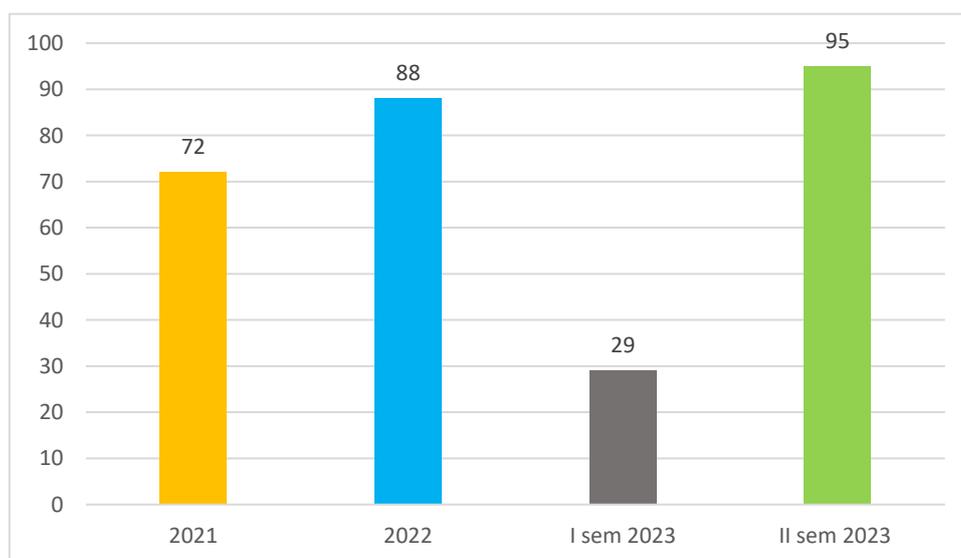


Grafico 6. Numero richieste di uso terapeutico anni 2021, 2022, I semestre 2023, II semestre 2023

Di seguito, nel Grafico 7, è illustrata la percentuale di richieste per reparto nell'arco temporale 2021-2023.

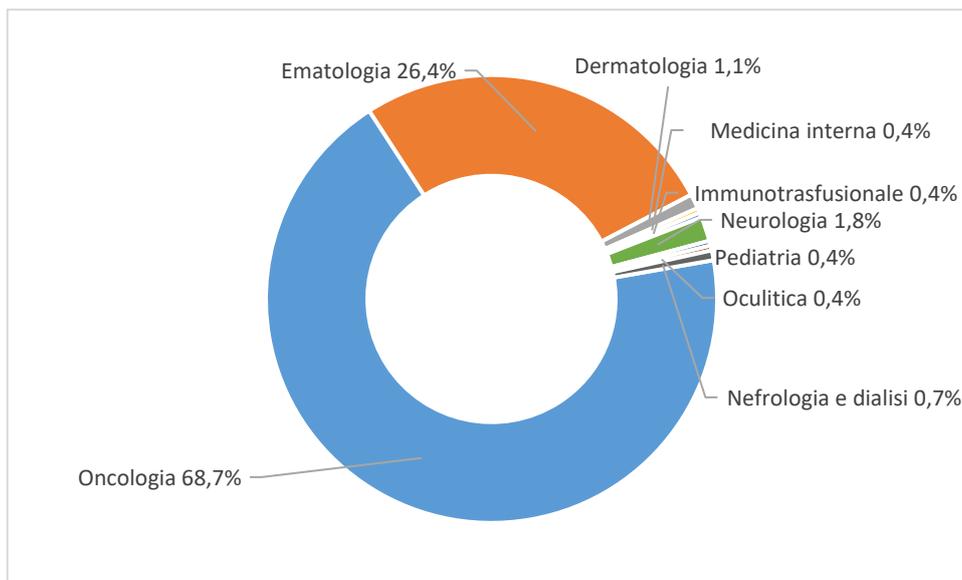


Grafico 7. Percentuale di domande di UT per reparto. 2021-2023. CE di Novara

Si è ritenuto opportuno confrontare, nei due periodi considerati, le quote percentuali medie semestrali per singolo reparto e valutare se gli *unmet needs* fossero relativi sempre allo stesso *setting* oppure a reparti differenti.

Come si può vedere nei grafici sottostanti, in linea con l'andamento dell'intero triennio, i reparti per cui è presente un maggior numero di richieste sono quello ematologico e quello oncologico.

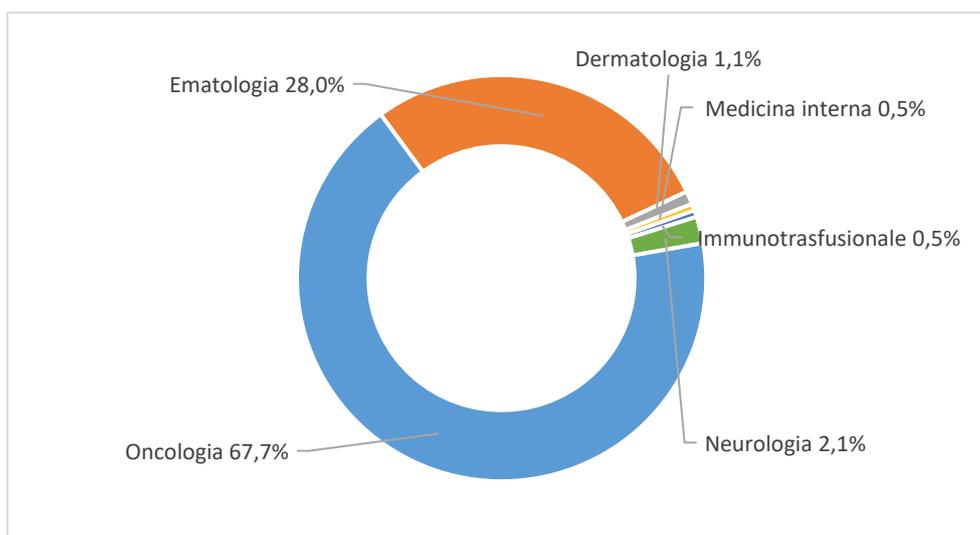


Grafico 8. Percentuale media semestrale di richieste per reparto proponente. 2021 – I semestre 2023

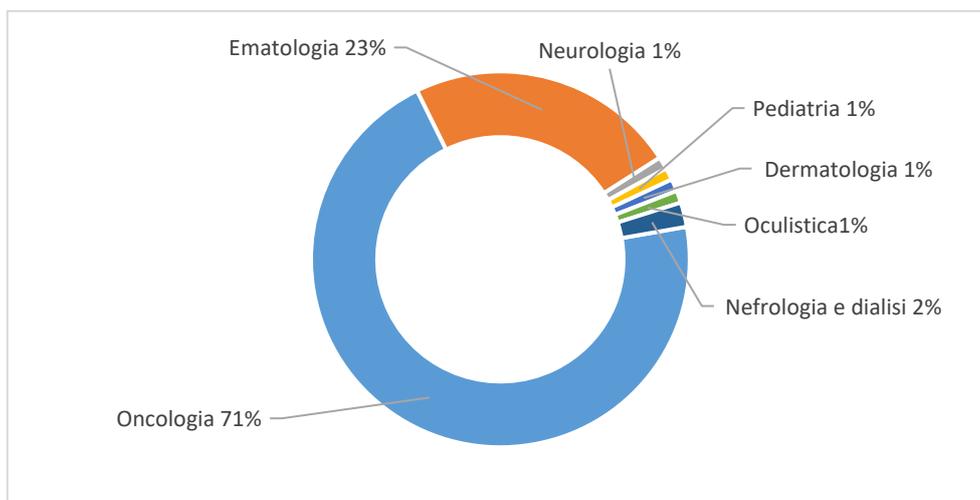


Grafico 9. Percentuale di richieste per reparto proponente. Il semestre 2023

Si ricorda che il ricorso all'UT è ammesso in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita quando, a giudizio del medico, non esistono valide alternative terapeutiche [4].

Le domande di UT possono essere inoltrate alla segreteria del CE mediante la modalità in urgenza, la quale prevede la convocazione della commissione ristretta, oppure in ordinaria. In questo ultimo caso la pratica si discute nella prima seduta utile.

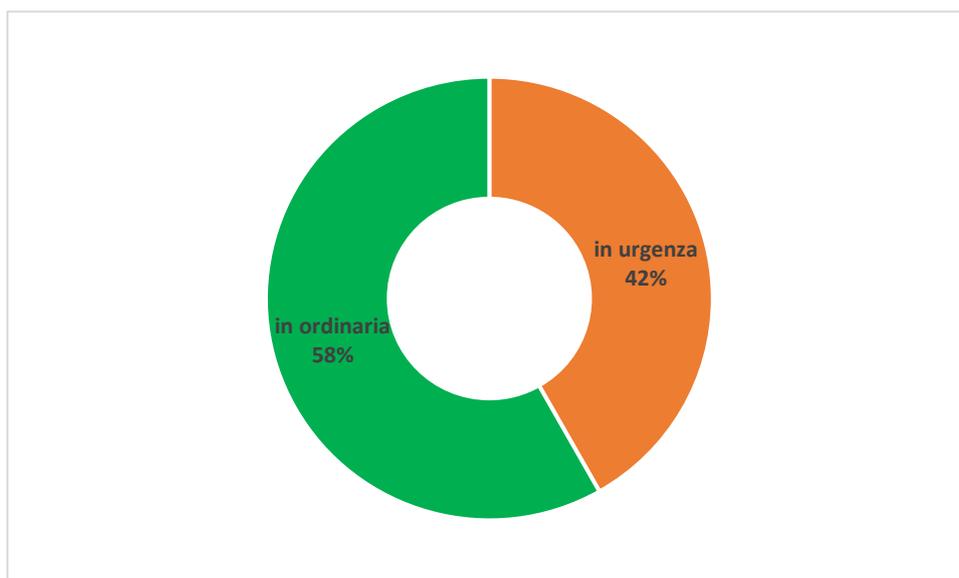


Grafico 10. Percentuale media semestrale di domande di UT valutate in ordinaria ed in urgenza. 2021 – I semestre 2023

Relativamente all'arco temporale 2021-I semestre 2023 (Grafico 10), il numero medio semestrale di UT valutati dal CE di Novara è stato 38 di cui, 16 erano pratiche in urgenza (pari al 42%) e 22 in modalità ordinaria (pari al 58%).

Nel II semestre 2023 invece, il CE ha valutato 95 UT (Grafico 11), di cui 67 in urgenza (il 71%) e 28 in ordinaria (il 29%).

Nel II semestre 2023 il numero di pratiche valutate con carattere di urgenza è nettamente superiore (+42%) rispetto a quelle valutate in ordinaria. Poiché il 34% di tutte le richieste in urgenza pervenute nel periodo luglio-dicembre 2023 sono concentrate nel mese di luglio, anche in questo caso è facile ipotizzare che il dato sia influenzato da un accumulo di pratiche arretrate provenienti dalle nuove Aziende Sanitarie afferenti al CE di Novara.

In considerazione del fatto che, il nuovo CE si riunisce con una cadenza mensile doppia rispetto al pregresso, è auspicabile che il ricorso alla formulazione di parere in urgenza si riduca.

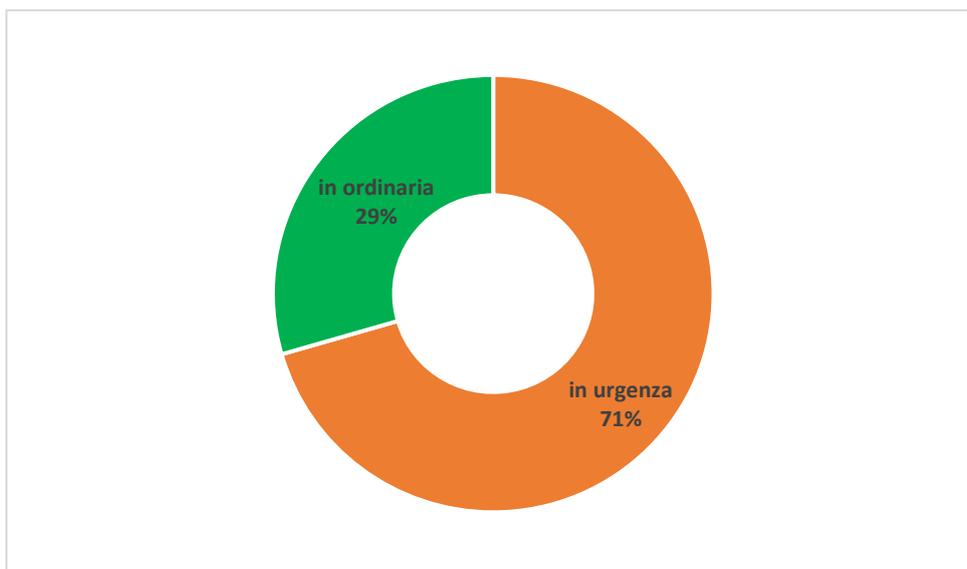


Grafico 11. Percentuale di domande di UT valutate in ordinaria ed in urgenza. Il semestre 2023

In Italia, come già citato, l'UT rappresenta una tipologia di accesso precoce al farmaco qualora questo rientri nelle tre casistiche ben definite nel DM 7 settembre 2017 e già precedentemente citate.

I medicinali, oggetto delle richieste di UT sottoposte alla valutazione da parte del CE-AOU nel periodo preso in esame in questa tesi sono state, pertanto, raggruppate come segue (Grafico 12):

- 49 medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;
- 86 medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 6, commi 1 e 2, del DL 24 aprile 2006, n.219 per indicazioni diverse da quelle autorizzate;
- 156 medicinali autorizzati ma non ancora disponibili su territorio nazionale ^[3].

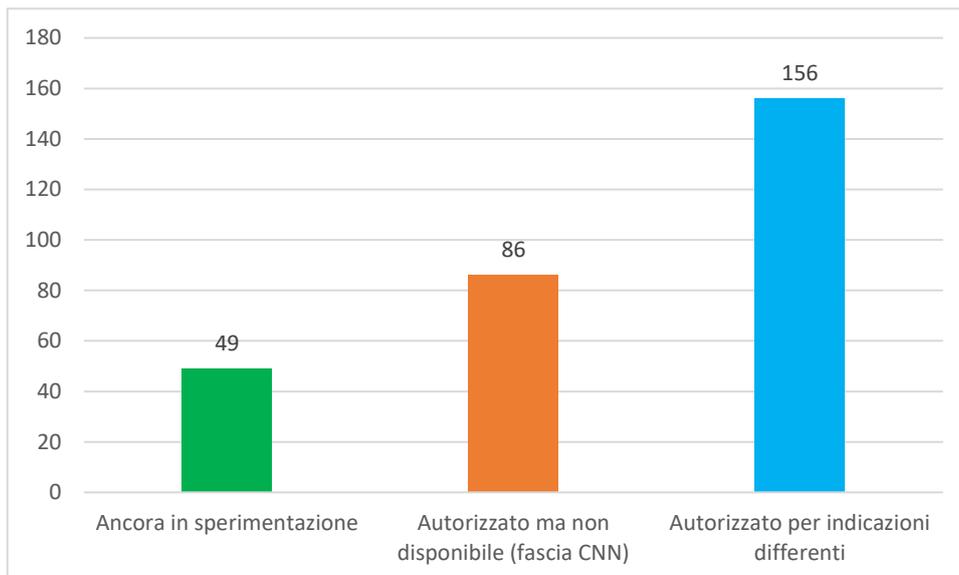


Grafico 12. Numero farmaci oggetto di UT per casistica (2021-2023)

In numero nettamente superiore sono le richieste di UT di farmaci già autorizzati sul territorio nazionale, ma per una diversa indicazione terapeutica.

Successivamente, facendo una ricerca per principio attivo e consultando la sezione relativa alle note storiche su **Farmadati**, è stato possibile verificare se il farmaco in oggetto ha ottenuto la rimborsabilità per la patologia per cui è stato richiesto l'UT ed in quale anno. Mediante la consultazione della banca dati Codifa è stato possibile trovare la classe di rimborsabilità dei principi attivi autorizzati (Tabella 4).

In conclusione, nel periodo analizzato, 30 del totale di tutti i principi attivi (n=61) per cui è stata fatta richiesta di UT, ovvero il 49,2%, è stato approvato da AIFA e classificato ai fini della rimborsabilità SSN.

REP.	PRINCIPIO ATTIVO	INDIC. ^a CLINICA UT	TOT UT CE-NO ^b	ANNO AUT. AIFA ^c	CL. ^d DI RIMBORSO	ATC III LIV. ^e	NOME COMM. ^f
ONCO ^g	trastuzumab deruxtecan	carcinoma mammario HER2 ⁺	25	2023	H	L01	ENHERTU
	pembrolizumab	carcinoma mammario triplo negativo	24	2023	H	L01	KEYTRUDA
		carcinoma colonretto	6	2023	H	L01	KEYTRUDA
		carcinoma della cervice uterina	1	2023	H	L01	KEYTRUDA
	neratinib	carcinoma mammario HER2 ⁺	11	2021	H	L01	NERLYNX
	cemiplimab	NSCLC	1	2022	H	L01	LIBTAYO
	trastuzumab emtansine	carcinoma mammario HER2 ⁺	9	2021	H	L01	KADCYLA
	avelumab	carcinoma uroteliale	4	2022	H	L01	BEVENCIO
	encorafenib	adenocarcinoma del grosso intestino BRAF mutato V600E	3	2022	H	L01	BRAFTOVI
	niraparib	tumore ovaio	2	2021	H	L01	ZEJULA
	lorlatinib	NSCLC ALK traslocato	2	2023	H	L01	LORVIQUA

REP.	PRINCIPIO ATTIVO	INDIC. ^a CLINICA UT	TOT UT CE-NO ^b	ANNO AUT. AIFA ^c	CL. ^d DI RIMBORSO	ATC III LIV. ^e	NOME COMM. ^f
ONCO ^g	tepotinib	NSCLC con mut. METex14	2	2023	H	L01	TEPMETKO
	tucatinib	carcinoma mammario HER2+	2	2022	H	L01	TUKISA
	nivolumab + ipilimumab	mesotelioma pleurico	2	2022	H	L01	OPVIDO+ YERVOY
	dabrafenib + trametinib	carcinoma tiroideo BRAF mutato	2	2023	Lg. n. 648/1996	L01	TAFINLAR+M EKINIST
	olaparib	carcinoma mammario HER2- con mutazione BRCA1	2	2023	H	L01	LYNPARZA
	pralsetinib	NSCLC RET mutato	1	2022	H	L01	GAVRETO
	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	1	2021	A	B03	REBLOZYL
	atezolizumab	NSCLC	1	2023	H	L01	TECENTRIQ
EMATO ^h	zanubrutinib	leucemia linfatica cronica	13	2023	H	L01	BRUKINSA
		macroglobulinemia di Waldenström	3	2022	H	L01	BRUKINSA
		linfoma della zona marginale	2	2023	H	L01	BRUKINSA

REP.	PRINCIPIO ATTIVO	INDIC. ^a CLINICA UT	TOT UT CE-NO ^b	ANNO AUT. AIFA ^c	CL. ^d DI RIMBORSO	ATC III LIV. ^e	NOME COMM. ^f
EMATO ^h	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	7	2021	A	B03	REBLOZYL
		anemia refrattaria in sindrome MDS	4	2021	A	B03	REBLOZYL
	asciminib	leucemia mieloide cronica	5	2023	H	L01	SCEMBLIX
	tafasitamab	linfoma diffuso a grandi cellule B	3	2022	H	L01	MINJUVI
	daratumumab	amiloidosi da catene leggere	1	2023	H	L01	DARZALEX
	mepolizumab	sindrome ipereosinofila	2	2023	A	R03	NUCALA
	teclistamab	mieloma multiplo	1	2023	C	L01	TECVAYLI
	ponatinib	leucemia linfoblastica acuta	1	2023	H	L01	ICLUSIG
	dasatinib	leucemia linfoblastica acuta	2	2022	H	L01	SPRYCEL
	pegcetacoplan	emoglobinuria parossistica notturna	1	2022	H	L01	ASPAVELI
	belantamab mafodotin	mieloma multiplo	1	2021	H	L01	BLENREP

REP.	PRINCIPIO ATTIVO	INDIC. ^a CLINICA UT	TOT UT CE-NO ^b	ANNO AUT. AIFA ^c	CL. ^d DI RIMBORSO	ATC III LIV. ^e	NOME COMM. ^f
NEURO ⁱ	efgartigimod	miastenia gravis	1	2023	H	L04	VYVGART
DERMA ^l	dupilumab	dermatite atopica età compresa tra 6 e 11 anni	1	2022	H	D11	DUPIXENT
	upadacitinib	dermatite atopica	1	2023	H	L04	RINVOQ
IMM. TRASF. ^m	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	1	2021	A	B03	REBLOZYL

Tabella 4. Elenco principi attivi autorizzati da AIFA oggetto di richieste di UT nel periodo 2021-2023

^a INDIC: indicazione

^b CE-NO: Comitato Etico - Novara

^c AUT.AIFA: Autorizzazione AIFA

^d CL: Classe

^e LIV: livello

^f COMM: Commerciale

^g ONCO: Oncologia

^h EMATO: Ematologia

ⁱ NEURO: Neurologia

^l DERMA: Dermatologia

^m IMM. TRASF: Immunotrasfusionale

4.4 Esiti Clinici dei pazienti trattati con programmi di UT

Relativamente ai programmi di UT, AIFA non ha definito delle modalità uniformi di documentazione da trasmettere ai CET per le valutazioni di competenza, e nemmeno è stato previsto un sistema di raccolta dati sistematico.

Pertanto, poiché tra i compiti dei CE vi è anche il monitoraggio degli studi autorizzati, il personale della Segreteria Tecnico-Scientifica del CET-AOU di Novara, negli anni, ha sviluppato una sua CRF. L'obiettivo di questa scheda raccolta dati è quello di avere una raccolta, almeno annuale, del dato clinico dei pazienti.

Attraverso il *report* di monitoraggio è stato possibile richiedere a ciascun clinico il *follow up* dei pazienti per cui ha effettuato la richiesta di UT.

Di seguito, nelle Tabelle 5, 6 e 7, sono riportati i dati di *follow up* relativi agli anni 2021, 2022 e 2023.

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
ONCOLOGIA	trastuzumab deruxtecan	carcinoma duttale infiltrante HER-2 +	7	1	6					1		5	1	
	pembrolizumab	carcinoma colonretto	6		1	5 [§]			2	3		1		
	neratinib	carcinoma mammario HER2+	3			3		3						
	trastuzumab emtansine	carcinoma mammario HER2+	9			9 [§]		4		5				
	sotorasib	adenocarcinoma del polmone KRAS G12C+	1		1								1	
	avelumab	carcinoma uroteliale	3		1	2 [§]		1	1			1		
	dostarlimab	cancro endometriale avanzato o ricorrente	1		1							1		
	encorafenib	adenocarcinoma del grosso intestino BRAF mut V600E	2		2								2	
	niraparib	tumore ovaio	2		2								2	

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE				
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m	
ONCOLOGIA	lorlatinib	NSCLC ALK TRASLOCATO	2		1	1 ^s			1						1
	tepotinib	NSCLC con mut. METex14	2		1		1						1		
	tucatinib	metastatic HER2+ breast carcinoma	1		1								1		
	nivolumab + ipilimumab	mesotelioma pleurico	2		2							1	1		
	dabrafenib + trametinib	carcinoma ovarico avanzato BRCA mutato	1		1								1		
	alpelisib	tumore solido con mutazione PIK3CA	1		1								1		
	pralsetinib	NSCLC RET mutato	1		1									1	
	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	1			1 ^s					1				
TOTALE			45	1	22	21	1	8	4	10	1	17	3	1	

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE				
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m	
EMATOLOGIA	zanubrutinib	leucemia linfatica cronica	1	1					1						
	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	7		3	4 [§]				2	2	2			1
		anemia refrattaria in sindrome MDS	4			4 [§]			2	2					
	asciminib	leucemia mieloide cronica	1			1 [§]			1						
	daratumumab	leucemia linfoblastica acuta T (LAL-T)	1*												
	venetoclax	linfoma mantellare RR	2	1	1			1				1			
	mepolizumab	sindrome ipereosinofila	2			2 [§]		2							
	dasatinib	leucemia linfoblastica acuta	2*												
	ponatinib	leucemia linfoblastica acuta	1*												
	belantamab mafodotin	mieloma multiplo	1		1							1			
	alemtuzumab	leucemia linfatica cronica	1			1				1					
TOTALE			23	2	5	12	0	5	7	2	2	2	0	1	

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
DERMATOLOGIA	dupilumab	dermatite atopica età compresa tra 6 e 11 anni	1			1 §			1					
	upadacitinib	dermatite atopica	1			1 §			1					
TOTALE			2			2			2					
MEDICINA INTERNA	sofosbuvir	HIV/HCV	1			1		1						
TOTALE			1			1		1						
IMMUNOTRASFUSIONALE	luspatercept	anemia associata a b-talassemia	1		1									1
TOTALE			1		1									1
TOTALE			72	3	28	36	1	14	13	12	3	19	3	3

Tabella 5. Follow up UT anno 2021

§ Rimborsabilità SSN

* Dati non disponibili al momento della compilazione del presente lavoro di tesi

^a TOT PZ: totale pazienti

^b Interr: interrotto

^c Concl: concluso

^d Non avv: non avviato

^e R. compl: remissione completa

^f R. parz: remissione parziale

^g Stab: stabilità

^h EA: evento avverso

ⁱ Progr: progressione

^l D: decesso

^m NDdF: non dipendente dal farmaco

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
ONCOLOGIA	dabrafenib + trametinib	carcinoma tiroide BRAF mutato	2			2 [§]				2				
	encorafenib	adenocarcinoma del colon BRAF mutato	1			1 [§]				1				
	sacituzumab govitecan	adenocarcinoma mammario triplo negativo	1		1							1		
	tucatinib	carcinoma mammario HER2+	1		1							1		
	avelumab	carcinoma uroteliale della vescica	1			1 [§]			1					
	durvalumab	adenocarcinoma delle vie biliari	4		3		1					3		
	trastuzumab deruxtecan	carcinoma mammario HER2+	18	7	8	2 [§]	1		5	4		5	1	2

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE				
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^j	NDdF ^m	
ONCOLOGIA	reprotrectinib	adenocarcinoma polmonare ROS1 +	1				1								
	abemaciclib	carcinoma mammario HR+/HER2-	7	5	2			5				1		1	
	pembrolizumab	carcinoma mammario triplo negativo	13		8	5 ^s		4	1		6	1		1	
	sotorasib	adenocarcinoma polmonare KRAS G12C+	5		4		1					3	1		
	cabozantinib	carcinoide timico	1	1						1					
	cemiplimab	carcinoma cervice uterina	1		1							1			
		NSCLC	1				1 ^s								
	neratinib	carcinoma mammario HER2+	5	1	2	2		3				2			

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^j	NDdF ^m
ONCOLOGIA	olaparib	carcinoma mammario HER2-con mutazione BRCA1	1			1		1						
TOTALE			63	14	30	14	5	13	7	8	9	15	2	4
EMATOLOGIA	alemtuzumab	leucemia prolinfocitica a cellule T	1		1									1
	asciminib	leucemia mieloide cronica	3		3							2		1 (trapianto allogenico)
	zanubrutinib	macroglobulinemia di Waldenstrom	3		2	1 ^{\$}			1		1	1		
		leucemia linfatica cronica	6	4	1		1		3	1				1
	daratumumab	leucemia acuta linfoblastica	2	1			1	1						
		amiloidosi da catene leggere	1				1 ^{\$}		1					
	pegcetacoplan	emoglobinuria parossistica notturna	1				1 ^{\$}		1					

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
EMATOLOGIA	tafasitamab	linfoma diffuso a grandi cellule B	3		1		2					1		
	teclistamab	mieloma multiplo	1		1							1		
TOTALE			21	5	9	3	4	3	4	1	1	5	0	3
NEUROLOGIA	tofersen	sclerosi laterale amiotrofica	3	2	1					2			1	
	ravulizumab	miastenia gravis	1	1					1					
TOTALE			4	3	1	0	0	0	1	2	0	0	1	0
TOTALE			88	22	40	17	9	16	12	11	10	20	3	7

Tabella 6. *Follow up* UT anno 2022

\$ Rimborsabilità SSN

* Dati non disponibili al momento della compilazione del presente lavoro di tesi

^a TOT PZ: totale pazienti

^b Interr: interrotto

^c Concl: concluso

^d Non avv: non avviato

^e R. compl: remissione completa

^f R. parz: remissione parziale

^g Stab: stabilità

^h EA: evento avverso

ⁱ Progr: progressione

^l D: decesso

^m NDdF: non dipendente dal farmaco

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
ONCOLOGIA	pembrolizumab	carcinoma mammario triplo negativo	10+1*			7 [§]	1+2 [§]	4	2	1				
		carcinoma della cervice uterina	1			1 [§]			1					
	ramucirumab	mesotelioma pleurico	16+3*	6	7		3			6	1	6		
	durvalumab	adenocarcinoma delle vie biliari	12+3*	7	3		2		3	4		3		
	abemaciclib	carcinoma mammario HR +/- HER2- In fase precoce con linfonodi positivi	5+2*	5					5					

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
ONCOLOGIA	darolutamide	carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC)	11+1*	10+1*					4	6				
	neratinib	carcinoma mammario HER2+	2+1*	2				2						
	cemiplimab	carcinoma della cervice uterina	7+3*	4+1*	2				2	2		2		
	dostarlimab	cancro endometriale avanzato o ricorrente	2	1			1		1					
	repotrectinib	adenocarcinoma del polmonare ROS1 +	1+1*	1*										
	olaparib	carcinoma mammario HER2- con mutazione BRCA1	1				1 ^s		1					

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
ONCOLOGIA	adagrasib	adenocarcinoma del polmone KRAS G12C+	2	1			1		1					
	nirogacestat	tumore desmoide	1	1						1				
	atezolizumab	NSCLC	1				1							
TOTALE			87	40	12	9	11	12	14	20	1	11	0	0
EMATOLOGIA	zanubrutinib	leucemia linfatica cronica	6	6					6					
		macroglobulinemia di Waldenstrom	1	1							1			
		linfoma della zona marginale	1				1							
		linfoma mantellare RR	1	1					1					

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE				
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m	
EMATOLOGIA	asciminib	leucemia mieloide cronica	1		1									1 (Paziente in attesa di TMO)	
	pirtobrutinib	leucemia linfatica cronica	4	2	1		1		2					1 (trapianto allogenico)	
	loncastuximab tesirina	linfoma diffuso a grandi cellule B	4		3		1				1		2		
	venetoclax	linfoma a cellule T periferiche	1	1						1					
		macroglobulinemia di Waldenstrom	1	1					1						
	talquetamab	mieloma multiplo	2		1		1						1		

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
EMATOLOGIA	iptacopan	emoglobinuria parossistica notturna	2	2*										
	glofitamab + obinutuzumab	linfoma diffuso a grandi cellule B	2		1		1						1	
	epcoritamab	linfoma diffuso a grandi cellule B	2	1	1					1	1			
	melphalan flufenamide	mieloma multiplo	1		1							1		
	ibrutinib	linfoma a grandi cellule B primitivo a localizzazione cerebrale in recidiva	1	1					1					

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE			
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m
EMATOLOGIA	belumosudil	graft versus host disease cronica refrattaria	1				1							
TOTALE			31	16	9	0	6	2	10	2	2	2	3	2
NEURO	efgartigimod	miastenia gravis	1			1 [§]			1					
TOTALE			1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
DERMATOLOGIA	dupilumab	dermatite atopica età compresa tra 6 mesi e 5 anni	1	1					1					
TOTALE			1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
PEDIATRIA	dupilumab	esofagite eosinofila	1	1				1						
TOTALE			1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
OCULISTICA	poliesanide	cheratite da Acanthamoeba	1	1*										
TOTALE			1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

REPARTO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE UT	TOT PZ. ^a	PROCESSO				ESITO			MOTIVO INTERRUZIONE				
				In corso	Interr. ^b	Concl. ^c	Non avv. ^d	R. compl. ^e	R. parz. ^f	Stab. ^g	EA ^h	Progr. ⁱ	D. ^l	NDdF ^m	
NEFROLOGIA E DIALISI	difelikefalin	prurito associato a malattia renale cronica in dialisi	1+1*		1								1		
TOTALE			2	0	1	0	0	0	0	0	0		1	0	0

TOTALE			124	59	22	10	17	15	26	22	3	14	3	2
--------	--	--	-----	----	----	----	----	----	----	----	---	----	---	---

Tabella 7. Follow up UT anno 2023

§ Rimborsabilità SSN

* Dati non disponibili al momento della compilazione del presente lavoro di tesi

^a TOT PZ: totale pazienti

^b Interr: interrotto

^c Concl: concluso

^d Non avv: non avviato

^e R. compl: remissione completa

^f R. parz: remissione parziale

^g Stab: stabilità

^h EA: evento avverso

ⁱ Progr: progressione

^l D: decesso

^m NDdF: non dipendente dal farmaco

Analizzando i dati relativi a tutto il 2021, i programmi di UT approvati dal CE-AOU sono stati settantadue, tre dei quali (il 4,2%) ancora in corso. In questi programmi erano coinvolti i farmaci: trastuzumab deruxtecan (ATC L01FD04), per il carcinoma mammario HER-2⁺; zanubrutinib (ATC L01EL03), per la leucemia linfatica cronica; venetoclax (ATC L01XX52), per il linfoma mantellare recidivante/remittente. Come già visto, nel paragrafo 4.3, di questi farmaci i primi 2 sono entrati in rimborsabilità SSN nel 2023. Nella tabella precedentemente riportata (Tabella 5), i programmi risultano ancora in corso in quanto, al momento del recepimento dei *report* da parte dei clinici, alcuni pazienti risultavano ancora in trattamento con il farmaco fornito gratuitamente dall'azienda farmaceutica.

I programmi conclusi sono stati trentasei, il 50% del totale (Tabella 5).

Gli esiti clinici dei programmi conclusi e di quelli ancora in corso, relativamente all'anno 2021, sono: quattordici pazienti (35,9%) hanno presentato remissione completa della malattia, tredici pazienti (33,3%) hanno presentato una remissione parziale e dodici pazienti (30,8%) hanno mantenuto la stabilità di malattia (Tabella 5).

I programmi iniziati nel 2021 e successivamente interrotti sono stati ventotto (38,9%) di cui tre per evento avverso, diciannove per progressione di malattia, tre per decesso e altri tre per causa non dipendente dal farmaco (Tabella 5).

Nel 2021 un solo paziente (1,4%) non ha avviato il trattamento a causa di un peggioramento delle condizioni cliniche con successivo decesso (Tabella 5).

Nell'anno 2022, le richieste di UT approvate dal CE di Novara sono state ottantotto (Tabella 6). I programmi in corso sono ventidue (25% del totale); tra questi sono presenti sette programmi (31,8%) relativi a trastuzumab deruxtecan (ATC L01FD04) per il carcinoma mammario HER-2⁺ e quattro (18,2%) legati a zanubrutinib (ATC L01EL03) per la leucemia linfatica cronica. Questa persistenza è dovuta al fatto che, anche in questo caso, al momento dell'invio dei *report* da parte dei clinici, i pazienti stavano ancora assumendo il farmaco fornito

gratuitamente dall'azienda farmaceutica.

I programmi iniziati nell'anno 2022 e successivamente conclusi sono stati diciassette, rispettivamente il 19,3% del totale (Tabella 6). Gli esiti clinici dei pazienti coinvolti sia nei programmi in corso che in quelli conclusi sono i seguenti: sedici pazienti (41%) hanno ottenuto remissione completa, dodici pazienti (30,8%) hanno presentato remissione parziale e undici pazienti (28,2%) hanno mantenuto la stabilità di malattia (Tabella 6). Sempre nel 2022, i trattamenti interrotti sono stati quaranta, pari al 45,5% di tutti gli UT approvati: venti (50%) di questi per progressione di malattia, tre (7,5%) per decesso del paziente, sette (17,5%) per causa non dipendente dal farmaco e dieci (25%) per evento avverso (Tabella 6).

Nell'anno 2023 le richieste di UT sono incrementate notevolmente per le motivazioni già espresse precedentemente, e sono state centoventiquattro (Tabella 7). Il monitoraggio delle richieste autorizzate nel mese di dicembre 2023 non è disponibile, dal momento che non sono, ovviamente, valutabili gli esiti clinici.

Relativamente alle richieste approvate nel corso di quest'anno, cinquantanove pazienti (47,6%) sono ancora in trattamento con il farmaco nell'ambito del programma di UT, mentre dieci (8,1%) lo hanno concluso in quanto il farmaco ha avuto l'approvazione per la patologia oggetto della richiesta, per cui continuano il trattamento al di fuori del programma (Tabella 7).

I risultati clinici di tali prescrizioni, relative all'anno 2023, mostrano che quindici pazienti (21,7%) hanno raggiunto la remissione completa, ventisei pazienti (37,7%) hanno ottenuto la remissione parziale e ventidue pazienti (31,9%) hanno mantenuto la stabilità di malattia (Tabella 7).

Ammonta invece a ventidue pazienti (il 16,9%) il numero dei soggetti che, nel 2023, hanno interrotto il trattamento: tre (13,6%) di questi per evento avverso, quattordici (63,6%) per progressione di malattia, tre (13,6%) per decesso e due (9,1%) per causa non dipendente dal farmaco (Tabella 7).

Dei 124 pazienti oggetto di UT nel corso del 2023, diciassette (13,7%) non hanno avviato il trattamento. In un caso, il paziente non ha avviato la terapia con pirtobrutinib (ATC L01EL03), poiché ha risposto positivamente alla terapia *bridge*.

Due pazienti hanno rinunciato al trattamento in quanto hanno ritirato il consenso e non hanno aderito al programma. Sette pazienti non hanno iniziato il programma di UT a causa di un peggioramento delle condizioni cliniche, mentre due sono deceduti. Altri tre pazienti non hanno avviato il trattamento per le seguenti ragioni: decisione clinica, diagnosi di sospetti ascessi encefalici, riscontro di stenosi coronarica significativa. Infine, in due casi, la ditta ha negato la fornitura del farmaco pembrolizumab (ATC L01FF02) in regime compassionevole in quanto è entrato in rimborsabilità SSN. (Tabella 7)

4.5 Focus sulle richieste di UT classificate per distretto corporeo di pertinenza

L'analisi sulle richieste di UT è stata condotta anche sulla base del distretto corporeo interessato. I dati emersi sono riassunti in Tabella 8.

Nel triennio esaminato in questa tesi, sono stati richiesti al CE di Novara programmi di UT per quarantanove diverse patologie. I distretti corporei per cui è stato fatto il maggior numero di richieste di UT sono: mammella (31%), apparato circolatorio (19,7%) e polmone (13,7%).

In quattordici indicazioni terapeutiche, il 28,6% del totale, sono stati richiesti farmaci differenti per il medesimo quadro patologico.

REPARTO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO	TOT RICHIESTE UT AL CE-NO	TIPOLOGIA DI FARMACO
ONCOLOGIA				
MAMMELLA	carcinoma mammario HER-2 ⁺	trastuzumab deruxtecan	25	biologico
		trastuzumab emtansine	9	biologico
		neratinib	11	chimico
		tucatinib	2	chimico
	carcinoma mammario triplo negativo	pembrolizumab	24	biologico
	carcinoma mammario HR ⁺ /HER-2 ⁻	abemaciclib	14	chimico
	carcinoma mammario HER2 ⁻ con mutazione BRCA1	olaparib	2	chimico
	adenocarcinoma mammario triplo negativo BRCA1 +	sacituzumab govitecan	1	biologico
POLMONE	mesotelioma pleurico	nivolumab + ipilimumab	2	biologico
		ramucirumab	19	biologico
	NSCLC con mutazione KRAS G12C+	sotorasib	6	chimico
		adagrasib	2	chimico
	NSCLC ALK traslocato	lorlatinib	2	chimico
	NSCLC con mut. METex14	tepotinib	2	chimico

REPARTO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO	TOT RICHIESTE UT AL CE-NO	TIPOLOGIA DI FARMACO
POLMONE	adenocarcinoma del polmonare ROS1 +	repotrectinib	3	chimico
	NSCLC	atezolizumab	1	biologico
		cemiplimab	1	biologico
	NSCLC RET mutato	pralsetinib	1	chimico
FEGATO	adenocarcinoma delle vie biliari	durvalumab	19	biologico
PROSTATA	carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC)	darolutamide	12	chimico
UTERO	carcinoma della cervice uterina	cemiplimab	11	biologico
		pembrolizumab	1	biologico
	cancro endometriale avanzato o ricorrente	dostarlimab	3	biologico
INTESTINO	carcinoma colonretto	pembrolizumab	6	biologico
	adenocarcinoma del grosso intestino BRAF mutato V600E	encorafenib	3	chimico
VESCICA	carcinoma uroteliale	avelumab	4	biologico
OVAIO	carcinoma ovarico avanzato BRCA mutato	dabrafenib + trametinib	1	chimico

REPARTO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO	TOT RICHIESTE UT AL CE-NO	TIPOLOGIA DI FARMACO
	Tumore ovaio	niraparib	2	chimico
TIROIDE	carcinoma tiroideo BRAF mutato	Dabrafenib + trametinib	2	chimico
STOMACO	tumore solido con mutazione PIK3CA	alpelisib	1	chimico
ADDOME	tumore desmoide	nirogacestat	1	chimico
TIMO	carcinoide timico metastatico	cabozantinib	1	chimico
APPARATO CIRCOLATORIO	anemia associata a b-talassemia	luspatercept	1	biologico
EMATOLOGIA				
APPARATO CIRCOLATORIO	leucemia linfatica cronica	pirtobrutinib	4	chimico
		alemtuzumab	1	biologico
		zanubrutinib	13	chimico
	anemia associata a b-talassemia	luspatercept	7	biologico
	leucemia linfoblastica acuta	daratumumab	3	biologico
		dasatinib	2	chimico
		ponatinib	1	chimico
	mieloma multiplo	belantamab mafodotin	1	biologico
		melphalan flufenamide	1	chimico
		teclistamab	1	biologico
		talquetamab	2	biologico

REPARTO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO	TOT RICHIESTE UT AL CE-NO	TIPOLOGIA DI FARMACO
APPARATO CIRCOLATORIO	leucemia mieloide cronica	asciminib	5	chimico
	anemia refrattaria in sindrome MDS	luspatercept	4	biologico
	macroglobulinemia di Waldenstrom	zanubrutinib	3	chimico
		venetoclax	1	chimico
	emoglobinuria parossistica notturna	iptacopan	2	chimico
		pegcetacoplan	1	chimico
	sindrome ipereosinofila	mepolizumab	2	biologico
	leucemia prolinfocitica a cellule T	alemtuzumab	1	biologico
graft versus host disease cronica refrattaria	belumosudil	1	chimico	
SISTEMA LINFATICO	linfoma diffuso a grandi cellule B	tafasitamab	3	biologico
		glofitamab + obinutuzumab	2	biologico
		epcoritamab	2	biologico
		loncastuximab tesirina	4	biologico
	linfoma mantellare RR	venetoclax	2	chimico
		zanubrutinib	1	chimico
	linfoma della zona marginale	zanubrutinib	2	chimico

REPARTO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO	TOT RICHIESTE UT AL CE-NO	TIPOLOGIA DI FARMACO
SISTEMA LINFATICO	linfoma a grandi cellule B primitivo a localizzazione cerebrale in recidiva	ibrutinib	1	chimico
	linfoma a cellule T periferiche	venetoclax	1	chimico
RENE	amiloidosi da catene leggere	daratumumab	1	biologico
NEUROLOGIA				
CERVELLO	sclerosi laterale amiotrofica	tofersen	3	chimico
	miastenia gravis	ravulizumab	1	biologico
		efgartigimod	1	chimico
DERMATOLOGIA				
CUTE	dermatite atopica	dupilumab	2	biologico
		upadacitinib	1	chimico
NEFROLOGIA E DIALISI				
CUTE	prurito associato a malattia renale cronica in dialisi	difelikefalin	2	chimico
MEDICINA INTERNA				
FEGATO	HIV/HCV	sofosbuvir	1	chimico
IMMUNOTRASFUSIONALE				
APPARATO CIRCOLATORIO	anemia associata a b-talassemia	luspatercept	1	biologico

REPARTO	INDICAZIONE RICHIESTA USO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO	TOT RICHIESTE UT AL CE-NO	TIPOLOGIA DI FARMACO
PEDIATRIA				
ESOFAGO	esofagite eosinofila	dupilumab	1	biologico
OCULISTICA				
	cheratite da Acanthamoeba	poliesanide	1	chimico

Tabella 8. Raggruppamento richieste UT per distretto corporeo (2021-2023).

Sulla base della numerosità delle richieste cliniche pervenute si riporta di seguito un'analisi delle molecole sotto i profili di farmacodinamica e farmacocinetica.

In particolare, sono stati presi in considerazione i farmaci più richiesti per la patologia che presenta un maggior numero di bisogni insoddisfatti nell'ambito oncologico, il carcinoma mammario HER-2⁺. Inoltre, si è ritenuto opportuno fare un ulteriore focus sugli *unmet needs* relativi al *setting* ematologico, strutturando un'analisi delle molecole maggiormente richieste per la leucemia linfatica cronica e per l'anemia associata a beta-talassemia.

Le molecole analizzate sono le seguenti: trastuzumab deruxtecan, neratinib, trastuzumab emtansine per quanto riguarda l'ambito oncologico (mammella) e, zanubrutinib, e luspatercept per quanto riguarda l'ambito ematologico.

Di queste molecole sono riportati: il nome del principio attivo, il nome commerciale, la classe di rimborsabilità, la classificazione ATC, la tipologia di farmaco, la forma farmaceutica, le indicazioni terapeutiche registrate in scheda tecnica, la farmacodinamica, la farmacocinetica ed infine il *follow up* dei pazienti trattati con il farmaco in uso compassionevole, sulla base della reportistica pervenuta al CE.

➤ *Setting* oncologico

Trastuzumab deruxtecan

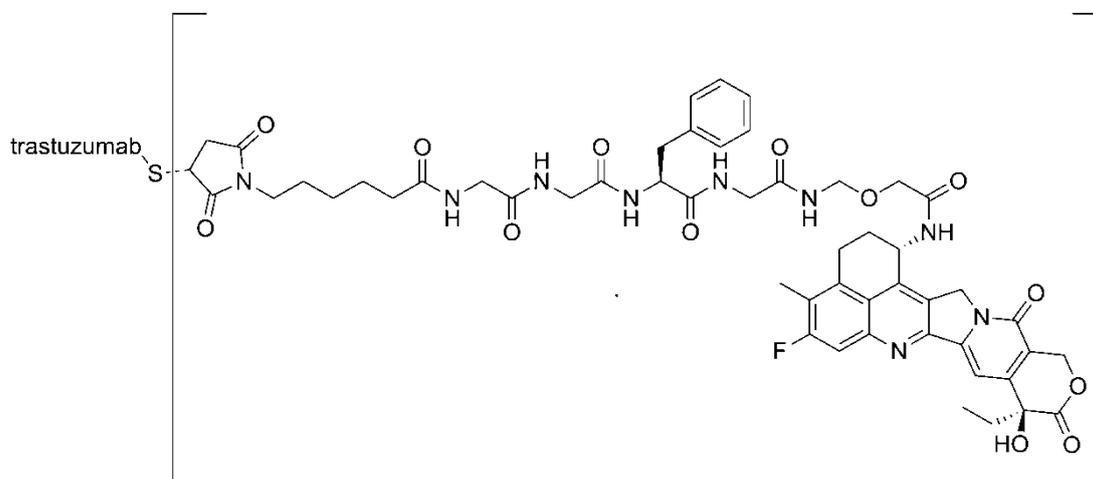


Figura 7. Struttura chimica di trastuzumab deruxtecan.

Nome principio attivo	Trastuzumab deruxtecan
Nome commerciale	Enhertu
Classe di rimborsabilità	H
Classificazione ATC	L01FD04 (antineoplastico)
Tipologia di farmaco	biologico
Forma farmaceutica	polvere per concentrato per soluzione per infusione
Indicazioni terapeutiche registrate in scheda tecnica ^[20]	<ul style="list-style-type: none"> - in monoterapia è indicato in pazienti che presentano cancro alla mammella HER-2⁺ non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER-2; - in monoterapia è indicato in pazienti che presentano cancro della mammella HER-2⁻ non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della

	<p>chemioterapia adiuvante;</p> <ul style="list-style-type: none"> - in monoterapia è indicato in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in cui il tumore presenta una mutazione HER-2 dopo precedente chemioterapia a base di platino con o senza immunoterapia; - in monoterapia è indicato in pazienti che presentano cancro dello stomaco o della giunzione gastroesofagea avanzato HER-2⁺, che hanno ricevuto precedente terapia a base di trastuzumab.
Indicazione terapeutica per richiesta UT	<ul style="list-style-type: none"> - in monoterapia è indicato in pazienti che presentano cancro alla mammella HER-2⁺ non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER-2;

Tabella 9. Tabella riassuntiva trastuzumab deruxtecan

Farmacodinamica:

trastuzumab deruxtecan è un inibitore del recettore due del fattore di crescita epiteliale umano, HER-2.

- Meccanismo di azione: trastuzumab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato mirato contro HER-2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER-2 coniugata a deruxtecan (Dxd), un inibitore della topoisomerasi I, mediante un *linker* scindibile tetrapeptidico. La porzione anticorpo si lega a HER-2 espressa sulla superficie di determinate cellule tumorali. Dopo il legame, il complesso viene internalizzato nella cellula con successivo clivaggio del linker. Successivamente al clivaggio, deruxtecan, al quale le membrane sono permeabili, causa danno al DNA e morte delle cellule per apoptosi [20].

Farmacocinetica:

- assorbimento: trastuzumab deruxtecan è somministrato per via endovenosa. Non sono stati condotti studi con altre vie di

somministrazione [20].

- distribuzione: il volume di distribuzione è stimato in 2,68 L e 28,0 L [20].
- biotrasformazione: l'anticorpo farmaco-coniugato subisce clivaggio intracellulare da parte degli enzimi lisosomiali favorendo il rilascio di deruxtecan. L'anticorpo monoclonale umanizzato igG1 HER-2 si degrada in peptidi e amminoacidi attraverso le vie cataboliche. Studi in vitro hanno dimostrato che Dxd viene metabolizzato dal citocromo CYP3A4 [20].
- eliminazione: la clearance di trastuzumab deruxtecan nei pazienti con cancro alla mammella HER-2⁺ è calcolata in 0,4 L/giorno e la clearance di Dxd è 18,4 L/ora. Nei pazienti con adenocarcinoma dello stomaco e della GEJ localmente avanzato o metastatico, la clearance di trastuzumab deruxtecan è superiore del 20% rispetto ai pazienti con cancro della mammella metastatico HER-2⁺. Nel terzo ciclo, l'emivita di eliminazione (t1/2) apparente di trastuzumab deruxtecan e di DXd rilasciato era di circa 7 giorni.

La via di escrezione principale è costituita dalle feci attraverso la via biliare [20].

Follow up pazienti con carcinoma mammario HER-2⁺ trattati con trastuzumab deruxtecan in ambito compassionevole:

nel 2021 il CE di Novara ha valutato ed approvato sette programmi di UT con trastuzumab deruxtecan. Sei pazienti hanno interrotto il trattamento; cinque di questi per progressione di malattia mentre uno per decesso.

Un solo paziente, al momento della ricezione del *report* da parte del clinico richiedente, risulta ancora in trattamento con il farmaco in regime compassionevole.

Relativamente agli esiti clinici degli UT autorizzati nel 2021, il paziente in corso di trattamento, presenta stabilità di malattia.

Nel 2022, sono stati approvati diciotto protocolli di UT con trastuzumab deruxtecan. Otto pazienti hanno interrotto il trattamento di cui: cinque per progressione di malattia, uno per decesso e due per causa non dipendente dal farmaco. Sette pazienti risultano ancora in trattamento. Gli esiti clinici di questi

pazienti sono: cinque hanno presentato remissione parziale e quattro stabilità di malattia. Due pazienti hanno concluso il trattamento in quanto, nel 2023, trastuzumab deruxtecan ha ottenuto la rimborsabilità SSN. Un solo paziente non ha avviato il trattamento a causa di un peggioramento delle condizioni cliniche. Nel 2023 non sono state presentate richieste di UT con trastuzumab deruxtecan.

Negli anni 2021 e nel 2022 il numero totale di trattamenti autorizzati è stato venticinque. Relativamente agli esiti clinici dei trattamenti conclusi o ancora in corso si equivalgono la stabilità e la remissione parziale di malattia.

Neratinib

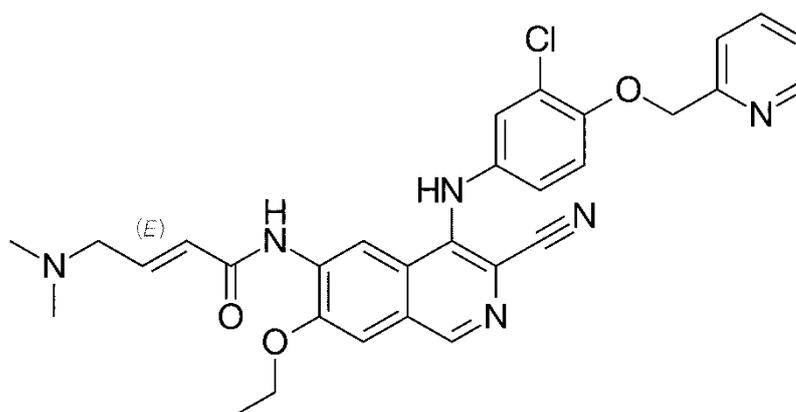


Figura 8. Struttura chimica di neratinib.

Nome principio attivo	Neratinib
Nome commerciale	Nerlynx
Classe di rimborsabilità	C
Classificazione ATC	L01XE45 (antineoplastico)
Tipologia di farmaco	chimico
Forma farmaceutica	compressa rivestita con film
Indicazioni terapeutiche registrate in scheda tecnica ^[22]	- è indicato in pazienti che presentano cancro alla mammella HER-2 ⁺ , che hanno completato da meno di un anno terapia con adiuvante a base di trastuzumab.

Tabella 10. Tabella riassuntiva neratinib

Farmacodinamica:

neratinib è un inibitore del recettore due del fattore di crescita epiteliale umano, HER-2.

- Meccanismo di azione: neratinib è un inibitore globale irreversibile dei recettori della tirosinchinasi (TKI) omologhi dell'oncogene virale della leucemia eritroblastica (ERBB). Blocca la trasduzione del segnale del fattore di crescita mitogeno mediante un legame covalente ad elevata affinità al sito di legame dell'ATP di 3 recettori del fattore di crescita epidermico (EGFR): EGFR, HER-2 e HER-4 o i loro eterodimeri attivi con HER-3. Questo fa sì che si abbia un'inibizione prolungata di queste vie, che promuovono la crescita del cancro della mammella [22].

Farmacocinetica:

- assorbimento: in seguito alla somministrazione orale di 240 mg di neratinib le concentrazioni plasmatiche di picco si sono verificate circa 7 ore dopo la somministrazione [22].
- distribuzione: neratinib si lega, in percentuale superiore al 98% e indipendentemente dalla concentrazione, con le proteine plasmatiche umane in modo covalente [22].
- biotrasformazione: neratinib è metabolizzato dai citocromi CYP3A4 ed in misura minore, dalla monossigenasi contenente flavina (FMO) [22].
- eliminazione: in seguito a dosi singole di neratinib, l'emivita plasmatica media è di 17 ore. La principale via di eliminazione del farmaco è quella mediata dalle feci [22].

Follow up pazienti con carcinoma mammario HER-2⁺ trattati con neratinib in ambito compassionevole:

nel 2021 sono pervenute al CE di Novara tre richieste di UT con il farmaco neratinib. Tutti e tre i pazienti trattati hanno concluso il programma presentando come esito clinico remissione completa di malattia.

Nel 2022 le richieste approvate dal CE di Novara sono state cinque. Due pazienti hanno interrotto il trattamento, in particolare hanno ritirato il consenso informato perché hanno ritenuto eccessivo l'effetto collaterale, diarrea.

Altri due pazienti, per i quali sono state approvate richieste di UT nel 2022, hanno concluso il trattamento ed un paziente, al momento della compilazione del *report*, risulta ancora in terapia. Relativamente agli esiti clinici tutti e tre i pazienti hanno presentato remissione completa della malattia.

Nel 2023 le richieste di UT sono state tre. Due trattamenti sono ancora in corso mentre, per un paziente, la richiesta è stata fatta nel mese di dicembre 2023 e perciò, al momento della compilazione di questo lavoro di tesi, i dati non sono ancora disponibili. Il paziente con trattamento in corso presenta remissione completa di malattia.

Nel triennio 2021-2023 sono state autorizzate undici richieste di UT con neratinib. Relativamente agli esiti clinici dei trattamenti conclusi o ancora in corso prevale la remissione parziale della malattia.

Al momento della stesura di questa tesi, neratinib è classificato in classe C secondo la Determinazione n. DG/279/2021 pubblicata in GU n. 72 del 24 marzo 2021 e non è attualmente in commercio.

Trastuzumab emtansine

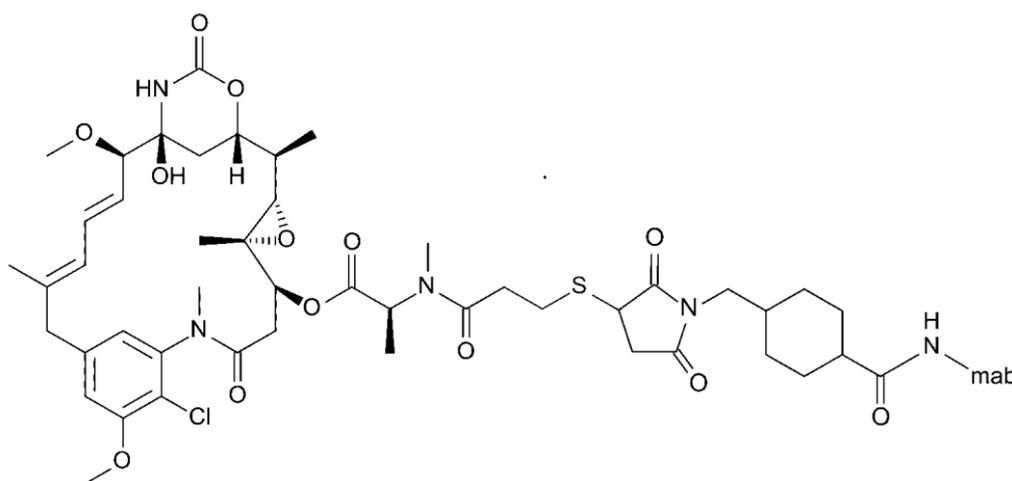


Figura 9. Struttura chimica di trastuzumab emtansine.

Nome principio attivo	Trastuzumab emtansine
Nome commerciale	Kadcyla
Classe di rimborsabilità	H
Classificazione ATC	L01FD03 (antineoplastico, anticorpo monoclonale)
Tipologia di farmaco	biologico
Forma farmaceutica	polvere per concentrato per soluzione per infusione
Indicazioni terapeutiche registrate in scheda tecnica ^[21]	<p>- è indicato in pazienti affetti da cancro alla mammella HER-2⁺ in stadio iniziale dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti HER-2;</p> <p>- è indicato in monoterapia in pazienti affetti da cancro alla mammella HER-2⁺, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti a precedente terapia con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono: essere stati sottoposti precedentemente a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica oppure, aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.</p>
Indicazione terapeutica per richiesta UT	- è indicato in pazienti affetti da cancro alla mammella HER-2 ⁺ in stadio iniziale dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti HER-2;

Tabella 11. Tabella riassuntiva trastuzumab emtansine

Farmacodinamica:

trastuzumab emtansine è un inibitore del recettore due del fattore di crescita epiteliale umano, HER-2.

- Meccanismo di azione: trastuzumab emtansine è un anticorpo

farmaco-coniugato mirato contro HER-2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER-2 legata ad un inibitore dei microtubuli DM1, attraverso un linker tioetere stabile MMC (4-[N-maleimidometil] cicloesano-1-carbossilato). L'emtansine si riferisce al complesso MCC-DM1. In media 3,5 molecole di DM1 sono coniugate a ogni molecola di trastuzumab. La coniugazione di DM1 con trastuzumab conferisce selettività all'agente citotossico per le cellule tumorali che sovraesprimono HER-2, aumentando di conseguenza il rilascio intracellulare di DM1 direttamente alle cellule maligne. Trastuzumab emtansine viene internalizzato, avviene la degradazione lisosomiale e successivo rilascio dei cataboliti citossici contenenti DM1 [21].

Farmacocinetica:

- assorbimento: trastuzumab emtansine è somministrato per via endovenosa. Non sono stati condotti studi con altre vie di somministrazione [21].
- distribuzione: il volume di distribuzione è stimato in 3,13 L [21].
- biotrasformazione: l'anticorpo farmaco-coniugato va incontro a deconiugazione e catabolismo attraverso proteolisi nei lisosomi cellulari. Negli studi in vitro è emerso che DM1 è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e, in misura inferiore, dal CYP3A5 [21].
- eliminazione: la clearance di trastuzumab emtansine nei pazienti con cancro alla mammella HER-2⁺ è calcolata in 0,68 L/giorno e l'emivita di eliminazione è stata di quattro giorni. Negli studi non clinici, i cataboliti di trastuzumab emtansine, sono risultati escreti principalmente nella bile, con un'eliminazione minima nelle urine [21].

Follow up pazienti con carcinoma mammario HER-2⁺ trattati con trastuzumab emtansine in ambito compassionevole:

nel 2021 sono state inoltrate ed approvate dal CE di Novara nove richieste relative a programmi di UT con trastuzumab emtansine. Tutti e nove i pazienti hanno concluso il trattamento in ambito compassionevole in quanto, il farmaco ha ottenuto la rimborsabilità SSN nel 2021 con la pubblicazione in Gazzetta

Ufficiale del 28 settembre 2021.

Relativamente agli esiti clinici quattro pazienti hanno presentato remissione completa di malattia mentre, cinque pazienti hanno presentato stabilità di malattia.

➤ **Setting Ematologico**

Zanubrutinib

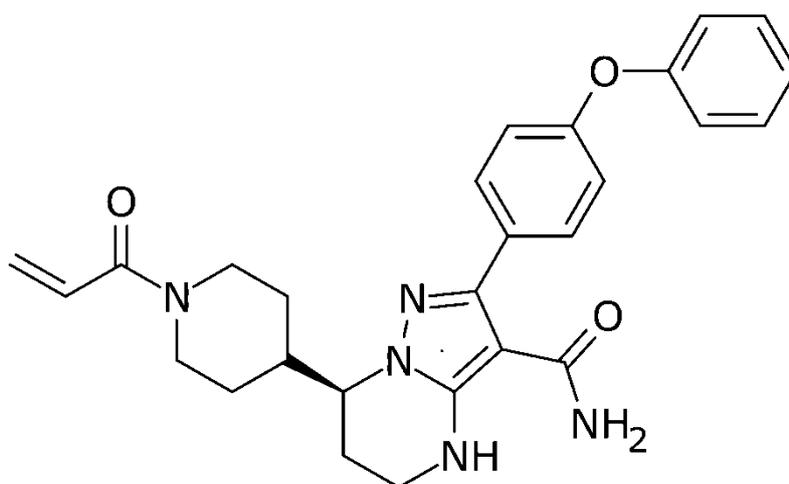


Figura 9. Struttura chimica di zanubrutinib

Nome principio attivo	Zanubrutinib
Nome commerciale	Brukinsa
Classe di rimborsabilità	H
Classificazione ATC	L01EL03 (antineoplastico)
Tipologia di farmaco	chimico
Forma farmaceutica	capsula rigida
Indicazioni terapeutiche registrate in scheda tecnica ^[19]	<ul style="list-style-type: none">- in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.- in monoterapia è indicato per il trattamento di

	<p>pazienti affetti da leucemia linfatica cronica;</p> <ul style="list-style-type: none"> - in monoterapia è indicato per i pazienti affetti da linfoma della zona marginale che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20; - in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare refrattario o recidivato, che abbiano già ricevuto almeno due terapie sistemiche.
Indicazione terapeutica per richiesta UT	<ul style="list-style-type: none"> - in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia; - in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica; - in monoterapia è indicato per i pazienti affetti da linfoma della zona marginale che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20; - in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare refrattario o recidivato, che abbiano già ricevuto almeno due terapie sistemiche.

Tabella 11. Tabella riassuntiva zanubrutinib

Farmacodinamica:

zanubrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton.

- **Meccanismo di azione:** zanubrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). Agisce nel sito attivo della BTK formando un legame covalente con un residuo di cisteina. La BTK è una molecola di segnalazione del recettore dell'antigene dei linfociti B e delle vie del recettore delle citochine. Nei linfociti B, l'attivazione delle vie necessarie per la proliferazione, migrazione, chemiotassi e adesione,

avviene grazie alla segnalazione della BTK [19].

Farmacocinetica:

- assorbimento: la mediana di t_{max} di zanubrutinib è pari a 2 ore [19].
- distribuzione: il legame di zanubrutinib alle proteine plasmatiche è del 94%. La media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario apparente durante la fase terminale è stata pari a 522 L [19].
- metabolismo: zanubrutinib viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 CYP3A [19].
- eliminazione: l'emivita media è di 2-4 ore dopo una singola dose orale. La media geometrica della *clearance* orale apparente per zanubrutinib durante la fase terminale è stata pari a 128 (61%) L/h. La principale via di eliminazione del farmaco è attraverso le feci e, in secondo luogo, attraverso le urine [19].

Follow up pazienti con leucemia linfatica cronica trattati con zanubrutinib in ambito compassionevole:

nel 2021 un solo paziente ha iniziato trattamento con zanubrutinib in regime compassionevole. Al momento della compilazione del *report* da parte del clinico richiedente, il trattamento risulta ancora in corso ed il paziente presenta remissione parziale di malattia.

Nel 2022 le richieste di UT sono state sei. Per quattro pazienti il trattamento risulta ancora in corso. Relativamente agli esiti clinici: tre pazienti hanno presentato remissione parziale ed un paziente ha presentato stabilità di malattia. Un solo paziente ha interrotto il trattamento per causa non dipendente dal farmaco ed un altro paziente non ha avviato il trattamento per scadimento delle condizioni generali non correlate alla malattia.

Nel 2023 il CE di Novara ha approvato sei richieste di UT con zanubrutinib. Per tutti e sei i pazienti il trattamento risulta ancora in corso con remissione parziale di malattia.

Relativamente ai pazienti in trattamento, nel triennio 2021-2023, l'esito clinico con maggiore incidenza è stato quello di remissione parziale della malattia.

Luspatercept

Di seguito viene riportata la formula molecolare di questo farmaco, poiché si tratta di una proteina di fusione ricombinante con una struttura estremamente complessa.



Nome principio attivo	Luspatercept
Nome commerciale	Reblozyl
Classe di rimborsabilità	A
Classificazione ATC	B03XA06 (antianemici)
Tipologia di farmaco	chimico
Forma farmaceutica	polvere per soluzione iniettabile
Indicazioni terapeutiche registrate in scheda tecnica ^[23]	<ul style="list-style-type: none">- è indicato per il trattamento dei pazienti con anemia associata a beta-talassemia;- è indicato per il trattamento dei pazienti con anemia refrattaria in sindrome SMD che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina.
Indicazione terapeutica per richiesta UT	<ul style="list-style-type: none">- è indicato per il trattamento dei pazienti con anemia associata a beta-talassemia;- è indicato per il trattamento dei pazienti con anemia refrattaria in sindrome SMD che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina.

Tabella 12. Tabella riassuntiva luspatercept

Farmacodinamica:

luspatercept è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del fattore di crescita trasformante β .

Legandosi a specifici ligandi endogeni, luspatercept inibisce la via di segnalazione Smad2/3, dando luogo a maturazione eritroide attraverso la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) nel midollo osseo. La via di segnalazione Smad2/3 è insolitamente elevata nei modelli di malattia caratterizzata da eritropoiesi inefficace, ovvero SMD e β -talassemia, e nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD [23].

Farmacocinetica:

- assorbimento: l'assorbimento è lento, la concentrazione massima nel siero si osserva sette giorni dopo la somministrazione [23].
- distribuzione: per i pazienti affetti da beta-talassemia il volume medio apparente di distribuzione è 7,08 L mentre, per pazienti affetti da anemia refrattaria in sindrome MSD è di 9,68 L [23].
- metabolismo: luspatercept è metabolizzato in amminoacidi mediante il processo di degradazione delle proteine [23].
- eliminazione: per i pazienti affetti da beta-talassemia la *clearance* totale media apparente è di 0,437 L/giorno mentre, per pazienti affetti da anemia refrattaria in sindrome MSD è di 0,516 L/giorno [23].

Follow up pazienti con anemia associata a beta-talassemia trattati con luspatercept in ambito compassionevole:

nel 2021 il CE di Novara ha valutato ed approvato nove richieste di UT relative a luspatercept.

Quattro pazienti hanno interrotto il trattamento, due di questi per dolori ossei ed altri due per scelta personale del paziente. Cinque pazienti hanno concluso il trattamento in quanto, nel 2021, luspatercept ha ottenuto la rimborsabilità SSN.

Relativamente agli esiti clinici: due pazienti hanno presentato remissione parziale di malattia e tre pazienti hanno presentato stabilità di malattia.

5 Conclusioni e sviluppi futuri

Il presente lavoro di tesi ha consentito di realizzare un'analisi dei protocolli di studio sperimentale ed osservazionale presentati al CE di Novara, nonché delle richieste di UT presentate ai sensi del DM 7 settembre 2017.

Il periodo durante il quale ho svolto il lavoro di tirocinio, inoltre, ha coinciso con il recepimento e l'attuazione della legge 11 gennaio 2018, n.3, dalla cui entrata in vigore dipende la definitiva stabilizzazione del quadro regolatorio delle sperimentazioni cliniche in Italia, così come armonizzate a livello europeo dal Regolamento (UE) n. 536/2014.

Il confronto tra il dato di Novara e quello nazionale relativamente all'andamento delle richieste di valutazione di protocolli sperimentali ha evidenziato una sovrapposizione numerica, mentre non è disponibile un dato nazionale sugli studi osservazionali, che nella realtà osservata sono in costante aumento.

Relativamente agli UT di medicinali le tipologie di molecole e la numerosità delle richieste hanno risentito dei cambiamenti normativi, che hanno portato all'attuale assetto dei CE, nella seconda metà del 2023. In tale contesto particolare attenzione è stata posta agli *unmet needs* principalmente inerenti all'ambito onco-ematologico.

Non essendo disponibile una banca dati nazionale di raccolta informazioni, né un obbligo al monitoraggio dei dati di esito, la scheda di *follow-up* predisposta dalla Segreteria Tecnico-Scientifica del CE ed il *database* appositamente elaborato hanno consentito un'analisi approfondita di monitoraggio.

Infatti, la maggior parte delle richieste di UT risponde a casi clinici che altrimenti non avrebbero avuto terapie efficaci, trattandosi di accesso precoce al mercato con costi a carico del produttore.

A differenza degli studi clinici controllati e dei protocolli *post marketing* l'assenza di schede sistematiche di raccolta dati rischia di far perdere importanti informazioni in *real world*, che potrebbero essere utili ai farmacisti ospedalieri, ma anche e soprattutto alle Agenzie Regolatorie, ad integrazione dei dati emersi negli RCT su popolazioni selezionate da rigidi criteri di inclusione.

Sarebbe auspicabile, almeno a livello regionale, laddove insistono solo più due

CE, lo sviluppo di un percorso di monitoraggio clinico dei pazienti avviati a programmi di UT, al fine di condividere con i clinici prima e con le competenti commissioni poi, importanti informazioni utili a garantire una prescrizione appropriata, nell'ambito di un sistema economicamente sostenibile.

6 Lista delle abbreviazioni

AC: Autorità Competente

AEMPS: *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AMG: *Arzneimittelgesetz*

AMHV: *Arzneimittel-Härtefall-Verordnung*

ANSM: *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

AOU: Azienda Ospedaliero Universitaria

ASL: Azienda Sanitaria Locale

ATU: *Autorisation temporaire d'utilisation*

CE: Comitato Etico

CEI-AO AL: Comitato Etico Interaziendale - Azienda Ospedaliera di Alessandria

CEI-AO CN: Comitato Etico Interaziendale - Azienda Ospedaliera di Cuneo

CEN: Comitato Etico Nazionale

CET: Comitato Etico Territoriale

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CRF: *Case Report Form*

CRO: *Contract Research Organization*

DL: Decreto Legislativo

DM: Decreto Ministeriale

EAMS: *Early Access to Medicines Scheme*

EMA: Agenzia Europea per i Medicinali

FCPH: *French Code of Public Health*

GMP: *Good Manufacturing Practices*

GU: Gazzetta Ufficiale

HAS: *Haute Autorité de santé*

HCO: *Health Care Organizations*

ISS: Istituto Superiore di Sanità

MHRA: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

RCP: Riassunto Caratteristiche Prodotto

RCT: *Randomized controlled trial*

SSN: Sistema Sanitario Nazionale

UE: Unione Europea

UK: *United Kingdom*

UT: Uso Terapeutico

7 Bibliografia e sitografia

1) AIFA. Chiarimenti in merito alle modalità applicative del DM (Fase transitoria) e del DM (Individuazione del 40 Comitati Etici Territoriali) (<https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-in-merito-alle-modalita-applicative-del-dm-fase-transitoria-e-del-dm-individuazione-dei-40-comitati-etici-territoriali->) data ultimo accesso 12 ottobre 2023.

2) AIFA. DM 12 maggio 2006. *Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali* (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Decreto_Ministeriale_12maggio2006.pdf) data ultimo accesso 13 novembre 2023.

3) AIFA, DM 7 settembre 2017. *Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica* (<https://www.aifa.gov.it/-/disciplina-dell-uso-terapeutico-di-medicinale-sottoposto-a-sperimentazione-clinica-01-12-2017->) data ultimo accesso 22 novembre 2023.

4) AIFA. Farmaci ad uso compassionevole. (<https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole>) data ultimo accesso 29 gennaio 2024.

5) Botta G., Viviana M. *Manuale pratico di sperimentazione clinica*. Fidenza. 2016

6) Circolare Ministeriale 2 settembre 2002, n. 6. *Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n°214 del 12 settembre 2002.

7) Classificazione dei medicinali ai fini della rimborsabilità. (<https://www.fcr.re.it/classificazione-dei-farmaci-ai-fini-della-rimborsabilita>) data ultimo accesso 11 febbraio 2024.

8) Code de la santé publique.

(https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309) data ultimo accesso 16 gennaio 2024.

9) Codifa. Il google del farmaco e non solo (<https://www.codifa.it/cont/codifa-chisiamo/111/siamo.asp>) data ultimo accesso 29 gennaio 2024.

10) Comitato Etico Territoriale Interaziendale AOU “Maggiore della Carità di Novara”. *Procedure Operative Standard*. 21 luglio 2023.

11) Comitato Etico Territoriale Interaziendale AOU “Maggiore della Carità di Novara”. *Regolamento per il funzionamento dei Comitati Etici Territori, di cui ai D.M. del 26, 27, e 30 gennaio 2023 ed ai sensi della D.G.R. N. 24-6629 del 21.03.2023*. 13 novembre 2023.

12) Compassionate use in Europe (<https://www.osborneclarke.com/system/files/documents/22/03/30/Compassionate%20use%20product%20OCI%20-%20March%202022%28114177089.4%29.pdf>) data ultimo accesso 12 gennaio 2024.

13) Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n°46. *Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici*, Art. 1. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n°54 del 06 marzo 1997 – Suppl. Ordinario n°49.

14) Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n°211. *Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n°184 del 09 agosto 2003 - Suppl. Ordinario n°130.

15) Decreto Legislativo 6 novembre 2007. *Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, n°261 del 09 novembre 2007.

16) Decreto 26 gennaio 2023. *Individuazione di quaranta comitati etici territoriali*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n°31 del 7 febbraio 2023.

17) Determinazione del 20 marzo 2008. *Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 31 marzo 2008, n.76.

18) Differenti tipi di studi clinici (<https://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/differenti-tipi-di-studi-clinici/>) data ultimo accesso 17 novembre 2023.

19) Europa.eu. Allegato I, Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Brukinsa. Revisione 13 febbraio 2024.

20) Europa.eu. Allegato I, Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Enhertu. Revisione 13 febbraio 2024.

21) Europa.eu. Allegato I, Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Kadcylla. Revisione 13 febbraio 2024.

22) Europa.eu. Allegato I, Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Nerlynx. Revisione 13 febbraio 2024.

23) Europa.eu. Allegato I, Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Reblozyl. Revisione 13 febbraio 2024.

24) Gayathri B., Suman M., Pankdeep C., Arun G., Behsad Z. *An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states*. 2016.

25) La riforma dei Comitati Etici in Italia: istruzioni per l'uso. (<https://www.aboutpharma.com/sanita-e-politica/la-riforma-dei-comitati-etici-in-italia-istruzioni-per-luso/>) data ultimo accesso 12 ottobre 2023.

26) Medical Sciences Research Academy. Tipologie di studio: studio sperimentale (<https://www.msra.it/tips-di-tesi/tipologie-di-studio-studio-sperimentale/#:~:text=Trials%20Preventivi%3A%20si%20dividono%20in,a%20in%20terventi%20preventivi%20senza%20coinvolgimento>) data ultimo accesso 17 novembre 2023.

27) Ordinance on the placing on the market of unauthorised medicinal products for compassionate use. (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/AMHV_en.pdf?__blob=publicationFile) data ultimo accesso 18 gennaio 2024.

28) Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2023. 20/2023. (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241008/20-Rapporto-OsSC_2023.pdf) data ultimo accesso 2 febbraio 2024.

29) Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. (<https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/06/19/1015/con>) data ultimo accesso 15 gennaio 2023.

30) Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE direttiva UE 536/2014. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 27 maggio 2014, n.158.

31) SIF. Accesso precoce ai farmaci e uso off-label: quando la velocità fa la differenza. (<https://www.sifweb.org/press-release/accesso-precoce-ai-farmaci-e-uso-off-label-quando-la-velocita-fa-la-differenza-2023-10-03>) data ultimo accesso 23 gennaio 2024

32) Sperimentazioni e nuovi farmaci: cambiano i comitati etici e la struttura di AIFA.

<https://www.univadis.it/viewarticle/sperimentazioni-e-nuovi-farmaci-cambiano-i-comitati-etici-e-2023a100030o> data ultimo accesso 22 novembre 2023.

33) Studi clinici: quanti tipi esistono e a cosa servono?
<https://www.marionegri.it/magazine/studio-clinico> data ultimo accesso 2 febbraio 2024.

8 Glossario

Uso terapeutico

L'uso dei medicinali richiesto all'azienda farmaceutica per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per i pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa ^[3].

Unmet needs

Questo termine si riferisce ai bisogni non soddisfatti delle persone affette da una data patologia per la quale non sono disponibili valide alternative terapeutiche.

Rapporto sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia

Il Rapporto offre un'analisi pubblica, accurata e certificata sugli studi clinici condotti nel nostro Paese evidenziando la presenza di Centri che svolgono sperimentazione clinica in ambito farmacologico, le tipologie di ricerche condotte, la distribuzione dei CE.

ATC

L'ATC è un codice alfa-numerico che rappresenta la classificazione di un medicinale in base alle sue caratteristiche anatomiche, terapeutiche e chimiche.

Studio sperimentale

Studio in cui lo scopo è quello di raccomandare l'uso nella pratica clinica di un trattamento e dimostrare che esso sia sicuro ed efficace, e che il rischio legato all'intervento ed al potenziale beneficio siano in rapporto favorevole ^[33].

Studio osservazionale

Studio volto a descrivere quali siano le cause e le conseguenze delle malattie, identificare fattori che ne modificano l'andamento, valutare l'impatto di malattie o

condizioni ^[33].

Promotore

Il termine indica una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire lo studio clinico, curandone altresì il relativo finanziamento.

Protocollo

Documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione dello studio. Il termine «protocollo» comprende le versioni successive e le modifiche del protocollo stesso.

Autorità Competente

Autorità a cui è conferita l'organizzazione di controlli ufficiali.

Classe di rimborsabilità

Per classe di rimborsabilità si intende la modalità di pagamento di un farmaco ed indica in particolare il soggetto che se ne fa carico ^[7].

Prontuario

Strumento predisposto con il fine di fornire un'adeguata prescrizione e dispensazione del farmaco.

Legge 648/1996

Consente di erogare un farmaco a totale carico del SSN successivamente al parere della Commissione Tecnico-Scientifica.

9 Ringraziamenti

Ringrazio la Dottoressa Alessia Pisterna per l'incredibile disponibilità, per il costante supporto e per l'incoraggiamento che mi ha fornito durante la stesura di questo lavoro di tesi. La sua competenza ed il suo entusiasmo sono stati per me fonte di grande ispirazione.

Ringrazio il Professor Fabrizio Condorelli per la sua disponibilità, per la sua straordinaria professionalità e per i suoi preziosi consigli.

Ringrazio la Dottoressa Andrealuna Ucciero per i suoi insegnamenti e per gli innumerevoli consigli. Sono stati di grande aiuto.

Ringrazio il personale della Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico di Novara per gli inestimabili aiuto e supporto forniti durante la stesura di questo lavoro di tesi.

Ringrazio il mio papà Fabio per il suo continuo supporto, per avermi sempre spronata a dare il massimo e per tutto ciò che fa per me ogni giorno. Se sono riuscita a raggiungere questo traguardo, lo devo anche a lui.

Ringrazio la mia mamma Lorena per il suo costante supporto ed incoraggiamento che mi hanno motivata nel raggiungimento di questo traguardo.

Ringrazio il mio fratellone Marco per aver sempre creduto in me e non avermi mai lasciata sola.

Ringrazio il mio fidanzato Mattia per il suo sostegno incondizionato, per la sua costante presenza e per l'inestimabile pazienza che ha avuto durante questi anni impegnativi.

Ringrazio la mia nonna Tilde per avermi pensata ad ogni esame. Al mio nonno Reno, spero che da lassù tu possa essere orgoglioso di me.

Ringrazio la mia nonna Graziella per aver sempre creduto in me. Al mio nonno Giovanni, volevo dirti che ce l'ho fatta.

Ringrazio Erica per avermi sempre strappato un sorriso anche quando non ne avevo voglia.

Ringrazio Carlotta per aver condiviso con me l'esperienza più bella che questo percorso potesse regalarci, l'Erasmus. Se ho raggiunto questo traguardo, parte del merito è anche suo.

Ringrazio Giorgia per essere stata sempre al mio fianco e per avermi saputa ascoltare in ogni momento.

Ringrazio Mayra per il suo supporto durante questi lunghi mesi e per aver condiviso con me la missione di un progetto portoghese, per noi impossibile.

Ringrazio Andrea per esserci stata nei momenti difficili e per avermi donato, nei momenti liberi, la spensieratezza di cui avevo bisogno.

Ringrazio Greta per esserci sempre stata in questi anni.

Ringrazio Umberto, Edoardo e tutti i miei amici per la loro costante amicizia, il loro supporto ed il loro incoraggiamento.

Stella