

Gentile Dottore,

il Bollettino Novità Regolatorie che riceve ha lo scopo di fornirle alcune delle più importanti informazioni sulle discipline regolatorie del farmaco (es. nuove immissioni in commercio, modifica dell'autorizzazione, avvio o chiusura registri di monitoraggio) provenienti sia dall'Autorità Competente nazionale (AIFA) ma anche dall'Assessorato regionale della Salute che emana periodicamente disposizioni relative all'impiego dei medicinali sul territorio siciliano.

La continua evoluzione della normativa relativa alle modalità di utilizzo e prescrizione dei farmaci impone, infatti, sempre maggiore attenzione da parte dei medici al rispetto delle direttive che definiscono la prescrivibilità dei medicinali, che non sempre si traduce in un'automatica rimborsabilità a carico del SSN.

Le ricordiamo, a tal proposito, che l'appropriatezza prescrittiva non può prescindere dalla conoscenza degli aggiornamenti regolatori dei medicinali, tenuto conto che una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche e modalità di utilizzo (dose, durata del trattamento, via di somministrazione) approvate da un'Autorità Regolatoria sulla base di un dimostrato profilo benefico/rischio favorevole.

In questo numero...

- AIFA pubblica il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia - 2021"2
- Sospensione del medicinale Lagevrio® (molnupiravir) in Italia3
- AIFA pubblica l'aggiornamento di febbraio 2023 dei farmaci innovativi3
- Nota Informativa Importante sulla carenza di Ozempic® (semaglutide).....4
- Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di venetoclax-LMA in prima linea4
- Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di anifrolumab5
- Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di inebilizumab.....5
- Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di cefiderocol.....6

Focus Regione Sicilia

- Aggiornamento n. 79 del PTORS.....7
- Aggiornamento dell'elenco dei Centri di riferimento regionale per le malattie rare nella Regione siciliana.....8
- Istituzione del Tavolo tecnico regionale per la prevenzione delle patologie del cavo orale.....8
- Costituzione del Coordinamento regionale della Rete ematologica della Regione siciliana.....9

L'approfondimento del mese

- Accesso alle terapie personalizzate in oncologia e ruolo dei molecular tumor board..10



Questo numero è stato elaborato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco"

Prof. Filippo Drago (Direttore)

Lucia Gozzo (Dirigente Medico)

Laura Longo (Dirigente Farmacista)

Daniela C. Vitale (Dirigente Farmacista)

Serena Brancati (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

AIFA pubblica il Rapporto “L’uso degli antibiotici in Italia - 2021”

Il Rapporto “L’uso degli antibiotici in Italia - 2021”, pubblicato da AIFA, consente la condivisione dei dati di monitoraggio dei consumi e della spesa degli antibiotici per uso umano in Italia, identificando aree di potenziale inappropriata d’uso.

La situazione italiana è critica sia per la diffusione dell’antibiotico-resistenza sia per il consumo degli antibiotici, rendendo pertanto urgenti azioni di prevenzione e controllo.

Infatti, nel 2021, nonostante il trend in riduzione dell’uso di antibiotici in Italia (-3,3% rispetto al 2020), i consumi si mantengono ancora superiori a quelli di molti Paesi europei.

Inoltre, in Italia si registra un maggior ricorso ad antibiotici ad ampio spettro, con un impatto più elevato sullo sviluppo delle resistenze e pertanto considerati di seconda linea, con un trend in peggioramento negli ultimi due anni. L’Italia è anche uno dei Paesi con la minor quota di consumo degli antibiotici del gruppo “Access” (47%), considerati antibiotici di prima scelta, che secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dovrebbero costituire almeno il 60% dei consumi totali. In ambito ospedaliero si osserva, in particolare, un incremento del ricorso all’utilizzo di antibiotici indicati per la terapia di infezioni da microrganismi multi-resistenti.

Nel 2021 circa 3 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione, con una prevalenza che aumenta con l’avanzare dell’età, raggiungendo il 50% negli over 85. Nella popolazione pediatrica i maggiori consumi si concentrano nella fascia di età compresa tra 2 e 5 anni, in cui circa 4 bambini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione. Il 76% delle dosi utilizzate è stato erogato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi si confermano la classe a maggior consumo (36%), seguita dai macrolidi e fluorochinoloni.

Permane un’ampia variabilità regionale, che sono maggiori al Sud rispetto al Nord e al Centro. Nelle regioni del Nord si registrano le riduzioni maggiori (-6,1%), mentre al Sud sono più contenute (-2,2%), con ampi margini di miglioramento dell’appropriatezza prescrittiva.

Nelle Regioni del Sud si riscontra, inoltre, una predilezione per l’utilizzo di antibiotici di seconda scelta.

Il Rapporto, infine, fornisce una valutazione dell’impatto della pandemia sul consumo di antibiotici, ipotizzando che l’emergenza abbia determinato un incremento del ricorso inappropriato agli antibiotici, soprattutto in ambito ospedaliero, con un possibile effetto negativo sulla diffusione delle resistenze.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1853258/Rapporto_Antibiotici_2021.pdf

Sospensione del medicinale Lagevrio® (molnupiravir) in Italia

A seguito del parere negativo formulato dal CHMP di EMA in data 24/02/2023, l'AIFA ha deciso, nella seduta della Commissione Tecnico Scientifica del 10 marzo 2023, di sospendere l'utilizzo dell'antivirale Lagevrio® (molnupiravir), per la mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri. Non sono stati, invece, rilevati particolari problemi di sicurezza correlati al trattamento.

Il farmaco era stato inizialmente reso disponibile in emergenza, per il trattamento del COVID-19 lieve-moderato, tramite autorizzazione ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021 e successive proroghe).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/Questions_answers_lagevrio-molnupiravir_it.pdf

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-03-14&atto.codiceRedazionale=23A01684&elenco30giorni=false

AIFA pubblica l'aggiornamento di febbraio 2023 dei farmaci innovativi

L'AIFA aggiorna l'elenco dei medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA, possiedono il requisito di innovatività terapeutica piena o condizionata.

In particolare, l'aggiornamento include il farmaco Rybrevant® (amivantamab), indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

L'aggiornamento include, inoltre, l'eliminazione, su rinuncia della stessa Azienda, del medicinale Cylenia® (fingolimod), che era stato riconosciuto innovativo per l'indicazione sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti pediatriche di 10 anni di età e oltre.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>

Nota Informativa Importante sulla carenza di Ozempic® (semaglutide)

Ozempic® (semaglutide) è indicato in Italia per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, o in monoterapia, quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni, o in aggiunta ad altri anti-diabetici.

Tuttavia, di recente si è registrato un notevole incremento della domanda, determinato in particolare per la perdita di peso, che rimane un utilizzo off-label.

Sebbene la fornitura continui ad aumentare, non è possibile prevedere con certezza quando risulterà sufficiente a soddisfare completamente la domanda attuale.

I pazienti che utilizzano Ozempic® devono essere opportunamente informati dello stato di carenza e se necessario devono essere trasferiti in sicurezza ad un altro agonista del GLP-1 o ad altre idonee alternative terapeutiche in base alla valutazione clinica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1810048/2023.03.06_NII_Ozempic-semaglutide_IT.pdf

Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di venetoclax-LMA in prima linea

A partire dal 02/04/2023, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 78 del 01/04/2023, previa conclusione delle procedure di accesso regionale, è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Venclyxto® (venetoclax) in combinazione con azacitidina per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva. Per tale indicazione è stato garantito l'accesso al Fondo per i farmaci innovativi (Legge n. 232 dell'11 dicembre 2016).

Pertanto, a partire dalla suddetta data, è disponibile sulla piattaforma web il Registro specifico. Contestualmente alla pubblicazione della determinazione sopracitata, termina il monitoraggio di venetoclax in combinazione con azacitidina nel registro "Venetoclax LAM prima linea L.648/96" e non potranno essere inseriti in tale registro nuovi trattamenti. I trattamenti già avviati prima di tale data dovranno essere chiusi (compilando la scheda di fine trattamento) e obbligatoriamente proseguiti nel nuovo registro SSN.

È possibile consultare la scheda clinica dalla lista dei "Registri e PT Attivi", raggiungibile al link <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici/>.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_248-2023_Venclyxto.pdf

Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di anifrolumab

A partire dal 31/03/2023, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 76 del 30/03/2023, previa conclusione delle procedure di accesso regionale, è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Saphnelo® (anifrolumab) per la terapia aggiuntiva dei pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma moderata-severa, nonostante la terapia standard.

Pertanto, le prescrizioni relative alla suddetta indicazione rimborsata dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile dalla lista dei "Registri e PT Attivi", raggiungibile al link <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici>.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_221-2023_Saphnelo.pdf

Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di inebilizumab

A partire dal 25/03/2023, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 71 del 24/03/2023, previa conclusione delle procedure di accesso regionale, è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Uplizna® (inebilizumab) in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4). In particolare, il farmaco può essere utilizzato in seconda linea rispetto a rituximab, limitatamente ai pazienti che abbiano riportato almeno un attacco acuto di NMOSD nell'anno precedente, che hanno richiesto una terapia di salvataggio (ad esempio steroidi, plasmaferesi, somministrazione endovenosa di immunoglobuline) e che presentino un punteggio alla scala EDSS (Expanded Disability Severity Scale) $\leq 8,0$.

Pertanto, le prescrizioni relative alla suddetta indicazione rimborsata dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile dalla lista dei "Registri e PT Attivi", raggiungibile al link <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici>.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/Det_UPLIZNA_GUn.71_24-3-2023.pdf

Attivazione e pubblicazione schede di monitoraggio del Registro di cefiderocol

A partire dal 21/03/2023, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 67 del 20/03/2023, previa conclusione delle procedure di accesso regionale, è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Fetcroja® (cefiderocol) per il trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni gravi sostenute da:

-Enterobacterales carbapenem resistant (CR) che producono metallo-beta-lattamasi (MBL);

-Pseudomonas aeruginosa che produce metallo-beta-lattamasi (MBL) e

-patogeni Gram-Negativi (GN) non fermentanti Difficult to Treat(DTR): Pseudomonas aeruginosa carbapenem resistant (CRPA), Acinetobacter baumannii carbapenem resistant (CRAB) e Stenotrophomonas maltophilia, in assenza di altre opzioni terapeutiche e secondo i principi di ottimizzazione dell'uso degli antibiotici.

L'utilizzo empirico è rimborsato solo nei casi di infezioni gravi, con evidenza clinica di sepsi, che mettano a rischio immediato la vita del paziente ed in cui non sia possibile il ricorso ad una circostanziata diagnosi microbiologica in tempi compatibili con l'avvio del trattamento, ma un'eziologia sostenuta dai suddetti batteri gram-negativi sia altamente probabile (per motivi clinici o epidemiologici).

Per tale indicazione è stato garantito l'accesso al Fondo per i farmaci innovativi (Legge n. 232 dell'11 dicembre 2016).

Pertanto, le prescrizioni relative alla suddetta indicazione rimborsata dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile dalla lista dei "Registri e PT Attivi", raggiungibile al link <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici>.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_193-2023_Fetcroja.pdf

Focus Regione Sicilia

Aggiornamento n. 79 del PTORS

Con la nota prot. n. 20099 del 30/03/2023 è stato pubblicato dall'Assessorato Regionale della Salute l'aggiornamento n. 79 del PTORS.

In particolare, con il suddetto aggiornamento sono stati inseriti nel Prontuario Regionale:

-Nuovi principi attivi: tepotinib, roxadustat, amivantamab, budesonide (ATC A07EA06), tagraxofusp, tebentafusp, avapritinib;

-Nuove indicazioni terapeutiche per: cefiderocol, filgotinib, sirolimus, mepolizumab, beclometasone+formoterolo+glicopirronio, doravirina+lamivudina+tenofovir, doravirina.

Inoltre, a seguito di nuovi inserimenti/estensioni delle indicazioni, è stata effettuata l'introduzione/aggiornamento:

-del Piano Terapeutico (PT) AIFA per la prescrizione di Evrenzo® (roxadustat) nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC), GU n. 48 del 25/02/2023;

-della scheda di prescrizione AIFA per il trattamento della colite ulcerosa, GU n. 58 del 09/03/2023;

-del PT AIFA per la prescrizione di mepolizumab (Nucala®) nel trattamento della granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA), GU n. 51 del 01/03/2023;

-del PT AIFA per la prescrizione di mepolizumab (Nucala®), omalizumab (Xolair®) e dupilumab (Dupixant®) nel trattamento della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), GU n. 51 del 01/03/2023;

-del PT AIFA per la prescrizione di mepolizumab (Nucala®) nel trattamento della sindrome eosinofila (HES), GU n. 52 del 02/03/2023;

-del PT AIFA per la prescrizione di beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro (Trimbow®) in associazione fissa nel trattamento dell'asma, GU n. 56 del 07/03/2023;

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2023-03/Aggiornamento%20n.%2079%20del%20PTORS.pdf>

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-02-25&atto.codiceRedazionale=23A01095

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-03-01&atto.codiceRedazionale=23A01127

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-03-01&atto.codiceRedazionale=23A01126

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-03-02&atto.codiceRedazionale=23A01131

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-03-07&atto.codiceRedazionale=23A01198

Aggiornamento dell'elenco dei Centri di riferimento regionale per le malattie rare nella Regione siciliana

Con Decreto Assessoriale n. 135 del 22/02/2023 (GU n. 12 del 17/03/2023) è stato effettuato l'Aggiornamento dell'elenco dei Centri di riferimento regionale per le malattie rare nella Regione siciliana di cui al D.A. n. 388 del 20 maggio 2022.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g23-12/g23-12.pdf>

<https://www.regione.sicilia.it/istituzioni/servizi-informativi/decreti-e-direttive/n135-22022023>

Istituzione del Tavolo tecnico regionale per la prevenzione delle patologie del cavo orale

Con il Decreto Assessoriale n. 194 del 04/03/2023 (GURS n. 13 del 24/03/2023) è stato istituito il Tavolo tecnico regionale per la prevenzione delle patologie del cavo orale.

L'operatività del Tavolo, che collaborerà con il Gruppo di Coordinamento regionale del Piano Regionale della Prevenzione (PRP), sarà quello di elaborare un programma finalizzato alla promozione della salute orale e alla prevenzione delle patologie orali per tutte le fasce d'età, in linea con il MO01OS09 del PP1 del PRP 2020-2025 ed i relativi LEA di riferimento. Sarà, inoltre, attività del Tavolo Tecnico favorire strategie ed azioni mirate al miglioramento della qualità di vita dei pazienti con malattie neoplastiche del cavo orale.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g23-13/g23-13.pdf>

Costituzione del Coordinamento regionale della Rete ematologica della Regione siciliana

Con il Decreto Assessoriale n. 147 del 28/02/2023 (GURS n. 13 del 24/03/2023) è stato costituito il Coordinamento regionale della Rete ematologica della Regione siciliana.

I compiti del Coordinamento saranno quelli di:

- approvare un modello organizzativo della Rete Ematologica Siciliana, in coerenza con il DM 70/2015 e s.m.i.,
- realizzare ed aggiornare i PDTA per le principali patologie ematologiche sia neoplastiche che “benigne” non ancora approvati a livello regionale;
- realizzare i PDTA per le principali procedure che prevedono manipolazione ed infusione di cellule staminali emopoietiche (trapianto di cellule staminali emopoietiche) e di cellule ingegnerizzate geneticamente (CAR-T);
- promuovere le attività di ricerca in campo ematologico;
- promuovere attività formative rivolte a tutti i soggetti della rete, al territorio e alle associazioni dei pazienti;
- creare un database regionale al fine di rendere accessibili, da ogni punto ematologico assistenziale della regione, le informazioni cliniche e strumentali di ciascun paziente, evitando duplicazioni di esami o inappropriately di cura per coloro che accedono a più strutture per migrazione sanitaria interna o necessità logistiche;
- verificare la sostenibilità dei modelli assistenziali proposti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g23-13/g23-13.pdf>

L'approfondimento del mese

Accesso alle terapie personalizzate in oncologia e ruolo dei molecular tumor board

A cura di Lucia Gozzo

Dopo anni di ricerca, la medicina personalizzata è ormai diventata realtà in diversi ambiti della pratica clinica per il trattamento dei pazienti con terapie ad hoc.

In particolare, in campo oncologico l'istituzione dei Molecular tumor board (MTB) e il riconoscimento dei Centri di profilazione genomica (CPG) consolida definitivamente il percorso intrapreso ormai da decenni con lo sviluppo delle target therapy, consentendo l'individuazione nel singolo paziente di una o più specifiche mutazioni che rendono il tumore sensibile ad uno o più farmaci.

Il Decreto Ministeriale dello scorso febbraio stabilisce i criteri e le procedure per l'istituzione dei MTB regionali e l'individuazione dei CPG di riferimento, contribuendo in tal modo ad accelerare il processo di implementazione della profilazione genomica al fine di consentire una maggiore personalizzazione delle terapie oncologiche. Il Decreto stabilisce, inoltre, le figure obbligatorie che devono essere incluse nel team multidisciplinare del MTB, tra cui è previsto il farmacologo clinico.

La presenza di un MTB regionale ha lo scopo di garantire un 'accesso appropriato, efficace ed equo alle tecnologie diagnostiche e terapeutiche' funzionali all'oncologia di precisione, uniformando i percorsi su tutto il territorio nazionale e le possibilità di trattamento per tutti quei pazienti per i quali non sono disponibili opzioni terapeutiche tra quelle approvate.

Il percorso organizzativo prevede che, su richiesta di Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM), un MTB valuti l'eleggibilità di un paziente per l'analisi genomica, nel caso non abbia a disposizione alternative terapeutiche autorizzate e rimborsate. La valutazione delle alternative disponibili deve includere anche eventuali medicinali utilizzati a carico del SSN ai sensi della L. 648/96, nell'ambito di un uso compassionevole o secondo altre modalità che consentano la prescrizione da parte di oncologi nella pratica clinica. La possibilità di ricorrere all'analisi viene, inoltre, condizionata dalla effettiva disponibilità di medicinali, con evidenze di potenziale beneficio, nell'ambito di una sperimentazione clinica o tramite procedure di accesso precoce, ma anche dalle condizioni generali del paziente.

Una volta effettuata l'analisi, sarà cura degli esperti del MTB interpretarne i risultati e formulare raccomandazioni terapeutiche sulla base di criteri condivisi da tutti i board, periodicamente aggiornati grazie al supporto del Centro di Coordinamento nazionale.

Al momento, al fine di guidare le scelte terapeutiche, sono stati presi come riferimento i criteri della European Society for Medical Oncology “ESMO Scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT). Questa scala classifica le alterazioni molecolari in sei livelli (Tier), dal livello I in cui sono incluse mutazioni per le quali sono disponibili trattamenti mirati che rappresentano lo standard of care, al livello VI in cui le mutazioni non dovrebbero essere prese in considerazione per la scelta terapeutica per la mancanza di evidenze a supporto (Tabella 1).

Una volta individuate possibili varianti target, il MTB vaglia le opzioni terapeutiche disponibili, verificando il livello di evidenza secondo la scala ESCAT e la possibilità di arruolare il paziente in uno studio clinico o accedere al cosiddetto uso compassionevole. Quest'ultimo caso consente il trattamento anche in presenza di dati favorevoli provenienti da studi di fase I condotti su pazienti affetti da patologie oncologiche diverse da quelle per cui si richiede l'uso (livello III ESCAT), purché sia possibile prevederne un beneficio clinico sulla base del meccanismo d'azione.

Qualora non fosse possibile l'arruolamento in una sperimentazione o nell'ambito dell'uso compassionevole, si valuterà la possibilità di accedere al trattamento ai sensi della L.94/98, la cosiddetta L. Di Bella, che regola l'uso off-label dei medicinali. In tal caso, tuttavia, sono richiesti livelli di evidenza provenienti almeno da studi di fase II, e questo potrebbe rappresentare un limite per quei casi in cui non esistano studi specifici per la medesima indicazione terapeutica ma una alta probabilità di risposta sulla base degli effetti farmacodinamici del medicinale, come già previsto per l'uso compassionevole. Rimangono, inoltre, da chiarire le modalità di acquisto di un farmaco off-label, che non può in nessun caso essere posto a carico del SSN. Attualmente esiste un'ampia variabilità nella gestione di questi usi nelle diverse regioni; pertanto, sarà necessario definire anche questi aspetti gestionali al fine di garantire un accesso equo alle cure.

Tabella 1: livelli di ‘actionability’ delle alterazioni molecolari secondo la classificazione ESCAT

Tier	Livello di evidenza	Implicazioni cliniche
I	Beneficio clinicamente significativo dimostrato con studi clinici randomizzati (I-A), o studi clinici non-randomizzati (II-B), o <i>basket trial</i> (I-C)	L'accesso al trattamento dovrebbe essere considerato lo <i>standard of care</i>
II	Studi retrospettivi mostrano un beneficio clinicamente significativo (II-A) o studi prospettici mostrano un aumento della risposta ma non sono disponibili evidenze su <i>endpoint</i> di sopravvivenza (II-B)	Il trattamento dovrebbe essere considerato preferibile nell'ambito di una raccolta dati, anche sotto forma di registro prospettico
III	Beneficio clinico dimostrato su un'altra patologia tumorale con una stessa mutazione (III-A) o presenza di un'alterazione analoga con lo stesso impatto funzionale di un'altra già nota ma mancanza di dati clinici a supporto (III-B)	Valutare l'inclusione in studi clinici
IV	Evidenze precliniche a supporto dell'uso di un medicinale ottenute su modelli <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> (IV-A) o da predizioni <i>in silico</i> (IV-B)	Il trattamento dovrebbe essere considerato solo nell'ambito di studi clinici di fase precoce, sottolineando al paziente la mancanza di dati clinici a supporto
V	Evidenze di risposta oggettiva per una terapia <i>target</i> provenienti da studi prospettici, ma in mancanza di beneficio clinicamente significativo	Possibile prendere in considerazione l'arruolamento in sperimentazioni cliniche
X	Mancanza di evidenze	I risultati non dovrebbero essere presi in considerazione per la decisione clinica

Bollettino Novità Regolatorie in Ambito Ospedaliero

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

-Presidenza del Consiglio dei Ministri. DAR 6026. 23/02/2023.

<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1677235722.pdf>

-Mateo J et al. Annals of oncology. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902

<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2934179-1>

-Ministero della Salute. DECRETO 7 settembre 2017. Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. (17A07305) (GU Serie Generale n.256 del 02-11-2017)

-<https://www.aifa.gov.it/accesso-precoce-uso-off-label>

M
A
R
Z
O

2
0
2
3