



**UNIVERSITÀ DI PISA**  
**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale**

Master di II Livello in “Sperimentazione Clinica dei Farmaci in Medicina Internistica, Ematologia ed Oncologia”

Direttore: Prof. Romano Danesi

---

# **ASPETTI REGOLATORI SULL'USO TERAPEUTICO DEI FARMACI: IL CASO DEL SOFOSBUVIR E DEL NIVOLUMAB**

## **Relatori**

Dott. Diego Carignani  
Prof. Romano Danesi

## **Candidato**

Dott. Louis Giuseppe Corvaglia

**Anno Accademico 2014/2015**

*Alla mia famiglia*

***“Labor omnia vicit improbus  
et duris urgens in rebus egestas”***

(Virgilio, *Georgiche I*, 145-146)

# INDICE

---

<b>Introduzione</b>	1
<b><i>Sezione Prima</i></b>	
<b><i>Aspetti regolatori sull'uso terapeutico dei farmaci</i></b>	2
<b>Capitolo 1</b>	
<b><i>Normative sull'uso compassionevole dei farmaci</i></b>	3
1.1 Introduzione	3
1.2 La regolamentazione dell'uso compassionevole in Italia	3
1.3 La richiesta al Comitato Etico	5
1.4 L'accesso allargato (Expanded access)	9

**Sezione Seconda**

<b><i>Il Sofosbuvir e il Nivolumab: aspetti farmacologici, etici e giuridico-economici</i></b>	10
------------------------------------------------------------------------------------------------	----

**Capitolo 2**

<i>Il Sofosbuvir</i>	11
----------------------	----

2.1 Introduzione	11
------------------	----

2.2 Cenni patologici dell'HCV	11
-------------------------------	----

2.3 Farmacologia del Sofosbuvir	13
---------------------------------	----

2.3.1 Farmacocinetica e farmacodinamica	13
-----------------------------------------	----

2.3.2 Reazioni avverse e farmacovigilanza	16
-------------------------------------------	----

2.4 Il Sofosbuvir in equilibrio tra etica, economia e profitto	18
----------------------------------------------------------------	----

2.4.1 Lo scontro AIFA – Regione Toscana	18
-----------------------------------------	----

2.4.2 L'AIFA e la negoziazione sul prezzo	18
-------------------------------------------	----

**Capitolo 3**

<i>Il Nivolumab</i>	20
---------------------	----

3.1 Introduzione	20
------------------	----

3.2 Farmacologia del Nivolumab	20
--------------------------------	----

3.2.1 Farmacocinetica e farmacodinamica	20
-----------------------------------------	----

3.2.2 Reazioni avverse e farmacovigilanza	23
-------------------------------------------	----

3.3 Il Nivolumab nel programma di uso compassionevole e l'accesso allargato	24
-----------------------------------------------------------------------------	----

<b>Conclusioni</b>	25
--------------------	----

**Glossario**

**Appendice**

**Bibliografia**

**INTRODUZIONE  
ALLA TESI**

## INTRODUZIONE

---

La presente Tesi ha come obiettivo la discussione sugli aspetti regolatori dell'uso compassionevole dei farmaci, per poi prendere in considerazione due medicinali – di cui solo uno già in commercio (il *Sofosbuvir*), mentre l'altro (il *Nivolumab*) ancora in fase di sperimentazione – dal punto di vista farmacologico, etico, legislativo ed economico.

Allo scopo di agevolarne la lettura, si è pensato di suddividere codesto elaborato di Tesi in due Sezioni:

- 1) la prima (quella “Generale”) tratta sommariamente delle norme che regolano l'uso “compassionevole” dei farmaci in Italia;
- 2) la seconda (quella “Speciale”), invece, esamina più da vicino i due farmaci, focalizzando l'attenzione sulle loro caratteristiche farmacologiche, insieme agli aspetti etici ed economici che ciascun medicinale presenta al momento del suo utilizzo. Questo è il caso del *Sofosbuvir*, per il quale è nata una polemica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica che lo produce, relativamente alla negoziazione del prezzo, mentre per il caso del *Nivolumab* si è assistito a un evento che non ha precedenti nella storia dell'uso “compassionevole”, ovvero sia l'estensione dell'accesso dei pazienti al programma per l'uso terapeutico dei medicinali sperimentali, il cosiddetto “accesso allargato” o “expanded access”.

**ASPETTI REGOLATORI  
SULL'USO TERAPEUTICO  
DEI FARMACI**

*Sezione Prima*

## Capitolo 1

### *Normative sull'uso compassionevole dei farmaci*

---

#### 1.1 Introduzione

Prima di poter trattare e valutare i farmaci *Sofosbuvir* e *Nivolumab* oggetto della presente Tesi, è necessario riportare inizialmente alcuni cenni sulla legislazione e sulle normative che regolano l'uso "compassionevole" (o più precisamente "terapeutico") dei farmaci, che, sebbene siano ancora in via di sperimentazione, vengono utilizzati al di fuori degli studi clinici per quei pazienti che ne necessitano, in quanto le terapie alternative risultano inefficaci.

#### 1.2 La regolamentazione dell'uso compassionevole in Italia

In Italia l'uso "compassionevole" è regolamentato dal **Decreto Ministeriale dell'8 Maggio 2003 - "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"** (G.U. N. 173, 28 Luglio 2003, Serie Generale).

In sintesi i punti fondamentali del D.M. 8/5/2003:

**L'art. 1** del suddetto Decreto definisce il **farmaco per uso terapeutico** come *un medicinale prodotto in uno stabilimento farmaceutico, autorizzato ai sensi dell'art. 3 del decreto ministeriale dell'11 febbraio 1997 sottoposto a sperimentazione clinica su territorio italiano o in Paese estero, privo dell'autorizzazione di cui all'Art. 8 del decreto legislativo del 29 Maggio 1991, n. 178, e può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.*

**Art. 2.** L'autorizzazione all'uso del medicinale di cui all'art. 1 può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le seguenti condizioni:

- a) ***il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase III o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II;***

- b) *I dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) siano sufficienti per formulare un **favorevole giudizio sull'efficacia e sulla tollerabilità del medicinale richiesto.***

**Art. 3.** La **fornitura del medicinale** di cui all'art. 1 può essere richiesta all'impresa produttrice:

- a) *Dal medico per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici;*
- b) *Da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;*
- c) *Dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia o tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.*

**Art. 4.** A seguito della richiesta, l'impresa produttrice può fornire il farmaco **sulla base di un protocollo** in cui siano presenti ed adeguatamente documentate:

- a) *La motivazione clinica della richiesta;*
- b) *I dati pertinenti relativi alla efficacia ed alla tollerabilità;*
- c) *Il grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni, di cui all'art. 2, comma 1, lettera a), e di coloro per cui è formulata la richiesta;*
- d) *La modalità di informazione al paziente;*
- e) *La modalità di raccolta dati, secondo la logica di uno studio osservazionale.*

Il **protocollo** deve essere:

- a) *Sottoposto da parte del medico alla approvazione da parte del **Comitato Etico** nel cui ambito di competenze origina la richiesta, il quale può operare anche mediante procedura di urgenza, accompagnato da una nota di assunzione di responsabilità del trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente.*
- b) *Notificato, contestualmente alla notifica di cui alla lettera a), al **Ministero della Salute** – Direzione generale valutazione medicinali e farmacovigilanza – Ufficio sperimentazione clinica, i cui uffici possono formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso.*

Il medicinale, inoltre, è **fornito gratuitamente** dall'impresa autorizzata.

### 1.3 La richiesta al Comitato Etico

Gli elementi da allegare alla richiesta di uso compassionevole da presentare al Comitato Etico per la sperimentazione clinica dei medicinali sono:

- 1) **La lettera di richiesta** di uso compassionevole recante una dichiarazione sull'assunzione di responsabilità da parte del medico che somministra il farmaco;
- 2) **Una breve storia clinica** che giustifichi l'uso compassionevole unitamente ai dati di letteratura disponibili (se possibile si allega la *brochure* del farmaco in oggetto);
- 3) **Un piano di trattamento** (sulla base di un protocollo redatto in accordo a quanto stabilito dall'art. 4 del DM 8 maggio 3003, che **contestualmente dovrà essere notificato al Ministero della Salute** – Direzione generale valutazione medicinali e farmacovigilanza – Ufficio sperimentazione clinica, i cui uffici possono formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso);
- 4) **Il testo informativo al paziente** che deve spiegare le circostanze che consigliano l'impiego del farmaco in oggetto, indicando rischi e benefici in modo dettagliato ed esauriente;
- 5) **La dichiarazione dell'Azienda produttrice del farmaco** relativa alla fornitura per uso compassionevole e all'impegno di notificare al Ministero della Salute come previsto dall'art.4, comma 2, lettera b).

Nel caso sussistano le condizioni riportate negli art. 1 e 2, la richiesta al Comitato etico per un uso compassionevole deve essere corredata dai seguenti documenti:

1. La **richiesta del medicinale** fatta dal medico con assunzione di responsabilità;
2. La **dichiarazione di disponibilità** dell'Azienda produttrice alla fornitura nominale del medicinale;
3. La **notifica del/dei paziente/i candidato/i** al trattamento con indicazione delle **iniziali** del nome, cognome e data di nascita, breve relazione clinica di motivazione del ricorso al medicinale sperimentale;
4. Lo **schema di trattamento** del medicinale e le valutazioni previste;
5. Il **testo informativo** per il paziente e il **modulo di consenso informato**;
6. I **riferimenti a studi clinici sperimentali**, in corso o conclusi, di fase III o di studi clinici già conclusi di fase II che giustifichino l'uso del medicinale nell'indicazione prevista;
7. La *brochure* del farmaco, *id est* l'**Investigator's Brochure (IB)**, ossia il dossier per lo sperimentatore contenente una raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale in sperimentazione che è definito anche con la sigla *IMP (Investigational Medicinal Product)*.

La richiesta per uso compassionevole deve essere inoltre accompagnata da una **lettera del clinico** contenente le seguenti dichiarazioni:

1. che l'uso del farmaco avverrà solo previa sottoscrizione del consenso informato;
2. che i costi relativi alla fornitura del farmaco non dovranno gravare sul S.S.N. e che pertanto il farmaco verrà fornito gratuitamente dall'Azienda produttrice (dichiarazione da inviare in allegato);
3. che si porrà un'attenzione scrupolosa all'osservazione di ogni eventuale evento avverso che si manifesti nel corso della sperimentazione, evento avverso che dovrà essere comunicato secondo le modalità previste dalla normativa vigente.
4. che la richiesta di uso compassionevole verrà notificata attraverso l'invio di tutta la documentazione sopra indicata, comprensiva del parere espresso dal Comitato Etico, all'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA - Direzione Generale, Area 3, Ufficio Ricerca e Sperimentazione clinica, via del Tritone 18, 00187, Roma.



**ADEMPIMENTI: notifica ad AIFA**





## 1.4 Accesso allargato (*Expanded access*)

L'uso compassionevole dei farmaci può essere concesso “*ad personam*”, cioè ad uso esclusivo per un unico paziente. In tal caso il paziente non viene incluso in una sperimentazione clinica.

Diverso è quando sono più pazienti che necessitano di un farmaco che non ha ancora completato tutte le fasi della sperimentazione clinica.

In questo caso si parla di “**accesso allargato**”, nel quale più persone vengono incluse in un programma terapeutico che ha la classica forma di una sperimentazione clinica vera e propria.

A più pazienti, infatti, viene concessa la possibilità di usufruire degli effetti di un farmaco non ancora in commercio, perché la persona si trova in pericolo di morte o perché esiste il pericolo che il soggetto soccomba prima che il farmaco sia autorizzato per il commercio, come è stato fatto per esempio nel caso del farmaco sperimentale *Nivolumab*, del quale parleremo più avanti.

Dunque lo scopo dei programmi di accesso allargato è quello di ampliare il gruppo di pazienti che possono accedere al farmaco, oltre a raccogliere informazioni aggiuntive sul farmaco.

**IL SOFOSBUVIR E IL NIVOLUMAB:  
ASPETTI FARMACOLOGICI, ETICI,  
E GIURIDICO - ECONOMICI**

*Sezione Seconda*

## Capitolo 2

### *Il Sofosbuvir*

---

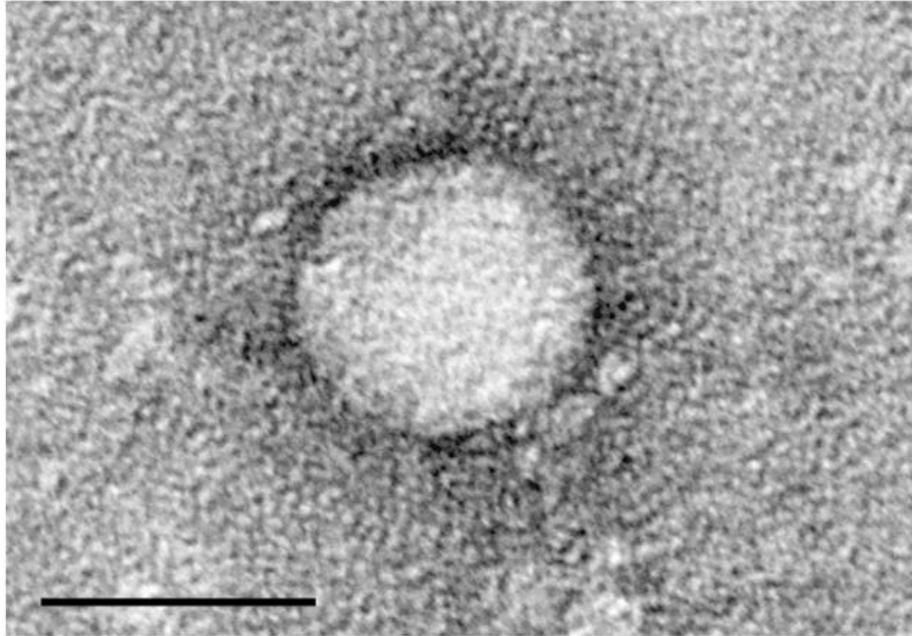
#### 2.1 Introduzione

Il *Sofosbuvir*, prodotto dall'Azienda farmaceutica Gilead, è entrato in commercio nel mese di gennaio del 2014 e viene utilizzato per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti, dovuta a infezione da HCV (virus dell'epatite C).

#### 2.2 Cenni patologici dell'HCV

Il **virus dell'epatite C** (HCV) è un membro della famiglia dei *Flaviviridae* ed è l'unico membro del genere *Hepacivirus*.

Ha un diametro di 55-65 nm ed è costituito da un **pericapside** (di natura lipidica) e da un **capside icosaedrico** contenente una molecola di RNA a singolo filamento con polarità positiva.

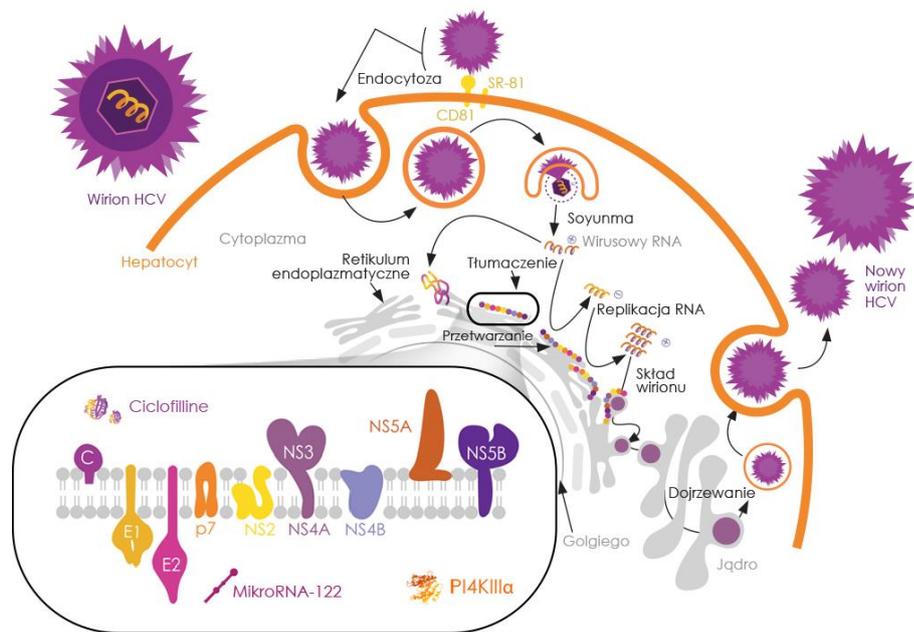


**Figura 1.** *Microfotografia di un virus dell'epatite C (scala: 50 nm)*

Il ciclo di vita dell'HCV inizia quando, entrando in circolo, si lega al recettore CD81 (tetraspanina) presente sugli epatociti e viene internalizzato all'interno della cellula e l'RNA viene liberato. Questo particolare RNA inizia la traduzione, funzionando come un mRNA e legandosi con un'ansa ai ribosomi. Si forma così un polipeptide costituito da 3011 amminoacidi e che viene poi scisso da proteasi.

Il genoma viene replicato a partire dall'RNA a polarità positiva tramite l'**NS5B**, una *RNA polimerasi - RNA dipendente*.

A questo punto il virione completo viene rilasciato per esocitosi.

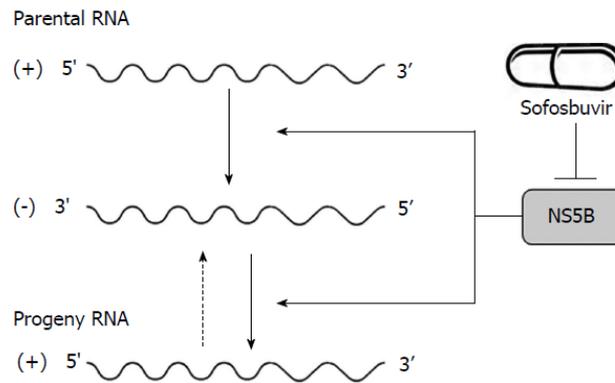


**Figura 2.** Schema generale della replicazione dell'HCV

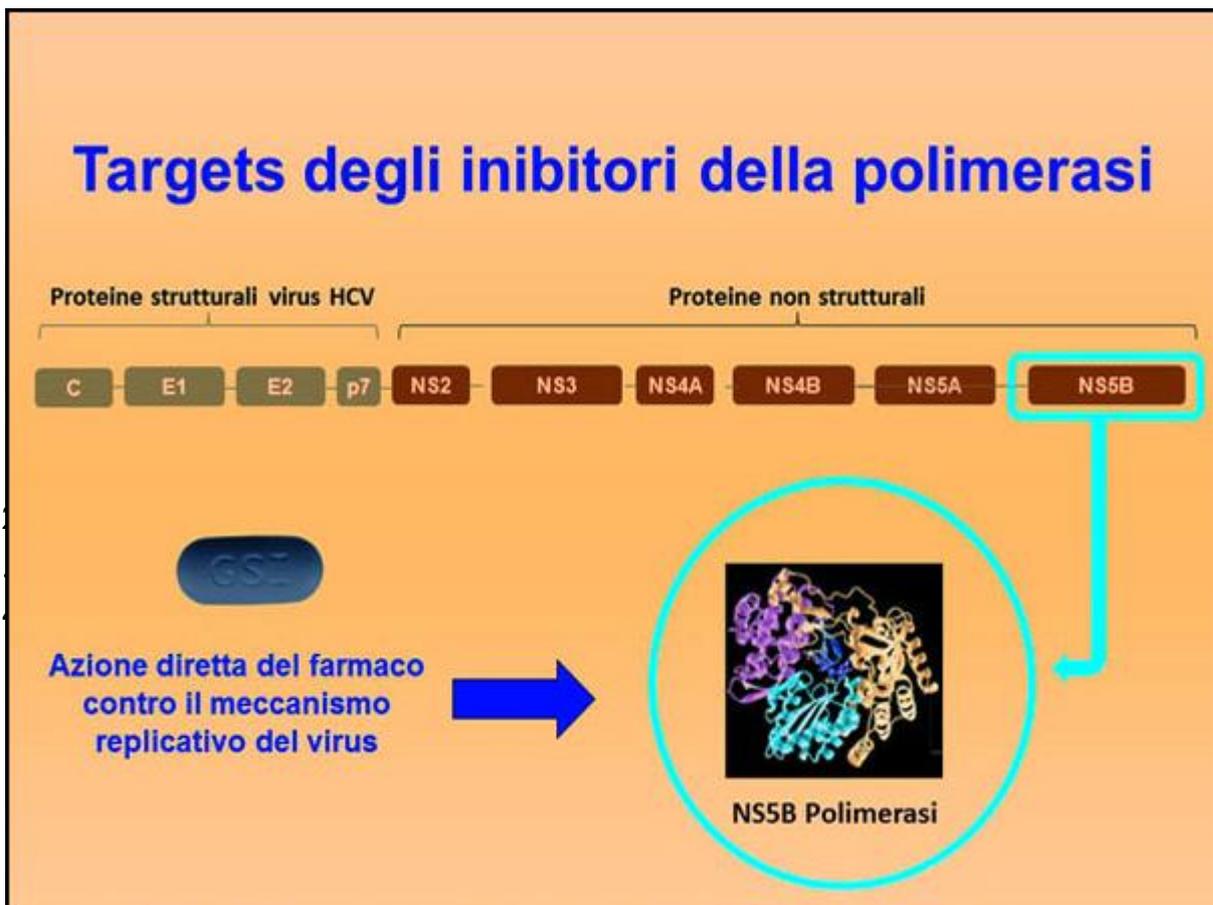
## 2.3 Farmacologia del Sofosbuvir

### 2.3.1 Farmacocinetica e farmacodinamica

L'azione del *Sofosbuvir* si esplica a livello dell'NS5B, una proteina di 65kDa RNA polimerasi – RNA dipendente dell'HCV, responsabile della sintesi del genoma e quindi della replicazione virale (figg. 3 - 4).



**Figura 3.** Meccanismo d'azione del Sofosbuvir nel bloccare la NS5B che gioca un ruolo importante nella sintesi del nuovo genoma RNA (da Hui-Chun Li, Shib-Yen Lo, "Hepatitis C virus: virology, diagnosis and treatment", 2015)



**Figura 4.** Meccanismo d'azione generale degli inibitori della polimerasi

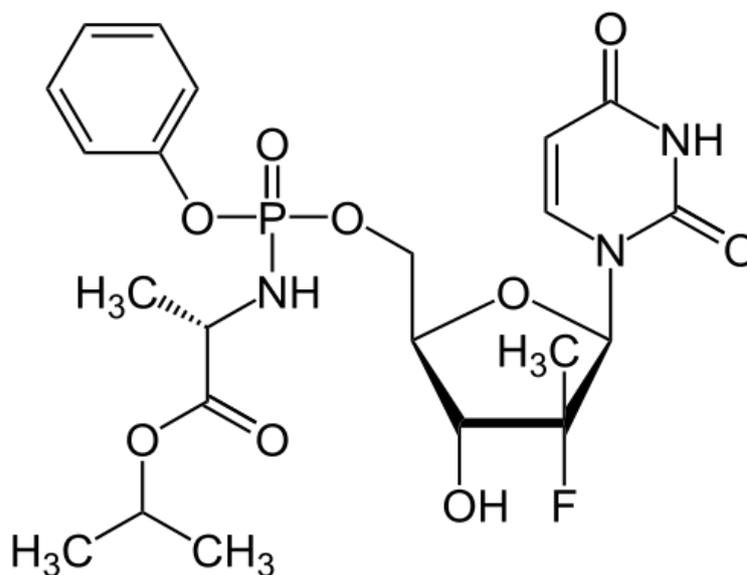
Il *Sofosbuvir* è un pro-farmaco nucleotidico (fig. 5) soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (**GS-461203**) farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'HCV RNA dalla polimerasi NS5B e fungere da terminatore della catena.

Il *Sofosbuvir* si trova in commercio sotto forma di compresse e non può essere assunto da solo, ma in associazione con la Ribavirina e/o l'Interferone pegilato (Peg-IFN), sin dal primo giorno del trattamento, formando una duplice o triplice terapia.

La differenza sostanziale tra il *Sofosbuvir* ed altri farmaci usati per eliminare il virus dell'epatite C (come il Peg-IFN e la Ribavirina) sta nel fatto che questo nuovo farmaco agisce direttamente contro il virus, bloccandone il processo di replicazione; l'Interferone, invece, stimola la risposta del sistema immunitario contro il virus, mentre la Ribavirina interferisce indirettamente sulla replicazione virale.

L'**assunzione combinata** di questi farmaci, quindi, incrementa la possibilità di eradicazione definitiva del virus.

La dose giornaliera è di una compressa (400 mg) al giorno da assumere con il cibo.



**Figura 5.** *Struttura chimica del Sofosbuvir (C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P<sub>1</sub>).*

### 2.3.2 Reazioni avverse e farmacovigilanza

Durante il trattamento con *Sofosbuvir* in associazione con Ribavirina o con Peginterferone -  $\alpha$  (Peg-IFN) e Ribavirina, le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente sono state compatibili con il profilo di sicurezza atteso per il trattamento con Ribavirina e Peginterferone -  $\alpha$ , senza che la frequenza o la gravità delle reazioni avverse al farmaco previste fossero aumentate.

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati raggruppati di cinque studi clinici di fase III.

La percentuale di soggetti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa delle reazioni avverse è stato del 1,4%; lo 0,5% per quelli che hanno ricevuto Sofosbuvir + Ribavirina per 12 settimane; lo 0% per i soggetti che hanno ricevuto Sofosbuvir + Ribavirina per 16 settimane; l'11,1% per i soggetti che hanno ricevuto il Peginterferone -  $\alpha$  + Ribavirina per 24 settimane; infine, il 2,4% per i soggetti che hanno ricevuto Sofosbuvir + Peginterferone -  $\alpha$  + Ribavirina per 12 settimane.

Le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente in soggetti che ricevevano Sofosbuvir e Ribavirina o Sofosbuvir, Ribavirina e Peginterferone -  $\alpha$  sono **affaticamento, cefalea, nausea e insonnia** (fig. 6).

Frequenza	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Infezioni ed infestazioni:</i>		
Comune	rinfaringite	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>		
Molto comune	riduzione dell'emoglobina	anemia, neutropenia, riduzione della conta linfocitaria, riduzione della conta piastrinica
Comune	anemia	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>		
Molto comune		riduzione dell'appetito
Comune		riduzione del peso corporeo
<i>Disturbi psichiatrici:</i>		
Molto comune	insonnia	insonnia
Comune	depressione	depressione, ansia, agitazione
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>		
Molto comune	cefalea	capogiri, cefalea
Comune	disturbo dell'attenzione	emicrania, disturbi della memoria, disturbo dell'attenzione
<i>Patologie dell'occhio:</i>		
Comune		offuscamento della vista
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>		
Molto comune		dispnea, tosse
Comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse	dispnea da sforzo
<i>Patologie gastrointestinali:</i>		
Molto comune	nausea	diarrea, nausea, vomito
Comune	disturbi addominali, stipsi, dispepsia	stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
<i>Patologie epatobiliari:</i>		
Molto comune	aumento della bilirubina nel sangue	aumento della bilirubina nel sangue
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		
Molto comune		eruzione cutanea, prurito
Comune	alopecia, cute secca, prurito	alopecia, cute secca
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>		
Molto comune		artralgia, mialgia
Comune	artralgia, dorsalgia, spasmi muscolari, mialgia	dorsalgia, spasmi muscolari
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>		
Molto comune	affaticamento, irritabilità	brividi, affaticamento, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	piressia, astenia	dolore toracico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferone alfa

Figura 6. Tabella che riporta le reazioni avverse riscontrate con Sofosbuvir in associazione con Ribavirina o con Peginterferone – a e Ribavirina

## **2.4 Il Sofosbuvir in equilibrio tra etica, economia e profitto**

### **2.4.1 Lo scontro AIFA – Regione Toscana**

Sul caso del *Sofosbuvir* nel mese di maggio del 2015, a oramai più di un anno dalla commercializzazione del farmaco, si è accesa una polemica tra la Regione Toscana, rappresentata da Enrico Rossi, e il Direttore Generale dell’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), Luca Pani.

Questa polemica si è innescata in seguito alle dichiarazioni dello stesso Presidente Rossi, che prometteva di curare gratis i malati di epatite C in Toscana.

Secondo il governatore, curare tutti e subito farebbe risparmiare denaro e sofferenze, mantenendo comunque inalterato il principio per cui tutti hanno diritto alla terapia.

D’altro canto, l’AIFA ha negoziato con la Gilead, l’Azienda farmaceutica produttrice del *Sofosbuvir*, sul prezzo del medicinale, prevedendo un costo iniziale di 40.000 euro a trattamento per 12 settimane. Man mano che aumentano le confezioni acquistate, la cifra si riduce fino a 4.000 euro che è la soglia di prezzo da cui la Toscana pensa di ripartire per curare tutti i malati della Regione.

Intanto l’Epac, l’Associazione dei malati di epatite C, sconcertata dalla situazione che si è generata, ha posto alcuni quesiti al Presidente Rossi: Come è stato stimato il numero di pazienti da curare? In che modo si pensa di spuntare i prezzi migliori? Come si possano superare gli accordi negoziali nazionali?

Infine, per la salvaguardia e tutela di tutti i malati di epatite C, l’Epac ha chiesto che sia fatta chiarezza sulla possibilità di negoziazione dei prezzi attuata dalle Regioni.

### **2.4.2 L’AIFA e la negoziazione sul prezzo**

Le terapie per il trattamento dell’epatite C stanno entrando nel mercato una dopo l’altra; il *Sofosbuvir* è stato il primo in ordine cronologico.

Si tratta di terapie dal potenziale terapeutico rilevante, ad alto costo e coperte da brevetto.

Dal mese di gennaio del 2014 ad oggi il mercato dei farmaci per il trattamento dell’epatite C non è più monopolistico. La ricerca e la sperimentazione clinica in questo campo stanno fornendo ai pazienti trattamenti più efficaci e più sicuri.

Per garantire una copertura totale dei pazienti, i sistemi pubblici dovranno imporre delle scelte rigorose:

- 1) Nella valutazione dell’innovazione e del beneficio terapeutico;

- 2) Nella determinazione del prezzo;
- 3) Nell'individuazione dei criteri di accesso progressivo ai farmaci;
- 4) Nel monitoraggio post-marketing dei profili di sicurezza ed efficacia.

L'AIFA, coinvolgendo pazienti, medici e società scientifiche, ha affrontato con vigore il prezzo del *Sofosbuvir*, ritenendo eccessiva la richiesta iniziale fatta dall'Azienda produttrice (Gilead) sia dal punto di vista etico che da quello finanziario, invitando la stessa Gilead a riconsiderare la proposta, anche alla luce degli insperati profitti che si profilavano grazie al farmaco.

Peraltro, le vendite del *Sofosbuvir* nei primi nove mesi dell'anno 2014 hanno portato a 8 miliardi e mezzo di dollari il fatturato realizzato con il farmaco dall'Azienda produttrice, proiettando il ricavo a 11,3 miliardi di dollari nel primo anno di lancio.

Nel condurre la trattativa con la Gilead, l'AIFA ha considerato anche altri nuovi farmaci in via di registrazione che rappresentano valide alternative terapeutiche e i cui costi sarebbero dipesi dal prezzo di riferimento negoziato per il *Sofosbuvir*.

Ciò ha permesso, quindi, all'AIFA di chiudere l'accordo per la rimborsabilità del *Sofosbuvir* nel rispetto dei tempi stabiliti dal Ministro della Salute e in modo da consentire il trattamento del più grande numero di pazienti a un prezzo medio più basso rispetto al resto dell'Europa.

## Capitolo 3

### *Il Nivolumab*

---

#### 3.1 Introduzione

Il *Nivolumab*, conosciuto come BMS-936558, è stato realizzato dall'Azienda farmaceutica Bristol-Myers-Squibb ed è già in commercio negli Stati Uniti.

È un immunoterapico completamente umano IgG<sub>4</sub>, inibitore del check-point immunitario PD-1 ed è in corso di valutazione in due studi di fase III per il cancro al polmone non a piccole cellule. È utilizzato anche contro il melanoma in stadio avanzato ed è stato il primo inibitore di PD-1 a essere stato approvato.

#### 3.2 Farmacologia del Nivolumab

##### 3.2.1 Farmacocinetica e farmacodinamica

Il *Nivolumab* è una macromolecola (anticorpo monoclonale IgG<sub>4</sub> completamente umano, fig. 7), la cui formula chimica è  $C_{6362}H_{9862}N_{1712}O_{1995}S_{42}$ , somministrata per via endovenosa.

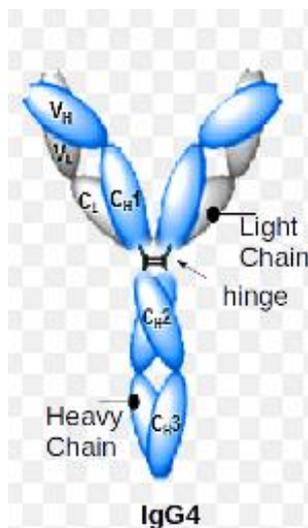


Figura 7. Struttura di una immunoglobulina di tipo G<sub>4</sub> (IgG<sub>4</sub>)

Agisce come immunomodulatore, bloccando la **proteina PD-1** (*Programmed cell death 1*), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria.

Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore, in quanto tale blocco consente l'attivazione delle cellule T e, dunque, la riduzione del tumore stesso (fig. 8).

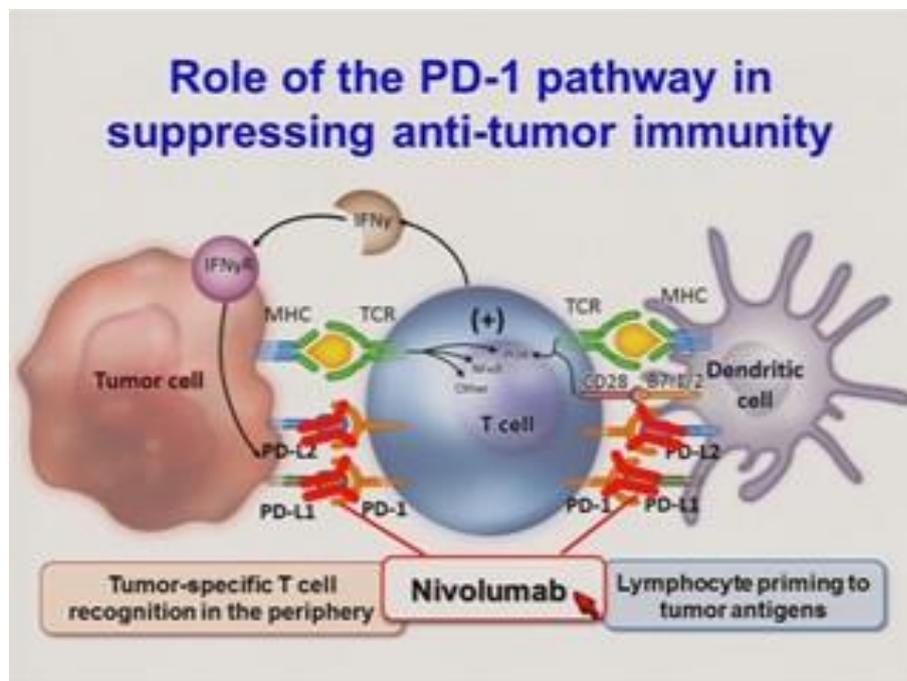


Figura 8. Schema del meccanismo di azione del Nivolumab

I dati disponibili sono già ritenuti sufficienti, allo stato, per indicare l'uso del *Nivolumab* per il trattamento dei pazienti con **tumore del polmone** non a piccole cellule (**NSCLC**) a cellule squamose, metastatico, in progressione durante o dopo chemioterapia a base di platino e con questa indicazione è stato approvato dalla FDA americana, oltre ad averlo approvato precedentemente per il trattamento dei pazienti con **melanoma** non operabile o metastatico in progressione.

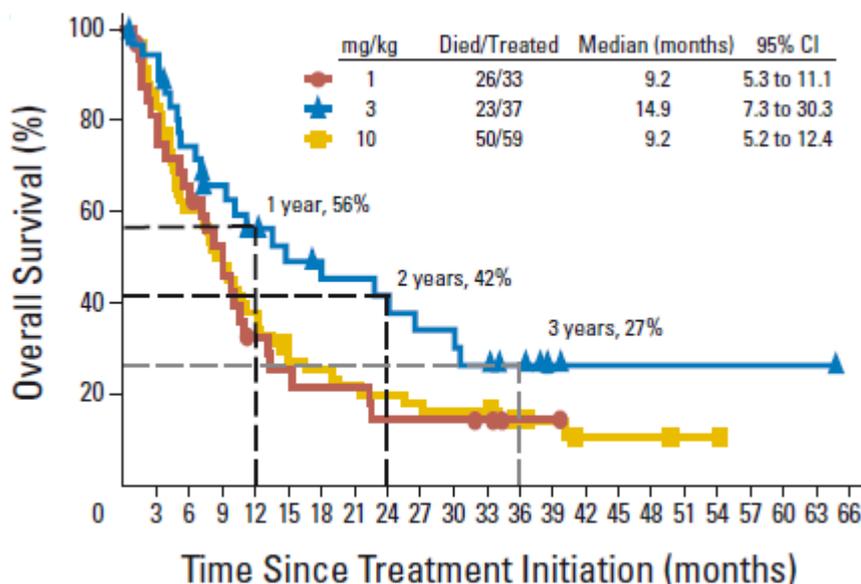
Nello studio iniziale, *Nivolumab* in monoterapia è stato somministrato a pazienti con diversi tipi di tumore, tra cui 129 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, la quasi totalità dei

quali aveva ricevuto trattamenti in precedenza. Ai pazienti è stato somministrato uno di cinque diversi dosaggi di *Nivolumab* (da 0,1 mg/kg a 10 mg/kg ) ogni 2 settimane fino a 12 cicli di otto settimane.

Il *Nivolumab* è risultato dunque efficace in circa un paziente su quattro a fronte di un buon profilo di tollerabilità.

Al dosaggio di **3 mg/kg**, la sopravvivenza globale media è stata pari a 14,9 mesi (9,5 mesi per tumore NSCLC squamoso; 18,2 mesi per tumore NSCLC non-squamoso ) e questa dose è stata scelta per gli studi di fase III.

Infatti, uno studio clinico di fase II, a singolo braccio, condotto presso 27 centri in Francia, Germania, Italia e USA, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di *Nivolumab* (3 mg/kg ogni 2 settimane) in 117 pazienti con tumore polmonare squamo-cellulare non a piccole cellule, refrattario a molteplici trattamenti e il *Nivolumab* ha mostrato una risposta clinicamente significativa.



**Figura 9.** Attività clinica in pazienti con NSCLC che hanno ricevuto il *Nivolumab* in dosi di 1 o 3 o 10 mg/kg. Si nota che usando la dose di 3 mg/kg si ha un aumento della sopravvivenza media (da Scott Gettinger et al., 2015)

Dunque, la tollerabilità e l'attività osservate con *Nivolumab* in pazienti con tumore NSCLC precedentemente trattato, comprendendo il 54% dei pazienti con tre precedenti linee di trattamento, sono state notevoli (da Davies M, "Cancer Management and Research", 2014).

Recentemente lo studio di fase III (**Check Mate – 017**) ha dimostrato in pazienti con carcinoma polmonare squamo-cellulare metastatico in progressione un vantaggio di sopravvivenza molto significativo correlato al trattamento con *Nivolumab* rispetto a quello con Docetaxel.

### 3.2.2 Reazioni avverse e farmacovigilanza

I pazienti, arruolati nel periodo 2008-2012, hanno ricevuto *Nivolumab* (0,1-10 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane) durante l'incremento scalare del dosaggio e gli eventi avversi di ogni grado si sono verificati nel 72% dei pazienti, mentre quelli di grado 3-4 nel 15%.

Gli effetti collaterali sono stati dichiarati “accettabili” dai ricercatori e, comunque, non superiori a quelli di altri farmaci della stessa categoria. Il più comune effetto collaterale riportato è stato l'**astenia** (senso di affaticamento). Sono stati anche riportati dei casi di **polmonite iatrogena** (fig. 10).

In conclusione, il *Nivolumab* ha prodotto una sopravvivenza sostenuta con un profilo di sicurezza a lungo termine gestibile nei tumori in fase avanzata - melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule, carcinoma renale (da Xagena, 2013 – Asco Meeting, 2013).

Select AE	All Patients (N = 129)			
	Any Grade†		Grades 3 to 4	
	No.	%	No.	%
Any AE	53	41.1	6	4.7
Skin	20	15.5	0	0
GI	15	11.6	1	0.8
Pulmonary	9‡§	7.0§	3‡	2.3
Endocrinopathies	8	6.2	0	0
Hepatic	6	4.7	1	0.8
Infusion reaction	5	3.9	1	0.8
Renal	4	3.1	0	0

Abbreviations: AE, adverse event; NSCLC, non-small-cell cancer.

\*Select AEs were those requiring more frequent monitoring or intervention with immune suppression or hormone replacement, based on prespecified list of Medical Dictionary for Regulatory Activities terms. <sup>18</sup> March 2013 data analysis.

†Grades 1 to 5.

‡Eight patients had pneumonitis (grades 1 to 2, n = 5; grades 3 to 4, n = 3), and one patient had grade 2 interstitial lung disease.

§Two additional patients had treatment-related grade 2 pneumonitis, which occurred before date of safety analysis, but they were not included, because these data were not available until after this analysis. Third patient had treatment-related grade 5 pneumonitis (detailed in Data Supplement) but was not included because event occurred after date of safety analysis.

**Figura 10.** Tabella degli eventi avversi (distinti in quelli di qualsiasi grado e quelli di grado 3-4) in pazienti che hanno assunto il farmaco (da Scott Gettinger et al., 2015)

### **3.3. Il Nivolumab nel programma di uso compassionevole e l'accesso allargato**

Allo scopo di garantire ai pazienti italiani l'accesso tempestivo alle terapie farmacologiche efficaci, l'AIFA comunica che grazie alla disponibilità assicurata dall'Azienda Bristol-Myers-Squibb, è stato attivato un programma di uso compassionevole per l'accesso al trattamento con *Nivolumab* di tutti i pazienti con diagnosi di tumore al polmone squamo-cellulare non resecabile e/o metastatico.

La decisione tiene conto dell'esito positivo dello studio di fase III (*Check Mate-017*) che ha dimostrato in pazienti con carcinoma polmonare squamo-cellulare metastatico in progressione, un vantaggio di sopravvivenza molto significativo correlato al trattamento con *Nivolumab* rispetto a quello con Docetaxel.

Visti i risultati ottenuti in uno specifico *setting* terapeutico con prognosi infausta e limitate alternative terapeutiche, l'AIFA ha chiesto alla Bristol-Myers-Squibb di attivare un programma di uso compassionevole per tutti i pazienti italiani.

L'Azienda si è resa disponibile a procedere all'immediata attivazione del programma, con l'impegno ad accogliere richieste per il trattamento di nuovi pazienti sino alla data di registrazione europea.

Il caso del *Nivolumab* ha aperto, dunque, la strada a una "rivoluzione" nelle terapie oncologiche, inducendo il Ministero della Salute a considerare come priorità l'accesso ai nuovi farmaci per tutti i malati italiani, auspicando che tutto questo avvenga in tempi alquanto brevi.

## **CONCLUSIONI**

## CONCLUSIONI

---

Il tema dell'uso "compassionevole" dei farmaci rimane un argomento sempre attuale con continui dibattiti che spaziano dalla scienza all'etica fino a toccare gli aspetti economici e giuridici.

Il caso del *Nivolumab*, per esempio, ha creato un precedente nella storia italiana sull'uso terapeutico dei farmaci, ossia una estensione dell'accesso dei pazienti alle cure, che non è più, quindi, un accesso *ad personam*, rivolto cioè al singolo paziente, ma *allargato* a più persone con la medesima patologia.

Il *Sofosbuvir*, invece, entrato da poco in commercio, sebbene risulti il farmaco elettivo per l'eradicazione del virus dell'epatite C, occupa sempre una posizione centrale nelle discussioni che si creano in riferimento al diritto di ogni persona di accedere alle cure, a causa del suo elevato costo, andando così continuamente a intaccare gli aspetti legislativi, economici ed etici, con le relative conseguenze che tutto ciò comporta sia per l'individuo che per l'intera società.

## **GLOSSARIO**

## Glossario dei termini usati nella Tesi

**Biodisponibilità:** quantità di farmaco presente nella circolazione sistemica, espressa come percentuale della dose somministrata e confrontata con una particolare formulazione di riferimento. In una ricerca clinica in cui si misura la biodisponibilità di un farmaco, bisogna controllare i fattori che la influenzano: cibo, malattia, età, altri farmaci. Per misurare la biodisponibilità si valutano: la concentrazione di picco plasmatici, il tempo della concentrazione di picco, la concentrazione del farmaco rispetto al tempo.

**Braccio:** termine utilizzato per indicare le diramazioni previste e pianificate che si verificano in un protocollo di ricerca quando si stabilisce di sottoporre due o più gruppi con diversi trattamenti.

**Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice, GCP*):** uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.

**Centro collaboratore:** centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica.

**Comitato Etico:** un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.

**Compassionevole (uso):** metodo per fornire farmaci sperimentali non ancora in commercio a pazienti in gravi condizioni di salute per i quali non è disponibile un'altra opzione terapeutica e che non sono eleggibili per uno studio clinico.

**Consenso informato:** la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale

fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente.

**Criteri di eleggibilità:** definiscono le caratteristiche dei soggetti da includere in uno studio. Sono distinti in criteri di inclusione e criteri di esclusione.

**Criteri di esclusione:** restrizioni applicate alla popolazione includibile in uno studio per ragioni di sicurezza o di fattibilità. Unitamente ai criteri di inclusione definiscono i criteri di eleggibilità.

**Criteri di inclusione:** caratteristiche relative al paziente (ad esempio sesso, età), alla malattia (ad esempio gravità, tipo istologico) od alle modalità diagnostiche che identificano la popolazione oggetto dello studio. Unitamente ai criteri di esclusione definiscono i criteri di eleggibilità.

**Dichiarazione di Helsinki:** documento riconosciuto a livello internazionale, risalente al 1964 ma più volte aggiornato, che fissa i principi etici di riferimento nel campo della ricerca medica su soggetti umani.

**Dossier per lo sperimentatore (*Investigator Brochure, IB*):** una raccolta di dati clinici e non clinici, relativi al/i prodotto/i in sperimentazione, pertinenti allo studio del/i prodotto/i in sperimentazione nell'uomo.

**Double dummy:** modalità di trattamento farmacologico che si adatta per somministrare in condizione di doppia cecità due farmaci che hanno formulazioni o modalità di somministrazione diverse. È necessario, in questo caso, che i pazienti di entrambi i gruppi assumano il farmaco attivo ed il placebo dell'altro trattamento. Per esempio, nel confronto tra nitroderivati per os e transdermici, un gruppo riceverà il nitroderivato per bocca e un cerotto-placebo; un altro gruppo riceverà il nitroderivato per via per cutanea e compresse-placebo.

**Emendamento al protocollo:** una descrizione scritta di una o più modifiche apportate ad un protocollo, o un chiarimento formale allo stesso.

**Evento avverso (*Adverse Event, AE*):** qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento. Un evento avverso (AE) può quindi essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio), sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto medicinale (in sperimentazione) per coincidenza temporale, sia essa correlata o meno al prodotto medicinale (in sperimentazione).

**Evento avverso serio o reazione avversa seria:** qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

**Farmacoepidemiologia:** studio delle modalità di impiego dei farmaci in una popolazione e degli effetti che ne conseguono.

**Farmacovigilanza:** insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire e valutare in modo continuativo le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione delle opportune misure per assicurare per i farmaci in commercio un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione.

**Follow-up:** negli studi di efficacia sperimentale, è la continuazione della valutazione dei pazienti anche dopo la fine del trattamento attivo. Gli studi di follow-up nella pratica del Miglioramento Continuo di Qualità sono studi di coorte in cui si seguono gruppi di pazienti trattati nella pratica quotidiana dei servizi per accertare gli esiti raggiunti (la cosiddetta "efficacia nella pratica"). Gli studi di follow-up per definizione dovrebbero proseguire oltre la fine del trattamento attivo per accertare la permanenza degli effetti.

**Medicinale sperimentale:** una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.

**Placebo:** trattamento farmacologicamente inerte che viene somministrato ai pazienti di un gruppo di controllo in uno studio sperimentale, allo scopo di eliminare la possibilità che i soggetti che non ricevono un trattamento attivo siano influenzati dalle proprie aspettative e dunque stimare l'effetto del principio attivo al netto degli effetti di natura psicologica legati all'atto terapeutico. Tale trattamento è indistinguibile dal trattamento di cui si sta indagando l'efficacia.

**Promotore della sperimentazione (o Sponsor):** una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

**Protocollo:** un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il rationale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo; il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.

**Randomizzazione:** assegnazione casuale dei soggetti inclusi in uno studio a uno dei gruppi di trattamento (disegno parallelo) o a una certa successione di trattamenti (disegno cross-over). La randomizzazione ha lo scopo essenzialmente di rendere i due gruppi simili per le loro caratteristiche, soprattutto per i fattori prognostici e di risposta alla terapia in esame, sia quelli ignoti. La randomizzazione permette l'applicabilità dei modelli probabilistici, sui quali si regge da un punto di vista metodologico l'intero studio.

**Reazione avversa ai farmaci (*Adverse Drug Reaction, ADR*):** durante la sperimentazione clinica di un nuovo prodotto medicinale prima della sua approvazione, oppure nel caso di suoi nuovi utilizzi, proprio perché non è possibile stabilirne il dosaggio terapeutico: tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale correlate ad un qualsiasi dosaggio devono essere considerate reazioni avverse da farmaci. Per “risposte ad un prodotto medicinale” si intende che vi sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa. Per quanto riguarda i prodotti medicinali già in commercio: “una risposta ad un farmaco che sia nociva e non voluta, e che si verifichi ai dosaggi normalmente impiegati nell’uomo per la profilassi, la diagnosi, o per la terapia di malattie, oppure per modificare funzioni fisiologiche”.

**Reazione avversa grave:** reazione che provoca uno dei seguenti eventi: la morte, l’ospedalizzazione o il prolungamento della stessa, l’invalidità grave o permanente, pericolo di vita o un’anomalia congenita/deficit nel neonato.

**Reazione avversa inattesa:** una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto).

**Reazione avversa:** è una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avviene a dosi che normalmente sono usate nell’uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico.

**Scheda raccolta dati (*CRF*):** documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor relativamente a ciascun partecipante allo studio.

**Sperimentatore Coordinatore:** uno sperimentatore a cui viene attribuita la responsabilità del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano ad uno studio multicentrico.

**Sperimentatore:** un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell’esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito sperimentatore principale.

**Sperimentazione clinica multicentrica:** la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell’Unione europea e/o Paesi terzi.

**Sperimentazione clinica:** qualsiasi studio sull’uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a

individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea.

**Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale):** uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

**Studio di intervento:** sinonimo di studio sperimentale; è uno studio che ha come obiettivo la verifica degli effetti di un intervento (per esempio un trattamento farmacologico) su un definito gruppo di soggetti. È definito in parallelo (o a gruppi paralleli) quando si confrontano i risultati ottenuti nel gruppo di pazienti che assume il trattamento sperimentale con quelli ottenuti nei gruppi di pazienti che riceve il trattamento standard e funge da controllo. È definito come crossover, se tutti i soggetti ricevono tutti i trattamenti in studio, la cui sequenza temporale è assegnata con randomizzazione. Al fine di controllare possibili errori sistematici, può prevedere l'utilizzo di tecniche di randomizzazione e cecità.

**Studio in aperto:** studio sperimentale nel quale sia i partecipanti sia i somministratori degli interventi sono a conoscenza del tipo di trattamento che viene utilizzato in ogni soggetto. Ciò può condizionare l'interpretazione dei risultati. In questo genere di studi si consiglia che i valutatori degli esiti siano in condizione di cecità.

**Studio in cieco:** studio sperimentale nel quale ogni singolo partecipante non ha la possibilità di individuare il tipo di trattamento che sta seguendo (studio in singolo cieco). Se anche i somministratori degli interventi sono all'oscuro del tipo di trattamento del singolo paziente, si parla di studio in doppio cieco. Uno studio, infine, è detto in triplo cieco se anche chi analizza i dati raccolti e gli esiti dello studio non è a conoscenza del trattamento del singolo partecipante.

## **APPENDICE**

## APPENDICE

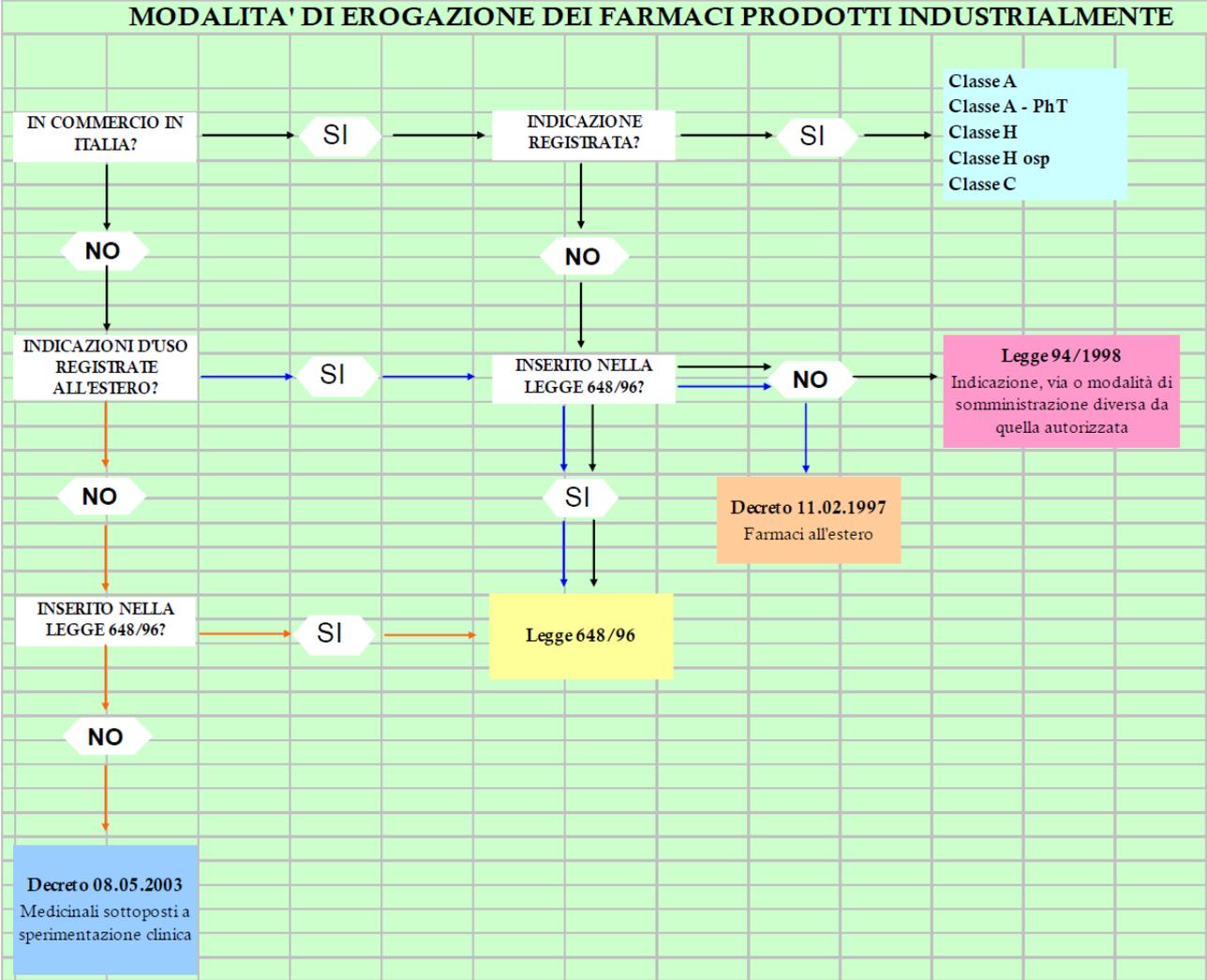
Albani et al., *Guida alla corretta applicazione del Decreto 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"*, 2010.

La legislazione italiana prevede diverse vie attraverso le quali un farmaco in commercio (o non in commercio) in Italia possa essere utilizzato per una indicazione per la quale non ha ottenuto la registrazione.

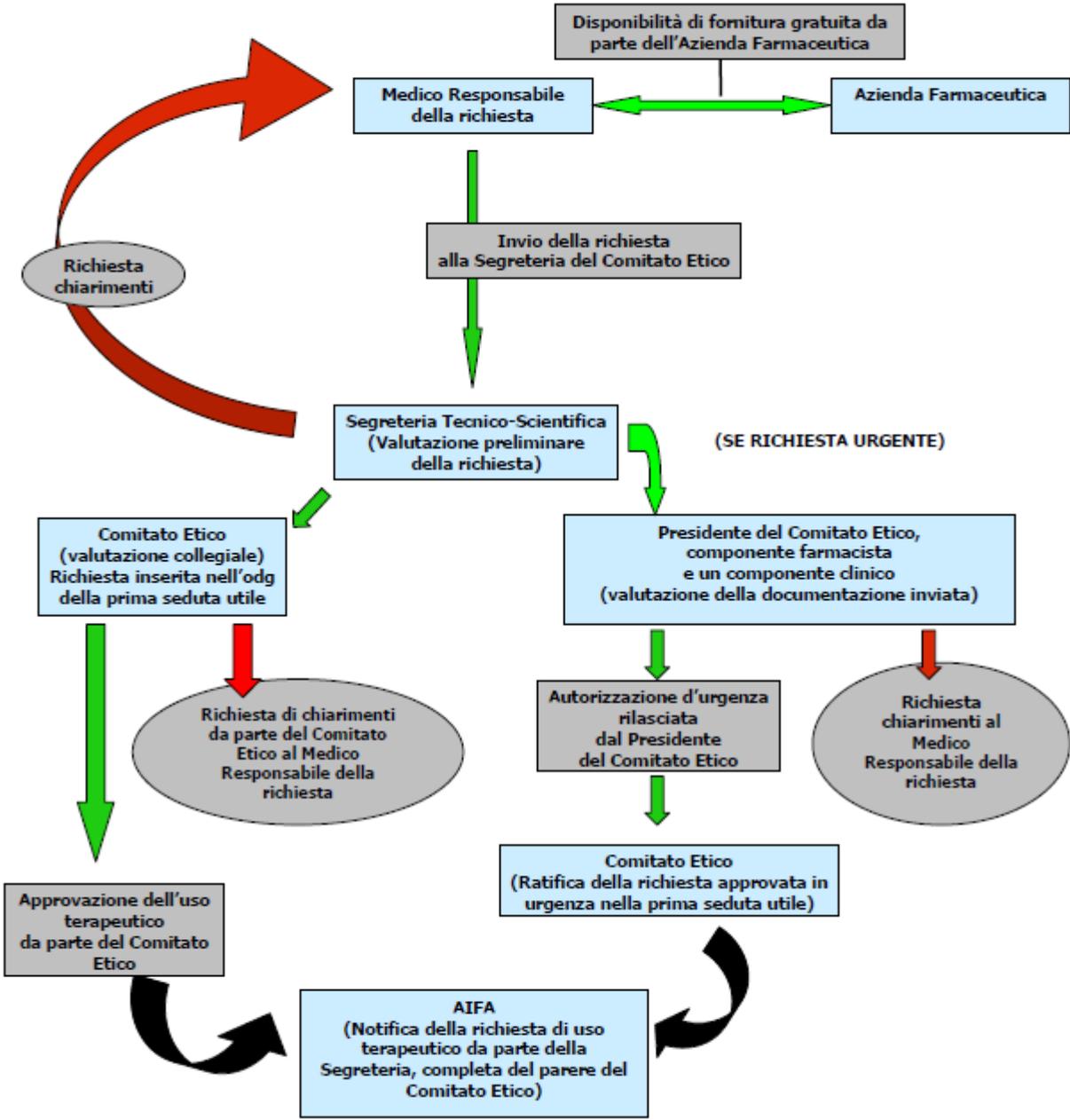
In particolare, un medico può:

1. prescrivere ed utilizzare un farmaco in commercio in Italia che non abbia l'indicazione d'uso registrata oppure non in commercio in Italia (secondo l'articolo 3 del D.Lgs 17/02/98 convertito in legge 94 del 08/04/98 – "legge Di Bella" - e secondo la legge 648 del 24/12/96 e successive modifiche);
2. utilizzare un farmaco non disponibile in Italia ma in commercio all'estero e che abbia l'indicazione d'uso registrata in quel paese (D.M. sull'importazione dei medicinali del 11/02/97);
3. utilizzare farmaci ancora in fase sperimentale al di fuori di un trial clinico ai sensi del D.M. 8/05/2003. Si precisa che anche la Legge 648 del 24/12/96 prevede questa possibilità.

REQUISITO	L. 94/98 (legge "Di Bella")	L. 648/96 (off-label)	DM 11/02/97 ("importazione esteri")	DM 8/05/03 (Uso terapeutico)
<b>Mancanza di valida alternativa terapeutica</b>	Sì	Sì	Sì	Sì
<b>Consenso informato del paziente</b>	Sì	Sì	Sì	Sì
<b>Documentazione scientifica a supporto</b>	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale	Pubblicazioni scientifiche; risultati di studi clinici di fase prima e seconda, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale; informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso	Il farmaco deve essere importato per l'indicazione registrata all'estero	Studi di fase III in corso o conclusi, o in casi particolari studi conclusi di fase II
<b>Assunzione responsabilità del medico</b>	Sì	Sì	Sì	Sì
<b>Trasmissione dati di monitoraggio</b>	-	AIFA e Regione	Monitoraggio amministrativo in Regione (flusso dati di consumo)	Notifica all'AIFA



Percorso operativo di un Comitato Etico:



**MINISTERO DELLA SALUTE**

DECRETO 8 maggio 2003.

**Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.**

**IL MINISTRO DELLA SALUTE**

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successivi aggiornamenti ed in particolare l'art. 25, recante «Norme di recepimento delle direttive della comunità economica europea in materia di specialità di medicinali per uso umano», ed in particolare l'art. 25;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante «Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996» convertito in legge dall'art. 1 della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante «Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cli-

niche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria» convertito in legge con modificazioni dall'art. 1, comma 1, delle legge 8 aprile 1998, n. 94;

Visto il decreto ministeriale 11 febbraio 1997 recante «Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero» pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 27 marzo 1997, n. 72;

Visto il decreto ministeriale 18 marzo 1998 recante «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche» pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 28 maggio 1998, n. 122;

Preso atto che vengono proposti studi nazionali ed internazionali definiti «expanded access» ovvero «protocolli di accesso allargato», onde assicurare al paziente l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, quando non esista valida alternativa terapeutica;

Considerato la opportunità di adottare procedure che garantiscono al paziente l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali e di fornire indicazioni relative all'uso dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica;

28-7-2003

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 173

Decreta:

Art. 1.

1. Un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico, autorizzato ai sensi dell'art. 3 del decreto ministeriale 11 febbraio 1997 sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero, privo dell'autorizzazione di cui all'art. 8 del decreto legislativo del 29 maggio 1991, n. 178, può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

Art. 2.

1. L'autorizzazione all'uso del medicinale di cui all'art. 1 può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le seguenti condizioni:

a) il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda;

b) i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

Art. 3.

1. La fornitura del medicinale di cui all'art. 1 può essere richiesta alla impresa produttrice:

a) dal medico per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici;

b) da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;

c) dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

Art. 4.

1. A seguito della richiesta, l'impresa produttrice può fornire il farmaco sulla base di un protocollo in cui siano presenti ed adeguatamente documentate:

a) la motivazione clinica della richiesta;

b) i dati pertinenti relativi alla efficacia ed alla tollerabilità;

c) il grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni di cui all'art. 2, comma 1, lettera a), e di coloro per cui è formulata la richiesta;

d) le modalità di informazione al paziente;

e) le modalità di raccolta dati, secondo la logica di uno studio osservazionale.

2. Il protocollo deve essere:

a) sottoposto da parte del medico alla approvazione da parte del comitato etico nel cui ambito di competenze origina la richiesta, il quale può operare anche mediante procedura di urgenza, accompagnato da una nota di assunzione di responsabilità del trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente;

b) notificato, contestualmente alla notifica di cui alla lettera a), al Ministero della salute — Direzione generale valutazione medicinali e farmacovigilanza — Ufficio sperimentazione clinica, i cui uffici possono formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso.

3. Il medicinale è fornito gratuitamente dall'impresa autorizzata. Per l'eventuale ingresso del farmaco presso gli uffici doganali preposti, dovrà essere presentata l'approvazione da parte del comitato etico competente.

4. I dati relativi all'uso del farmaco, di cui al presente decreto, possono essere utilizzati come supporto, ma non sostitutivi, di quanto richiesto nelle procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 8 del decreto legislativo del 29 maggio 1991, n. 178.

5. Qualora l'utilizzazione avvenga al di fuori di quanto stabilito all'art. 1 ovvero non vengano rispettati gli adempimenti e le limitazioni stabiliti nell'autorizzazione di cui all'art. 5 lettera a), o qualora, comunque, lo ritenga opportuno per la tutela della salute pubblica, il Ministero della salute può sospendere o vietare l'ulteriore cessione e l'impiego di medicinali di cui al presente decreto.

Il presente decreto sarà trasmesso alla Corte dei conti per la registrazione e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 8 maggio 2003

Il Ministro: SIRCHIA

Registrato alla Corte dei conti il 25 giugno 2003  
Ufficio di controllo preventivo sui Ministeri dei servizi alla persona e dei beni culturali, registro n. 4, foglio n. 163

03A08802

## **BIBLIOGRAFIA**

## Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), *www.agenziafarmaco.gov.it*, 2015.
2. Albani et al., *Guida alla corretta applicazione del Decreto 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"*, 2010.
3. Davies, *Cancer Management and Research*, 2014, 6:63-75.
4. Epac Onlus, *La terapia con Sofosbuvir*, 2015.
5. Hui-Chun Li et al., *Hepatitis C virus: virology, diagnosis and treatment*, 2015.
6. Scott Gettinger et al., *Overall survival and long-term safety of Nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer*, *Journal of Clinical Oncology*, 2015.
7. Socialfarma, *Sofosbuvir. L'AIFA verso il ricorso contro la delibera toscana*, 2015.
8. Xagena et al., *ASCO Meeting*, 2013.