

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



TESI DI LAUREA

**Uso compassionevole dei farmaci:
le approvazioni del Comitato Etico della Regione
Liguria nel triennio 2018-2020**

Relatore:

Antonietta Maria Martelli

Candidato:

Giulia Dervishaj

Anno accademico 2020-2021

A Enrico, Amantia e alla mia Mamma

INDICE

I- Introduzione

1.1 L'uso compassionevole dei farmaci: normative e modalità di approvazione in Italia	5
1.2 Decreto 8 maggio 2003	7
1.3 Modifiche al decreto 8 maggio 2003: DECRETO 7 settembre 2017	9
1.4 I Comitati Etici	12
1.5 La richiesta al Comitato Etico di farmaci per uso compassionevole	14
1.6 Presa di responsabilità e consenso informato	16
1.7 Esempio di richiesta al Comitato Etico della Regione Liguria	18
1.8 Il Comitato Etico della Regione Liguria	24

II- Materiali e metodi

2.1 Le caratteristiche delle domande presentate nell'anno 2018	25
2.2 Le caratteristiche delle domande presentate nell'anno 2019	28
2.3 Le caratteristiche delle domande presentate nell'anno 2020	31

III- Risultati

3.1 Confronto e giustificazioni delle differenze fra le domande presentate nei 3 anni di attività	35
---	----

IV- Conclusioni

V- Bibliografia

INTRODUZIONE

Questa tesi si pone come obiettivo la discussione e l'analisi delle richieste di farmaci in uso compassionevole pervenuti al Comitato Etico della Regione Liguria nel triennio 2018-2020.

L'elaborato è stato suddiviso in due parti:

1. La prima parte tratta delle norme giuridiche che regolano l'uso compassionevole dei farmaci in Italia. L'analisi verterà sul DM 8 maggio 2003 e seguirà un breve approfondimento sulle modifiche apportate con il DM del 7 settembre 2017. Verrà inoltre illustrato l'iter della richiesta di uso compassionevole e in particolare il contenuto della domanda al Comitato Etico.
2. La seconda parte analizza le principali caratteristiche delle richieste di uso compassionevole per anno, ponendo poi un confronto tra queste. Le richieste per singolo anno sono state suddivise per ente richiedente e in base alla categoria di appartenenza del farmaco. Nel complesso sono stati identificati 7 enti richiedenti farmaci in uso compassionevole nella Regione Liguria e 5 categorie di farmaci. Per ogni anno è stata individuata la patologia per la quale sono state avanzate il maggior numero di richieste e per ogni singola categoria è stato individuato il farmaco maggiormente richiesto. Si è effettuata in seguito un'analisi comparativa tra i singoli anni, valutando se c'è stato un incremento o meno della domanda e analizzando se ci sia stato un cambiamento nella distribuzione nelle varie categorie di appartenenza dei farmaci.

CAPITOLO I

L'uso compassionevole dei farmaci: normative e modalità di approvazione in Italia

1.1 Introduzione

L'uso compassionevole dei farmaci sta diventando una pratica medica sempre più diffusa; esso permette a pazienti affetti da malattie gravi o rare di allargare lo spettro di terapie a disposizione potendo usufruire di farmaci in fase di sperimentazione, che ancora non hanno ottenuto l'approvazione da parte delle autorità sanitarie.

L'uso compassionevole, come esplicitato nel documento “*Cura del singolo caso e trattamenti non validati (c.d.uso compassionevole)*” [1] del Comitato Nazionale di Bioetica (27 febbraio 2015), pone le sue basi appellandosi al “Diritto alla speranza”. Questa espressione, priva di accezioni giuridiche, mette in risalto la complessità delle richieste di uso compassionevole, che vedono scontrarsi diverse realtà: da una parte vi sono le speranze del paziente, dall'altra l'impegno professionale del medico e sullo sfondo le istituzioni con il dovere costante di garantire la sicurezza delle cure [2].

Nella pratica clinica ordinaria, il medico propone al paziente una terapia scegliendo tra i farmaci che presentano l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) atta a garantirne qualità, sicurezza ed efficacia [3]. Tuttavia, soprattutto in condizioni di emergenza, può sorgere la necessità di richiedere accesso a un farmaco che non ha ancora completato l'iter per il rilascio dell'AIC.

Con l'espressione “uso compassionevole” si intende l'utilizzo di un farmaco non ancora approvato dalle autorità sanitarie “*in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica* [3]”.

L'uso compassionevole oltre a rappresentare un'importante opportunità sia per il paziente che per la casa farmaceutica, si pone come valido strumento a disposizione del medico per far fronte al gap temporale sempre più ampio che intercorre tra la pratica clinica e sperimentale (che può seguire vie più empiriche e informali) da un lato e gli aspetti regolatori che sottostanno ai rigidi schemi delle normative vigenti dall'altro [2 p.2].

Le normative che regolano l'uso compassionevole presentano differenze nei vari paesi; queste sono evidenziate dalla stessa eterogeneità della terminologia utilizzata per definire questi farmaci. Termini come “programmi ad accesso allargato”, “programmi ad uso compassionevole” e “trattamenti sulla base del singolo” riflettono diverse modalità di approccio, che tuttavia sottostanno allo stesso principio di base, ovvero trattamenti con farmaci in via di sperimentazione in pazienti non inclusi nei trial clinici [4;5].

In Europa l'uso compassionevole è regolato dalle linee guida dell'EMA [6;7], le norme specifiche sono tuttavia lasciate alla legislazione dei singoli stati membri.

In Italia l'uso compassionevole è disciplinato dal Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003 [8]. Esso rispecchia in linea generale le norme e le raccomandazioni Europee, *“sebbene risenta di una certa mancanza di chiarezza sui rispettivi ruoli dei medici e delle case farmaceutiche nella richiesta di autorizzazione all'uso compassionevole [5 p.480]”*.

1.2 Decreto 8 maggio 2003

In sintesi, vengono descritti i punti fondamentali degli articoli del D.M 8/5/2003 [8].

Art. 1

Viene definito il farmaco per uso terapeutico come un medicinale privo dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), sottoposto a sperimentazione clinica su territorio italiano o in paese estero.

Esso può essere richiesto all'impresa produttrice qualora non esista una valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, malattie rare o di condizioni di malattia che pongano il paziente il pericolo di vita.

Art. 2

Definisce quali siano le condizioni per il rilascio del medicinale di cui all' Art. 1. Esso può essere rilasciato:

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

Specifica chi può richiedere l'utilizzo di un medicinale non ancora autorizzato. È previsto che la richiesta all'impresa produttrice possa essere effettuata:

- 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) *dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato profilo di efficacia e tollerabilità tale da*

configurare per coloro che hanno partecipato al trial, un'indicazione al proseguimento della terapia.

Art. 4

Viene specificato come, in seguito alla richiesta, l'impresa produttrice possa fornire il farmaco sulla base di un protocollo in cui siano presenti e adeguatamente documentate:

- a) *La motivazione clinica della richiesta*
- b) *I dati pertinenti relativi all'efficacia e alla tollerabilità;*
- c) *Il grado di comparabilità dei pazienti inclusi nella sperimentazione e di coloro per cui è formulata la richiesta;*
- d) *Le modalità di informazione al paziente;*
- e) *Le modalità di raccolta dei 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, accompagnata da una nota di assunzione di responsabilità del trattamento secondo protocollo del medico richiedente;*
- b) *notificato, contestualmente alla notifica di cui alla lettera a), al Ministero della salute - Direzione generale valutazione dei medicinali e farmacovigilanza- Ufficio sperimentazione clinica, i cui uffici possono formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso.*

Il medicinale è inoltre **fornito gratuitamente** dalla Ditta farmaceutica detentrica del brevetto.

1.3 Modifiche al decreto 8 maggio 2003: DECRETO 7 settembre 2017

Il DM 8 maggio 2003 ha subito delle modifiche riportate nel DM 7 settembre 2017 [9].

Di seguito vengono elencate per ogni articolo le modifiche rispetto al DM 8 maggio 2003.

Art. 1

Viene proposta una nuova definizione di uso compassionevole. Si specifica inoltre come la richiesta di questi farmaci può essere avanzata non solo per i medicinali che non hanno ottenuto l'autorizzazione ma anche per quelli che, nonostante la presentino, non sono disponibili sul territorio.

Con la dicitura “medicinale autorizzato ma non ancora disponibile sul territorio” si intende un farmaco che non è ancora stato commercializzato, nonostante l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale definizione, in determinati casi, può tuttavia essere ampliata e includere anche quei medicinali che per motivi impreveduti non possano rendersi disponibili per i pazienti per un arco di tempo definito [10].

Art. 2

Per il trattamento di tumori o malattie rare viene ampliato lo spettro terapeutico includendo anche farmaci per i quali siano disponibili dati provenienti da studi conclusi di fase I. Il DM 8 maggio 2003 poneva come limite farmaci provenienti da studi in corso o conclusi di fase II.

Art.3

Viene esplicitato come la richiesta per uso compassionevole possa essere sia nominale sia per pazienti da includere in un programma di uso terapeutico. Questo chiarimento si è reso necessario poiché spesso i medici ritenevano di non poter avanzare richieste di farmaci non presentanti programmi aperti [11].

Art. 4

Vengono inserite modifiche riguardanti l'iter di richiesta al Comitato Etico. A differenza del precedente decreto viene imposto un tempo limite di tre giorni affinché il parere del Comitato Etico, con la relativa documentazione, sia trasmesso ad AIFA. Viene inoltre esplicitato che la notifica dovrà avvenire tramite l'indirizzo di posta elettronica

usocompassionevole@aifa.gov.it, preferibilmente con un singolo invio per paziente. L'oggetto della mail dovrà inoltre riportare il nome del farmaco richiesto [10 p.27]

<p>Chi può richiedere? (Art. 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il medico per singoli pazienti non trattati nell' ambito di studi clinici - Più medici operanti in diversi centri o gruppi collaborativi multicentrici - Il medico o gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha evidenziato profili di tollerabilità ed efficacia del medicinale
<p>Che cosa può richiedere? (Art.1)</p>	<p>La fornitura gratuita di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicinale non ancora autorizzato sottoposto a sperimentazione clinica - Medicinali autorizzati ma con indicazioni diverse da quelle indicate - Medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio
<p>Per chi può richiedere? (Art.1)</p>	<p>Pazienti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patologie gravi - Malattie o tumori rari - Condizioni che lo pongono in pericolo di vita <p>Qualora venga dimostrata la non disponibilità di valide alternative terapeutiche.</p>
<p>A chi può richiedere?</p>	<p>All' azienda produttrice del medicinale</p>

Tabella 1. DM 7 settembre 2017

1.4 I Comitati Etici

I comitati etici nella direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo [12] sono definiti come *organismi indipendenti composti da personale sanitario e non*, il cui operato si esplica soprattutto in ambito di sperimentazione clinica. Rientrano tra le loro mansioni anche attività consultative inerenti questioni etiche oltre che attività di formazione in ambito bioetico rivolte agli operatori sanitari. È compito dei comitati analizzare i profili scientifici ed etici delle sperimentazioni al fine di tutelare i diritti dei soggetti sottoposti, garantendone la sicurezza e il benessere. I comitati devono inoltre *fornire pubblica garanzia di questa tutela* [12] esprimendo giudizi sui vari protocolli, valutando l' idoneità degli sperimentatori, delle strutture e dei documenti informativi forniti ai pazienti prima di ottenerne il consenso.

L' indipendenza del comitato etico viene riconosciuta dal momento in cui vengono rispettate le condizioni esposte nel nell' Art.3 del DM 12 maggio 2006 [13]:

- Assenza di subordinazione gerarchica rispetto alla struttura presso cui svolge la propria attività.
- Garanzia sulla presenza di personale indipendente dalla struttura presso cui opera.
- Assenza di conflitti di interesse di coloro che votano nei confronti della sperimentazione proposta
- Assenza di interesse di tipo economico tra i membri del comitato e le aziende farmaceutiche

La composizione del Comitato Etico è regolamentata dall' Art. 2 del DM 8 febbraio 2013 [14] e la presenza di figure professionali diverse rispecchia la necessità di offrire una valutazione multidisciplinare e completa degli studi sottoposti ad analisi etica- scientifica. All' interno di ogni comitato viene inoltre eletto un presidente e viene redatto un documento atto a disciplinare le funzioni, i doveri e i comportamenti del Comitato stesso.

Al fine *di fornire pubblica garanzia* [12] sull' attività di tutela svolta, i Comitati Etici si avvalgono di una segreteria tecnico scientifica, atta a rendere pubblici i risultati delle ricerche e ad archiviare tutta la documentazione inerente l'attività del Comitato, così da renderla accessibile al Ministero della Salute qualora fosse richiesto un accesso agli atti [15].

I riferimenti cardine utilizzati dal Comitato per adempiere alle proprie mansioni sono rappresentati dalla Dichiarazione di Helsinki [16] e dalla Convenzione di Oviedo [17], entrambi i documenti evidenziano come il benessere della persona sia prioritario rispetto alle finalità della ricerca.

In ambito di sperimentazione di medicinali vengono inoltre sfruttate le indicazioni contenute nel Good Clinical Practice (GCP) e le linee guide fornite dall' European Medicines Agency (EMA).

Il comitato etico, a partire dalla data di presentazione della domanda di partecipazione ad un trial clinico da parte dello sperimentatore, può usufruire di un periodo di 30 giorni per esprimere un giudizio favorevole o non favorevole. Nell' arco di questo periodo esso comunica inoltre il proprio parere al Ministero della Salute, poi sostituito dall' Agenzia nazionale per i Farmaci, cioè l'Aifa.

Il giudizio favorevole da parte del Comitato Etico permette allo sperimentatore di avviare la propria attività di ricerca; in caso di giudizio non favorevole invece, modificando i punti che hanno decretato un giudizio negativo, si può nuovamente presentare al Comitato il documento della domanda con apportate le varie modifiche.

1.5 La richiesta al Comitato Etico di farmaci per uso compassionevole

I medici richiedenti devono sottoporre le domande di autorizzazione all'uso compassionevole dei farmaci, secondo quanto esplicitato sopra dal D.M. 2008, al Comitato Etico competente.

La valutazione dell'effettiva mancanza di una terapia soddisfacente già esistente e la decisione circa il livello di evidenza scientifica sul medicinale richiesto può essere oggetto di dibattito tra il medico richiedente e il Comitato Etico [5 p.480].

La domanda al comitato etico deve essere corredata della *seguinte documentazione* elencata nel DM 7 SETTEMBRE 2017 [9; p.6].

- **Storia clinica** con descrizione della malattia e dello status attuale del paziente con inclusa la documentazione relativa alla mancanza di una valida alternativa terapeutica tra quelle presenti e la modalità di raccolta dei dati.
- La **dichiarazione di disponibilità** alla fornitura gratuita da parte dell'Azienda produttrice.
- **La Brochure del farmaco**, ovvero il fascicolo contenente i dati relativi al medicinale in sperimentazione.
- **Schema di trattamento** del medicinale in cui vengono indicate la posologia e la modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza in fase di sperimentazione.
- **I riferimenti a studi clinici sperimentali** che indichino il grado di comparabilità tra i pazienti inclusi nella sperimentazione clinica e di coloro per i quali viene avanzata la richiesta.
- **Testo informativo** al paziente, in cui vengono esposte le motivazioni a favore dell'utilizzo del farmaco, con indicati i rischi e i benefici.
- **Modulo di consenso informato**
- Dichiarazione di **assunzione di responsabilità e CV** del medico richiedente

L'autorizzazione rilasciata dal Comitato Etico Indipendente (IEC) è immediatamente esecutiva, ma deve essere notificata entro tre giorni all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per permettere il monitoraggio dei vari usi compassionevoli presenti sul territorio. L'Agenzia può intervenire chiedendo chiarimenti e/o giustificazioni e in casi estremi può operare in modo restrittivo, ritirando il farmaco, qualora sussista la necessità di tutelare la salute pubblica [2 p.4; 5 p.480]

La richiesta di uso compassionevole deve inoltre presentare in allegato una lettera del medico richiedente con riportate le seguenti **dichiarazioni**:

- l'uso del farmaco avverrà solo in seguito alla sottoscrizione del consenso informato.
- Il farmaco verrà fornito gratuitamente dall'Azienda produttrice non gravando sul sistema sanitario nazionale.
- Verrà prestata grande attenzione al verificarsi di eventuali eventi avversi; questi dovranno inoltre essere notificati nel rispetto delle indicazioni fornite dalla normativa vigente.
- La richiesta di uso compassionevole, corredata di tutta la documentazione sopra elencata e del parere del Comitato Etico, verrà notificata all'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA.

1.6 Presa di responsabilità e consenso informato

Nell'elenco di documenti da fornire al Comitato Etico una nota particolare va riservata al testo informativo per il paziente e alla sottoscrizione del consenso informato.

Il modello informativo risulta uno strumento fondamentale per attuare il diritto all'autodeterminazione del paziente, motivo per cui dovrà essere il più personalizzato possibile ed esporre in maniera precisa e chiara tutte le informazioni relative al trattamento terapeutico [2; p.6]. Queste devono essere complete e veritiere, il linguaggio utilizzato non deve avvalersi di tecnicismi ma risultare comprensibile per il paziente o per il rappresentante legale. Al fine di ottenere il consenso devono essere resi espliciti gli obiettivi, i potenziali benefici e soprattutto vanno elencati eventuali effetti indesiderati [18].

La documentazione fornita verrà analizzata dal Comitato Etico che, nel rispetto delle indicazioni fornite dal comitato nazionale di bioetica, valuterà la qualità dell'informazione e la sua comprensione avanzando obiezioni in caso di documentazione incompleta o non conforme alle linee guida.

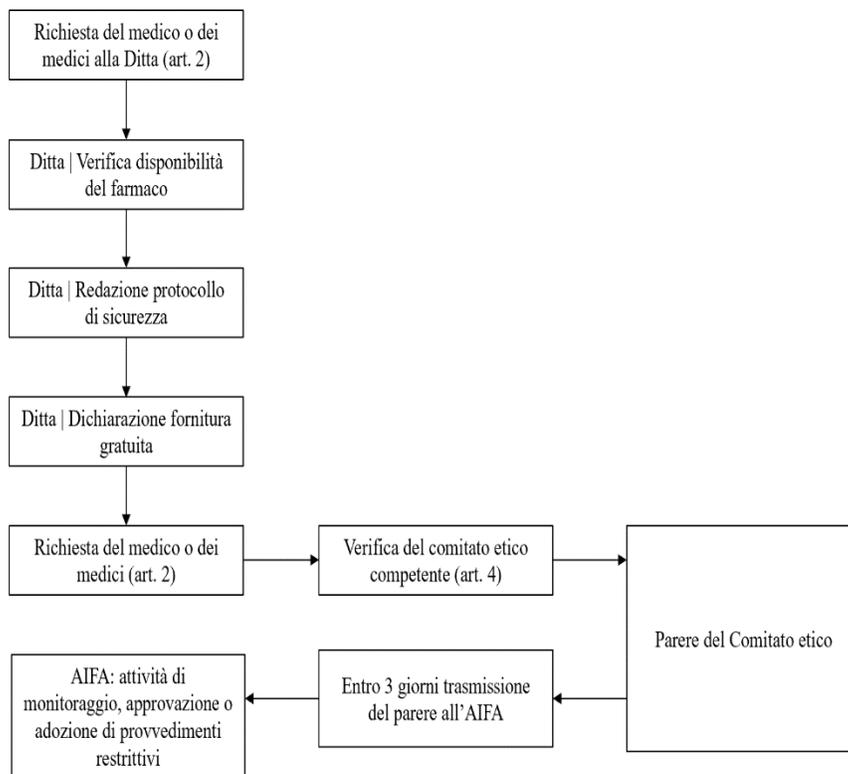


Tabella 2. Iter della richiesta per uso compassionevole

1.7 Esempio di richiesta al Comitato Etico della Regione Liguria

Di seguito si allega un esempio di richiesta al Comitato Etico della Regione Liguria. Nel documento vengono indicate le parti più rilevanti e per motivi di privacy vengono omessi i dati relativi al paziente e al medico richiedente.



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO

Sistema Sanitario Regione Liguria
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

CERLiguria_Mod.10_Uso_Compassionevole

RICHIESTA DI PARERE AL COMITATO ETICO PER USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA

Si applica solo se sussistono le seguenti condizioni (*barrare*)

- Il farmaco è già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o concluse, di fase III o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II;
- Esistono dati disponibili su sperimentazioni di cui al punto precedente, sufficienti a formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del farmaco oggetto della presente richiesta;
- Il farmaco è sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o in Paese estero ed è stata fatta richiesta alla Ditta produttrice del farmaco per uso la di fuori di sperimentazione clinica;
- Non esiste valida alternativa terapeutica per il paziente al trattamento di
 - patologia grave
 - malattia rara
 - condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita
- Farmaco non presente nell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (L. 648 del 23.12.1996)

Medico Responsabile

Unità Operativa/Ambulatorio/Dipartimento coinvolto:

Direttore dell'Unità Operativa:

Largo Rosanna Benzi, 10 16132 GENOVA

protocollo@pec.hsanmartino.it - tel. 010 555/1

IRCCS Certificato secondo la norma UNI EN ISO 9001:2015 Certificato n. IT248888 BUREAU VERITAS

Certificate of Accreditation and Designation as Comprehensive Cancer Centre OECI Registered Number RPM N. 0473647634

MEDICINALE

Nome del medicinale:

Trastuzumab emtasine (T-DM1) – Kadcyła ®

Impresa produttrice:

ROCHE

Ditta fornitrice:

ROCHE

Classe farmacologica di appartenenza:

agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali

Codice ATC : L01XC14

Forma farmaceutica:

polvere per concentrato

Il farmaco è in commercio?

SÌ []

NO []

Se **SÌ**, con quale indicazione:

TDM-1 in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono, o

- essere stati sottoposti in precedenza 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.

In quali Paesi?

Italia

Se il farmaco **NON** è in commercio o se lo si vuole utilizzare per un'indicazione diversa da quella per cui è registrato, indicare se:

[] il farmaco per l'indicazione d'uso è sottoposto a sperimentazione clinica di Fase II conclusa

[] il farmaco per l'indicazione d'uso è sottoposto a sperimentazione clinica di Fase III, in corso o conclusa

SPECIFICARE L'INDICAZIONE PROPOSTA PER L'USO DEL FARMACO :

Neoplasia mammaria Her2 positiva con malattia invasiva residua dopo trattamento sistemico preoperatorio comprendente terapia anti Her2.

ALLESTIMENTO DEL FARMACO

L'uso terapeutico del farmaco prevede il coinvolgimento diretto della Farmacia Ospedaliera nella preparazione? SÌ [] NO []

Se SÌ, il coinvolgimento della Farmacia Ospedaliera, nell'allestimento delle somministrazioni individuali, prevede:

- [] Ricostituzione
- [] Diluizione
- [] Confezionamento
- [] Altro.....(Descrivere le modalità di allestimento richieste alla Farmacia)

PAZIENTE/I: (indicare iniziali e data di nascita)

CRITERI DI INCLUSIONE, specificare se si tratta di:

- [] paziente affetto da patologia grave
- [] paziente affetto da patologia rara
- [] condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita

L'USO DEL FARMACO E' RIVOLTO A:

- [] paziente/i non trattato/i nell'ambito di studi clinici
- [] paziente/i che ha/hanno partecipato ad una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità di poter continuare a fruire, con la massima tempestività, dei risultati ottenuti.

RELAZIONE CLINICA (*anonima, specificare solo le iniziali del paz. e la data di nascita*):

VEDI RELAZIONE ALLEGATA

(in allegato, su carta intestata del Centro, la Relazione datata e firmata)

PROGRAMMA TERAPEUTICO (dosaggio e durata del trattamento):

La dose raccomandata di trastuzumab emtansine è 3,6 mg/kg di peso corporeo, somministrati mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane (ciclo da 21 giorni), fino a 14 cicli, a meno di progressione di malattia, ritiro del consenso, tossicità inaccettabile.

(in allegato il Protocollo terapeutico e tutta la Modulistica informativa per il Paziente e il Medico MMG/PLS, comprensivi di data e versione)

ALTRI FARMACI ASSOCIATI: NESSUNO

ALTRI INTERVENTI PREVISTI: NESSUNO

CONTROLLI DI MONITORAGGIO:

Ogni tre mesi a partire dai tre mesi successivi all'inizio dell'uso terapeutico presso il centro, il Medico Responsabile riceverà una mail dalla farmacovigilanza di Roche che avrà in allegato un documento excel contenente:

- la lista dei pazienti in trattamento presso il centro;
- la lista degli eventi avversi pervenuti (*nel trimestre di competenza*) e inseriti nel database della farmacovigilanza di Roche

Sarà cura del Medico Responsabile dare riscontro, rispondendo alla mail ricevuta, entro 5 giorni lavorativi dalla data di invio della mail stessa.

In caso di mancato riscontro, verranno inviati da Roche due reminder con la frequenza di sette giorni di calendario. Una volta ricevuta la risposta da parte del Medico, Roche ne darà riscontro e considererà concluso il processo di riconciliazione.

Per la segnalazione degli Eventi Avversi, è stato preparato da Roche il modulo "Global: Adverse Event and Special Situation Reporting Form"

CRITERI PER L'INTERUZIONE DEL TRATTAMENTO:

Tossicità inaccettabile, progressione di malattia, ritiro del consenso.

ANALISI DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO:

(Deve essere indicata la valutazione dei rischi e degli inconvenienti prevedibili rispetto ai benefici attesi, con particolare riferimento ai dati che giustificano l'uso del farmaco in mancanza di valide alternative terapeutiche)

EFFETTI TOSSICI, EVENTI AVVERSI O REAZIONI AVVERSE PROBABILI E POSSIBILI:

(sulla base di studi già effettuati)

L'analisi della safety dello studio KATHERINE è stata svolta su 1460 pazienti (740 trattati con TDM1 e 720 con solo Trastuzumab). Sulla base dei risultati, la FDA ha approvato la indicazione di T-DM1, come singolo agente, per il trattamento adiuvante di pazienti HER2-positivi con carcinoma mammario in fase iniziale con malattia invasiva residua dopo taxano neoadiuvante e trastuzumab.

FORNITURA FARMACO

- 1) Allegare dichiarazione della Ditta farmaceutica di fornitura gratuita del farmaco.
- 2) Se pertinente, allegare l'impegno della Ditta farmaceutica a fornire gratuitamente il farmaco, per i pazienti che beneficiano del trattamento, fino ad almeno 2 mesi dopo l'immissione in commercio del medicinale.

Se la Ditta non prevede che il farmaco sia fornito gratuitamente fino all'inserimento nel Prontuario Terapeutico Regionale o Provinciale, motivarne le ragioni.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÀ

Il sottoscritto Dr.

dichiara che per il Paziente/i

Affetto da: neoplasia mammaria Her2 positiva con malattia invasiva residua dopo trattamento sistemico preoperatorio comprendente terapia anti Her2

- Non esistono valide alternative terapeutiche
- Le caratteristiche del paziente sono comparabili, per criteri di inclusione e di esclusione a quelle riportate nel Protocollo del Programma terapeutico
- Sarà ottenuto il consenso informato al trattamento oggetto della domanda
- Sarà ottenuto il consenso al trattamento dei dati personali conformemente a tutte le relative leggi/normative locali e comunitarie in materia di privacy.

Dichiara inoltre di assumersi la responsabilità del trattamento del paziente impegnandosi a rispettare le normative applicabili in materia, in particolare il D.M. 8 maggio 2003 e ad informare l'(Ente) e contestualmente il Comitato Etico Regionale di ogni evento avverso dovesse verificarsi durante il trattamento.

I dati relativi all'uso del farmaco possono essere utilizzati come supporto, ma non sostitutivi, di quanto richiesto nelle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi della normativa applicabile in materia.

Il sottoscritto s'impegna ad attivare l'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica secondo quanto disposto dal D.M. 7 Settembre 2017, dopo aver ricevuto comunicazione di parere favorevole del Comitato Etico Regionale.

1.8 Il Comitato Etico della Regione Liguria

Ciò che si intende discutere in questa tesi sono le caratteristiche e il tipo di richieste di usi compassionevoli, pertanto non sembra necessario addentrarsi nella descrizione cronologica dell'attivazione del Comitato Etico della Regione Liguria; nonostante ciò corre l'obbligo di far riferimento alla cosiddetta Legge Balduzzi (n. 189/2012, G.U. 96 del 24/04/2013) che, anche in previsione dell'entrata in vigore del Regolamento Europeo sulle sperimentazioni cliniche (Regolamento E.U. 536/2014), prevedeva una drastica riduzione del numero di Comitati Etici in Italia.

La legge prevedeva che il numero di Comitati venisse ridotto in base al parametro di 1 per milione di abitanti; benché si prevedesse la possibilità di attivarne anche uno per IRCCS; questo in teoria avrebbe consentito di attivare in Liguria fino ad un massimo di 3 Comitati Etici. Tuttavia, anche questa riduzione non è sembrata sufficiente, soprattutto in base al confronto col numero di Comitati attivati in Italia rispetto alle altre nazioni europee e alla necessità di prevedere una più snella valutazione delle sperimentazioni con l'avvio, peraltro non ancora avvenuto, del Regolamento Europeo già citato.

Per questo motivo nel 2018 la Legge Lorenzin (n. 3/2018, G.U. serie generale n. 25 del 31/01/2018) ha ulteriormente indicato una riduzione del numero dei Comitati Etici in Italia, individuandone il numero massimo in 40 sull'intero territorio nazionale. A seguito di ciò, la Regione Liguria ha ritenuto opportuno individuare un unico Comitato Etico Regionale che attualmente è composto da 14 membri effettivi più 4 membri con funzioni specifiche che vengono convocati in caso di discussione di specifici argomenti.

Il Comitato ha completato il suo primo mandato di 3 anni a dicembre 2020 ed è stato rinominato, praticamente immutato nel gennaio 2021.

Questa tesi intende quindi valutare le autorizzazioni agli usi compassionevoli autorizzati dal Comitato Etico della Regione Liguria nel corso del suo primo mandato, suddividendo le richieste in relazione ai singoli anni, anche per valutarne le differenze.

CAPITOLO II

Materiali e metodi

2.1 Le caratteristiche delle domande presentate nell' anno 2018

Nell' anno 2018 al Comitato Etico della Regione Liguria sono pervenute 72 richieste di farmaci per uso compassionevole; tutte le richieste sono state accolte dal Comitato dopo averne verificato la completezza e l'appropriatezza e in nessun caso AIFA ha operato in modo restrittivo bloccando l'autorizzazione del Comitato Etico.

TOTALE RICHIESTE 2018	72					
PAZIENTI PER SESSO	M 36			F 36		
RICHIESTE PER	Policlinico S.Martino 50	Gaslini 10	Galliera 3	ASL 2 (SV) 1	ASL 3 (GE) 3	ASL5 (SP) 5
FARMACI RICHIESTI	Oncologici 50		Attivi sul SNC 13	Antimicrobici 4	Altro 5	
	Tumori solidi 42	Tumori ematologici 8				

Tabella 3. Prospetto riassuntivo delle richieste di farmaci in uso compassionevole nell' anno 2018

La Tabella 3 evidenzia come di queste 72 richieste, 36 sono state avanzate per pazienti di sesso femminile e 36 per pazienti di sesso maschile.

Questa distribuzione suggerisce come non ci sia una correlazione tra la prescrizione di farmaci ad uso compassionevole e il sesso del paziente.

La maggior parte delle richieste, come evidenziato dal Grafico 1S, sono pervenute dall'Ospedale S.Martino. Più nello specifico l'Ospedale S. Martino di Genova ha richiesto un totale di 50 farmaci, corrispondenti al 70% delle richieste totali avanzate nell' anno 2018.

Il 14% delle richieste è invece pervenuto dall' Ospedale pediatrico Gaslini; seguono in ordine con un 7% l'ASL5 Spezzino, l'ASL3 Genovese e l'Ospedale Galliera con

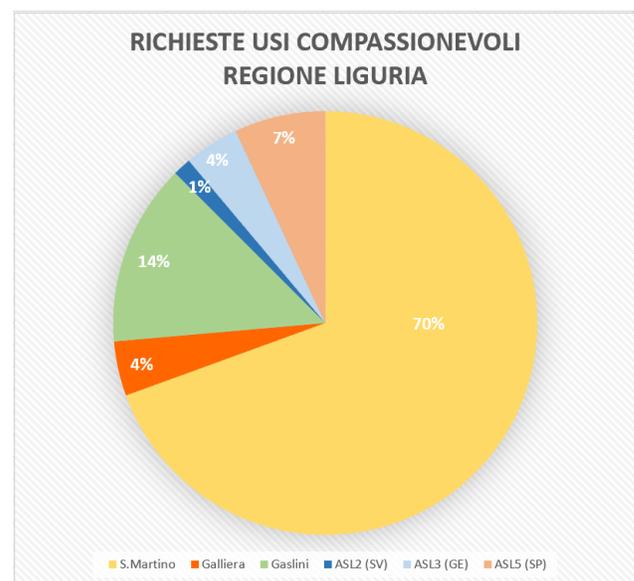


Grafico 1S. Richieste usi compassionevoli Regione Liguria, 2018

un 4% e infine, con un impatto sul totale dell'1%, l'ASL2 Savonese.

La maggiore richiesta di farmaci da parte degli Ospedali S.Martino e Gaslini è legata al fatto che trattandosi in entrambi i casi di IRCSS, una più pronta conoscenza dei nuovi farmaci disponibili, soprattutto per le patologie che ne costituiscono il loro più specifico campo di specializzazione (oncologia e malattie del SNC nel caso del S.Martino e patologie di interesse pediatrico per il Gaslini), consente loro di rivolgersi più immediatamente a richieste di farmaci di recentissima approvazione.

Nell'anno 2018 sono state sottoposte al Comitato Etico della Liguria 22 diverse condizioni cliniche soggette a valutazione per l'autorizzazione di farmaci in uso compassionevole.

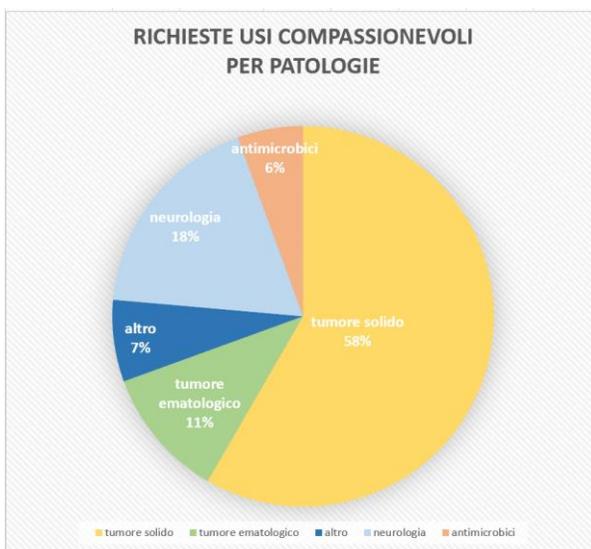


Grafico 2S. Richieste usi compassionevoli per patologie, 2018

Il *Grafico 2S* suddivide le richieste pervenute al Comitato Etico in cinque grandi categorie:

- Farmaci richiesti per tumori solidi
- Farmaci richiesti per tumori ematologici
- Farmaci neurologici, attivi sul SNC
- Farmaci antimicrobici
- Altro

Come evidenziato dal *Grafico 2S*, la maggior parte delle richieste, ovvero il 69%, ha interessato pazienti affetti da neoplasie non responsivi alle terapie standard; è possibile osservare una maggiore incidenza di tumori solidi, rappresentanti il 58%, rispetto a quelli ematologici che impattano con un 11%.

I farmaci maggiormente richiesti (11 richieste su 72) sono stati Dabrafenib e Trametinib, usati in combinazione per il trattamento del melanoma, a seguire Durvalumab largamente utilizzato per il tumore polmonare non a piccole cellule, il quale vede in due casi anche il trattamento in uso compassionevole con Alectinib.

Seguono i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (rappresentanti 18% delle richieste totali); il farmaco maggiormente richiesto in questo ambito è stato Ocrelizumab, con 6 richieste sul totale, utilizzato in pazienti con sclerosi multipla.

Per ultimi, con minore incidenza, rispettivamente del 6% e 7% troviamo i farmaci antimicrobici e nella categoria inserita come “altro” farmaci richiesti in dermatologia come Dupilumab per la cura della dermatite atopica (richiesto dal S.Martino per due pazienti) e Ivacaftor richiesto in due casi dall’ Ospedale pediatrico Gaslini in pazienti affetti da fibrosi cistica.

E’ evidente che le richieste variano nel tempo, in quanto, quando il farmaco entra in regime di rimborsabilità, automaticamente l’uso compassionevole dello stesso, che tra l’altro prevede il costo a carico della Ditta produttrice, naturalmente cessa e il relativo protocollo di uso compassionevole viene chiuso.

2.2 Le caratteristiche delle domande presentate nell' anno 2019

Nell' anno 2019 al Comitato Etico della Regione Liguria sono pervenute 162 richieste di farmaci per uso compassionevole, con un incremento della domanda rispetto all' anno precedente del 125%. Questo rilevante incremento delle richieste non ha un'unica ragione; esso in parte può essere dovuto ad una particolare velocità nell'approvazione delle richieste da parte dei nuovi membri del Comitato che, rinominato nel 2018, hanno mostrato di rispondere alle richieste con particolare efficienza, ma occorre anche considerare il numero di nuovi farmaci che hanno ricevuto l'approvazione da EMA per l'immissione in commercio, così come il massiccio arrivo di farmaci orfani e, in parte, di terapia genica.

Anche in questo caso tutte le richieste sono state accolte dal Comitato dopo averne verificato la completezza e l'appropriatezza e in nessun caso AIFA ha operato in modo restrittivo bloccando l'autorizzazione da parte del Comitato Etico.

TOTALE RICHIESTE 2019	162						
PAZIENTI PER SESSO	M 93				F 69		
RICHIESTE PER	Policnico S.Martino 113	Gaslini 28	Galliera 5	ASL 1 (IM) 5	ASL 2 (SV) 5	ASL 3 (GE) 2	ASL5 (SP) 4
FARMACI RICHIESTI	Oncologici 135		Attivi sul SNC 9	Antimicrobici 6	Altro 12		
	Tumori solidi 107	Tumori ematologici 28					

Tabella 6. Prospetto riassuntivo delle richieste di farmaci in uso compassionevole nell'anno 2019

La Tabella 6 evidenzia come di queste 162 richieste 69 sono state avanzate per pazienti di sesso femminile e 93 per pazienti di sesso maschile. Anche in questo caso la distribuzione è tale da non suggerire una correlazione tra il sesso dei pazienti e le richieste di farmaci.

La maggior parte delle richieste, come mostrato dal Grafico 3S sono ancora una volta pervenute dall'Ospedale S. Martino. Più nello specifico l'Ospedale S. Martino di Genova ha richiesto un totale di 113 farmaci, corrispondenti al 70% delle richieste totali pervenute nell' anno 2019, esattamente come si era verificato nel 2018.

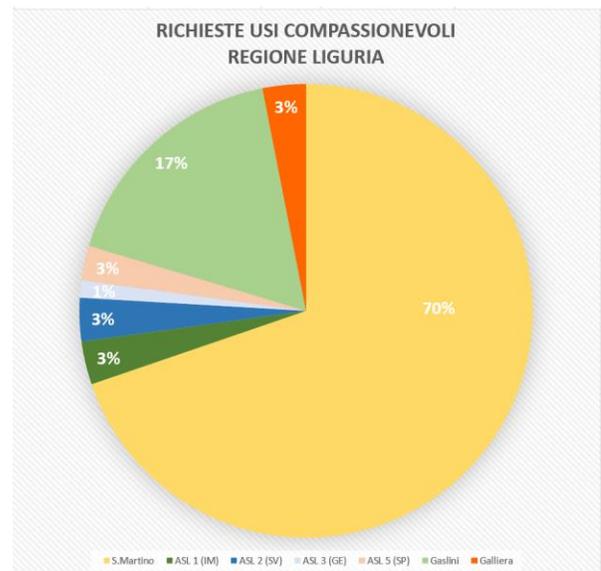


Grafico 3S. Richieste usi compassionevoli Regione Liguria 2019

Il 17% delle richieste è invece pervenuto dall' Ospedale pediatrico Gaslini; seguono in ordine con un 3% l'ASL1 Imperiese, l'ASL2 Savonese, l'ASL5 Spezzino, l'Ospedale Galliera e infine, con un impatto sul totale dell'1%, ASL3 Genovese, cioè una distribuzione, anche in questo caso simile a quella del 2018.

Nell' anno 2019 sono state sottoposte al Comitato Etico della Liguria 24 diverse condizioni cliniche soggette a valutazione per l'autorizzazione di farmaci in uso compassionevole.

Nella presentazione delle richieste di farmaci pervenute al Comitato Etico della Liguria nell' anno 2019, si procede con la medesima modalità rappresentativa utilizzata per il 2018.

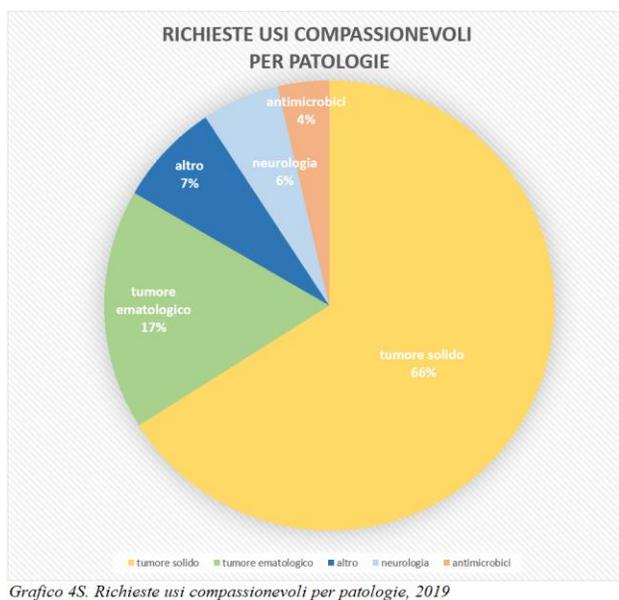


Grafico 4S. Richieste usi compassionevoli per patologie, 2019

Come evidenziato dal Grafico 4S, si pone nuovamente una suddivisione dei farmaci richiesti in cinque macrocategorie:

- Farmaci per tumori Solidi
- Farmaci per tumori ematologici
- Farmaci neurologici, attivi sul SNC
- Farmaci antimicrobici
- Altro

La maggior parte delle richieste, ovvero l'83%, ha interessato pazienti affetti da neoplasie non responsivi alle terapie standard. È possibile osservare come i tumori solidi impattino in misura maggiore, con una percentuale del 66%, rispetto ai tumori ematologici, rappresentanti il 17% delle richieste totali.

In ambito oncologico la maggior parte degli usi compassionevoli verte su pazienti affetti da melanoma (27.7% dei pazienti totali) e su pazienti affetti da carcinoma mammario rappresentati il 14.19% del totale.

I farmaci maggiormente richiesti in ambito oncologico sono stati Nivolumab (27 richieste su 162) e la combinazione di Dabrafenib e Trametinib (18 richieste su 162) entrambi utilizzati per il trattamento del melanoma. Seguono Trastuzumab emtansine (TDM-1) per il trattamento del carcinoma mammario e Daunorubicina-Citarabina (Vyxeos) richiesto per pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, entrambi con un totale di 13 richieste sul totale.

Alla categoria di farmaci oncologici, seguono le richieste (inserite nel gruppo denominato “altro”) da parte dell’Ospedale pediatrico Gaslini di Tezacaftor/Ivacaftor per il trattamento della Fibrosi Cistica, con un impatto del 7% sul totale.

Per ultimi, con incidenza del 6% e 4% troviamo rispettivamente i farmaci attivi sul SNC tra cui emergono Fenfluramina cloridrato e Cannabidiolo utilizzati in pazienti affetti da Sindrome di Dravet e farmaci antimicrobici richiesti per un numero totale di 6 pazienti.

2.3 Le caratteristiche delle domande presentate nell' anno 2020

Nell' anno 2020 al Comitato Etico della Liguria sono pervenute 207 richieste di farmaci per uso compassionevole per un totale di 205 pazienti. Le richieste sono aumentate del 27% rispetto all' anno precedente e la discrepanza tra il numero di pazienti e il numero di richieste sorge dal fatto che in due casi, per lo stesso paziente, sono state avanzate due diverse richieste di farmaci in uso compassionevole.

Anche nell' anno 2020 tutte le richieste sono state accolte dal Comitato dopo averne verificato la completezza e l'appropriatezza e in nessun caso AIFA ha operato in modo restrittivo.

TOTALE RICHIESTE 2020	207					
PAZIENTI PER SESSO	M 93			F 112		
RICHIESTE PER	Policlinico S.Martino 104	Gaslini 37	Galliera 6	ASL 1 (IM) 18	ASL 2 (SV) 17	ASL 3 (GE) 10 ASL5 (SP) 15
FARMACI RICHIESTI	Oncologici 86		Attivi sul SNC 25	Antimicrobici 81	Altro 15	
	Tumori solidi 71	Tumori ematologici 15				

Tabella 7. Prospetto riassuntivo delle richieste di farmaci in uso compassionevole nell' anno 2020

Dalla Tabella 7 si osserva come di queste 205 richieste 112 hanno interessato pazienti di sesso femminile e 93 pazienti di sesso maschile.

Nell' anno 2020 si riconferma la stessa distribuzione di richieste osservate negli anni precedenti. La maggior parte infatti, come evidenziato dal *Grafico 5S*, sono pervenute dall' Ospedale S.Martino, il quale ha avanzato 104 richieste, corrispondenti al 50% del totale.

Il 18% delle richieste è invece pervenuto dall' Ospedale pediatrico Gaslini; seguono in ordine con un 9% l'ASL1 Imperiese, con un 8% l'ASL2 Savonese, con un 7%

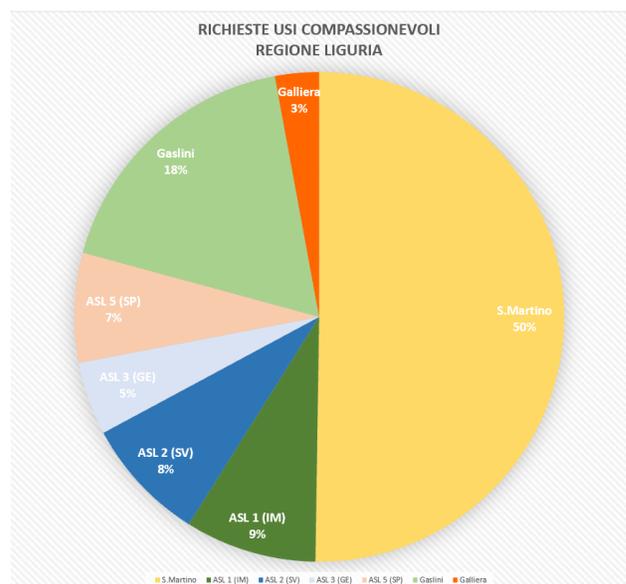


Grafico 5S. Richieste usi compassionevoli Regione Liguria, 2020

l'ASL2 Spezzino, con un 5% l'Asl3 Genovese e infine, con un impatto sul totale dell'3%, l'Ospedale Galliera. Nell'anno 2020, quindi la rappresentatività delle richieste per Ente è variata rispetto agli anni precedenti, con una molto maggiore partecipazione alle richieste da parte delle ASL dell'intero territorio; questo, come si vedrà, è ovviamente da attribuirsi alla diffusione della pandemia da Covid-19.

Nell' anno 2020 sono state sottoposte al Comitato Etico della Liguria 36 diverse condizioni cliniche soggette a valutazione per l'autorizzazione di farmaci in uso compassionevole.

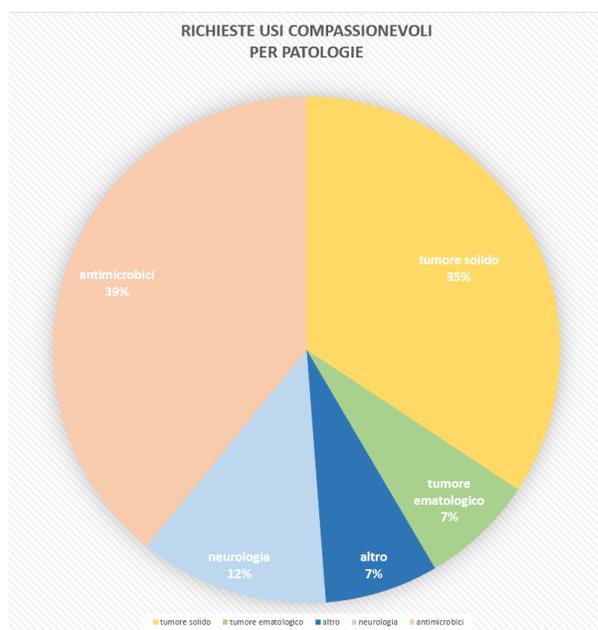


Grafico 65. Richieste usi compassionevoli per patologie, 2020

Nell' analisi delle richieste di farmaci pervenute al Comitato Etico della Liguria nell' anno 2020, si procede con la medesima modalità rappresentativa utilizzata per gli anni il 2018 e 2019, ponendo una suddivisione dei farmaci richiesti in cinque macrocategorie:

- Farmaci per tumori Solidi
- Farmaci per tumori ematologici
- Farmaci neurologici, attivi sul SNC
- Farmaci antimicrobici
- Altro

Nell' anno 2020 si osserva però un netto cambiamento della distribuzione delle richieste rispetto agli anni 2018 e 2019.

Mentre negli anni precedenti sono state predominanti le richieste in ambito oncologico, nel 2020 si è osservato un incremento della domanda riguardante la categoria “antimicrobici”, che in termini assoluti tende a equiparare le richieste in ambito oncologico.

Più nel dettaglio la maggior parte delle richieste, ovvero il 42% (in termini assoluti 86 richieste su un totale di 207) ha interessato pazienti oncologici non responsivi alle terapie standard. Ancora una volta si può notare un maggiore impatto dei tumori solidi, con una percentuale del 35%, rispetto a quelli ematologici, rappresentanti il 7%.

La maggior parte delle richieste in ambito oncologico ha interessato pazienti affetti da carcinoma mammario, rappresentanti il 20.48% dei pazienti totali e per i quali sono state avanzate 42 richieste di farmaci in uso compassionevole.

Il farmaco maggiormente richiesto in ambito oncologico e anche il più utilizzato tra le varie strategie terapeutiche per il trattamento del carcinoma mammario è stato Trastuzumab emtansine (TDM-1), richiesto 20 volte.

Proseguendo l'analisi delle richieste avanzate nel 2020, ai farmaci oncologici seguono i farmaci antimicrobici, con un'incidenza sul totale del 39%.

Rilevante è il ruolo assunto dalle richieste effettuate per pazienti affetti da Covid 19 che, come si evince dal Grafico 7S, hanno impattato sul totale di usi compassionevoli registrati nell'anno 2020, con una percentuale del 36%.

Più nel dettaglio i pazienti affetti dal Covid 19 per i quali si è fatta richiesta di uso compassionevole sono stati 74.

Sono state adottate differenti strategie di trattamento.

Per il 54% dei pazienti si è richiesto l'utilizzo di Plasma iperimmune, per il 39,18% si è optato per l'utilizzo di Remdesivir, mentre il restante 6,75% dei pazienti affetti da Covid 19 complicato da infezione sono stati trattati con Cefiderocol.

Per due stessi pazienti sono state avanzate due differenti richieste di usi compassionevoli.

Nel primo caso, la paziente H.N.A.I. affetta da Covid 19 contratto durante la gravidanza, è stata trattata inizialmente con plasma iperimmune e, in seguito a coinfezione da *Pseudomonas putida*, con Cefiderocol.

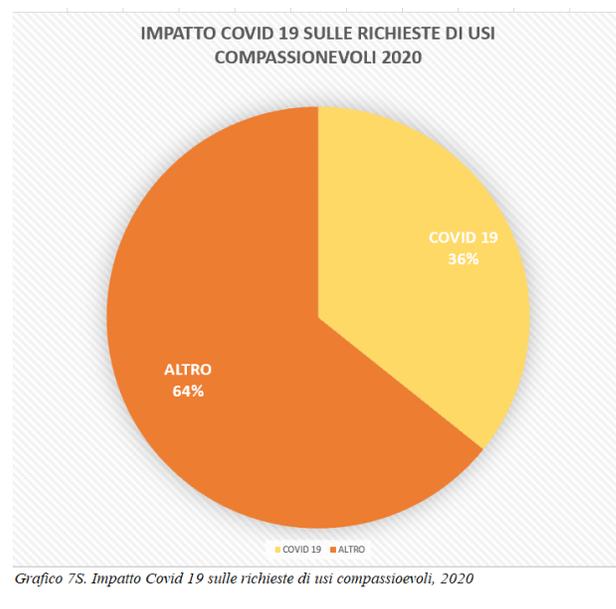


Grafico 7S. Impatto Covid 19 sulle richieste di usi compassionevoli, 2020

Nel secondo caso invece, la duplice richiesta di farmaci in uso compassionevole, ha interessato la paziente R.B. affetta da Covid 19 con grave insufficienza respiratoria; la paziente inizialmente è stata trattata con Remdesivir e successivamente con Plasma iperimmune.

Proseguendo l'analisi descrittiva delle richieste del 2020, il Grafico 6S evidenzia come il 12% delle richieste ha interessato farmaci in ambito neurologico tra cui emergono Ridisplam richiesto 6 volte dall' Ospedale pediatrico Gaslini per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale.

Per ultimo, con incidenza del 7%, nella categoria denominata "altro" predomina la richiesta di Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, avanzata 8 volte dall' Ospedale Pediatrico Gaslini per pazienti affetti da fibrosi cistica.

CAPITOLO III

Risultati

3.1 Confronto e giustificazione delle differenze fra le domande presentate nei 3 anni di attività

TOTALE RICHIESTE 2018-2020	441						
PAZIENTI PER SESSO	M 222			F 217			
RICHIESTE PER	Policlinico S.Martino 267	Gaslini 75	Galliera 14	ASL 1 (IM) 23	ASL 2 (SV) 23	ASL 3 (GE) 15	ASL5 (SP) 24
FARMACI RICHIESTI	Oncologici 271		Attivi sul SNC 47	Antimicrobici 91	Altro 32		
	Tumori solidi 220	Tumori ematologici 51					

Tabella 8. Prospetto riassuntivo delle richieste di farmaci in uso compassionevole nel triennio 2018-2020

Nel periodo 2018-2020 il Comitato Etico della Regione Liguria ha ricevuto richieste di farmaci in uso compassionevole per un totale di 441 pazienti, dei quali 217 di sesso femminile e 222 di sesso maschile, distribuzione che conferma quanto osservato nelle analisi dei singoli anni, ovvero nessuna correlazione tra numero delle richieste e sesso del paziente.

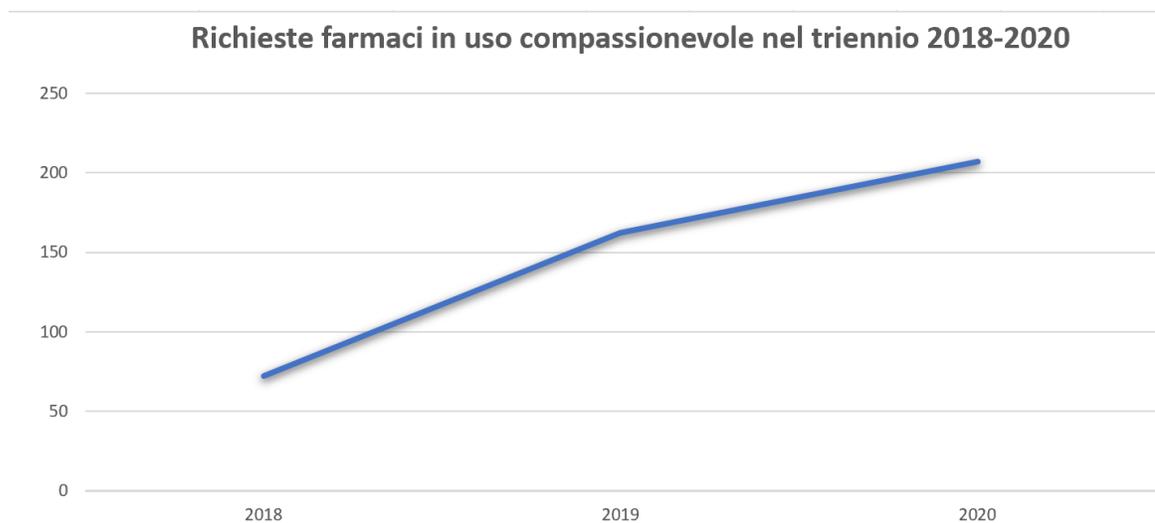


Grafico 8S. Incremento della domanda di farmaci in uso compassionevole nel triennio 2018-2020

Come si evince dal Grafico 8S si è registrato un importante aumento delle richieste di farmaci in uso compassionevole negli anni. Si è passati da un totale di 72 richieste registrate nell' anno 2018 a un totale di 207 richieste registrate nell' anno 2020, con un incremento percentuale della domanda del 187%.

Il 61% delle richieste, come evidenziato dal Grafico 9S, è pervenuto dall' Ospedale S. Martino, per un totale complessivo di 267. Rilevante è anche il ruolo dell'Ospedale Pediatrico Gaslini, il quale ha contribuito alla domanda totale, con un apporto percentuale del 17%.

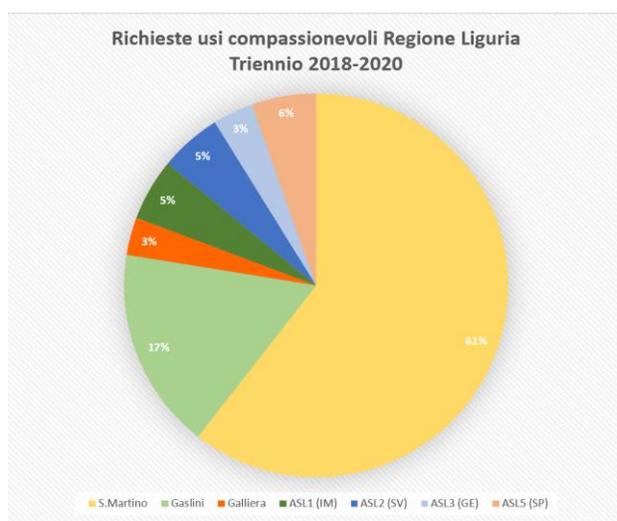


Grafico 9S. Richieste usi compassionevoli Regione Liguria triennio 2018-2020

All' analisi da parte del Comitato Etico è stato sottoposto un totale di 48 diverse condizioni cliniche. Il numero di pazienti per un dato medicinale è stato molto variabile, si è passato da un paziente per farmaco (come nel caso di un paziente affetto da Neuroblastoma per il quale è stato richiesto Ceritinib) a più pazienti per singola richiesta di trattamento (Plasma iperimmune richiesto per un totale di 40 pazienti affetti da Covid 19).

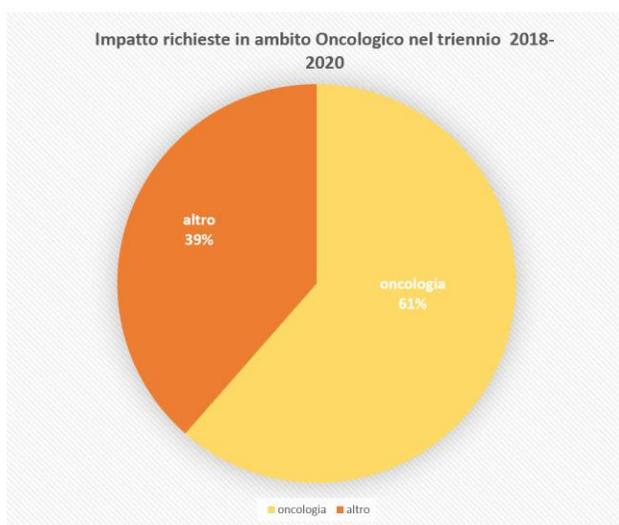


Grafico 10 S. Impatto richieste in ambito oncologico nel triennio 2018-2020

Come si evince dal Grafico 10S, la maggior parte delle richieste, ovvero il 61% (valore in termini assoluti corrispondente a 271 richieste su 441) ha riguardato pazienti oncologici, affetti da tumori solidi o ematologici, non responsivi alle linee di trattamento standard.

Il tumore per cui è stato avanzato il maggior numero di richieste è stato carcinoma mammario, per il quale sono state avanzate richieste per 67 pazienti, seguito dal melanoma cutaneo (56 richieste). Ovviamente ciò non significa che sia cambiata l'incidenza di queste patologie, ma più semplicemente che negli ultimi anni la ricerca farmacologica si è particolarmente orientata verso queste patologie portando alla messa a punto di nuovi farmaci soprattutto in questi ambiti patologici.

La distribuzione dei farmaci nelle varie categorie osservato negli anni 2018 e 2019 ha subito un'importante variazione nell'anno 2020 a causa della pandemia di Covid 19.

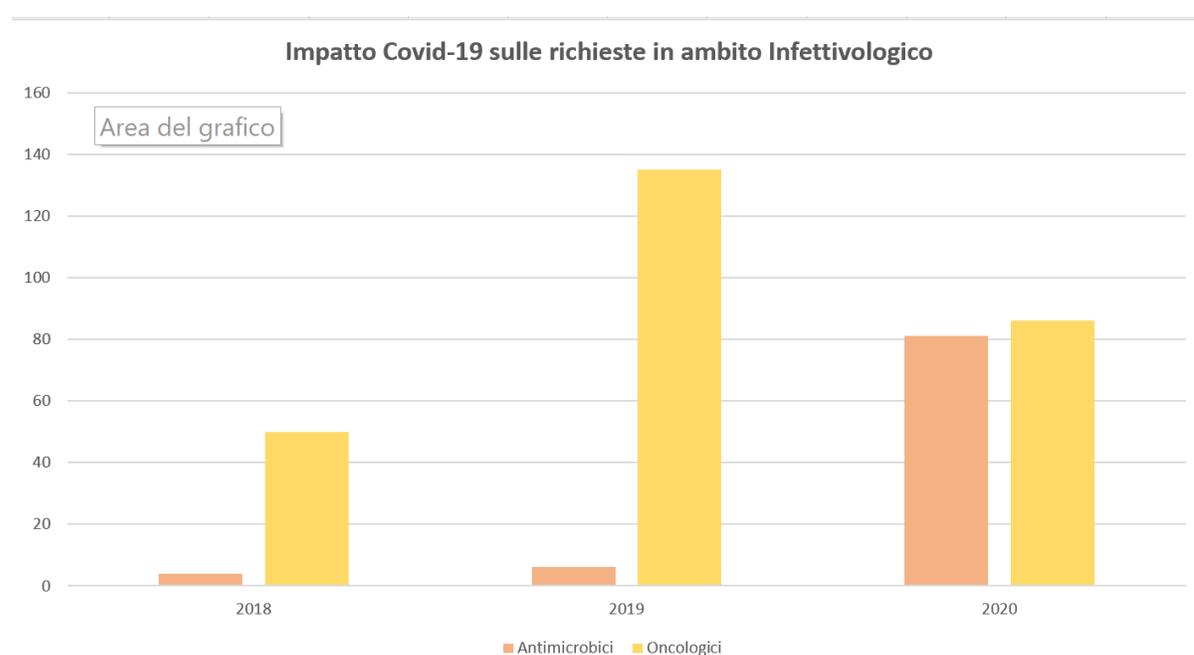


Grafico 11S. Impatto Covid-19 sulle richieste in ambito infettivologico

Le richieste di farmaci antimicrobici, che negli anni precedenti hanno avuto un impatto marginale sul totale, nel 2020, come mostrato dal Grafico 11S, hanno avuto la tendenza a equiparare la domanda in ambito oncologico (81 richieste di antimicrobici e 86 di farmaci in ambito oncologico).

Più nello specifico, si è passati da una richiesta di 4 farmaci antimicrobici nel 2018 a un totale di 81 nel 2020, con un aumento della domanda di 19 volte.

Di queste 81 richieste registrate nell'anno 2020, 74 sono state avanzate per pazienti affetti dall'infezione SARS-CoV-2 e hanno riguardato tre diversi approcci terapeutici.

Per il 54% dei pazienti si è richiesto l'utilizzo di Plasma iperimmune. Indubbiamente queste richieste sono del tutto anomale e non configurano un uso compassionevole che, per sua definizione, deve riguardare farmaci e non certo prodotti biologici quali il plasma. Infatti la collocazione di queste richieste in questo ambito è stata semplicemente motivata dalla necessità di offrire una collocazione univoca e facilmente rintracciabile a queste richieste altrimenti non classificabili. Il plasma iperimmune, cui le richieste fanno riferimento, è stato per lo più fornito dall'Ospedale S. Matteo di Pavia e solo nell'ultimo periodo dall'Ematologia del S. Martino che lo ha prodotto solo dopo l'approvazione e la partecipazione al protocollo nazionale Tsunami. Bisogna ricordare che inizialmente il plasma iperimmune sembrava potesse essere utile anche nelle fasi iniziali gravi della patologia e infatti molte richieste erano rivolte a pazienti in terapia intensiva; in seguito, quando il ruolo modesto del plasma si è chiarito e si è compreso che la sua attività, se presente, riguardava le fasi iniziali dell'infezione, le richieste sono diminuite di numero e sono risultate provenire principalmente dalle ASL più periferiche.

Il 39,18% delle richieste ha invece riguardato, correttamente l'antivirale Remdesivir, all'inizio neppure ancora registrato da alcuna Autorità regolatoria e quindi utilizzato secondo un protocollo di "uso compassionevole" di fatto mutuato dalla sperimentazione ancora in atto. Anche in questo caso le richieste sono risultate più mirate a pazienti gravi inizialmente e solo in seguito, chiarita la sua sostanziale capacità di accorciare soltanto il decorso dell'infezione, per pazienti non ricoverati in terapia intensiva.

Il restante 6,75% delle richieste di farmaci antimicrobici ha riguardato invece Cefiderocol, una interessantissima cefalosporina non ancora in commercio capace di contrastare le infezioni da germi Gram negativi pluri-resistenti. La richiesta risulta anch'essa legata all'infezione da SARS-CoV-2 in quanto il farmaco è stato praticamente sempre richiesto per pazienti che, affetti da infezione da SARS-CoV-2 e pertanto in grave distress respiratorio, avevano contratto molte altre co-infezioni, anche a causa delle strategie di ventilazione assistita, sostenute da batteri ospedalieri pluri-resistenti, in cui la cefalosporina ha potuto in genere mostrare il suo valore.

CAPITOLO IV

Conclusioni

I risultati di questa tesi, in particolare il numero rilevante di richieste giunte al Comitato Etico della Liguria nel triennio 2018-2020, mostrano come l'uso compassionevole dei farmaci rappresenti una parte sempre più importante nella pratica medica, in grado di ampliare notevolmente lo spettro delle possibili strategie terapeutiche.

A completamento di quanto sopra riportato possiamo aggiungere che nell'intero periodo considerato 2018-2020, anche in presenza dell'emergenza pandemica, la valutazione delle richieste si è sempre avvalsa di una pre-valutazione da parte di una "Segreteria scientifica" che controllava la completezza della documentazione e la reale accettabilità della richiesta, verificando la disponibilità del protocollo ad hoc e la rispondenza delle caratteristiche del paziente e della sua storia clinica a quanto previsto da tale protocollo. La validità del metodo è confermata dal fatto che nessuna delle richieste pur valutate in emergenza e con riunioni virtuali è stata "respinta" o comunque fermata con richiesta di chiarimenti da Aifa che, per legge, ha l'obbligo di convalidarle. Peraltro i membri del Comitato Etico hanno dato provata di grande efficienza organizzando le approvazioni, durante la pandemia, anche tramite riunioni "volanti" convocate d'urgenza in modo da consentire che i pazienti disponessero dei farmaci nel più breve tempo possibile.

La possibilità di disporre di farmaci subito al termine delle procedure di autorizzazione e a volte anche prima, è dovuto soprattutto al notevole sviluppo della ricerca in ambito farmacologico che rappresenta certamente un grande vantaggio per i pazienti, pur creando un quadro con luci e ombre.

Le tecniche della ricerca farmacologica, in particolare in ambito oncologico che è considerato dalle Aziende farmaceutiche quello a maggior ritorno economico e pertanto l'ambito in cui maggiormente si orienta la ricerca, si sono così affinate e soprattutto lo sviluppo dei farmaci è ora così accelerato che ciò ha costretto le Autorità regolatorie a modificare le strategie di approvazione dei nuovi farmaci. Ad esempio sia FDA che EMA, le Autorità regolatorie più importanti che rilasciano le autorizzazioni per i farmaci rispettivamente negli Stati Uniti e in Europa, hanno procedure veloci che riducono il tempo di valutazione dei dossier registrativi

dei nuovi farmaci. A titolo esemplificativo riportiamo nella seguente Tabella alcune delle procedure accelerate, a confronto, di EMA e FDA.

	EMA	FDA
Procedure veloci	Accelerated assessment (150 giorni verso i 210 standard)	Priority Review (6 mesi verso i 10 standard)
Gestione dell'evidenza disponibile		
Designazioni speciali	Prime	Breakthrough therapy/Fast track
Autorizzazioni speciali	Conditional approval	Accelerated approval
	Approval under exceptional circumstances	

Ad esempio il farmaco Remdesivir ha appunto usufruito per l'approvazione dell'"Approval under exceptional circumstances" da parte di EMA, giustificato dall'infuriare della pandemia. Ciò significa che alcuni farmaci vengono immessi sul mercato, a volte, solo con studi di fase II; in questo senso l'ampliamento delle casistiche dei soggetti trattati tramite i protocolli di uso compassionevole possono consentire alla stessa Ditta di conoscere meglio il proprio farmaco.

Purtroppo però il risvolto negativo di questa velocità di approvazione è l'immissione sul mercato di farmaci di cui ancora non sono ben noti vantaggi e svantaggi e ciò, oltre a volte a non favorire i pazienti, aumenta spaventosamente i costi.

Questi vantaggi e svantaggi sono ben evidenti appunto nelle terapie oncologiche che infatti, come riportato in questa tesi, sono quelle per le quali più spesso si ricorre alle richieste in uso compassionevole. Farmaci che a volte danno vantaggi di sopravvivenza molto limitati o nessun vantaggio, vengono però reclamizzati dalle Ditte ai prescrittori e incrementano le richieste di uso compassionevole.

Purtroppo il vantaggio per i pazienti delle approvazioni rapide non sempre è tale; molto interessante a questo proposito la disamina delle approvazioni in ambito oncologico condotte da EMA nel quinquennio 2009-2013[19] che ha concluso osservando che la maggior parte dei

farmaci è entrata sul mercato senza evidenza di benefici sulla sopravvivenza o sulla qualità della vita.

In ogni caso, a conferma del fatto che i nuovi farmaci escono sul mercato a ritmo sempre più sostenuto, possiamo citare il fatto che in una valutazione simile a questa, condotta sulle richieste di farmaci in uso compassionevole pervenute al Comitato Etico dell'Ospedale S. Orsola-Malpighi di Bologna, all'epoca più o meno il primo in Italia per attività, sono state 610 in un periodo di 6 anni (dal 2010 al 2015). Anche qui le richieste sono state in progressivo incremento dai primi agli ultimi anni e, anche in questo caso, alterate nell'ultimo periodo da un rilevante incremento di richieste in ambito infettivologico per la iniziale disponibilità dei farmaci per l'infezione da epatite C.

Di queste 610 richieste quelle per farmaci dell'ambito oncologico sono state pari a 301, cioè al 49,3% delle richieste, mentre nella nostra attuale valutazione le richieste per farmaci oncologici sono state di 271/441 su 3 anni pari al 61%. Benché la popolazione che afferisce alla due strutture sia differente, visto che nella prima valutazione si faceva riferimento a richieste provenienti da un solo ospedale e quindi riferite ad un solo ambito ospedaliero d'élite, mentre nella nostra valutazione si fa riferimento all'intero territorio regionale, l'incremento delle richieste in ambito oncologico può comunque a nostro parere essere riconosciuto proprio per il minor target ospedaliero della popolazione coinvolta nelle richieste.

Comunque il ruolo cruciale che il ricorso alle richieste di farmaci in uso compassionevole assume di fronte a situazioni in cui mancano valide alternative terapeutiche è stato confermato dalle numerose richieste avanzate in ambito infettivologico nell'anno 2020 durante la Pandemia di Covid 19, in cui la situazione di emergenza ha portato alla necessità di bypassare i rigidi protocolli a cui sottostanno i farmaci prima dell'immissione in commercio e ha reso l'uso compassionevole un valido approccio a cui ricorrere per far fronte alle esigenze dei pazienti.

CAPITOLO V

Bibliografia

1. http://bioetica.governo.it/media/3468/p119_2015_cura_del_singolo_trattamenti_non_validati.pdf
2. Campagna M. *L'uso compassionevole dei farmaci*. 2020. (<https://www.gistonline.it/luso-compassionevole-dei-farmaci/>)
3. <https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmaci>
4. Iudicello A. et al. *Expanded access programme: looking for a common definition*. *Trials* 12:17-21. doi:10.186/s13063-015-1108-0
5. Montanaro N. et al. *Six-year activity on approval of compassionate use of medicines by the Ethics Committee of the University Hospital of Bologna (Italy): time to update rules and recommendations* doi 10.1007/s00228-016-2186-y
6. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, 2004. *Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency* (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf)
7. Agenzia Europea per I medicinali, *Uso compassionevole* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.js)
8. Decreto ministeriale 8 maggio 2003: *Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*. *Gazzetta ufficiale* no. 173 of 27/07/2003 (<http://gazzette.comune.jesi.an.it/2003/173/2.htm>)
9. Decreto ministeriale 7 settembre 2017: *Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*. (<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG>)
10. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847411/FAQ-DR_uso_terapeutico_med_sper_clin_30.10.2019.pdf/53b744f9-30f4-ebc8-5c1f-8d651520a745
11. Gramaglia D. *Sperimentazione clinica e off-label oggi. Aspetti regolatori*. Trieste; 2017.
12. Direttiva 2001/20/CE parlamento europeo (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex%3A32001L0020>)
13. Decreto 12 maggio 2006: *Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*. (gazzettaufficiale.it/eli/id/2006/08/22/06A07882/sg)
14. Decreto Ministero della Salute 8 febbraio 2013: *Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*. (<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/04/24/13A03474/sg>)
15. https://it.wikipedia.org/wiki/Comitato_etico
16. Dichiarazione di Helsinki (<https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000059.pdf>)

17. Convenzione Oviedo
(<https://www.partecipasalute.it/cms/files/Dichiarazione%20di%20Helsinki.pdf>)
18. De Ponti F. *Il ruolo dei Comitati Etici nella sperimentazione con dispositivi medici*. Bologna;2007.
(http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/dispositiviMedici/C_17_pagineAree_330_listaFile_itemName_23_file.pdf)
19. C. Davis et al. Availability of evidence on benefit on overall survival of life of drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drugs approval 2009-2013. *B.M.J.* 359: 4530, 2017

RINGRAZIAMENTI

“Nessun uomo è un’isola, completo in sè stesso; ogni uomo è un pezzo del Continente, una parte del tutto. [...] E dunque non chiedere mai per chi suona la campana: suona per te.”

Alla fine di questo mio percorso, riprendo questi versi, sempre attuali, del poeta inglese John Donne per ringraziare tutti coloro che mi sono stati accanto, trasmettendomi coraggio e affetto.

Ringrazio innanzitutto la Professoressa Antonietta Martelli alla quale va la mia ammirazione non solo per la sua grande preparazione e professionalità, ma soprattutto per la gentilezza e l’empatia che la caratterizza. La ringrazio per la fiducia datami accettando di essere la mia relatrice in questo lavoro di tesi e per quella determinazione e tenacia che è stata in grado di trasmettermi non solo nel corso di questo lavoro ma già durante le prime lezioni di farmacologia al quarto anno. Mi ha aiutata ad attenuare molte delle mie preoccupazioni e perplessità sul futuro, spronandomi a guardare avanti con fiducia e senza timori.

Ringrazio di cuore i miei genitori, è a loro che va questo mio percorso; vi ringrazio per aver da sempre lottato in silenzio per permettermi di costruire giorno dopo giorno il mio futuro, grazie per non avermi mai fatto mancare nulla, grazie per aver riposto in me tutta la vostra fiducia, per il costante affetto e per avermi insegnato a lottare e perseverare nella rincorsa ai propri sogni.

Ringrazio Amantia, mia sorella e migliore amica, a cui questo lavoro di tesi è dedicato. Grazie per essere il mio costante punto di riferimento, grazie per la tua innata capacità di farmi ridere anche nei momenti più disperati, riuscendo con velocità incredibile a dissolvere tutta la mia inquietezza. Grazie per la tua infinita dolcezza, per aver sempre raccolto le mie lacrime, per avermi sempre incoraggiata ad essere determinata e per esserti presa tu il mio incarico di sorella maggiore.

Grazie a mio fratello Ariel, che riesce sempre a distrarmi dalle mie preoccupazioni, trasmettendomi sempre tanta tenerezza con i suoi racconti e i suoi drammi adolescenziali. Grazie per la tua capacità di saper sempre quando intervenire, quando regalare un abbraccio e quando confortare.

Ringrazio Alessandro, il Doc del mio cuore, angelo custode di mia sorella, la cui tenerezza, umiltà, preparazione e determinazione sono per me fonte di grande ispirazione.

Ringrazio mia zia Veronika per essere stata il mio faro durante gli anni in Albania, per la sua forza immensa e per l'affetto sempre vivo nei miei confronti e ringrazio anche mia zia Valentina, la cui grinta, tenacia e intraprendenza mi sono sempre state d' esempio.

Ringrazio di cuore Emma e Paolo che durante questi lunghi anni mi hanno sempre accolta con affetto in casa loro permettendomi di studiare senza distrazioni e spronandomi sempre a perseverare nel raggiungimento dei miei obiettivi.

Ringrazio Simone, il mio migliore amico, con cui sono cresciuta e sul quale ho potuto sempre contare, ti ringrazio per le chiacchierate infinite, per i preziosi consigli, per avermi aiutata sempre a mettere ordine nella mia vita, per la tua capacità di ascoltare e per il tuo essermi sempre accanto.

Ringrazio Cristiana e Senat, gli amici di una vita che pur incontrando una volta all' anno, si ha sempre l'impressione di avere accanto, grazie per avermi sempre sostenuta e spronata a dare il massimo.

Ringrazio Alessia, Marco e Giovanni che sono stati una parte molto importante del mio percorso di crescita e sulla cui amicizia ho sempre potuto contare.

Ringrazio Giulia Rebuffo, l'amica più cara conosciuta durante questo percorso universitario. Grazie di cuore per essere stata la mia ancora di salvezza nelle più temibili tempeste affrontate, grazie per la tua gentilezza, per il tuo aiuto sempre pronto e costante, per le infinite chiacchierate e per tutto l'affetto che mi hai sempre regalato.

Ringrazio infinitamente Claudio che, oltre ad essere lo scrittore ed editore di testi scientifici per eccellenza, è stato il mio più carissimo amico, rappresentando una parte molto importante nella realizzazione di questo percorso. Grazie per essermi sempre stato accanto, per la tua inesauribile fonte di informazioni, per il tuo aiuto sempre costante e per il tuo rallegrarmi le giornate con carrellate di foto di invitanti piatti e viaggi per l'Italia.

Ringrazio tantissimo il Dottor Parodi, che ho avuto la fortuna di conoscere verso la fine del mio percorso e che è stato per me una preziosa guida. La ringrazio per tutti i suoi consigli, per avermi preparato all' imminente mondo del lavoro insegnandomi ad affrontarlo con coraggio, costanza e dedizione. La ringrazio per avermi dato fiducia, per la sua pazienza, le sue lunghe spiegazioni e per aver in parte dissolto molte delle mie paure, spronandomi a lanciarmi e ad affrontare il nuovo percorso senza timori.

Ringrazio la mia Professoressa delle medie Monica Simonazzi, che è stata per me una maestra di vita. La ringrazio di cuore per avermi insegnato tramite pagine e pagine di letteratura ad avere coraggio e a lottare strenuamente per i miei ideali e ancora La ringrazio per tutti i preziosi insegnamenti che custodirò per sempre.

E infine, ringrazio e non smetterò mai di farlo, il mio tenero Amore Enrico, grazie per *“aver sceso, dandomi il braccio, almeno un milione di scale”*. Questa Laurea va a te, starai pure per conseguire il tuo titolo di ingegnere, ma sappiamo benissimo entrambi che saresti meritevole della doppia laurea. Per cui complimenti, Dottore del mio cuore, complimenti per la fine di questo lunghissimo e strenuo percorso, complimenti per la nostra Laurea in medicina e chirurgia.

Grazie di cuore per aver creduto in me quando nemmeno io ci credevo più, grazie per aver smosso per me mari e monti, per essere stato il mio fedele compagno in trincea, per le infinite notti insonni, per essere stato lì ad ascoltarmi ripetere tomi su tomi di medicina, per aver passato notti intere sveglio con me a studiare.

Grazie di cuore per avermi sempre incoraggiata, protetta, ascoltata e per il tuo infinito Amore, che vince su ogni cosa, combatte ogni avversità e calma ogni tempesta.

Grazie ancora una volta per quell' aereo preso molti anni fa, alla cieca, con destinazione Tirana.