

EARLY ACCESS IN ITALIA

LE REGOLE CHE DEFINISCONO L'**ACCESSO
ANTICIPATO** AI FARMACI ANTICANCRO

OTTOBRE 2019



PERCHÉ QUESTO OPUSCOLO

I pazienti colpiti da forme gravi di tumore hanno bisogno di accedere in tempi brevi alle nuove terapie, soprattutto quando rappresentano l'unica possibilità di cura nel singolo paziente o nell'ambito del processo terapeutico già attuato.

I medicinali autorizzati dall'agenzia regolatoria europea (EMA, *European Medicines Agency*) vengono commercializzati nei singoli Stati membri dopo periodi di tempo più o meno lunghi, che possono essere anche molto diversi nei vari Stati.

Il tempo che trascorre fra il deposito del dossier di autorizzazione e valutazione presso l'EMA e l'effettiva disponibilità di una nuova terapia nella Regione italiana che per prima rende disponibile il farmaco si aggira intorno ai due anni.

Questo lungo processo, che va dall'approvazione europea alla reale disponibilità del farmaco per i pazienti italiani, può penalizzare fortemente i malati, specialmente nel caso di farmaci innovativi.

È fondamentale, quindi, garantire la disponibilità immediata di queste terapie.

I vari Stati europei utilizzano specifiche misure nazionali per agire in questa direzione. Ad oggi, in Italia, diverse disposizioni regolano l'accesso e la prescrizione di farmaci approvati da EMA "prima" del rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale: è il cosiddetto *early access*, cioè l'accesso "anticipato" alle terapie. Questo opuscolo, destinato agli oncologi, descrive le norme dell'*early access* ai farmaci anticancro.

Stefania Gori

Presidente nazionale AIOM

ITER APPROVATIVO DEI FARMACI AUTORIZZATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA

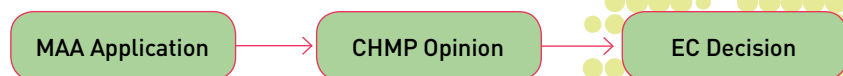
L'approvazione regolatoria dei nuovi farmaci anticancro in Europa

I medicinali oncologici contenenti una nuova sostanza attiva, secondo quanto previsto dal regolamento CE n. 726/2004, devono essere registrati attraverso la procedura centralizzata, che li rende in linea teorica immediatamente disponibili, dopo l'approvazione, in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea.

L'azienda farmaceutica intenzionata a registrare e commercializzare un farmaco oncologico nell'Unione Europea è tenuta alla presentazione del dossier registrativo (domanda di autorizzazione) all'agenzia regolatoria europea (EMA, *European Medicines Agency*).

EMA prevede che il parere del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) sia rilasciato entro i 210 giorni successivi al ricevimento di una domanda valida. Il periodo di 210 giorni può essere esteso in seguito alla richiesta di documentazione e/o ulteriori dati (*clock-stop*).

FASE VALUTATIVA EUROPEA



MAA Application: deposito del dossier autorizzativo (di valutazione scientifica) presso l'EMA

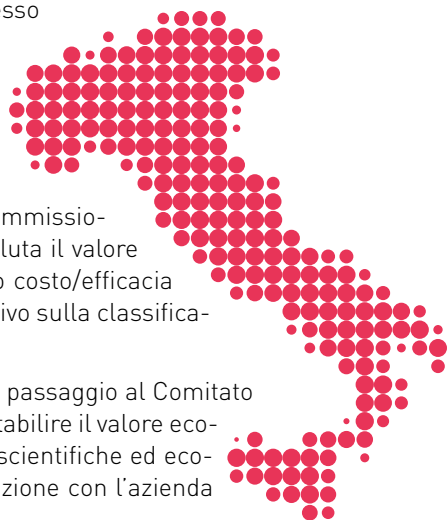
CHMP Opinion: parere del Comitato dei Medicinali per Uso Umano, ente preposto alla valutazione dei medicinali per uso umano

EC Decision: ratifica da parte della Commissione Europea dell'opinione (favorevole) del CHMP

LA RIMBORSABILITÀ IN ITALIA

Per ottenere la classificazione ai fini della rimborsabilità (definizione del prezzo e della classe di rimborsabilità) in Italia, i farmaci autorizzati a livello europeo vengono poi sottoposti al processo di definizione del prezzo e rimborso da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a seguito del deposito del relativo dossier di Prezzo e Rimborso.

- Il dossier di Prezzo e Rimborso viene depositato dall'azienda proponente e valutato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA. La CTS valuta il valore scientifico del farmaco e determina il rapporto costo/efficacia oltre a valutare ed esprimere un parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità.
- A seguito del parere favorevole della CTS vi è il passaggio al Comitato Prezzo e Rimborso (CPR), che ha l'obiettivo di stabilire il valore economico del farmaco sulla base delle evidenze scientifiche ed economiche disponibili, impostando una contrattazione con l'azienda proponente.
- L'esito favorevole di questa contrattazione permette di accedere al passaggio successivo: la ratifica della decisione da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA.
- L'ultimo passaggio della fase nazionale prevede il rilascio di una determina prezzo e rimborso che sarà efficace dalla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Successivamente il farmaco viene introdotto nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN).



IL RUOLO DELLE REGIONI

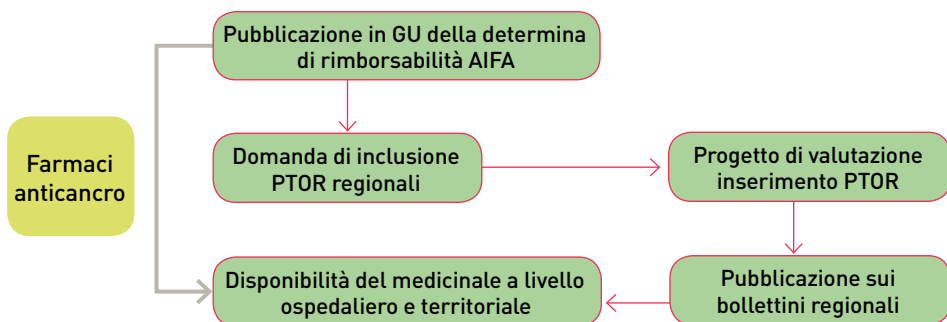
A questo punto viene definito un ulteriore livello di valutazione, rispetto alle decisioni prese dall'AIFA in tema di autorizzazione dei farmaci, che vede protagoniste le Regioni.

Come disposto dalla Legge n. 405/2001, che ha affidato alle Regioni il mandato di attuare iniziative finalizzate al contenimento dei tetti di spesa, le Regioni si sono dotate di appositi strumenti organizzativi e tecnici tra cui il Prontuario Terapeutico (Ospedaliero) Regionale (PTR/PTOR), ovvero di una lista di farmaci prescrivibili all'interno dei presidi ospedalieri regionali (pubblici e privati accreditati).

Molte Regioni hanno attribuito carattere vincolante al proprio Prontuario regionale (le Aziende sanitarie regionali non possono comprendere nei propri Prontuari Terapeutici Aziendali [PTA] farmaci non preventivamente inclusi nel PTR) obbligando gli ospedali a scegliere i farmaci da inserire nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri solo all'interno di una lista limitata che tenga anche conto delle ricadute della prescrizione ospedaliera sui consumi territoriali.

Altre Regioni italiane non dispongono, invece, di un Prontuario Regionale con immediata disponibilità del farmaco, il che si traduce in un'ampia variabilità interregionale.

FASE VALUTATIVA REGIONALE (NELLE REGIONI DOTATE DI PTR/PTOR)



Nella maggior parte delle Regioni italiane è presente un PTOR vincolante: Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Liguria, Marche, P.A. Trento, P.A. Bolzano, Puglia, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta. Il Molise ha adottato un PTOR non vincolante.

Ulteriore variabilità viene riportata da Regioni come Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia che non hanno un PTOR ma si riferiscono a prontuari di USL/ASL e la Regione Toscana che utilizza Prontuari di Area Vasta. Negli anni scorsi, AIOM ha più volte analizzato l'eterogeneità dell'inserimento dei farmaci oncologici nei prontuari regionali, con la disparità che ne consegue tra cittadini di diverse Regioni in termini di accesso ai farmaci.^{1,2} Inoltre, nelle Dichiarazioni di Ragusa sull'Etica in Oncologia, AIOM ha ribadito l'importanza di evitare disparità nell'accessibilità ai trattamenti, anche tra diverse Regioni italiane.³

PROCEDURA “100 GIORNI”

I farmaci orfani, di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, o ospedalieri, possono accedere, ai sensi del comma 5-bis dell'art. 12 del D.L. 158/2012 (“Decreto Balduzzi”)⁴, convertito dalla L. 189/2012, alla cosiddetta “procedura 100 giorni”.

I vantaggi previsti dalla norma introdotta dal Decreto Balduzzi per i farmaci sopraccitati sono:

1. la domanda di classificazione e prezzo può essere presentata anteriormente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di AIFA;
2. il termine di conclusione del procedimento è di 100 giorni, anziché 180, decorrente dalla data di presentazione della domanda, corredata della necessaria documentazione.

Si precisa che mentre la domanda di accesso alla “procedura 100 giorni” per i farmaci orfani non è sottoposta al preventivo parere della Commissione Tecnico-Scientifica, quella relativa ai farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, nonché ospedalieri richiede un preventivo parere circa l'ammissibilità da parte della Commissione Tecnico-Scientifica.

Nel caso la Commissione Tecnico-Scientifica esprima un parere favorevole all'accesso del farmaco alla “procedura 100 giorni”, l'Ufficio HTA porterà la pratica in “Apertura CTS” nella prima riunione utile della Commissione Tecnico-Scientifica.

Invece, nel caso la Commissione Tecnico-Scientifica esprima un parere sfavorevole all'accesso del farmaco alla procedura accelerata, la pratica seguirà il consueto iter di negoziazione e si applicherà il termine ordinario di 180 giorni.

EARLY ACCESS: COME È REGOLATO IN ITALIA?

STRUMENTI LEGISLATIVI PER:

Accesso e prescrizione di farmaci approvati da EMA ma in fase di negoziazione a carico del SSN

Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003	Legge 94/98	D.M. 7/9/2017	Cnn
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Sì	Non esplicitato	Sì	Sì	No
Consenso informato del paziente	Sì	Non esplicitato	Sì	Sì	No
Documentazione scientifica a supporto	Pubblicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	Relazione clinica del paziente	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi	Pubblicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	No
Assunzione di responsabilità del medico	Sì	Non esplicitato	Sì	Sì	No
Tipo di richiesta	Per indicazione	Nominale	Nominale	Per indicazione o nominale	No
Contribuente al costo della terapia	AIFA e REGIONI	SSN	Cittadino, tranne caso di ricovero	Casa farmaceutica	

LEGGE 648/1996⁵

Questa legge prevede la possibilità di erogare a carico del Servizio Sanitario Nazionale farmaci in due casi e con specifiche caratteristiche:

1. Casi in cui NON siano disponibili alternative terapeutiche valide

- medicinali innovativi, in commercio in altri Stati, ma non in Italia
- medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

In tutti questi casi è necessaria l'esistenza di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.

2. Casi in cui siano disponibili alternative terapeutiche valide (Art. 3 Legge 79/2014)⁶

- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica **diversa** da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza

Informazioni aggiornate sulla legge 648/1996 sono disponibili sul sito AIFA, all'indirizzo **www.aifa.gov.it/legge-648-96**

I medicinali che abbiano acquisito parere favorevole dalla CTS, in base alla legge 648/1996, vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti **a totale carico del SSN** per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento.

I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento di AIFA.

La dispensazione di questi farmaci viene effettuata da strutture prescrittrici o da ASL. I servizi di Farmacia hanno il compito ogni tre mesi di inviare all'assessorato un resoconto, oltre che sulla spesa effettuata, anche su tutti i dettagli specifici per ogni singolo paziente al fine di monitorare il farmaco; questo documento successivamente viene inviato ad AIFA.



Come consultare l'elenco dei farmaci inseriti nella legge 648/1996

L'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 648/1996 è periodicamente aggiornato ed è disponibile sul sito AIFA all'indirizzo www.aifa.gov.it/legge-648-96



Come richiedere l'inserimento nell'elenco della legge 648/1996

L'inclusione viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di Associazioni dei malati, Società scientifiche, Aziende Sanitarie, Università, clinici, o su indicazione della CTS di AIFA.

Per richiedere l'inserimento di un medicinale nell'elenco della legge 648/96 è necessario inviare ad AIFA le seguenti informazioni, esclusivamente per via elettronica all'indirizzo 648.fondo5@aifa.gov.it:

- Relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica.
- Razionale, pubblicazioni scientifiche e dati clinici (studi di fase I e II) a supporto del trattamento proposto.

- **Descrizione del piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia, criteri inclusione ed esclusione).**
 - **Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale.**
 - **Stima di spesa per il trattamento proposto.**
 - **Informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso (per indicazione proposta).**
 - **Lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed all'estero con indicazioni dell'azienda produttrice o fornitrice.**
-

La richiesta viene dapprima valutata dal Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Ufficio Sperimentazione Clinica e successivamente dalla CTS dell'AIFA, che esprime il parere finale.

FONDO AIFA 5% ISTITUITO CON LA LEGGE 326/2003⁷

Il fondo AIFA 5% rappresenta un fondo nazionale istituito dalla legge n.326 del 2003 per l'impiego, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

A seguito dell'istituzione di questo fondo, da parte di AIFA, le aziende farmaceutiche sono tenute a versare un contributo pari al 5% del proprio fatturato annuo, al netto delle spese del personale addetto.

Il 50% della somma versata viene poi stanziato da AIFA per la costituzione del fondo nazionale.

COME ACCEDERE AL FONDO

Dal 10 luglio 2019 sono state aggiornate le modalità per richiedere l'accesso al Fondo Nazionale AIFA, e tutte le informazioni sono disponibili al sito **www.aifa.gov.it/fondo-nazionale-aifa**.

Le richieste di accesso devono essere formulate attraverso la compilazione degli appositi moduli, presenti e scaricabili dal suddetto sito internet dell'Agenzia.



In particolare, le richieste devono contenere le seguenti informazioni:

- **Razionale a supporto del trattamento proposto**
 - **Relazione clinica del paziente**
 - **Piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia)**
 - **Preventivo di spesa per il trattamento proposto**
-

La richiesta di accesso al Fondo AIFA 5% deve essere trasmessa esclusivamente in formato elettronico dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati all'indirizzo di posta elettronica **648.fondo5@aifa.gov.it** mediante i seguenti moduli compilati in tutte le loro parti:

- **Richiesta accesso al Fondo AIFA 5%**
(www.aifa.gov.it/documents/20142/847574/1-richiesta-accesso-fondo-AIFA-5x100_10.07.2019.odt/1a64f280-1b89-0264-c2a7-c5d9c4e19e06)
- **Richiesta preventivo Fondo AIFA 5%**
(www.aifa.gov.it/documents/20142/847574/2-richiesta-preventivo-fondo-AIFA-5x100-dal_01.06.2019.odt/dbbed545-1a3f-d773-083c-0b43b9e5106f)
- **Modulo autocertificazione IVA Fondo AIFA 5%**
(www.aifa.gov.it/documents/20142/808717/Modello_autocertificazione_IVA_Fondo5x100.odt/44915128-725c-d94b-e93f-2b0a7a523e6f)

La prescrizione del trattamento *off-label* è di esclusiva responsabilità del medico curante. AIFA valuta che la richiesta di finanziamento per il trattamento prescritto sia conforme a quanto previsto dalla Legge n. 326/2003 ai fini dell'eventuale rimborso dei costi sostenuti.

La richiesta di accesso al Fondo AIFA 5% viene valutata dall'Agenzia, che esprime il parere previa verifica dell'esistenza delle condizioni previste dalla legge. Ricevuta la documentazione giustificativa della spesa necessaria al trattamento del paziente (che viene anticipata dall'Assessorato regionale alla Sanità richiedente), AIFA provvede al rimborso delle fatture già pagate al fine della copertura economica della spesa.

È obbligatorio comunicare l'inizio e l'eventuale interruzione precoce del trattamento il cui finanziamento sia stato preventivamente autorizzato da AIFA mediante apposito modulo.

-
- ➔ **Al fine di assicurare un'accurata valutazione delle numerose richieste che pervengono all'AIFA e garantire al contempo un oculato impiego delle risorse a disposizione per consentire ai pazienti l'accesso precoce ai trattamenti, AIFA informa le Regioni e le strutture ospedaliere che non saranno prese in considerazione:**
- **richieste non conformi alla modulistica e alle istruzioni aggiornate**
 - **richieste per le quali non sia stata già esplorata la disponibilità dell'azienda farmaceutica a fornire il medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017**
 - **richieste contenenti un rationale non sufficientemente dettagliato con dati clinici a supporto che giustificano il regime terapeutico richiesto, e la dimostrazione di assenza di alternative terapeutiche valide con particolare riferimento a quelle rimborsate dal SSN**
-



Le richieste di accesso al Fondo 5% **devono pervenire entro il giorno 10 di ogni mese**, in modo da poter essere valutate dal Segretariato di supporto e coordinamento dell'Area Pre-Autorizzazione entro il mese in corso. Le richieste pervenute dopo il giorno 10 saranno valutate il mese successivo.

Le richieste di rinnovo dell'accesso al fondo AIFA 5% devono essere inviate entro il 10 del mese precedente a quello di scadenza dell'autorizzazione in corso di validità, corredate da una relazione clinica dettagliata, con particolare riferimento ai parametri clinici indicativi di miglioramento delle condizioni del paziente e alla relativa efficacia e sicurezza del trattamento, anche in confronto alla storia naturale di malattia. AIFA ricorda che l'eventuale diniego di accesso al fondo non corrisponde a un divieto generale di uso del regime terapeutico proposto, bensì a un mancato rimborso da parte di AIFA, anche a causa della potenziale assenza dei requisiti regolatori necessari per accedere al rimborso in base alla normativa vigente.

LEGGE 94/1998*

Il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, perché queste modalità sono state valutate nella fase di sperimentazione del farmaco.

Si definisce *off label* l'impiego, nella pratica clinica, di farmaci già registrati, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del prodotto autorizzato da EMA (nel caso di procedure centralizzate), ovvero una prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione, dosaggi differenti da quelli indicati nella scheda tecnica.



La legge 94/1998 (detta anche "Legge Di Bella") consente la prescrizione da parte di un medico, sotto la sua esclusiva e diretta responsabilità, di medicinali regolarmente in commercio, per uso al di fuori delle condizioni di registrazione, per un paziente che:

- **si ritiene non possa essere trattato utilmente con farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o via di somministrazione**
- **abbia dato il suo consenso ad essere trattato**

→ Al fine di somministrare un farmaco “al di fuori” delle indicazioni autorizzate per un uso personalizzato e in casi eccezionali, è necessario che:

- il medico prescrivente si assuma la responsabilità della prescrizione
 - il medico ottenga il consenso informato del paziente che dovrà assumere la terapia
 - l'impiego della terapia prescritta sia noto e conforme a lavori pubblicati su riviste scientificamente accreditate in campo internazionale e con una elevata rilevanza scientifica
-

N.B. A differenza della legge 648/1996 (che prevede il rimborso del farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale) e del ricorso al “fondo AIFA 5%” (che prevede il rimborso della terapia da parte di AIFA), nel caso della prescrizione sulla base della legge 94/1998, la terapia è a carico del paziente o a carico dell'azienda sanitaria in caso di ricovero.

DECRETO MINISTERIALE 7 SETTEMBRE 2017 (“USO COMPASSIONEVOLE”)?

Il 2 dicembre 2017 è entrato in vigore il Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 che disciplina l'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica e abroga il Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003 sugli usi compassionevoli.

Sulla base del suddetto Decreto Ministeriale sulla “Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”, è previsto il ricorso al cosiddetto “uso compassionevole” per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, 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 o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

In particolare, il decreto stabilisce i criteri e le modalità per l'uso di farmaci non ancora autorizzati (privi di AIC) in Italia, incluso l'uso per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Per uso terapeutico di un farmaco sottoposto a sperimentazione clinica (uso compassionevole) si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di:

- farmaci non autorizzati soggetti a sperimentazione clinica
- medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per indicazioni diverse da quelle autorizzate
- medicinali autorizzati in altri Paesi ma non ancora disponibili sul territorio nazionale



I farmaci devono:

- essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi di fase III o II (o fase I per malattie rare e tumori rari)
 - avere dati disponibili sulle sperimentazioni sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità
 - essere provvisti di Certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP)
-



La richiesta è presentata:

- dal medico per il singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico
 - da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici
 - dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica
-

Le aziende farmaceutiche, che intendono attivare questo tipo di programmi, sono tenute ad informare preventivamente AIFA sulla data di attivazione e di chiusura degli stessi.

La lista aggiornata dei programmi per uso compassionevole è disponibile sul sito AIFA all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole>

La seguente documentazione deve essere trasmessa esclusivamente in formato elettronico all'Ufficio Sperimentazione Clinica dell'AIFA all'indirizzo mail **usocompassionevole@aifa.gov.it**:

- Richiesta del medicinale formulata dal medico con assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo ai sensi dell'art. 4 comma 1 lettera h) del DM 07/09/2017

- Notifica del/dei pazienti candidati al trattamento, con indicazione delle iniziali del nome, cognome e data di nascita, accompagnata da breve motivazione clinica
- Protocollo d'uso del medicinale
- Documentazione di informazione al paziente accompagnata dal modulo per l'acquisizione del consenso informato
- Dichiarazione di disponibilità della ditta alla fornitura del medicinale
- Parere espresso dal Comitato Etico
- Documentazione attestante la produzione del medicinale sperimentale secondo GMP in accordo alla normativa nazionale e comunitaria, oppure attestante la qualità della produzione almeno equivalente alle Eu-GMP se proveniente da Paesi Terzi
- Altra documentazione ritenuta utile fornita a supporto della richiesta

La richiesta deve essere sottoposta previamente alla valutazione del competente Comitato Etico, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica produttrice del medicinale. Il Comitato Etico trasmette digitalmente il proprio parere all'AIFA (anche mediante procedura d'urgenza).

L'agenzia regolatoria, in caso di necessità, può intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l'impiego del medicinale ad uso compassionevole.

Rispetto al precedente decreto, il Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 introduce importanti modifiche, in particolare riformula la definizione di uso compassionevole e viene introdotta la possibilità, per il trattamento di malattie rare e tumori rari, di utilizzare farmaci per cui siano disponibili soltanto dati da studi conclusi di fase I.

CLASSIFICAZIONE NON NEGOZIATA (CNN)

Il Decreto Legge 158/2012⁴, successivamente integrato e modificato dalla Legge 189/2012 ("Legge Balduzzi"), permette alle aziende farmaceutiche di commercializzare un farmaco nel territorio italiano autorizzato con procedura centralizzata prima di avere negoziato il prezzo presso AIFA.

I farmaci che vengono autorizzati con questa legge vengono collocati "automaticamente in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità", la cosiddetta classe C(nn): con la lettera C si intende una classe di farmaci non rimborsabili dal Sistema

Sanitario Nazionale e (nn) viene decodificato come “non negoziato”.

L'AIFA provvede alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del provvedimento di classificazione in fascia Cnn e del regime di fornitura del medicinale entro 60 giorni dalla data di pubblicazione della Gazzetta Ufficiale Europea.

Questa classe è disponibile per i farmaci autorizzati da EMA, nel caso di procedure centralizzate, e in attesa della valutazione ai fini della rimborsabilità da parte di AIFA.

L'Azienda farmaceutica titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ha facoltà di commercializzare il farmaco previa comunicazione ad AIFA del prezzo Ex Factory (il prezzo a ricavo industria) e del prezzo al pubblico, oltreché la data di prima commercializzazione.

La legge 189/2012 accoglie sostanzialmente la richiesta, inoltrata più volte da clinici e associazioni di pazienti, di rendere immediatamente disponibili sul territorio le nuove molecole, subito dopo l'autorizzazione regolatoria, senza quindi attendere l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali. L'intenzione del legislatore di garantire in tempi ragionevoli l'accesso ai nuovi farmaci ai pazienti italiani era sicuramente apprezzabile: nei fatti lo strumento legislativo si è invece tradotto in un ulteriore ostacolo alla disponibilità di molti prodotti perché, non essendone in questa specifica condizione possibile l'ottenimento del relativo rimborso, le aziende Sanitarie potrebbero non autorizzarne l'acquisizione (in quanto la spesa ricade sul proprio budget), con difformità di atteggiamenti sul territorio nazionale e diseguità di accesso alle cure per i cittadini.

COME È REGOLATO L'ACCESSO ALLARGATO IN EUROPA?

Austria

Ha due programmi di accesso allargato:

1. Uso compassionevole, *Compassionate Use Program* (CUP): è necessario dichiarare la sicurezza, l'efficacia e l'urgenza e dimostrare il motivo per cui il paziente non può essere arruolato negli studi clinici. La richiesta deve essere indirizzata al *Federal Office for Safety in Health Care* (BASG)
2. Uso nominativo, *Named Patient Use* (NPU)

Belgio

Ha due programmi di accesso allargato per pazienti con malattie croniche, con malattia molto invalidante o potenzialmente letale, che non possono essere trattati in modo soddisfacente. La richiesta va indirizzata alla *Federal Agency for Medicines and Health Products* (FAHMP).

Irlanda

Attualmente non esistono disposizioni nella legislatura irlandese a proposito dei programmi per le cure compassionevoli per gruppi particolari di pazienti con necessità mediche non soddisfatte. L'unico modo per ottenere farmaci non ancora autorizzati è tramite il medico – per l'utilizzo in particolari pazienti sotto la sua personale responsabilità. Questi farmaci sono definiti "medicinali esentati".

Francia

In Francia esistono due programmi di accesso allargato per i farmaci che non hanno ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione e sono oggetto di studi clinici. È necessario che si verifichino le seguenti condizioni:

- trattamento, prevenzione o diagnosi di malattie gravi o rare
- non sono disponibili altri trattamenti appropriati
- l'efficacia e la sicurezza derivano dalla letteratura scientifica e non è possibile ritardare il trattamento



Spagna

I farmaci non autorizzati in Spagna sono controllati dalla *Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS)*, secondo il regolamento 1015/2009.

È previsto l'accesso in situazioni particolari:

- uso compassionevole in caso di malattie gravi o debilitanti per cui non ci sono alternative di cura. Deve essere utilizzato in centri ospedalieri
- utilizzo off-label

Regno Unito

Il Regno Unito ha stabilito standard molto alti per le autorizzazioni e un lungo processo. L'Early Access to Medicines Scheme (EAMS) è stato lanciato nel 2014 per offrire, ai pazienti con malattia potenzialmente letale e in condizioni gravi, l'accesso a farmaci non ancora autorizzati.

Germania

L'utilizzo compassionevole è stato introdotto in Germania nel 2009 ed è diventato operativo a luglio 2010. È necessario dichiarare la sicurezza, l'efficacia del farmaco e l'urgenza e giustificare il fatto che il paziente non può partecipare agli studi clinici. L'azienda può fornire il farmaco fino a un anno con possibilità di rinnovo fino alla commercializzazione.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gori S, Di Maio M, Pinto C, Alabiso O, Baldini E, Barbato E, Beretta GD, Bravi S, Caffo O, Canobbio L, Carrozza F, Cinieri S, Cruciani G, Dinota A, Gebbia V, Giustini L, Graiff C, Molino A, Muggiano A, Pandoli G, Puglisi F, Tagliaferri P, Tomao S, Venturini M; AIO Working Group "Interactions with Regional Sections" (2009-2011). Disparity in the "time to patient access" to new anti-cancer drugs in Italian regions. Results of a survey conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). *Tumori*. 2011 Jul-Aug;97(4):442-8. doi:10.1700/950.10395. PubMed PMID: 21989431.
- ² Gori S, Di Maio M, Pinto C, Alabiso O, Baldini E, Beretta GD, Caffo O, Caroti C, Crinò L, De Laurentiis M, Dinota A, Di Vito F, Gebbia V, Giustini L, Graiff C, Guida M, Lelli G, Lombardo M, Muggiano A, Puglisi F, Romito S, Salvagno L, Tagliaferri P, Terzoli E, Venturini M; AIO Working Group Interaction with Regional Sections (2007-2009). Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian Society Of Medical Oncology (AIOM). *Tumori*. 2010 Nov-Dec;96(6):1010-5. PubMed PMID: 21388067
- ³ Gori S, Pinto C, Caminiti C, Aprile G, Marchetti P, Perrone F, Di Maio M, Omodeo Salè E, Mancuso A, De Cicco M, Di Costanzo F, Crispino S, Passalacqua R, Merlano M, Zagonel V, Fioretto L, Micallo G, Labianca R, Bordonaro R, Comandone A, Spinsanti S, Iacono C, Nicolis F; AIO (Italian Medical Oncology Association) and AIO Foundation. Ethics in oncology: principles and responsibilities declared in the Italian Ragusa statement. *Tumori*. 2016 Dec 1;102(6):e25-e27.
- ⁴ Decreto-legge 13 settembre 2012, n.158 (Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute) convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n.189
www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/09/13/012G0180/sg

- ⁵ Legge 23 dicembre 1996, n. 648 [Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996] di conversione del decreto-legge 21/10/96 n. 536 [G.U. n. 300 del 23 dicembre 1996]
www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1997/01/15/097A0202/sg
- ⁶ Legge 16 maggio 2014, n. 79 [Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale]
www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/05/20/14G00090/sg
- ⁷ Legge 24 novembre 2003, n. 326 [“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici”]
www.parlamento.it/parlam/leggi/03326l.htm
- ⁸ Legge 8 aprile 1998, n. 94 [“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”]
www.camera.it/parlam/leggi/98094l.htm
- ⁹ Decreto 7 settembre 2017 [Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica]
www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG

Questo opuscolo è disponibile in pdf sul sito www.aiom.it



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23
20133 Milano
tel. +39 02 70630279
aiom.segretario@aiom.it
www.aiom.it

Consiglio Direttivo nazionale AIOM (mandato 2017-2019)

Presidente Nazionale

Stefania Gori

Presidente Eletto

Giordano Beretta

Segretario Nazionale

Roberto Bordonaro

Tesoriere Nazionale

Saverio Cinieri

Consiglieri Nazionali

Giuseppe Aprile
Sergio Bracarda
Lucia Del Mastro
Daniele Farci
Nicla La Verde
Silvia Novello
Giuseppe Procopio
Antonio Russo

Ha collaborato Massimo Di Maio



 **Intermedia**.it

via Malta 12/b, 25124 Brescia
intermedia@intermedianews.it
www.medinews.it

*Realizzato con il supporto
non condizionato di*

AstraZeneca 