

# EARLY ACCESS IN ITALIA

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

OTTOBRE 2018



## 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 Paesi.

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 concreta 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 Paesi 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



**EMA 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 (Determina AIFA).
- L'ultimo passaggio della fase nazionale vede la pubblicazione della Determina di prezzo e rimborso di AIFA 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.

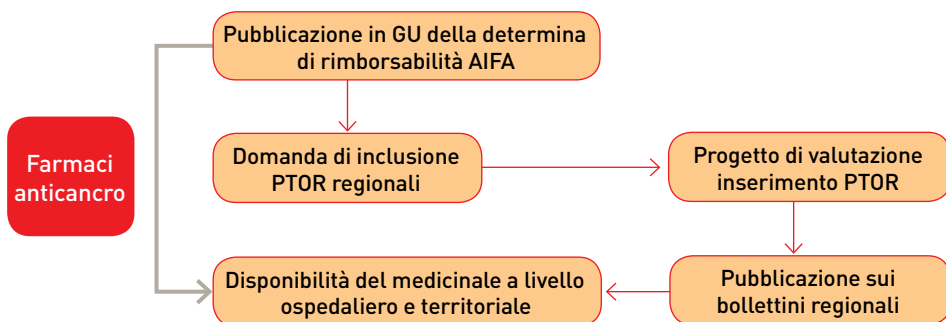
Come disposto dalla Legge n. 405/2001, che ha affidato alle Regioni il mandato di attuare iniziative finalizzate al contenimento dei tetti di spesa, le Regioni si sono dotate di appositi strumenti organizzativi e tecnici tra cui il Prontuario Terapeutico (Ospedaliero) Regionale

(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 PT-RP) obbligando gli ospedali a scegliere i farmaci da inserire nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri (PTOR) 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.

# 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	A CARICO SSN			A CARICO AZIENDA PRODUTTRICE	
	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 648/1996<sup>1</sup>

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 sul territorio nazionale
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

## 2. Casi in cui siano disponibili alternative terapeutiche valide (Art. 3 Legge 79/2014)<sup>2</sup>

- medicinali da impiegare per una 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

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.

Una volta che un farmaco è stato inserito nell'elenco della 648, può essere prescritto a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per tutte le persone che sul territorio nazionale siano affette da quella particolare patologia individuata nel provvedimento.



---

**Per presentare una richiesta di inserimento di un farmaco nella lista 648 il medico deve fornire all'AIFA:**

- **Relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica**
  - **Razionale e dati clinici (studi di fase I e II) a supporto del trattamento proposto**
  - **Descrizione del piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia, criteri di inclusione ed esclusione)**
  - **Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale**
  - **Stima di spesa per il trattamento proposto**
  - **Informazioni su sperimentazioni cliniche ancora in corso (per indicazione proposta)**
- 

### **FONDO AIFA 5% istituito con la LEGGE 326/2003<sup>3</sup>**

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.



---

Per la richiesta di accesso al fondo AIFA 5% è necessario inviare elettronicamente:

- **Razionale a supporto del trattamento proposto**
  - **Una breve Relazione clinica del paziente con proposta di piano terapeutico proposto per ciascun paziente (dosaggio, durata della terapia)**
  - **Letteratura scientifica a supporto**
  - **Spesa per il trattamento proposto per i pazienti**
- 

Cresce continuamente il numero delle patologie tumorali caratterizzate da specifiche alterazioni molecolari che hanno incidenze paragonabili alle malattie rare e che rispondono a terapie già disponibili nel nostro Paese ma non ancora rimborsate. Il fondo AIFA, istituito con la legge n. 326, risale al 2003, ma da allora la ricerca medica ha compiuto molti progressi e oggi è necessario che al Fondo possano accedere anche terapie indicate per forme rare di tumore, caratterizzate da alterazioni genetiche e con un'incidenza paragonabile alle malattie rare. Pertanto dovrebbero essere rivisti i criteri di accesso al Fondo, interpretando e aggiornando la legge 326 alla luce dell'evoluzione scientifica e tecnologica intervenuta dal 2003 ad oggi ed aprendo anche alle forme rare di tumori che hanno già disponibili, anche se non ancora rimborsate, soluzioni terapeutiche con robuste evidenze scientifiche a supporto.

## **LEGGE 94/1998<sup>4</sup>**

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
- 

## **DECRETO MINISTERIALE 7 SETTEMBRE 2017 (“Uso compassionevole”)<sup>5</sup>**

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.

Il Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 sulla “Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (uso compassionevole) 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
-

La richiesta deve essere sottoposta previamente alla valutazione del competente Comitato Etico che 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 158/2012<sup>6</sup>, 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 tendono a non autorizzarne l'acquisizione con difformità di atteggiamenti sul territorio nazionale e diseguità di accesso alle cure ai cittadini.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> **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)
- <sup>2</sup> **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)
- <sup>3</sup> **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")
- <sup>4</sup> **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")
- <sup>5</sup> **Decreto 7 settembre 2017** (Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica)
- <sup>6</sup> **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



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**

### **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



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

*Realizzato con il supporto  
non condizionato di*

