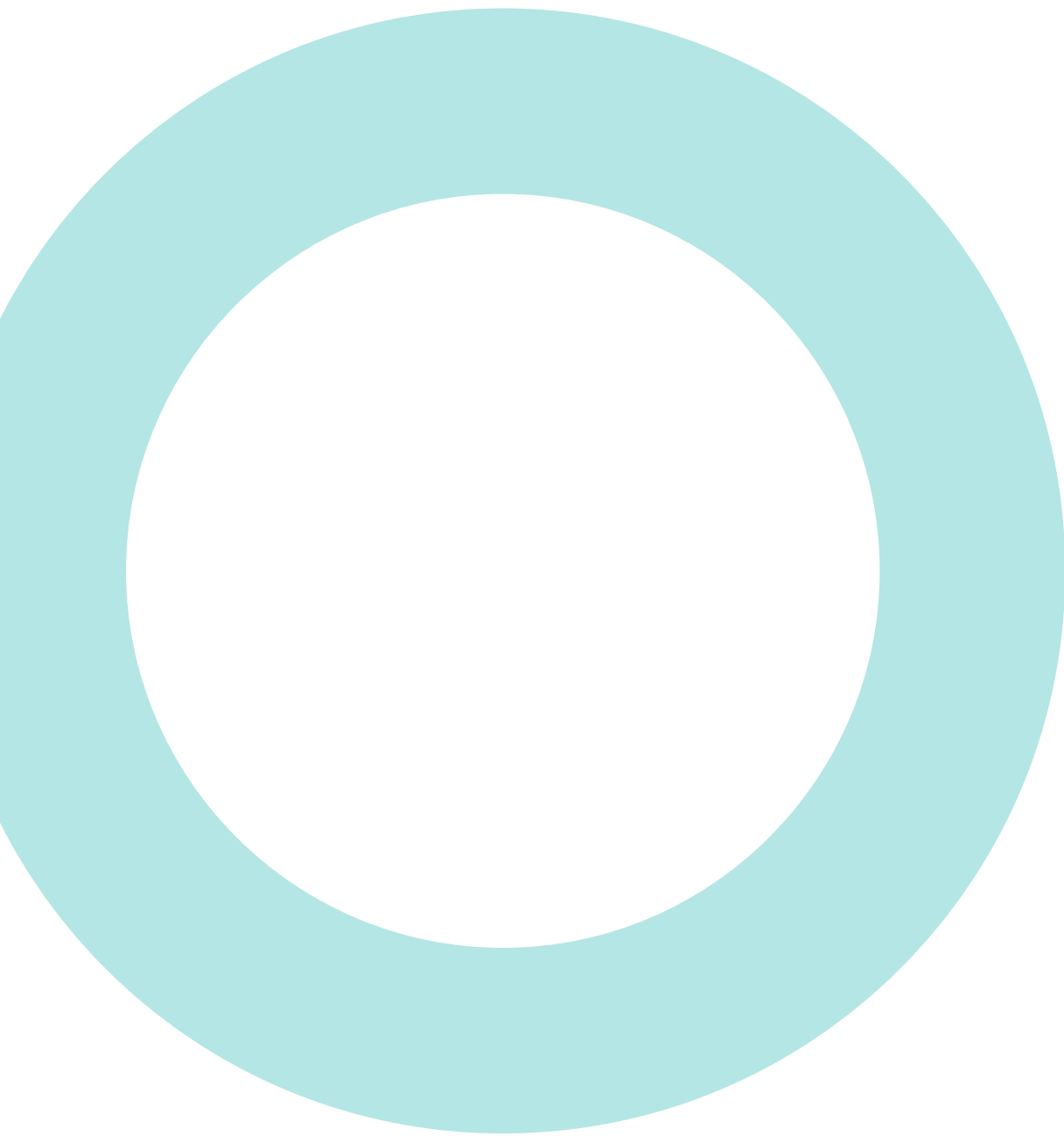


# I QUADERNI DI OSSFOR

## 2 EARLY ACCESS PROGRAMMES (EAPs) PER I FARMACI



Disclaimer: Il presente documento, finito di stampare nel mese di Settembre 2017, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Osservatorio Farmaci Orfani e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa citazione della fonte.

©Osservatorio Farmaci Orfani.

# I QUADERNI DI OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR, fondato dal Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e da Osservatorio Malattie Rare OMAR, nasce con l'obiettivo di sistematizzare le informazioni disponibili nell'ambito delle malattie rare e i farmaci orfani e colmare le lacune informative. Frutto di tale attività è la produzione periodica de **I Quaderni OSSFOR** che trattano, con approfondimenti monotematici, tematiche utili a fornire un quadro più organico del mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani. La finalità è quella di racchiudere, in un unico documento divulgabile, tutte le informazioni riguardanti il settore al fine di indicare una base di riferimento certa e il quanto più chiara possibile.

Il 1° Quaderno, dal titolo **“La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani”** e pubblicato nel mese di Giugno 2017, è una raccolta di tutte le normative che regolano il settore, accompagnate da alcune informazioni che consentono di fornire una più ampia panoramica del settore.

Il 2° Quaderno, dal titolo **“Gli Early Acces Programmes (EAPs)”**, è una raccolta dei programmi che garantiscono meccanismi etici, conformi e controllati di accesso ai farmaci sperimentali, al di fuori dello spazio di sperimentazione clinica e prima del lancio commerciale del farmaco, a pazienti con gravi malattie per cui non sono disponibili altre opzioni di trattamento. La pubblicazione raccoglie parte delle informazioni elaborate dai Tavoli Tecnici dedicati agli Early Acces Programmes, organizzati da OSSFOR nel 2017, ai quali hanno partecipato i rappresentanti delle Istituzione, delle Aziende Farmaceutiche e dei pazienti.

#### **Ai Tavoli Tecnici hanno partecipato:**

Aringhieri Eugenio, Farminindustria  
Bellagambi Simona, EURORDIS  
Buccella Filippo, Accademia dei pazienti EUPATI Italia  
Chimenti Maria Grazia, Farminindustria  
Crippa Laura, Farminindustria  
Facchin Paola, Tavolo Regioni Malattie Rare  
Fregonese Laura, EMA  
Genazzani Armando, SIF  
Iorno Tommasina, UNIAMO  
Magrelli Armando, COMP EMA  
Mazzucato Monica, Tavolo Regioni Malattie Rare  
Pagano Immacolata, AIFA  
Petraglia Sandra, AIFA  
Popoli Patrizia, CTS AIFA - ISS  
Rebesco Barbara, SIFO  
Riccini Carlo, Farminindustria

#### **I contenuti del 2° Quaderno di OSSFOR sono stati elaborati da:**

Roberta Venturi, Osservatorio Farmaci Orfani

#### **In collaborazione con:**

Francesca Ceradini, Osservatorio Malattie Rare  
Stefania Collet, Osservatorio Malattie Rare  
Francesco Macchia, Osservatorio Farmaci Orfani  
Barbara Polistena, C.R.E.A. Sanità  
Federico Spandonaro, C.R.E.A. Sanità

# OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

OSSFOR è il primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare. Nasce nel 2016 da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Conorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare OMAR con l'obiettivo di sistematizzare le informazioni esistenti, colmare la lacuna di conoscenze e informazioni sul settore, favorire un confronto aperto e diretto tra istituzioni e principali stakeholder.

L'obiettivo è contribuire a garantire un rapido accesso alla terapie e alla assistenza per i malati rari, favorendo una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un libero confronto utile ad identificare le migliori strategie da mettere in atto. A tal fine, svolge una continuativa attività di ricerca e monitoraggio che esita in un Rapporto Annuale e in una serie di pubblicazioni utili a diffondere, ad un ampio pubblico, alcune tematiche di rilevante importanza.

Le pubblicazioni di OSSFOR - rapporti, quaderni, analisi, documenti preparatori, proposte organizzative e normative ed ogni altro documento elaborato - sono resi pubblici attraverso la pubblicazione sul sito [www.osservatoriofarmaciorfani.it](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it)

## KEY POLICY MESSAGES DI OSSFOR

*La conoscenza approfondita della epidemiologia e dei bisogni dei malati rari deve divenire una priorità delle politiche sanitarie al fine di poter anticipare i bisogni e governare il sistema.*

*L'efficacia e l'efficienza dei farmaci orfani e delle altre tecnologie dedicate deve essere rigorosamente dimostrata, ma i pazienti devono avere un rapido accesso alle terapie per limitare i costi sanitari ed umani di una terapia tardiva.*

*Le tecnologie devono essere valutate garantendo efficienza degli interventi, la loro sostenibilità e l'equità di accesso. L'impiego dei farmaci orfani e delle altre tecnologie deve essere ottimizzato, al fine di massimizzarne il ritorno in termini di salute, coordinando la terapia all'interno di un processo globale di presa in carico, che tenga conto di tutti i bisogni socio-sanitari del paziente.*

*Le politiche nazionali e regionali devono operare affinché le aziende sanitarie possano sostenere l'impatto economico delle malattie rare, indipendentemente dalle possibili diverse prevalenze a livello locale e regionale.*

*L'Osservatorio si finanzia attraverso un contributo annuale ed incondizionato del maggior numero possibile di aziende impegnate nella ricerca e nello sviluppo di farmaci orfani. L'estrema «parcellizzazione» dei finanziatori è massima garanzia di indipendenza e terzietà rispetto ai finanziatori stessi e nei confronti delle istituzioni.*

## LE ATTIVITÀ DI OSSFOR SONO REALIZZATE GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI:

**AMGEN**

**Amicus**  
Therapeutics

**Biogen**

**BIOMARIN**

**Celgene**

**Chiesi**  
People and Ideas for Innovation in healthcare

**CSL Behring**  
Biotherapies for Life™

**Dompé**

**Intercept**

**ORPHAN EUROPE**  
RECORDATI GROUP

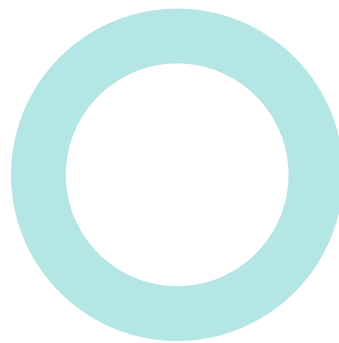
**SANOFI GENZYME**

**Shire**

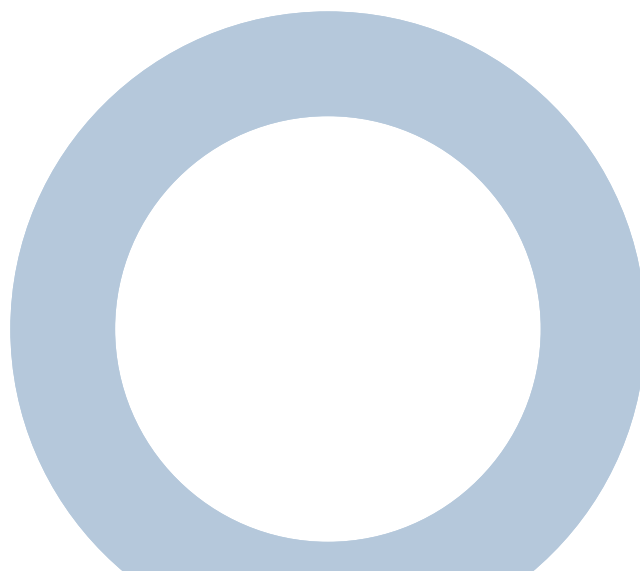
**Takeda**

**VERTEX**  
THE SCIENCE OF POSSIBILITY

# INDICE



- pag. 6 CURA DEL SINGOLO E TRATTAMENTI NON VALIDATI  
(C.D. “USO COMPASSIONEVOLE)
- pag. 11 GLI EARLY ACCESS PROGRAMMES (EAPS)
- pag. 12 LA NORMATIVA ITALIANA  
ALTRE NORMATIVE IN ITALIA
- pag. 19 NOTE DI SINTESI
- APPROFONDIMENTI**
- pag. 22 L'ITER DI APPROVAZIONE DI UN FARMACO
- pag. 25 GLOSSARIO
- pag. 26 SITOGRAFIA



# CURA DEL SINGOLO E TRATTAMENTI NON VALIDATI (C.D. “USO COMPASSIONEVOLE”)

Estratto del documento del Comitato Nazionale per la Bioetica del 27 febbraio 2015

All'interno di questo dibattito va sottolineato che la medicina, come ogni altra attività scientifica, ha un carattere essenzialmente paradigmatico (evidence-based) incentrato sulla verificabilità empirica (scetticismo organizzato), sulla comunicazione condivisa e comunitaria e sul disinteresse. Si fonda, quindi, sul vincolo etico al rispetto di regole metodologicamente consolidate di modo che la tutela della salute sia affidata a continue verifiche e a oggettivi riscontri clinici dei trattamenti messi a disposizione dei pazienti.



La maggior parte dei Paesi ha avvertito, negli ultimi anni, l'esigenza di prevedere la somministrazione di farmaci o di altri trattamenti terapeutici anche in assenza di approvazione delle autorità regolatorie attraverso varie modalità:

- trattamento off-label, che definisce l'impiego per indicazioni, modalità o dosaggi diversi da quelli autorizzati, ma per cui esistono solide basi scientifiche di efficacia e tollerabilità;
- trattamento compassionevole, che definisce l'impiego di un farmaco, non ancora autorizzato, per un singolo (o un gruppo di) paziente.

Non si intende, con ciò, mettere in discussione i tradizionali criteri di sperimentazione e utilizzazione dei farmaci o delle terapie, ma si consente, eccezionalmente e sulla base di una prescrizione medica, di ricorrere a metodi di cura non ancora approvati dall'autorità regolatoria quando il paziente ha una diagnosi di grave patologia, per la quale non esistono terapie validate, o quando quelle disponibili non siano risultate efficaci. Vanno ritenuti efficaci i trattamenti non soltanto quando potrebbero portare alla guarigione, ma anche quando determinano un miglioramento della qualità della vita, alleviando le sofferenze e migliorando la condizione complessiva del malato. In questi casi ci muoviamo, insomma, entro la zona grigia di un percorso scientifico di validazione iniziato, ma non ancora concluso, plausibile, ma non completamente verificato, con un rationale espresso nella letteratura di settore, ma non accertato attraverso il completamento dell'iter che conduce alla autorizzazione al commercio. Situazioni che trovano la propria giustificazione nell'apparire l'unica, anche se incerta, risorsa rimasta per tentare di salvare una vita, prolungarla o migliorarne la qualità.

Inoltre, i tempi e i costi, che i percorsi regolamentati di sperimentazione richiedono per ottenere il permesso alla commercializzazione di un nuovo farmaco, fanno sì che alcune patologie, in particolare quelle rare, non siano oggetto di ricerca da parte delle case farmaceutiche. Spesso le politiche di incentivazione nei confronti dei “farmaci orfani” (v. parere CNB del 25 novembre 2011 su Farmaci orfani per le persone affette da malattie rare) non sono risolutive per l'insufficienza delle risorse economiche da impiegare a riguardo. Per gran parte di queste patologie, quindi, i sistemi sanitari non sono in grado di offrire percorsi di cura o anche solo di trattamenti di miglioramento della qualità della vita; a ciò si aggiunga la scarsità di esperti in grado di seguire questi malati, e il fatto che patologie di questo tipo molto spesso chiedono la presenza di più specialisti (dal neurologo al cardiologo, al fisioterapista, al nutrizionista).

Emerge un quadro complessivo in cui spesso sono le famiglie a tirare le fila dei percorsi di cura e dei trattamenti dei propri cari, diventando esperte e competenti in moltissimi aspetti della patologia che li ha colpiti, a maggior ragione se il malato è un bambino, come purtroppo accade nella gran parte dei casi. Famiglie ovviamente motivatissime, che lottano contro il tempo in attesa di una novità da parte degli studiosi. Famiglie che molto spesso si fanno parte attiva nella ricerca di nuovi percorsi da sperimentare, anche grazie al web che consente di contattare direttamente e con più facilità sia altri pazienti che si trovano nelle stesse condizioni, sia



specialisti e scienziati del settore. Famiglie che quindi chiedono con forza e con cognizione di causa di sperimentare percorsi anche solo appena intravisti o ipotizzati.

Fino a che punto è possibile derogare ai parametri scientifici, restando dentro gli orizzonti della scienza? Fino a che punto è possibile soddisfare i desideri del paziente, senza alimentare illusioni? Con l'ottica delle istituzioni sanitarie, fino a che punto l'approccio "compassionevole" può giustificare il fatto che siano sottratti mezzi e risorse alle terapie riconosciute? Fino a che punto può essere lasciato all'insindacabile giudizio del singolo medico, eventualmente con l'avallo di un giudice, il ricorso a terapie non validate? Come comporre la divergenza tra la mancata dimostrazione di efficacia secondo le normali procedure di validazione e l'efficacia che invece il paziente afferma di riscontrare su se stesso? Quale rapporto esiste tra il diritto alla salute e la libertà di cura? L'autodeterminazione del paziente implica anche il rischio di sperimentare su di sé trattamenti di cui si ignora la nocività?

La cultura bioetica tende generalmente a inquadrare l'insieme di questi problemi attraverso un'espressione ricca di echi emotivi, "uso compassionevole" dei farmaci, derivata dall'inglese *compassionate use*: una formulazione vaga e imprecisa, riservata a situazioni anche molto differenti fra loro. Il CNB conviene circa l'opportunità di modificare l'espressione "cure compassionevoli" e sostituirla con una più efficace e più adeguata ad esprimere il concetto di "terapia non validata", che al tempo stesso eviti di confondere questo particolare tipo di percorso terapeutico con una legittima empatia nei confronti di malati con gravi patologie ad esito infausto, spesso bambini.

### IL PROFILO BIOETICO

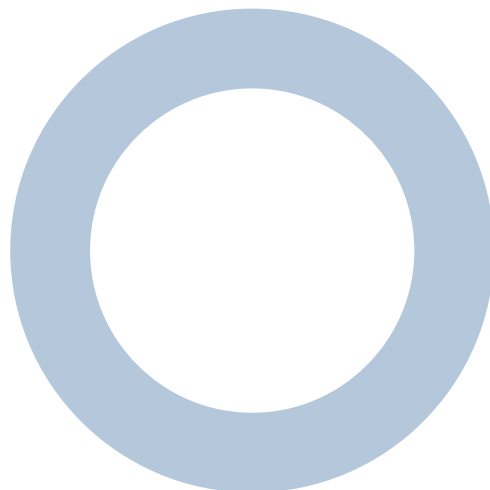
Anche le difficoltà terminologiche sono la conseguenza inevitabile dell'estrema varietà di situazioni di fronte alle quali ci troviamo: il diritto alla salute viene inteso in un'accezione sempre più vasta che, oltre a includere la qualità della vita, si estende alle attese e alle speranze di vita fino ad avanzare, nei casi estremi di malattie incurabili, un'esigenza di "compassione" che ricomprende tutto quanto sia possibile fare per "alleviare il pregiudizio non solo fisico ma, se si vuole, esistenziale dell'assistito", per riuscire almeno ad alleviare le sue condizioni, pur non potendo sperare in alcuna guarigione. Il punto cruciale di questa collocazione della salute entro la tutela delle sfere di libertà è costituito dal problema della libertà di cura.

La libertà di cura è un aspetto del diritto alla salute, ma non è il contenuto principale di questo diritto, perché l'assistenza sanitaria esige una regolamentazione e un coordinamento delle funzioni e delle prestazioni, che non è possibile affidare integralmente alle scelte individuali. La prescrizione di un farmaco all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) implica sempre un controllo sulle sue modalità di somministrazione e una valutazione sulla giustizia nella distribuzione delle risorse. Un procedimento complesso che muove dalla vicenda individuale, ma che va ben oltre, coinvolgendo l'intera organizzazione sanitaria.

### DALLA PARTE DEL PAZIENTE

Il diritto del paziente alla cura, e quindi la tutela della sua salute, è innanzitutto il diritto a trattamenti accertati attraverso rigorosi percorsi di sperimentazione secondo criteri etici e metodologici condivisi dalla comunità scientifica e disciplinati dall'ordinamento giuridico. In questo contesto il SSN svolge nell'erogazione dei farmaci e dei trattamenti sanitari un duplice ruolo di riconoscimento della conformità ai parametri di legge e di controllo sulla congruità della spesa, in relazione alle esigenze individuali e agli interessi della collettività.

La regola di base è che la somministrazione di trattamenti non validati deve costituire un'eccezione ben motivata e rigorosamente monitorata, la cui ragion d'essere sussiste solamente



dinanzi a un concreto pericolo di vita imminente o a una particolare gravità della malattia, qualora non esista alcuna alternativa riconosciuta efficace, sia per la cura che per il miglioramento della qualità della vita del paziente, o per evitarne un peggioramento.

Nell'ambito delle cure compassionevoli la richiesta del paziente di utilizzare un farmaco non registrato e di sottrarsi al percorso autorizzativo stabilito dalle autorità regolatorie, è caratterizzata dal fatto che detto percorso non è completato o iniziato negli esseri umani. Si traduce quindi in una questione di tempo di attesa per i pazienti. Indubbiamente, in generale è sbagliato pensare di "risparmiare tempo" sostituendo il rigore dei trials delle procedure autorizzative con tentativi aneddotici di uso compassionevole. Peraltro, nell'ambito di queste vicende non s'intende sostituire rigorose sperimentazioni scientifiche con usi compassionevoli, ma affiancare nuovi tentativi di cura alle dovute sperimentazioni. Questi tentativi non vanno pensati "al di fuori" delle sperimentazioni scientifiche, ma "accanto" ad esse, come casi aneddotici che comunque non interferiscono con i trials, ma si accompagnano ad essi non usualmente ma solo in casi eccezionali e con modalità accuratamente definite.

Il caso più comune può essere, ad esempio, quello relativo alle malattie rare in cui esiste una letteratura scientifica accreditata, ma limitata ad alcuni esperimenti su animali (v. il caso già citato come "Olio di Lorenzo"); oppure, come sta avvenendo sempre più spesso con i "viaggi della speranza" per terapie cellulari, nel caso di malattie ad esito infausto: il paziente non è in grado di accedere autonomamente a questo percorso persino quando, nel trapianto autologo, fornisce egli stesso il proprio materiale biologico, perché ha bisogno dell'intervento dei tecnici di laboratorio e dei medici.

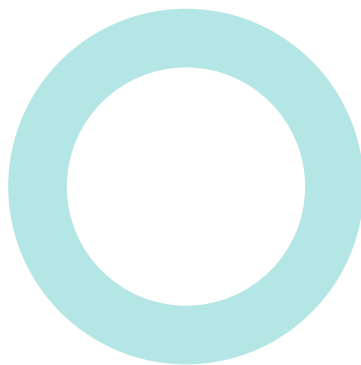
In qualsiasi modo si configuri la vicenda delle "cure compassionevoli" all'interno o al di fuori di una sperimentazione, nascono interrogativi a cui non è facile dare delle risposte certe.

Un'ipotesi da prendere in esame è quella in cui il paziente richiede consapevolmente una terapia di cui non sia stata effettuata ancora la fase I della sperimentazione clinica, ma non è in grado di accedere autonomamente, e necessita dell'intervento medico. In questa specifica situazione, sulla base del principio di autonomia, per poter invocare il diritto alle "cure compassionevoli" si dovrebbero individuare evidenze scientifiche plurime circa la ragionevole probabilità che il prodotto possa dare un beneficio, e sul fatto che il rischio sia proporzionale all'eventuale beneficio. Tale "ragionevolezza" dovrebbe concernere il livello minimo necessario di evidenze scientifiche disponibili a riguardo, senza il quale il trattamento medesimo risulterebbe irragionevole e quindi inaccettabile. Tale livello dovrebbe definire sia il tipo di informazioni presenti in letteratura, che la qualità della letteratura scientifica stessa.

Dovrebbero essere disponibili almeno evidenze robuste e abbondanti di funzionamento da sperimentazioni condotte su animali e le riviste scientifiche in questione dovrebbero essere a diffusione internazionale e del tipo peer review, cioè i cui articoli siano sottoposti a valutazione mediante revisione di esperti di pari competenze.

L'uso compassionevole di un farmaco deve essere la situazione eccezionale che lascia aperta la porta alla speranza, ma che chiude ogni spazio alle facili speculazioni che si alimentano sulle illusioni. È la stessa Corte costituzionale (n. 185/1998) a ricordare, in ordine all'autorizzazione speciale e temporanea all'uso terapeutico di farmaci fuori dalla sperimentazione, che nei casi di esigenze terapeutiche estreme, impellenti e senza risposte alternative, scaturiscono indubbiamente aspettative comprese nel contenuto minimo del diritto alla salute. Al tempo stesso essa ha invitato a distinguere tra la speranza in "qualsivoglia terapia ritenuta efficace" e la speranza terapeutica fondata su rigidi parametri oggettivi (farmaci oggetto di





sperimentazione clinica e di un'autorizzazione speciale temporanea all'uso terapeutico), soggettivi (il medico ritenga sotto la sua personale responsabilità, e sulla base di elementi obiettivi, che non esistano valide alternative terapeutiche tramite medicinali o trattamenti già validati per tali patologie) e temporali (fino al momento in cui non sia possibile disporre di dati scientificamente attendibili).

È fondamentale che i medici, come il legislatore e i giudici, nel tentativo di dar voce alle richieste di chi soffre, non perdano mai di vista che la speranza terapeutica si deve fondare su basi scientifiche attendibili.

#### **DALLA PARTE DELLE ISTITUZIONI**

Con l'espressione "istituzioni" va inteso tutto l'insieme di soggetti che intervengono, a vario titolo, nel processo di "governo" della somministrazione dei farmaci e che hanno la responsabilità di assicurare qualità e sicurezza dei trattamenti clinici: Servizio Sanitario Nazionale, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, AIFA, strutture ospedaliere, comitati etici, medici e giudici.

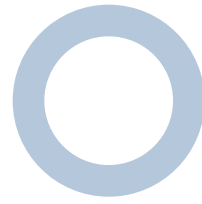
Il regime amministrativo e giuridico di accertamento dell'efficacia di un farmaco o di un trattamento risponde a esigenze di sicurezza sociale. Esigenze poste a garanzia tanto della salute del cittadino quanto del corretto funzionamento della pubblica amministrazione. Va, inoltre, tenuto presente che la somministrazione di farmaci e terapie impone un delicato equilibrio nella destinazione delle risorse. Ne deriva la conseguenza che, dal punto di vista delle istituzioni, finché l'iter amministrativo che disciplina la messa in commercio non è completato, il farmaco non costituisce una valida risposta terapeutica alla malattia e quindi non rientra nel diritto alla salute.

Derogando a questo principio, l'"uso compassionevole" dei farmaci implica un diverso coinvolgimento dei vari livelli di "governance". Abbiamo una sorta di inversione del processo decisionale che non è più diretto dall'alto, dalle decisioni assunte dalle autorità politiche e amministrative, ma muove dal basso, dall'interesse immediato e indifferibile del paziente, attestato dalla prescrizione del medico, per poi risalire agli ulteriori gradini delle istituzioni pubbliche e private: dalle case farmaceutiche che devono fornire il farmaco alle aziende ospedaliere che lo devono somministrare.

Il giudice interviene, a sua volta, quando si determina un conflitto tra i diversi livelli. Il punto delicato è costituito dall'esistenza di efficienti organi di raccordo, sia scientifici che etici, che possano garantire, in tempi rapidi e con informazioni adeguate, un corretto livello di penetrazione tra scelte individuali e interessi generali, evitando (come nel caso del "metodo Stamina" e già prima con il caso della "terapia Di Bella") quel sistematico e costante ricorso ai giudici che ha determinato la chiusura di ogni vicenda in se stessa, senza nessuna garanzia del rispetto del principio di uguaglianza e della valutazione degli interessi generali. Il principio costituzionale della divisione dei poteri e della soggezione del giudice alla legge impone, anche dinanzi alle situazioni più drammatiche, di operare nel rispetto di parametri scientifici consolidati, senza confondere l'attesa di sollievo e la disperata ricerca di un rimedio con il diritto alla salute.

Queste due esigenze sono diverse. Non se ne può valutare una esclusivamente con i canoni dell'altra, ma non se ne può neppure attuare una, alterando la struttura dell'altra. Il compito delle istituzioni è proprio quello di cercare di renderle quanto più possibile compatibili.





### DALLA PARTE DEL MEDICO

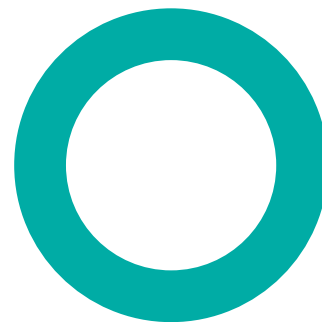
Parliamo in questo paragrafo di “medico” al singolare, dando a questa parola anche il significato di “panel di esperti” nei termini precedentemente illustrati. Come si evince da quanto osservato in precedenza, il medico si trova a svolgere il ruolo più delicato, perché è tanto il rappresentante delle istituzioni e il garante della corretta applicazione dei protocolli terapeutici quanto il partecipe destinatario della sofferenza e della disperazione del paziente e dei suoi familiari avvertendo, spesso quasi con un senso di colpa, tutto il peso derivante dall’impotenza di non poter fornire un soccorso adeguato. La drammaticità della situazione potrebbe determinare una condizione, tra paziente e medico, di reciproca pressione: l’uno si attende un rimedio ad ogni costo e l’altro tende a fornirglielo in ogni modo. Diviso tra una rassegnazione difficile da accettare e una compassione difficile da realizzare, il medico ha il dovere di consigliare la miglior terapia “disponibile”, ma in assenza di rimedi noti il concetto di “disponibilità” diventa vago, si estende al probabile e al possibile.

Anche se non può essere eliminato un margine insondabile rimesso alla valutazione personale, sono indispensabili chiare indicazioni normative che forniscano al medico, nel quadro di una ponderata valutazione del rapporto tra i profili sociali del diritto alla salute e i margini soggettivi della libertà di cura, un valido supporto nell’assunzione delle proprie responsabilità. Tutto questo rende ancora più difficile e drammatica la condizione in cui il medico si trova ad operare e favorisce l’emergere di fenomeni speculativi che sfruttano la disperazione e alimentano facili illusioni. Dinanzi a situazioni così delicate, il CNB ritiene necessario prevedere modalità di giudizio che rispecchino la complessità dei casi trattati, imponendo che il trattamento terapeutico non provenga solo dal medico curante, ma riceva il supporto di qualificati specialisti nella forma di esprese autorizzazioni da appositi panel dedicati, nominati da istituzioni del SSN, e sia sottoposta all’approvazione del comitato etico, nel cui ambito di competenza origina la richiesta.

Inoltre, l’attività del medico non si concluderà con la somministrazione della cura. Egli dovrà sorvegliare lo svolgimento dell’attività terapeutica, effettuando di volta in volta le opportune valutazioni circa gli effetti che la terapia ha sul paziente. Ne consegue anche che il medico debba assicurare i requisiti della tracciabilità del prodotto e del paziente trattato e segnalato agli organismi a ciò deputati dallo Stato i dati clinici sull’esito e sugli eventi avversi dei trattamenti effettuati.

Per consultare l’intero documento: [http://bioetica.governo.it/media/170732/p119\\_2015\\_cura\\_del\\_singolo\\_trattamenti\\_non\\_validati\\_it.pdf](http://bioetica.governo.it/media/170732/p119_2015_cura_del_singolo_trattamenti_non_validati_it.pdf)

# GLI EARLY ACCESS PROGRAMMES (EAPs)



L'accesso alle terapie è, in generale, un diritto fondamentale nei sistemi sanitari universalistici, ed assume connotati di particolare rilevanza nel campo delle malattie rare, caratterizzato da pazienti fragili, complessità delle risposte assistenziali e, non da ultimo, molti bisogni ancora insoddisfatti.

Il percorso di approvazione e di commercializzazione di un farmaco è molto complesso e passa attraverso vari stadi: la sperimentazione clinica, che si conclude con la procedura di autorizzazione d'immissione in commercio (fase sovra-nazionale), cui segue la richiesta di rimborsabilità pubblica (fase nazionale) ed, infine, la farmacovigilanza.

In Europa, le sperimentazioni cliniche sono regolate a livello nazionale, in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), mentre la richiesta di autorizzazione d'immissione in commercio può essere effettuata sia a livello europeo, in maniera centralizzata attraverso la European Medicines Agency (EMA), sia a livello nazionale nei diversi stati di interesse attraverso le agenzie regolatorie competenti.

Nel caso di farmaci orfani per le malattie rare, il percorso appare viepiù complesso, prima di tutto a causa delle difficoltà che si incontrano per produrre l'evidenza scientifica necessaria ad ottenere l'autorizzazione, come anche per definire un corretto prezzo di rimborso.

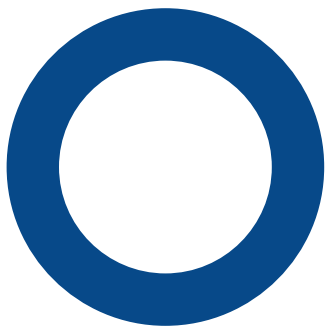
Ad esso si aggiunga che ancora oggi molte malattie rare non dispongono di terapie specifiche, quali terapie farmacologiche con indicazioni approvate.

Per tutelare i malati rari sono state, di conseguenza, sviluppate o adattate normative volte a facilitare e velocizzare l'accesso alle terapie: gli Early Access Programmes (EAPs) che, in larga misura, sono stati sviluppati a livello internazionale.

Nel 2010 è stato avviato nell'Unione Europea il progetto "Mechanism of Coordinated Access to Orphan Drugs" (MoCA), con lo scopo individuare nuove opportunità per migliorare l'accesso, tempestivo e sostenibile ai Farmaci Orfani, mediante la condivisione di dati e informazioni secondo un percorso strutturato e basato sul dialogo tra le parti.

Il programma di Adaptive Licensing (AL) dell'EMA, lanciato nel 2014, ha lo scopo di garantire ai pazienti privi di una valida terapia, l'accesso tempestivo a trattamenti volti a trattare gravi patologie per le quali non ci sono terapie o le stesse, seppur esistenti, non sono soddisfacenti. L'obiettivo del programma pilota è quello di favorire le interazioni tra tutti gli stakeholders, al fine di agevolarli nell'affrontare questioni tecniche e scientifiche, quali ad esempio i percorsi di AL. Ulteriore programma è PRIME volto a garantire il supporto per lo sviluppo di farmaci che hanno come target un bisogno medico non soddisfatto. Questo sistema si basa su una maggiore interazione e dialogo precoce tra le diverse autorità, gli stakeholders e le aziende al fine di ottimizzare i piani di sviluppo e di accelerare la valutazione sui farmaci potenzialmente in grado di rispondere a bisogni clinici insoddisfatti.

L'Unione Europea ha, inoltre, introdotto una serie di misure regolatorie specifiche, ad esempio l'autorizzazione all'Immissione in Commercio condizionata (Reg. (CE)507/2006), che consente la rapida approvazione di un farmaco sulla base di dati clinici meno completi rispetto a quelli generalmente richiesti, qualora il medicinale sia destinato a rispondere a un bisogno medico non soddisfatto, a una malattia gravemente invalidante o pericolosa per la vita, a una malattia rara. Questi dati devono tuttavia dimostrare che i benefici del medicinale sono superiori ai suoi rischi. Per agevolare la comunicazione con gli interlocutori istituzionali, l'EMA ha istituito lo strumento dello Scientific Advice (PSA) con lo scopo di fornire consulenza scientifica alle aziende coinvolte nello sviluppo di farmaci e al fine di assicurare l'adempimento di studi adeguati.



Come detto, questa tipologia di EAPs non è però sufficiente ad eliminare le problematiche di accesso alle cure dei pazienti con malattie rare.

Si deve, infatti, considerare come siano numerose le patologie per le quali non si hanno ancora farmaci con specifica indicazione, ovvero casi in cui i farmaci, pur sviluppati, non sono routinariamente disponibili o rimborsabili a livello nazionale, vuoi per carenza di interesse a commercializzarli da parte del produttore, vuoi per carenza di autorizzazione, vuoi ancora per carenza di indicazione.

Per abbattere le barriere all'accesso da parte dei malati rari alle terapie disponibili, gli EAP's sopra ricordati (tipicamente fast track e deroghe ai requisiti standard di evidenza) sono stati integrati con ulteriori normative tese a regolare l'accesso ai farmaci fuori dalle regole "standard".

L'importanza per i malati rari di poter accedere a questi farmaci, è resa evidente dal fatto che, non di rado, si tratta dell'unica chance di cura, in quanto, purtroppo, per molte patologie non sono ancora stati registrati farmaci orfani con specifica indicazione.

Per meglio inquadrare gli EAPs di questo ultimo tipo, appare necessario far riferimento al Regolamento (CE) n. 726/2004, il quale, all'art. 83, stabilisce che gli Stati possono mettere a disposizione, ad uso compassionevole, un medicinale per un gruppo di pazienti affetti da patologie croniche, altamente invalidanti e potenzialmente letali che non possono essere curati in maniera soddisfacente con un farmaco autorizzato. I farmaci oggetto di tale previsione normativa, devono essere individuati in base a criteri di sicurezza ed efficacia, dimostrata con studi di fase III e solo in casi eccezionali di fase II.

Nel contesto italiano sono presenti varie normative, da notarsi non sempre sviluppate specificatamente per i farmaci orfani o le malattie rare, che, a vario titolo, regolano l'accesso a farmaci fuori indicazione o a farmaci non commercializzati in Italia: Possiamo quindi dire che gli EAPs, da questo punto di vista, rappresentano una serie di programmi volti a garantire meccanismi etici, conformi e controllati di accesso a farmaci, anche "sperimentali", al fine di rispondere ad un bisogno medico non soddisfatto.

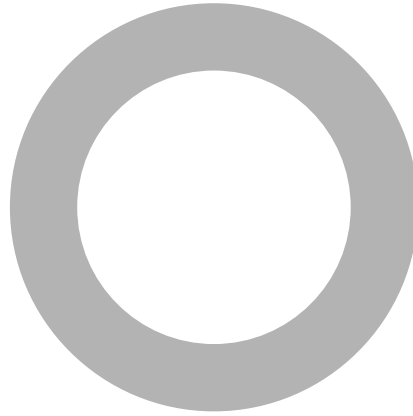
## LA NORMATIVA ITALIANA

A livello nazionale, come anticipato, esistono varie normative che consentono l'utilizzo di un farmaco prima della conclusione della sperimentazione e l'immissione in commercio dello stesso o comunque fuori indicazione.

### LEGGE 648/1996

La legge in questione, fra l'altro, prevede che, qualora non vi sia una valida alternativa terapeutica, il SSN può erogare a proprie spese, previo parere della Commissione tecnico scientifica (CTS):

- 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.



I medicinali suddetti vengono inseriti nell'elenco dall'AIFA su propria iniziativa oppure su proposta di associazioni di malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.

Per richiedere l'inserimento di un farmaco nell'apposito elenco previsto da questa legge è necessario inviare una mail all'indirizzo di posta elettronica [648.fondo5.rsc@aifa.gov.it](mailto:648.fondo5.rsc@aifa.gov.it) riportando:

- relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica
- rationale 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).

La richiesta viene sopposta al controllo del Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Area Pre Autorizzazione e, in seguito, della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA che esprime il parere finale. Una volta acquisito il parere favorevole da parte della CTS, i medicinali vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche.

La dispensazione dei farmaci inseriti nella Legge 648/1996 avviene tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

I Servizi di Farmacia hanno l'obbligo di trasmettere trimestralmente all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, cui compete l'invio ad AIFA, i dati concernenti la spesa sostenuta e al numero di pazienti trattati per ciascuna indicazione di impiego dei medicinali inseriti in elenco. Le strutture prescrittrici devono inserire in un apposito registro i dati clinici dei pazienti in trattamento e, comunicarli trimestralmente all'AIFA e all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, mediante la compilazione di una scheda di monitoraggio.

La legge n. 79/2014, modificando la legge n. 648/1996, ha stabilito che anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AIFA, sono inseriti nell'elenco previsto dalla legge n. 648/96, con conseguente erogazione a carico del SSN, i medicinali che possono essere utilizzati 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.

---

## QUADRO NORMATIVO

### Legge 648/96 "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996" Art.1 comma 4

*Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica.*

---





## DECRETO MINISTERIALE 8 MAGGIO 2003

(“Uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”)

Tale decreto disciplina la possibilità di richiedere all'impresa produttrice un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico e sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero (e pertanto privo di autorizzazione), per uso al di fuori della sperimentazione clinica qualora non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

L'autorizzazione al c.d. “uso compassionevole” può essere rilasciata solo in presenza dei seguenti requisiti:

- il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase III o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II
- i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui sopra siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

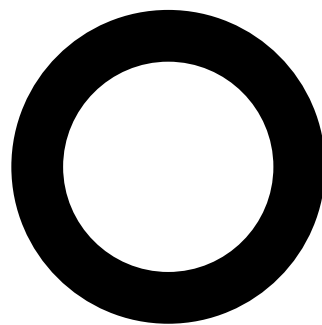
L'autorizzazione può essere richiesta dal medico per uso nominale di un singolo paziente non trattato nell'ambito studi clinici, da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici e, infine, dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che abbia dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, di fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

La documentazione deve essere trasmessa esclusivamente in formato elettronico all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell'AIFA all'indirizzo mail [usocompassionevole.rsc@aifa.gov.it](mailto:usocompassionevole.rsc@aifa.gov.it).

L'impresa produttrice fornirà il farmaco in seguito alla valutazione dei seguenti elementi:

- la motivazione
- i dati relativi all'efficacia e alla tollerabilità
- le modalità di informazione del paziente
- le modalità di raccolta dei dati.

Il medicinale dovrà essere fornito gratuitamente dall'impresa.



---

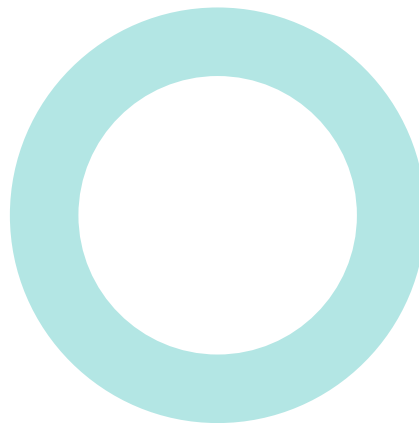
### QUADRO NORMATIVO

**D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”**

**Art.1**

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

---



## LEGGE 326/2003

Secondo tale normativa le aziende farmaceutiche sono tenute a versare, in un apposito fondo istituito presso AIFA, un contributo pari al 5% delle spese autocertificate al netto delle spese per il personale addetto. Il 50% delle risorse di cui sopra, sono destinate alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati, o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni. Possono essere ugualmente accolte dall'AIFA, per tale accesso, anche le istanze provenienti direttamente dai singoli Centri che riportano in copia-conoscenza la propria Regione.

Per accedere al fondo sopra indicato è necessario inviare una mail all'indirizzo di posta elettronica [648.fondo5.rsc@aifa.gov.it](mailto:648.fondo5.rsc@aifa.gov.it) riportando:

- una relazione a supporto del trattamento proposto
- una relazione clinica del paziente
- il piano terapeutico proposto
- la spesa relativa al trattamento proposto.

I dati circa l'entità e l'utilizzo del fondo, disciplinato dalla normativa in oggetto, sono pubblicati dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed).

La tabella<sup>1</sup> che segue indica l'ammontare complessivo del fondo e la somma effettivamente utilizzata per le finalità per cui lo stesso è stato istituito.

	FONDO 326/03 DISPONIBILE	SPESO	AVANZO
2012	32.000.000	901.129	31.098.871
2013	17.000.000	166.711	16.833.289
2014	15.500.000	173.086	15.326.914
2015	17.800.000	1.108.530	16.691.470
2016	32.000.000	7.410.210 <sup>2</sup>	24.589.790

---

### QUADRO NORMATIVO

#### Legge 326/2003 Art. 48 comma 19

Le risorse confluite nel fondo di cui al comma 18 sono destinate all'Agenzia:

a) per il 50 per cento, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie [...].

---

<sup>1</sup> Fonte dati: Rapporti OSMED 2012,2013,2014, 2015 – [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

<sup>2</sup> Fonte Rapporto MonitoRare 2017



## ALTRE NORMATIVE IN ITALIA

Oltre alla principale normativa di riferimento, per avere un quadro delle norme più completo, deve essere considerato anche il Decreto Ministeriale 11 febbraio 1997, che viene spesso utilizzato per richiedere l'importazione di un farmaco, autorizzato in un altro Paese, a titolo di EAPs, nonché la Legge 94/1998 e la Legge 244/2007, che disciplinano l'utilizzo off label dei farmaci.

Va infine ricordata la Legge 326/2003, che prevede criteri specifici di finanziamento per farmaci orfani per malattie rare e per farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, in caso di particolari e gravi patologie.

## DECRETO MINISTERIALE 11 FEBBRAIO 1997

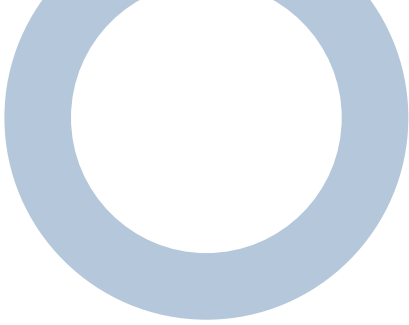
Tale decreto recante norme per "Importazione di specialità medicinali non ancora autorizzate sul territorio nazionale", individua il procedimento da seguire al fine di consentire l'ingresso nel nostro Paese di farmaci per cui non è ancora autorizzata la vendita. La richiesta deve essere effettuata online (cfr. POS 10, rilascio di autorizzazione all'importazione di specialità di medicinali [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_3111\\_listaFile\\_itemName\\_17\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3111_listaFile_itemName_17_file.pdf); [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_4.jsp?lingua=italiano&tema=Prevenzione&area=usmaf](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Prevenzione&area=usmaf)) dal medico curante, il quale sarà tenuto ad inviare al Ministero della salute, Ufficio di sanità marittima, aerea, di confine e di dogana interna, nonché al corrispondente ufficio doganale, ove sono espletate le formalità di importazione, una serie di informazioni:

- nome del medicinale, sua forma farmaceutica
- ditta estera produttrice
- titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
- dichiarazione che il medicinale in questione è regolarmente autorizzato nel Paese di provenienza
- quantitativo di cui si chiede l'importazione nel territorio nazionale, con la precisazione che lo stesso corrisponde a un trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni
- esigenze particolari che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato, in mancanza di valida alternativa terapeutica
- consenso informato del paziente a essere sottoposto a tale terapia
- dichiarazione di utilizzazione del medicinale sotto la propria diretta responsabilità.

Tale richiesta deve essere giustificata da oggettivi caratteri di eccezionalità e nel rispetto delle condizioni d'uso autorizzate nel Paese di provenienza.

Fatto salvo quanto previsto dall'art.1, comma 4 del Decreto Legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, l'onere della spesa per l'acquisto dei medicinali di cui all'art.1 del D.M. 11 febbraio 1997 non deve essere imputato a fondi pubblici, tranne il caso in cui l'acquisto medesimo venga richiesto da una struttura ospedaliera per l'impiego in ambito ospedaliero.





In quest'ultimo caso, fatti salvi i vincoli di bilancio, e quelli eventualmente posti dalla normativa regionale, l'azienda ospedaliera potrà far gravare la relativa spesa nel proprio bilancio al pari dei farmaci in commercio in Italia e degli altri beni necessari per lo svolgimento delle prestazioni di assistenza sanitaria.

Con circolare del 23 Marzo 2017, il Ministro della Salute, ha fornito istruzioni operative relative al Decreto in oggetto. In particolare, il Ministro ha precisato che, sempre osservando il principio dell'assenza di una valida alternativa terapeutica, esso può ricorrere:

- quanto il medicinale per cui si richiede l'importazione, anche in presenza di analogo medicinale autorizzato sul territorio italiano, presenti un diverso dosaggio di principio attivo, una diversa somministrazione, eccipienti diversi o una diversa formulazione di principi attivi
- quando l'accesso al medicinale disponibile in Italia non risulti possibile per il paziente, in quanto non risponde ai criteri di eleggibilità al trattamento per l'erogazione del farmaco a carico del SSN, ovvero per la sua eccessiva onerosità<sup>1</sup>.

---

## QUADRO NORMATIVO

**D.M. 11 febbraio 1997 “Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero”**

**Art.2**

*Qualora il medico curante ritenga opportuno sottoporre un proprio paziente al trattamento terapeutico con un medicinale, regolarmente autorizzato in un Paese estero ma non autorizzato all'immissione in commercio in Italia, è tenuto ad inviare al Ministero della sanità - Ufficio di sanità marittima, aerea, di confine e di dogana interna, nonché al corrispondente ufficio doganale, ove sono espletate le formalità di importazione, la seguente documentazione ai fini dell'importazione in Italia del medicinale medesimo [...]*

---

## LEGGE 94/1998 (“LEGGE DI BELLA”)

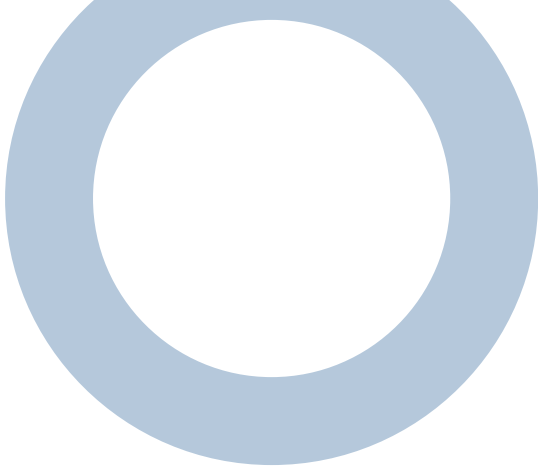
Tale legge disciplina l'utilizzo di un farmaco impiegato per indicazioni terapeutiche e modalità di somministrazione diverse da quelle previste dalla AIC.

La prescrizione di un farmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate per uso personalizzato è consentita in casi singoli e a particolari condizioni: il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o di una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del Decreto Legge n.536/96, convertito dalla legge n.648/96, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

La prescrizione viene redatta su un apposito modello e potrà, a seconda della prassi individuata dalla singola struttura, essere autorizzata dal Direttore sanitario dell'azienda sanitaria di appartenenza del medico e nella quale il farmaco viene somministrato.

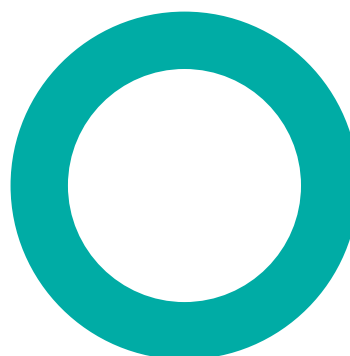
---

<sup>1</sup> [http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?jsessionid=WQqhJZv7b5hjhWOULpJ5+A\\_\\_sgc3-prdsal?anno=2017&codLeg=58800&parte=1%20&serie=null](http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?jsessionid=WQqhJZv7b5hjhWOULpJ5+A__sgc3-prdsal?anno=2017&codLeg=58800&parte=1%20&serie=null)



La legge n. 296/2006 (legge finanziaria 2007) ha previsto all'art.1 come 796, lettera z) che il ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

L'elemento nuovo rispetto agli anni passati è che qualsiasi somministrazione off-label, per essere lecita, deve riferirsi alla sperimentazione del farmaco, almeno di fase II, ossia il farmaco deve essere, senza dubbio, plausibile, sicuro ed efficace, così come in genere dimostrato nella fase II delle sperimentazioni.



---

## QUADRO NORMATIVO

**Legge n. 94/1998 (c.d. Legge Di Bella) "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"**  
**Art. 3**

*In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.*

**Legge n. 296/06 (Legge Finanziaria 2007) "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato"**  
**Art. 1 comma 796(z)**

*la disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento. Il ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni. In caso di ricorso improprio si applicano le disposizioni di cui all'articolo 3, commi 4 e 5, del citato decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94. Le regioni provvedono ad adottare entro il 28 febbraio 2007 disposizioni per le aziende sanitarie locali, per le aziende ospedaliere, per le aziende ospedaliere universitarie e per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla presente lettera, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale. Fino alla data di entrata in vigore delle disposizioni regionali di cui alla presente lettera, tale responsabilità è attribuita al direttore sanitario delle aziende sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, delle aziende ospedaliere universitarie e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.*

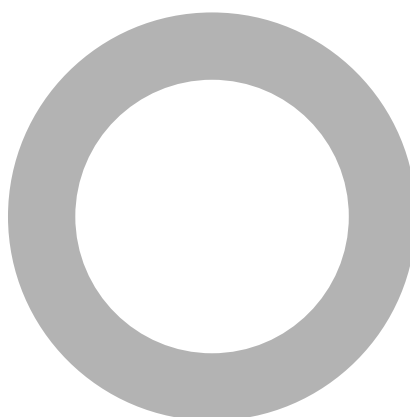
---

# NOTE DI SINTESI

Si riportano di seguito in forma tabellare i requisiti e i processi per l'erogazione dei farmaci suddetti.

## REQUISITI RICHIESTI DAGLI EAPS PER L'EROGAZIONE DEI FARMACI

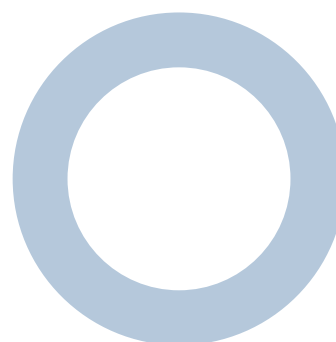
REQUISITO	LEGGE 648/96	D. M. 8 MAGGIO 2003	LEGGE 94/98	LEGGE 326/03
Applicazione	Medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica, medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata	Medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in un paese estero, può essere richiesto all'impresa produttrice fuori dalla sperimentazione clinica	Medicinale prodotto per un'indicazione o una via o modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata	
Mancanza di una valida alternativa terapeutica	si	si	si	Non esplicitato
Consenso informato del paziente	si	si	si	Non esplicitato
Documentazione scientifica a supporto	Risultati studi di fase II (per farmaci in sperimentazione)	Studi di fase III, o in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita studi clinici già conclusi di fase III	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi	Relazione clinica del paziente
Assunzione di responsabilità del medico	si	si	si	Non esplicitato
Trasmissione di dati del monitoraggio	AIFA e Assessorato Regionale	Notifica della documentazione relativa alle richieste di medicinali, approvate dal Comitato Etico Locale		Ad hoc su richiesta specifica di AIFA
Contribuente al costo della terapia	SSN	Fornitura gratuita da parte dell'Azienda Farmaceutica	Cittadino, tranne in caso di ricovero	AIFA





## PROCEDIMENTI CONCERNENTI L'EROGAZIONE DEI FARMACI

	LEGGE 648/1996	LEGGE 326/2003	D. M. 8 MAGGIO 2003	LEGGE 94/1998	D. M. 11 FEBBRAIO 1997
Richiesta	Associazioni di malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.	Regioni, Centri di Riferimento, strutture specialistiche	Medico curante	Medico curante e, a seconda della prassi interna, dovrà essere autorizzata dal Direttore Sanitario della struttura	Medico curante invia richiesta al Ministero della Salute, Uff. di sanità marittima area di confine e di dogana interna/ ufficio doganale
Controllo Requisiti	AIFA	AIFA	Comitato Etico della struttura richiedente AIFA		Ministero della Salute, Uff. di sanità marittima area di confine e di dogana interna che rilasciano nulla osta o parere a seconda della provenienza del medicinale
Parere finale	Commissione Tecnica scientifica (AIFA)	AIFA	Comitato Etico della struttura richiedente	Approvazione dalla Commissione Oncologica Nazionale Unica del farmaco C/o Istituti di ricovero e cura c.s. ad indirizzo oncologico e strutture ospedaliere universitarie individuate dalle Regioni	Il responsabile U.T. o Direttore USMAF SASN
Dispensazione dei farmaci	Servizio farmaceutico Strutture prescrittrici/ servizio farmaceutico o azienda sanitaria locale	Ospedale anticipa i costi relativi al farmaco, con successivo rimborso di AIFA	Azienda spedisce alla struttura/medico richiedente	Farmacie pubbliche e private in nome e per conto delle Aziende Sanitarie Locali	i farmaci vengono spediti dall'azienda produttrice, la spedizione è a cura degli operatori commerciali e dei centri di assistenza doganale
Trasmissione dei dati	I servizi di farmacia ogni 3 mesi inviano all'Assessorato Regionale alle politiche Sanitarie i dati relativi alla spesa che poi invia ad AIFA. I dati di monitoraggio clinico sono trasmessi o con la medesima modalità, o tramite apposite schede di monitoraggio direttamente ad AIFA	Centro clinico invia ad AIFA	Medico curante trasmette all'Azienda i dati di monitoraggio clinico in caso di EAP	Farmacie trasmettono copie delle ricette al Ministero della Salute	





# APPROFONDIMENTI

# L'ITER DI APPROVAZIONE DI UN FARMACO

Il percorso di approvazione e di commercializzazione di un farmaco, o di un approccio terapeutico, è molto complesso e passa attraverso due stadi fondamentali che sono la sperimentazione clinica (parte che ruota intorno a dati clinici e scientifici) e l'autorizzazione d'immissione in commercio. In Europa, le sperimentazioni cliniche sono regolate a livello nazionale, in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), mentre la richiesta di autorizzazione d'immissione in commercio può essere effettuata sia a livello europeo, in maniera centralizzata attraverso la European Medicines Agency (EMA), sia a livello nazionale nei diversi stati di interesse attraverso le agenzie regolatorie competenti.

## LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Il termine "trial" in inglese significa collaudo, prova, esperimento, e viene usato anche in italiano seguito dal termine clinico - "trial clinico" - per indicare un protocollo di sperimentazione sugli esseri umani che ha lo scopo di validare la sicurezza, l'efficacia e i possibili effetti collaterali di un farmaco o di una terapia.

Per poter approdare alla sperimentazione clinica uno studio deve aver prima superato una fase preliminare, la fase preclinica, della durata media di 3-4 anni, che è condotta con esperimenti in provetta o su colture cellulari (detti esperimenti in vitro) e su animali da laboratorio (sperimentazione animale). In questo stadio si definiscono i meccanismi d'azione, la tossicità e gli effetti collaterali, il dosaggio o il protocollo di somministrazione, più altri importanti parametri dai quali si decide se proseguire o no con la sperimentazione clinica sull'uomo.

La sperimentazione clinica che, per essere avviata, deve aver ricevuto l'autorizzazione delle agenzie regolatorie nazionali e dei comitati etici locali, è suddivisa in 4 fasi principali finalizzate a dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del nuovo farmaco (o terapia) e l'esistenza di un rapporto rischio-beneficio favorevole. Le prime tre fasi vanno dalla prima somministrazione all'uomo sino all'immissione in commercio del farmaco.

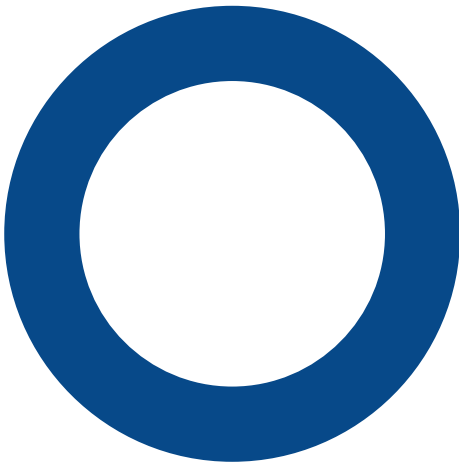
La fase 1, della durata di 1-2 anni in media, viene compiuta su un numero molto ristretto di volontari sani, che devono precedentemente firmare una dichiarazione di "consenso informato". In questo stadio della sperimentazione per il trattamento si utilizzano dosi

molto basse, aumentandole gradualmente. L'obiettivo è determinare il meccanismo d'azione, le vie di metabolizzazione e di eliminazione dall'organismo (farmacocinetica) e se il farmaco (o la terapia) è ben tollerato. A questo livello, gli studi hanno scopi conoscitivi e non terapeutici. Consentono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi preclinici sugli animali, e di fornire importanti elementi di predittività sull'attività terapeutica e sulla posologia da impiegare nell'uomo.

La fase 2, della durata in media di 2-3 anni, si effettua su un numero ristretto di pazienti volontari, che firmano anch'essi il "consenso informato". A gruppi diversi si somministrano dosi differenti del farmaco o della terapia in esame, per determinare la dose più adatta in grado di esercitare effetti terapeutici senza causare danni collaterali. Si delinea così il profilo farmacodinamico (rapporto dose-effetto). I criteri di ammissione al trial sono molto restrittivi, si selezionano pazienti che siano il più possibile omogenei e quindi possano dare minore variabilità di risposta.

Gli studi di fase 2 possono essere divisi in fase 2a - studi orientativi, in pazienti accuratamente selezionati, finalizzati all'identificazione del "range" di dosi attive e della posologia ottimale tollerabili - e fase 2b - studi controllati in doppio cieco, finalizzati alla conferma, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della tollerabilità.

La fase 3, che richiede 3-4 anni, ha come scopo la verifica su larga scala dei dati emersi in fase 2 per una più accurata determinazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità. Costituisce la fase più estesa di tutto il processo: il trattamento viene messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia al fine di dimostrarne il vantaggio terapeutico. Si saggiano anche gli schemi posologici per la commercializzazione, e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci. La selezione dei pazienti, sempre con consenso informato, è fatta in maniera tale che i soggetti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il tipo di paziente più indicato per la cura, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. I gruppi sono determinati a caso ("random") e si ricorre a sperimentazioni in singolo cieco (il



paziente o lo sperimentatore non sono a conoscenza del farmaco somministrato), o in doppio-cieco (entrambi non ne sono a conoscenza). Questi accorgimenti servono per liberare i dati clinici da eventuali “contaminazioni” dovute a giudizi dello sperimentatore stesso.

La fase 4: include gli studi sperimentali e osservazionali post-marketing, ovvero dopo l'immissione in commercio del farmaco o della terapia. È in questa fase che avviene la farmacovigilanza con la segnalazione di reazioni indesiderate e impreviste. Continuare la sorveglianza, dopo l'autorizzazione all'impiego clinico, è un punto fondamentale per la tutela di chi si sottopone al nuovo trattamento.

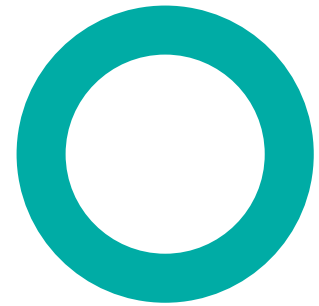
#### LE PROCEDURE PER I FARMACI ORFANI

Il primo passo specifico nello sviluppo di un farmaco orfano è di ottenere la designazione di prodotto medicinale orfano. Un parere positivo sulla designazione di medicinale orfano è dato dal Comitato per i medicinali orfani (COMP) presso l'EMA con la decisione finale da parte della Commissione Europea.

Il vantaggio di ottenere tale designazione è di ottenere gli incentivi dedicati esclusivamente allo sviluppo di farmaci orfani e una semplificazione nelle procedure delle sperimentazioni sull'uomo.

È possibile ottenere la designazione di medicinale orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco, a condizione che venga dimostrata un'esatta giustificazione scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta. La ricerca può essere preclinica (ancora allo stadio di laboratorio) o può aver raggiunto la fase di sperimentazione clinica sull'uomo.

Nel caso di farmaci orfani, la sperimentazione clinica segue gli stessi protocolli precedentemente descritti (caratterizzazione delle molecole, meccanismo d'azione, stabilità, sicurezza ed efficacia) ma, come già accennato, alcuni punti sono resi più flessibili. Ad esempio, il reclutamento di numerosi pazienti in fase 2, e ancor di più nella fase 3, è spesso una cosa impossibile per le MR. Per questo motivo, il numero di pazienti su cui testare le terapie e anche i tempi di sperimentazioni sono ridotti per le MR. A volte si ricorre anche a delle fasi di sperimentazioni miste, ad esempio a uno studio clinico di fase 2/3.



#### L'AUTORIZZAZIONE DI IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completate tutte le fasi di studio previste dalle sperimentazioni cliniche, il farmaco deve ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). L'autorizzazione può essere richiesta all'EMA, a livello europeo, o all'AIFA, a livello nazionale. La procedura per l'AIC presso l'EMA è detta centralizzata e permette di vendere il prodotto medicinale in tutta l'area economica europea (Unione Europea, Norvegia, Islanda e Liechtenstein). Il produttore deve richiedere l'AIC a EMA se il farmaco possiede una delle seguenti caratteristiche:

- è stato ottenuto attraverso processi biotecnologici
- è nuovo e indicato per cancro, malattie neurodegenerative e autoimmuni, diabete, patologia da HIV e malattie virali
- appartiene alla classe dei farmaci orfani.

Almeno 7 mesi prima della sottomissione alla procedura centralizzata, il richiedente deve notificare all'EMA la propria intenzione di presentare una richiesta con un dossier che descriva il prodotto, giustifichi l'eleggibilità del prodotto medicinale per la valutazione attraverso la procedura centralizzata e dia una stima del mese di presentazione. La procedura centralizzata è costituita da più fasi e può durare al massimo 210 giorni.

Nel momento in cui l'AIC è concessa, questa diviene la carta di identità del farmaco, poiché stabilisce:

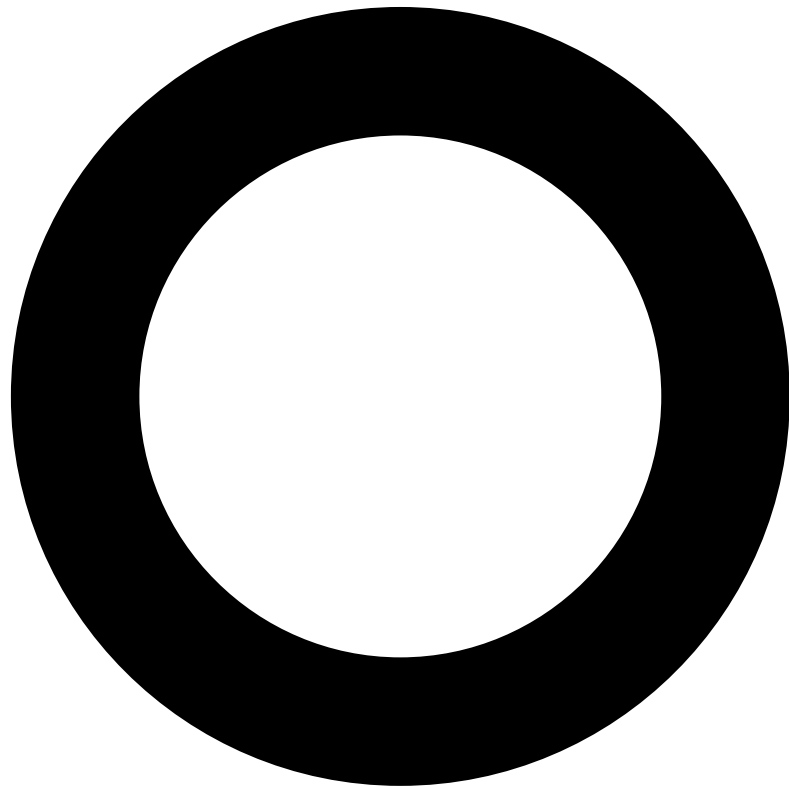
- il nome del medicinale e la sua composizione
- la descrizione del metodo di fabbricazione
- le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse
- la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione
- le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- un modello dell'imballaggio esterno
- il foglio illustrativo
- la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.



Ogni successiva modifica nel dosaggio o nella forma farmaceutica, nella presentazione o nella via di somministrazione, comporta la richiesta di un'ulteriore autorizzazione. A volte, può essere rilasciata la cosiddetta "approvazione condizionale". Questo accade quando il CHMP (Comitato per i Farmaci per Uso Umano), comitato responsabile della valutazione della richiesta di AIC, basa il suo parere positivo su dati che, sebbene non ancora completi, indicano che i benefici del farmaco sono superiori ai suoi rischi. L'azienda ha alcuni obblighi da adempiere, come ad esempio l'attuazione di ul-

teriori studi. L'approvazione è rinnovata annualmente fino a che tutti gli obblighi siano stati soddisfatti e viene, quindi, convertita da un'approvazione condizionale a una normale approvazione.

L'Approvazione condizionale può essere concessa solo per farmaci che riguardano "necessità mediche insoddisfatte", cioè destinati ad essere utilizzati per una malattia o una condizione per la quale non è attualmente disponibile alcun trattamento, e pertanto è importante che i pazienti abbiano accesso anticipato a questo tipo di farmaci.





# GLOSSARIO

**AIC:** Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un farmaco.

**AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco):** l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Italia.

**Andamento Cronico:** decorso di una malattia che dura nel tempo con andamento lento e con lievi variazioni.

**Biodistribuzione:** metodo per monitorare la distribuzione (statica o dinamica) dei composti d'interesse all'interno di un sistema biologico o all'interno di un organismo.

**CHMP:** il Comitato per i Farmaci per Uso Umano, responsabile della preparazione dei pareri dell'EMA su tutte le questioni riguardanti i medicinali per uso umano.

**CNB:** Comitato Nazionale per la Bioetica, con la funzione di supportare l'orientamento degli operatori normativi.

**COMP:** il Comitato per i medicinali orfani, responsabile del parere positivo sulla designazione di farmaco orfano.

**Diagnosi:** determinazione della natura e della sede della malattia in funzione della valutazione dei sintomi manifestati.

**Doppio cieco:** protocollo per cui né il medico né il paziente sanno se verrà somministrato un farmaco o il placebo. Per fare ciò il gruppo su cui si vuol testare il farmaco viene suddiviso, con criteri casuali, in due sottogruppi.

**Dose-ranging:** protocollo che prevede la somministrazione di dosi differenti del farmaco o della molecola in studio.

**EMA (European Medicines Agency):** l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa.

**End point o outcome measure:** un esito o un evento chiaramente definito il cui comportamento indica l'effetto del trattamento in sperimentazione.

**Farmacocinetica:** una branca della farmacologia che studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci.

**Farmacodinamica:** una branca della farmacologia che studia gli effetti del farmaco sull'organismo.

**Follow-up:** fase successiva al trattamento in cui i pazienti sono monitorati con una serie di controlli periodici.

**Malattia rara:** Patologia con diffusione non superiore a 5 casi su 10 000 individui è di norma considerata come soglia adeguata.

**Malattia Ultra-rara:** Malattie gravi, debilitanti e spesso potenzialmente letali che colpiscono non più di una persona su 50.000 nell'Unione.

**Open-label:** protocollo in cui sia i medici che i pazienti sanno quale farmaco (o terapia) viene somministrato.

**Placebo:** una sostanza che si presenta simile al farmaco ma in realtà priva di azioni farmacologiche, ad esempio una pillola di zucchero.

**Randomizzato:** a ogni soggetto dello studio è assegnato in modo casuale (random) uno fra i trattamenti in studio oppure il placebo.

**Singolo cieco:** protocollo in cui il medico che somministra il trattamento, oppure il paziente, non sanno se verrà somministrato un farmaco o il placebo.

**Studio pilota:** è uno studio clinico fatto su piccola scala, spesso a livello nazionale o regionale durante il quale si testano diversi parametri.

**Tossicologia:** la scienza che studia i meccanismi con i quali molecole, sostanze chimiche o agenti fisici producono effetti dannosi nei sistemi biologici.

**Trial multicentrico:** si tratta di una sperimentazione clinica che viene effettuata in parallelo (con gli stessi tempi, modalità e protocolli) in diversi centri clinici, spesso anche di paesi diversi.

**Valutazione costo – efficacia:** metodo di valutazione delle politiche pubbliche.

# SITOGRAFIA

All'interno di questa sezione è possibile trovare il riferimento ai siti, aggiornati al 2017, da cui scaricare ulteriori documenti di interesse.

Legge n.648/96 “Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996”:

<http://www.parlamento.it/parlam/leggi/96648l.htm>

D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Decreto\\_Ministeriale\\_8\\_maggio\\_2003.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Decreto_Ministeriale_8_maggio_2003.pdf)

D.M. 11 febbraio 1997 “Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero”:

<http://www.iss.it/binary/orfa2/cont/ModalitaImportazioneSpecialitaMedicinali.pdf>

legge n. 94/98 “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”

<http://www.camera.it/parlam/leggi/98094l.htm>

Legge n. 296/06 (Legge Finanziaria 2007) “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato”:

<http://www.parlamento.it/parlam/leggi/06296l.htm>

Legge 326/2003:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.42553.11466446734191bc6.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.42553.11466446734191bc6.pdf)



NOTE



A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, providing a template for writing notes.



Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) è un Consorzio, senza fini di lucro, promosso dall'Università di Roma Tor Vergata e la FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). Il Consorzio è nato nel luglio 2013, raccogliendo l'esperienza ventennale e le competenze di un team multidisciplinare di ricercatori coordinati, sempre presso l'Università di Tor Vergata, dal Prof. Federico Spandonaro, attualmente Presidente del Consorzio. Team che negli anni è divenuto un punto di eccellenza per la ricerca economica e organizzativa in campo sanitario.

C.R.E.A. Sanità - Consorzio Ricerca Economica Applicata in Sanità

[www.creasanita.it](http://www.creasanita.it)

[barbara.polistena@uniroma2.it](mailto:barbara.polistena@uniroma2.it)



L'Osservatorio Malattie Rare OMAR è l'unica testata giornalistica, in Italia ed in Europa, esclusivamente focalizzata sulla tematica delle malattie rare e dei farmaci orfani e ad accesso interamente gratuito. Nato nel 2010, in sette anni ha costruito stretti rapporti di scambio di informazioni e di collaborazione con il mondo delle associazioni pazienti, con le istituzioni, con i medici e i ricercatori attivi nel settore e con le aziende farmaceutiche impegnate nel settore dei farmaci orfani.

Il portale ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.

[www.ossevatoriomalattierare.it](http://www.ossevatoriomalattierare.it)

[direttore@ossevatoriomalattierare.it](mailto:direttore@ossevatoriomalattierare.it)



[WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT](http://WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT)