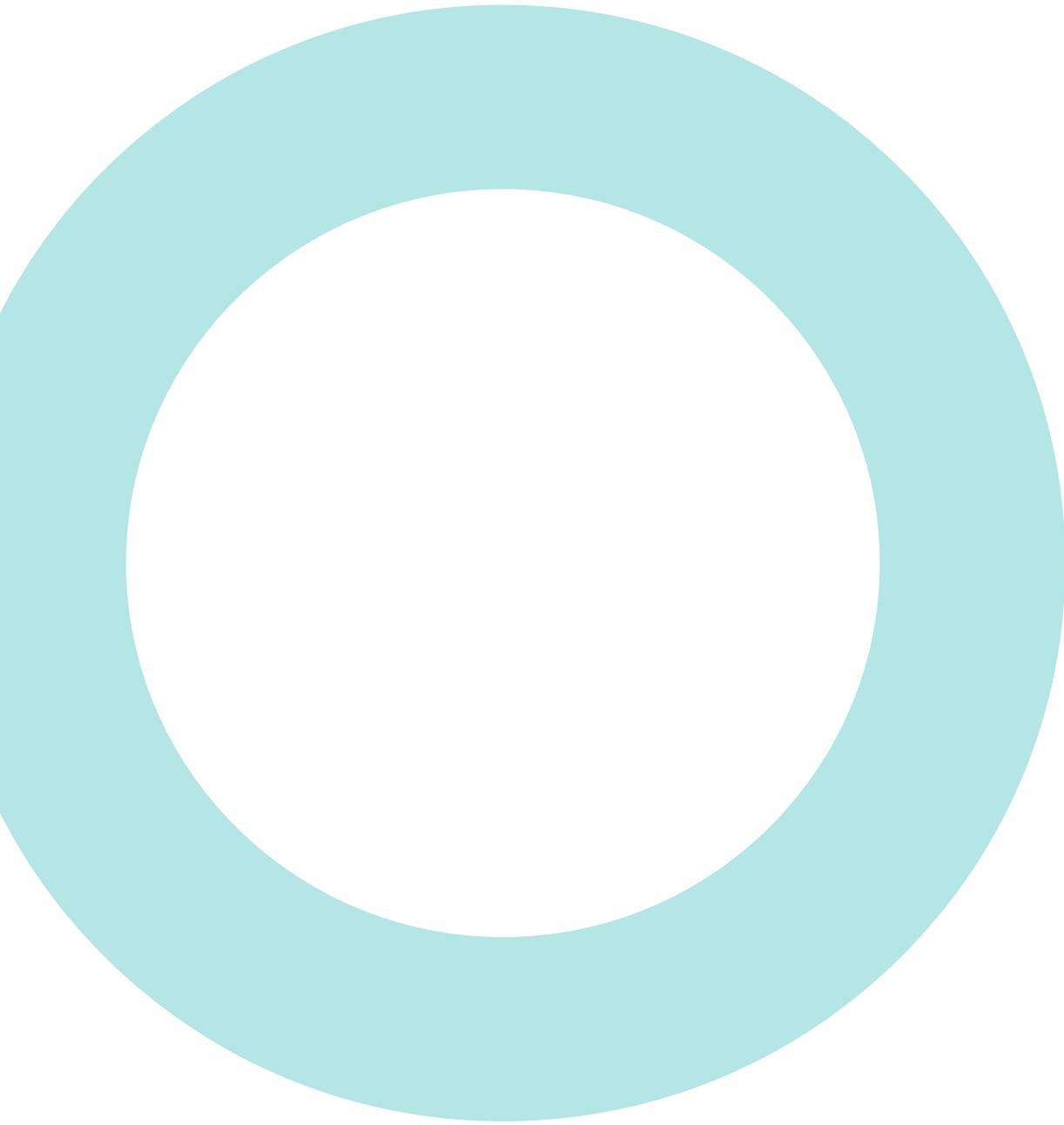


POSITION PAPER OSSFOR

EARLY ACCESS PROGRAMMES:
LE NOSTRE PROPOSTE
DI MIGLIORAMENTO
NELL'APPLICAZIONE
DELLA NORMATIVA.



Disclaimer: Il presente documento, finito di elaborare nel mese di Febbraio 2018, 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.



OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani 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 (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare O.Ma.R. 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.

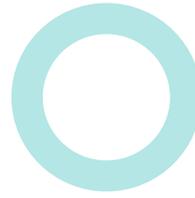
L'obiettivo è contribuire a garantire un rapido accesso alla terapie e alla assistenza per i malati rari, favorendo una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un libero confronto utile ad identificare le migliori strategie da mettere in atto. A tal fine, 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

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.

IL PRESENTE DOCUMENTO E' STATO REALIZZATO GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI:





I POSITION PAPER

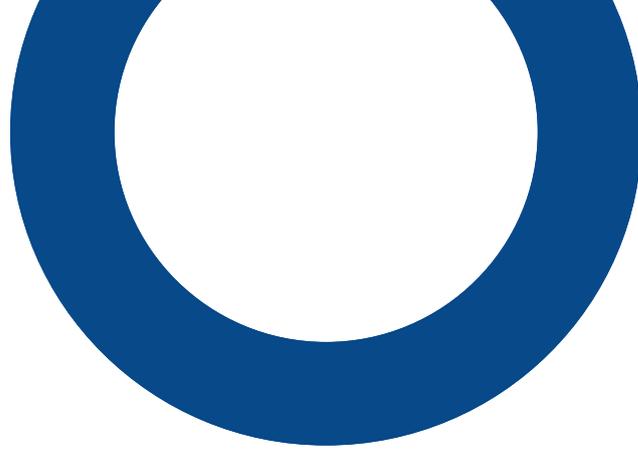
Tra le pubblicazioni di OSSFOR sono rinvenibili i Position Paper, e dunque documenti in cui si riporta la posizione dell'Osservatorio in merito alle tematiche scelte, analizzate, studiate e sviluppate nel corso dell'anno. La posizione di OSSFOR è frutto di un confronto, svoltosi nel corso di un anno, tra le Istituzioni, i rappresentanti delle aziende e gli altri soggetti che a vario titolo intervengono nei procedimenti descritti dalle norme. L'obiettivo di OSSFOR è quello di individuare, nella normativa vigente, i punti critici di applicazione e identificare dei possibili margini di miglioramento. All'inizio di ogni anno, OSSFOR, individua l'argomento sul quale basare l'attività di studio e ricerca, al fine di produrre, al termine dei lavori, la propria posizione.

PREMESSA

Per i farmaci orfani, in base a quanto disposto dal Regolamento (CE) n. 726/2004, risulta obbligatoria la procedura centralizzata, la quale prevede che l'EMA (l'Agenzia Europea per i Medicinali, European Medicines Agency) attraverso il suo Comitato per i Medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products o CHMP) effettui una valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente ed emani una opinione che viene trasmessa alla Commissione Europea. Quest'ultima emana una decisione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri.

Ancora oggi molte malattie rare non dispongono di terapie farmacologiche specifiche con indicazioni approvate. Per quest'ultima ragione, gli Early Access Programmes (EAPs) rappresentano una risorsa necessaria proprio perché, in assenza di una valida alternativa terapeutica, consentono ai pazienti affetti da malattie rare, gravi e altamente invalidanti, di poter ricorrere a cure in fase di sperimentazione o non ancora autorizzate dallo Stato italiano. Gli EAPs sono programmi che garantiscono meccanismi etici 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. I programmi di accesso possono essere presi in considerazione nelle prime fasi di sviluppo di un prodotto che mostra risultati promettenti per i pazienti che non possono prendere parte a studi clinici, in quanto non soddisfano i criteri di eleggibilità del protocollo.

In Italia sono presenti varie normative, 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 sul territorio nazionale.



Legge n. 648/1996

La legge in questione, fra l'altro, prevede che, qualora non vi sia una valida alternativa terapeutica, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può erogare a proprie spese, previo parere della Commissione tecnico scientifica (CTS) i medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Inoltre, con l'art. 3 della L. n. 79/2014 è stata prevista la possibilità di erogare, a norma della L. n. 648/1996, anche in caso di valida alternativa terapeutica, i 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.

Con il provvedimento del 20 luglio 2000 la Commissione Unica del Farmaco, oltre ad indicare la documentazione necessaria ai fini della richiesta, ha specificato che per l'inserimento nell'elenco previsto a norma della L. 648/1996, sono necessari studi clinici di fase II. Una volta inseriti nell'elenco, i farmaci possono essere prescritti.

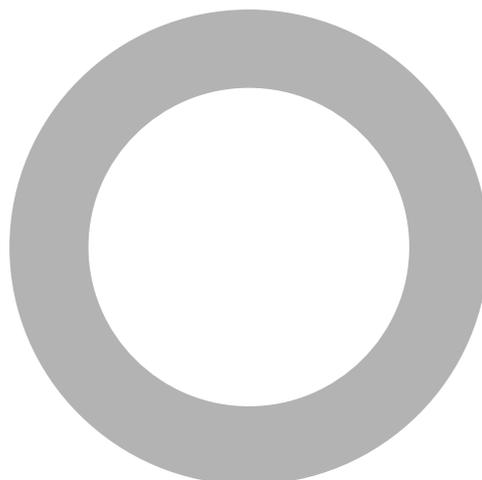
Legge n. 326/2003

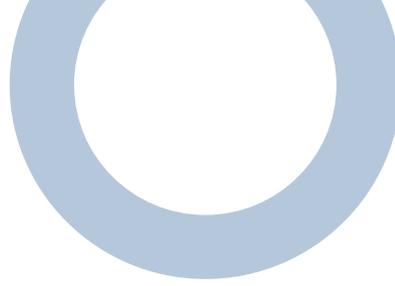
Secondo tale normativa le aziende farmaceutiche sono tenute a versare, in un apposito fondo istituito presso AIFA, un contributo pari al 5% delle spese autocertificate al netto delle spese per il personale addetto.

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 e fanno riferimento alla condizione del singolo paziente.

La normativa in questione non indica dei requisiti specifici per la richiesta di accesso al fondo istituito a norma della L. n. 326/2003; le singole richieste sono valutate dall'AIFA in ragione delle peculiarità del singolo caso.





METODO

Lo studio condotto da OSSFOR durante il primo anno di attività si è concentrato sulla normativa, su indicata, al fine di individuare le criticità connesse alla sua applicazione. Il risultato di tale studio è stato successivamente oggetto di confronto con gli stakeholder operanti nel settore, durante lo svolgimento di Tavoli Tecnici, ai quali hanno partecipato: l'Agenzia Europea del Farmaco EMA, l'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, la Conferenza Stato - Regioni, Eupati- Accademia Europea dei pazienti, Uniamo – Federazione Italiana Malattie rare Onlus, Eurordis – Rare Disease Europe, Farmindustria.

Dal dibattito tra le Istituzioni e gli altri soggetti invitati, sono emersi due diversi documenti: il II Quaderno di OSSFOR nel quale è stata riportata la normativa concernente gli EAPs, e il Position Paper nel quale si riportano le proposte di soluzione al fine di migliorare l'applicazione della normativa.

Con questo documento, OSSFOR si propone di individuare possibili margini di miglioramento nell'applicazione della normativa, con l'ambizione e il desiderio di indicare delle ipotesi di soluzioni al fine di superare le criticità ad essa legate.

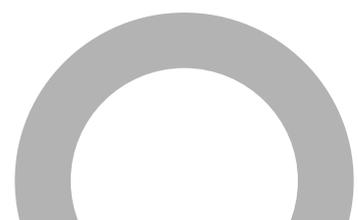
Le diverse proposte di soluzione individuate sono riferite, in taluni casi, al lungo periodo e dunque alla previsione di riforme legislative delle varie normative, altre di medio e breve periodo e dunque soluzioni di tipo pratico che non richiedono il necessario intervento del legislatore, con l'obiettivo ultimo di facilitare l'accesso dei pazienti a tali programmi.

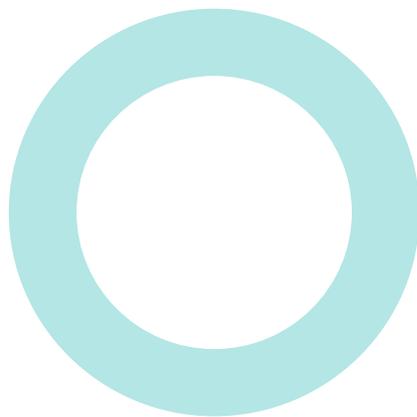
LE NOSTRE PROPOSTE DI SOLUZIONE

Ciò che è emerso dallo studio della normativa sugli EAPs è che l'Italia, più di altri Paesi Europei, dedica particolare attenzione alle esigenze di accesso anticipato dei pazienti a farmaci non ancora autorizzati. Questo particolare interesse è dimostrato dalla presenza, nel contesto normativo italiano, di varie norme che consentono l'accesso a terapie anticipate. In questo specifico caso, la presenza di un quadro normativo variegato assume carattere senza dubbio positivo, in quanto consente al paziente di individuare il procedimento che più di altri si adatta alle sue esigenze, invocando in taluni casi l'aiuto delle Istituzioni e in altri quello delle aziende produttrici.

Nel confronto tra gli stakeholder hanno assunto rilevanza due principali criticità connesse, in modi diversi, a tutte le norme prese in considerazione. In particolare, si fa riferimento alla necessità di un early dialog tra i soggetti chiamati ad intervenire nei procedimenti descritti e disciplinati dalle norme e, la maggiore condivisione di informazioni che, se attuata mediante sistemi generalmente condivisibili, potrebbe comportare una riduzione dei tempi legati al procedimento e, di conseguenza, consentire al paziente di ottenere le terapie in tempi brevi.

Comprendendo la difficoltà di avviare delle riforme legislative, le soluzioni prospettate da OSSFOR oltre a descrivere la futura ipotesi di una riforma normativa, fanno riferimento anche a ipotesi di più celere e semplice applicazione. A tal proposito, le diverse proposte sono state suddivise a seconda della tipologia di intervento proposta.





Sul piano attuativo (soluzioni di breve termine):

Legge 648/96 -> Comunicazione tra soggetti che intervengono nel procedimento.

Per facilitare lo scambio di informazioni tra i soggetti che partecipano al procedimento di erogazione del farmaco, si dovrebbe individuare un modo per consentire il confronto tra AIFA e le aziende produttrici, non finalizzato alla richiesta di inserimento di un farmaco nella lista 648, ma per la verifica della sussistenza dei presupposti per l'erogazione del farmaco stesso

Legge 326/03 -> Istituzione di un registro delle autorizzazioni all'accesso al fondo AIFA.

Inserire sul sito di AIFA un elenco dei farmaci erogati tramite il fondo e delle relative patologie, analogamente a quanto previsto per il D.M. 8 maggio 2003 e per la L. 648/96

-> Ripristino del rimborso diretto alle aziende.

Per ridurre i tempi di accesso per i pazienti, si potrebbe ripristinare una situazione di fatturazione diretta delle aziende ad AIFA, evitando così di passare per le regioni o per le ASL e di conseguenza senza gravare (seppur temporaneamente) sui budget delle stesse.

Sul piano procedurale (soluzioni di medio termine):

Legge 648/96 -> Predisposizione di un registro per il monitoraggio dei dati.

Per consentire il monitoraggio dei dati economici e clinici dei farmaci, si potrebbe predisporre un registro ad hoc per il monitoraggio dei dati del farmaco, oppure avvalendosi di registri già esistenti, con conseguente individuazione di un codice identificativo per i farmaci utilizzati a titolo di legge n. 648/96.

Per acquisire una serie di dati di cui dispongono le aziende produttrici, si potrebbe prevedere il coinvolgimento delle aziende stesse mediante la richiesta, anche in fase di verifica, dei dati già in loro possesso.

Legge 326/03 -> Diffusione del procedimento adottato per l'autorizzazione.

Per ridurre i tempi di accesso per i pazienti si potrebbe determinare e diffondere (mediante pubblicazione) il procedimento seguito da AIFA per l'autorizzazione e dai soggetti esterni coinvolti previsto l'erogazione del farmaco.

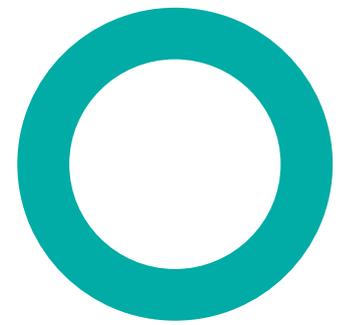
Legge 648/96 -> Risoluzione delle criticità connesse all'importazione di un prodotto.

Le soluzioni individuate per evitare criticità nell'importazione potrebbero essere:

- l'autorizzazione all'avvio di un programma di EAP deve contenere la conseguenziale autorizzazione per l'ingresso del farmaco del nostro Paese;
- indicare il diverso comportamento da seguire per le singole situazioni, ad es. non autorizzato in nessun Paese, autorizzato in Paese EU, autorizzato in un Paese extra EU;
- stilare linee guida su problematiche connesse all'accesso del farmaco sul territorio italiano, es. criteri di confezionamento, non imporre - quando possibile - i riconfezionamenti.

In relazione a tale punto, AIFA è attualmente impegnata nella determinazione di una serie di indicazioni utili far fronte alle diverse situazioni sopra indicate.





Sul piano normativo (soluzioni di lungo termine):

Legge 648/96 -> Idea di riforma Legislativa dell'istituto.

In prospettiva di una riforma legislativa dell'istituto, oltre agli elementi già contenuti nella norma, la nuova disposizione normativa potrebbe contenere:

- coinvolgimento delle aziende in fase di richiesta di inserimento nella lista (come previsto nell'ATU francese);
- predisposizione di un fondo di riferimento aggiornato annualmente in prospettiva della realizzazione di tale soluzione, è necessario considerare l'incidenza sul fondo 648 dei farmaci off-label ad uso consolidato, per questo motivo sarebbe opportuna la predisposizione di una fonte normativa esclusivamente dedicata all'utilizzo off label e un fondo ad esso dedicato;
- disciplina per i prodotti a cui viene negato il rimborso.

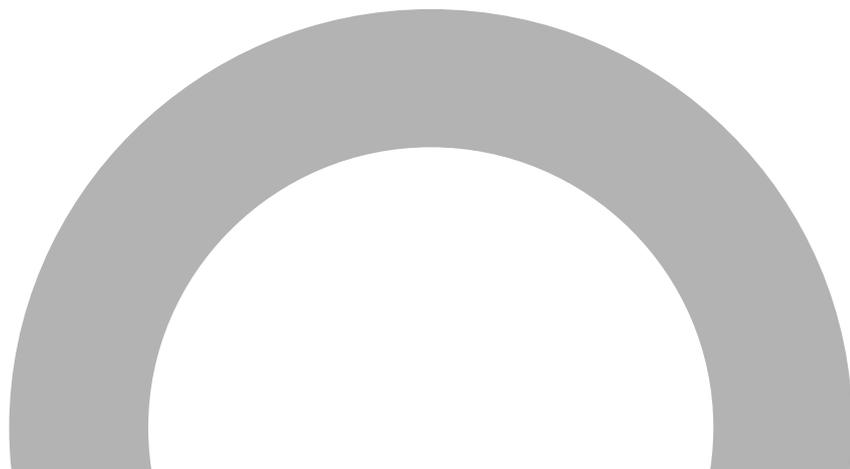
Legge 648/96 -> Ridurre l'incertezza sui tempi della negoziazione.

Uno degli elementi che assume rilevanza nell'applicazione di tale normativa è il fattore tempo, infatti, durante la procedura di negoziazione prezzo/rimborso, le istituzioni sostengono i costi relativi al farmaco. Al fine di dare una contezza indicativa del tempo di attesa necessario si potrebbero utilizzare delle stopping rules, stabilite di volta in volta a seconda dello stato di avanzamento della procedura regolatoria riguardante il medicinale.

Al fine di dare concreta applicazione alle soluzioni sino a questo momento prospettate, OSSFOR, suggerisce di approfondire ulteriormente, magari mediante incontri bilaterali, alcuni specifici temi emersi dal lavoro preparatorio del presente Position Paper.

A tal proposito, sino ad oggi gli argomenti su cui aprire nuovamente il dibattito sono:

- la condivisione di informazioni tra i soggetti che intervengono nel procedimento, nella specie tra AIFA e le aziende produttrici del farmaco inserito nella lista 648;
- individuare una modalità di raccolta dei dati relativi al monitoraggio clinico ed economico evitando di gravare eccessivamente sui sistemi di AIFA e di investire nuove risorse economiche quando invece si potrebbero implementare i registri esistenti.



IL NUOVO D. M. 7 SETTEMBRE 2017 (“USO COMPASSIONEVOLE”)

La discussione condotta da OSSFOR sulla normativa ha riguardato anche il Decreto Ministeriale 8 maggio 2003, “Uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”. Tale Decreto è stato abrogato, fatti salvi i programmi in corso per i quali continua ad essere applicato, dal decreto ministeriale del 7 settembre 2017. Al fine di dare completezza al presente Position Paper si è ritenuto opportuno inserire quanto discusso in merito al decreto ministeriale del 7 settembre 2017, con il quale, il Ministro della Salute ha dato attuazione a quanto previsto dall’art. 158, comma 10 del Decreto Legislativo n. 219 del 2006, recante “Attuazione della direttiva 2011/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché la Direttiva 2003/94/CE” che prevede che con decreto del Ministro della Salute, sono stabiliti, tenuto conto anche delle Linee Guida emesse da EMA, i criteri e le modalità per l’uso di medicinali privi di AIC in Italia e l’uso compassionevole di medicinali non ancora registrati. Il nuovo decreto, abroga a decorrere dalla data di entrata in vigore, il Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 che continua ad essere applicato alle procedure in corso alla data di entrata in vigore del nuovo decreto.

Con il nuovo Decreto Ministeriale, il Ministero della Salute, ha risolto una serie di criticità legate al Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 riscontrate durante i lavori condotti da OSSFOR sul tema. Gran parte di queste criticità sono state risolte con il nuovo D.M., su altre invece rimangono delle questioni aperte.

- **Istituire un’apposita norma recante norme sull’uso compassionevole.**

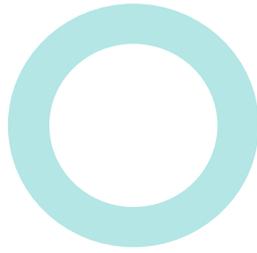
Tale previsione è contenuta nell’art.158, comma 10 del D. Lgs. 219/06, secondo il quale tenuto conto delle linee guida dell’EMA per l’uso compassionevole dei medicinali, sono stabiliti i criteri e le modalità, tra le altre, per disciplinare l’uso compassionevole di medicinali non ancora registrati.

Secondo OSSFOR, infatti, i requisiti previsti dal D.M. 8 maggio 2003, “Uso Terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione”, non sempre rispondevano alle esigenze proprie delle malattie rare o alle situazioni di ultima speranza di cura dove le evidenze scientifiche sono molto ridotte, spesso basate su case studies. Tale criticità è stata risolta dal comma 3 dell’art. 2 del D.M. 7 settembre 2017, che prevede che per le malattie rare o tumori rari devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi che abbiano documentato l’attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l’uso compassionevole. La possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d’azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

- **Comunicazione tra i soggetti che intervengono nel procedimento.**

Molti dei ritardi e delle complicazioni riscontrate durante il procedimento di erogazione del farmaco, secondo OSSFOR, potevano essere risolti attraverso la preventiva comunicazione da parte delle aziende produttrici dell’avvio dei programmi di accesso allargato ad AIFA, la quale provvedeva ad inserirli nella lista dei farmaci erogati a titolo di Decreto 8 maggio, evitando così complessità operative con gli USMAF.

Tale criticità è stata risolta dall’art.5 che prevede che le aziende farmaceutiche che intendono attivare programmi di uso compassionevole in Italia sono tenute ad informare preventivamente l’AIFA sulla data di attivazione nonché di chiusura del programma, indicando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita e dichiarando il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale. Inoltre, la comunicazione di chiusura del programma di uso compassionevole deve essere inoltrata ad AIFA almeno trenta giorni prima della data di chiusura.



- **Criticità connesse all'importazione di un prodotto.**

Dallo studio effettuato da OSSFOR, sono emersi ritardi connessi all'importazione di prodotti sottoposti a sperimentazione dall'estero, in quanto non veniva stilata una lista dei requisiti tecnici che i prodotti devono avere per accedere sul territorio del nostro Paese, allo stesso modo, non tutti i programmi di accesso allargato venivano comunicati all'AIFA, la quale di conseguenza non li riportava nella lista, presente sul sito, consultata dagli USMAF per autorizzare l'accesso dei farmaci.

A tal proposito, il comma 6 dell'art. 4 del D.M. 7 settembre 2017 prevede che l'USMAF SASN territorialmente competente consente l'ingresso del medicinale dall'estero, dietro presentazione di apposita istanza corredata da una copia del favorevole parere reso dal Comitato Etico, secondo le modalità previste dal Decreto del Ministro della sanità 11 febbraio 1997, recante norme sulle "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero".

- **Ridurre l'incertezza sui tempi della negoziazione.**

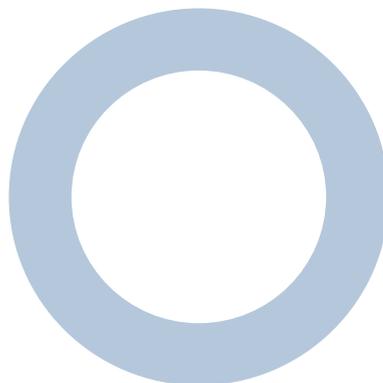
Uno degli elementi che assume rilevanza nell'applicazione di tale normativa è il fattore tempo, infatti, durante la procedura di negoziazione prezzo/rimborso le aziende produttrici sostengono i costi relativi al farmaco. Al fine di dare una contezza indicativa del tempo di attesa necessario, secondo OSSFOR, possono essere previste e stabilite delle stopping rules, individuate di volta in volta a seconda dello stato di avanzamento della procedura regolatoria riguardante il medicinale e la creazione di un canale preferenziale per la negoziazione dei farmaci erogati dall'azienda a norma del D.M. 8 maggio.

Tale criticità appare risolta, in parte, dal comma 6 dell'art. 4 del nuovo D.M., riportato al punto precedente.

Tuttavia non appare specificato cosa accade in seguito alla conclusione del programma ad uso compassionevole avviato, o meglio cosa accade allo scadere del termine indicato dalle aziende farmaceutiche produttrici.

A tal proposito, allo scadere di tale termine, come viene assicurata la continuità terapeutica nei confronti dei pazienti trattati? E ancora, nell'eventualità in cui quest'ultima continui ad essere assicurata, chi è il soggetto sul quale grava l'onere dei costi?

Tali domande rimangono una questione aperta, in quanto non specificate all'interno del nuovo Decreto Ministeriale 7 settembre 2017.





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

Contatti: 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, negli 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.

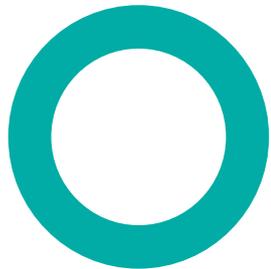
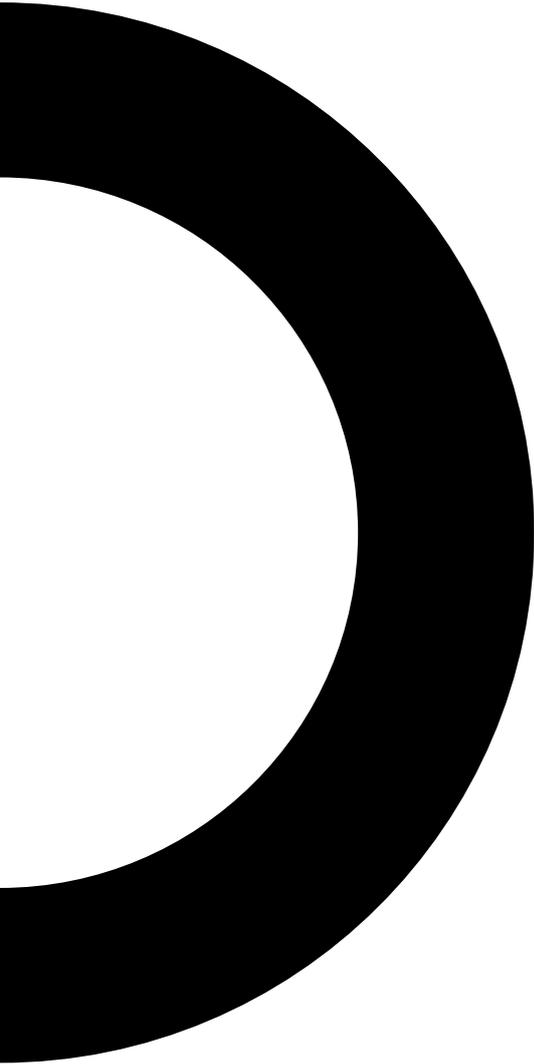
Il portale ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.

www.ossevatoriomalattierare.it

Contatti: direttore@ossevatoriomalattierare.it





JOINT VENTURE BY CREA Sanità & OSSERVATORIO MALATTIERE

WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT

