

I QUADERNI DI OSSFOR

8

VERSO UN RIPENSAMENTO DEGLI
EARLY ACCESS PROGRAMS



Disclaimer: Il presente documento, finito di elaborare nel mese di Maggio 2024 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 richiesta scritta da inviare a collet@osservatoriofarmaciorfani.it e citazione della fonte.

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani 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. Fondato nel 2016 da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata giornalistica Osservatorio Malattie Rare OMaR, lavora per 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 alle 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

I QUADERNI DI OSSFOR

I Quaderni OSSFOR realizzano approfondimenti monotematici su argomenti utili a fornire un quadro più organico del settore. Allo stato sono stati pubblicati 5 Quaderni:

1. *La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani* (Giugno 2017)
2. *Gli Early Acces Programmes (EAPs)* (Settembre 2017)
3. *L'HTA dei piccoli numeri* (Settembre 2018)
4. *Proposte per la strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare* (Novembre 2019)
5. *Il riconoscimento dell'innovatività per i Farmaci Orfani* (Novembre 2020)
6. *L'Assistenza Domiciliare Integrata per le malattie rare* (Maggio 2022)
7. *PNRR e Digital Health: dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro* (Settembre 2022)

L'8° Quaderno "Verso un ripensamento degli Early Access Programs" contiene i risultati del confronto realizzato con alcuni esperti del settore, che ha permesso di identificare nuove strategie da mettere in atto in questa fase di cambiamenti, e i risultati di una indagine che ha inteso individuare le criticità che si possono superare per velocizzare l'accesso alle terapie.

OSSFOR 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, NEL 2023, SONO REALIZZATE GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI:



INDICE

pag. 6 IL DIBATTITO SULLA NECESSITÀ DI ASSEGNARE
LA NORMATIVA RELATIVA AGLI EAP IN ITALIA

ALLEGATI

pag. 12 1. UNA SURVEY SU UN CAMPIONE PRIVILEGIATO

pag. 24 2. LA NORMATIVA SUGLI EAPS NEI PRINCIPALI PAESI EU

IL DIBATTITO SULLA NECESSITÀ DI ASSEGNARE LA NORMATIVA RELATIVA AGLI EAP IN ITALIA

Recentemente, a livello nazionale, si è assistito ad una crescente attenzione sugli EAPs: questo interesse è esitato in varie pubblicazioni, sia scientifiche, sia orientate a contribuire al dibattito di politica sanitaria.

L'interesse per questi strumenti di politica farmaceutica non è apparso limitato ai Farmaci Orfani: più in generale è stato legato all'osservazione di tempi "non ottimali" per l'accesso dei pazienti alle opportunità terapeutiche, in primis nel caso dei farmaci.

A seguire, l'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) ha, quindi, cercato di riassumere le evidenze più significative del dibattito in corso, tentando di fornirne una lettura critica.

Inoltre, OSSFOR ha promosso una survey (allegato 1) deputata ad esplicitare quali siano le criticità dell'attuale gestione degli EAP, e di individuare nuovi schemi applicabili ai farmaci orfani, con lo scopo di velocizzare l'accesso alle terapie per i malati rari: survey che è stata somministrata ad un campione di rappresentanti delle associazioni pazienti, dell'industria e esperti di regolamentazione farmaceutica.

Infine, si è ritenuto opportuno fornire una sintesi della normativa sugli EAP's nei principali Paesi Europei (allegato 2).

Iniziando dal dibattito in corso, va osservato che gli schemi di EA sono finalizzati a dare risposta a tipologie diversificate di problemi di accesso: in generale intervengono nei casi in cui l'accesso non può avvenire con le modalità "normali", ovvero seguendo il completo iter del processo di valutazione: iter che, senza pretesa di esaustività, parte dalla valutazione del rischio-beneficio delle molecole, passa per la definizione del *place in therapy*, quindi per la valutazione di costo-efficacia e finisce con una negoziazione del prezzo e delle eventuali altre condizioni di rimborso.

Un percorso articolato che, proprio per questa sua complessità, richiede tempi tecnici non comprimibili oltre certi limiti, tanto da giustificare l'ipotesi di implementazione di EAPs per rendere più veloce l'accesso dei pazienti alle terapie, mediante procedure di accesso "accelerato", riservate ad almeno alcune categorie di farmaci di cui si ritiene meritorio promuovere un accesso al mercato quanto più possibile rapido.

L'EA è, quindi, una esigenza particolarmente sentita per le terapie destinate alle malattie rare: e questa è la ragione per cui OSSFOR ha ritenuto opportuno approfondire i contenuti del dibattito, sviluppando altresì una propria originale analisi e proposta, basata sull'esperienza accumulata in alcuni dei Paesi europei di maggior interesse.

Procedendo in ordine cronologico di pubblicazione, e limitandoci ai contributi relativi agli ultimi due anni, in quanto sviluppati tenendo conto del contesto di politica sanitaria attuale, il primo *paper* che si ritiene utile analizzare è quello di Tarantola et al. (2023) *Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case*: nel lavoro si confrontano gli EAPs di Francia (ATU), Spagna (R.D. 1015/2009), UK (EAMS) e Italia (L. n. 648/96, "Fondo 5%", "Uso compassionevole"); il *paper* prende, quindi, in considerazione i programmi tesi a permettere un accesso precoce ai farmaci che ancora non hanno concluso l'*iter* di accesso al mercato, quale ne sia la ragione, comprendendo gli



usi *off-label*, ivi compreso l'uso compassionevole, e quelli per la continuità terapeutica. Gli autori concludono che questi schemi sono tutti caratterizzati da un processo applicativo fortemente formalizzato, teso a perimetrare in primis l'eleggibilità dei farmaci a tali "percorsi", essenzialmente in funzione delle loro evidenze di efficacia e sicurezza, ma anche la patologia *target*, l'assenza di valide alternative, e la ragionevole convinzione che il trattamento non possa essere differito.

L'analisi sembra quindi chiaramente orientata all'utilizzo degli EAPs per "situazioni speciali", quali l'uso *off-label* o quello compassionevole.

Nondimeno, si rileva come l'ATU, in Francia, con la procedura AAP post-AIC, si riferisce piuttosto alla classe di farmaci per i quali si presuppone una innovatività, nella fase in cui ancora non è stato concluso il processo di valutazione del prezzo e rimborso (P&R): lo schema, in caso di esito negativo del processo di P&R, prevede l'obbligo per le Aziende di garantire la continuità terapeutica ai pazienti in terapia; inoltre, il prezzo iniziale è stabilito liberamente dall'Azienda, ma con un obbligo di *pay-back* in caso il prezzo negoziato (è prevista una durata massima della negoziazione di 3 mesi) sia poi inferiore.

Anche in Spagna, sebbene gli EAP appaiano meno strutturati, il produttore può fissare liberamente il prezzo, ma esso è solitamente posto uguale a quello applicato per altre indicazioni.

Infine, si rileva come, per l'UK, l'EAMS risulta in qualche modo sovrapponibile al sistema italiano per l'uso compassionevole.

Gli autori concludono la loro comparazione dei sistemi-Paese, evidenziando come:

1. ci siano significative differenze fra i vari schemi che, a livello europeo, generano iniquità nell'accesso alle terapie;
2. che la ATU sembra essere l'esperienza più avanzata, essendo destinata in generale ad accelerare l'accesso di una intera classe di farmaci e che un approccio "simil-ATU" sarebbe facilmente applicabile al caso italiano;
3. che è, quindi, opportuno distinguere i programmi destinati agli usi *off-label* dagli altri;
4. che l'impatto finanziario va attentamente monitorato ed eventualmente mitigato utilizzando opportuni accordi contrattuali.

A Novembre 2023, su Panorama della Sanità, Spandonaro et al. riaffrontano il tema, riprendendo e rafforzando il concetto della necessità di separare, nel dibattito in corso, le questioni legate ad un eventuale riordino delle varie forme di EAPs presenti in Italia (per quanto si riferiscano a fattispecie non sovrapponibili), da quelle legate ai programmi tesi, in generale, ad accelerare i tempi di accesso. Questi ultimi programmi sono giustificati dal fatto che i tempi tecnici di sviluppo del processo di negoziazione del P&R dei farmaci non sono comprimibili oltre un certo limite, data la complessità della valutazione delle evidenze disponibili, in primis degli esiti in termini di sicurezza, efficacia e costo-efficacia.

Sebbene i tempi di accesso in Italia siano tutt'altro che lunghi, se comparati con le medie europee (per approfondimenti si rimanda al capitolo 3a del VII Rapporto OSSFOR), va osservato che tempi significativamente più brevi si registrano solo nei Paesi in cui l'accesso



non è condizionato dalla conclusione del processo di P&R, in primis in Germania. Quindi, specialmente, ma non solo, per i farmaci innovativi, sarebbe effettivamente auspicabile l'introduzione di un *fast track* teso a garantire ai pazienti un accesso più rapido, evitando i costi umani derivanti dai ritardi di accesso (per approfondimenti si rimanda al capitolo 15a del XVIII Rapporto Sanità).

Una analisi fatta sull'esperienza e il funzionamento del sistema francese e di quello tedesco, porta gli Autori a concludere che i due principali problemi dell'EA sono quelli connessi ai rischi finanziari e alla "modifica" dei "poteri contrattuali". Sul primo punto, si rileva come il *pay-back* delle differenze di prezzo (prezzo negoziato verso prezzo liberamente fissato dal produttore), opzione già utilizzata in Francia e di cui si dibatte l'adozione in Germania, permette di fatto di ridurre drasticamente i rischi finanziari connessi con la libera fissazione del prezzo di accesso al mercato; molto più "delicato" risulta il secondo punto, in quanto l'EA tende a diminuire il potere contrattuale della parte pubblica (dato l'interesse del produttore di rimanere nello stato di "prezzo libero" e la presenza di pazienti a cui garantire la continuità terapeutica): per ovviare a questa problematica, oltre all'obbligo per il produttore di garantire la continuità terapeutica, il sistema tedesco adotta una procedura di arbitraggio, di cui si prevede l'estensione anche alla Francia; in altri termini, raggiunto un tempo massimo di negoziazione, si passa ad un arbitrato, così da contingentare i tempi di negoziazione e garantire un esito al processo, evitando il rischio di "comportamenti opportunistici". Gli Autori concludono sollecitando l'apertura di un dibattito finalizzato a valutare la possibilità di introduzione di procedure di arbitrato anche nella giurisdizione italiana.

Successivamente è stato pubblicato il contributo del *think tank* ITHACA; nel documento di sintesi (QS 2023 11.1.2024) della Consultazione "Verso un Accesso Più Rapido e Efficace ai Farmaci in Italia" pubblicato, si riporta che «... in Italia, diversamente da altri Paesi, si osserva una maggiore complessità delle normative che ha un impatto sull'accesso tempestivo a trattamenti cruciali ...»; a seguire «Gli strumenti attualmente a disposizione risultano insufficienti per garantire una gestione organizzata e sistematica del processo e risultano frammentati ...» così che «... la situazione necessita di semplificazioni, con una distinzione chiara tra l'accesso precoce di farmaci in sviluppo e l'utilizzo *off-label* di indicazioni ...».

A seguire ITHACA individua come campi di possibile azione 1) quello della «... semplificazione e accelerazione dei processi burocratici...», 2) e quello della «... creazione di un sistema di accesso precoce ai farmaci più efficaci e che vanno a colmare un forte bisogno clinico insoddisfatto...», riferendo come esperienze europee di successo, ancora una volta l'ATU francese, il modello tedesco, e il *Cancer Fund* promosso dall'UK. Lo schema della proposta di ITHACA è sostanzialmente ispirato all'ATU, prevedendo l'eleggibilità dei farmaci innovativi, secondo i criteri di fatto già adottati da AIFA (Bisogno terapeutico e Valore terapeutico aggiunto); si prevede, inoltre, l'adozione di un vincolo di tempo massimo di negoziazione di 100 giorni, l'apertura di registri *web-based* ed eventualmente la centralizzazione a livello nazionale delle procedure di acquisizione (CIG nazionale). Infine, come nell'ATU è previsto un *pay-back* dell'eventuale differenza di prezzo, fra quello fissato liberamente dall'Azienda e quello successivamente negoziato.

Da ultimo ricordiamo l'interrogazione parlamentare dell'onorevole Patriarca (23.1.2024), che solleva il tema delle criticità degli attuali EAPs italiani, identificate nello «... snaturamento

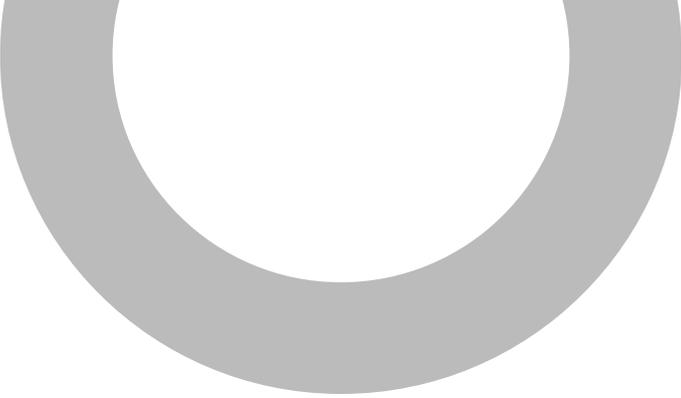


del loro impianto originario... le complessità burocratico amministrative ... l'incertezza delle risorse messe a disposizione... la limitata disponibilità di dati sul loro impatto, anche economico.»; all'interrogazione ha risposto il sottosegretario alla Salute Gemmato affermando di non potere «... negare l'esistenza ... di diversi strumenti che rispondono all'esigenza di consentire l'accesso gratuito a cure che possano rappresentare una speranza di cura ...».

Riflessioni finali

In conclusione, di questo breve (e certamente non esaustivo) riassunto dello sviluppo del dibattito sugli EAPs in Italia, si possono formulare le seguenti riflessioni:

1. sembra esserci una assoluta convergenza sull'idea che l'ATU francese possa rappresentare uno schema di riferimento anche per lo sviluppo di schemi di EA in Italia
2. malgrado l'ATU non si riferisca all'ordinamento dell'accesso dei farmaci per "usi speciali", intendendo con questo termine l'uso *off-label*, quello compassionevole, nonché l'accesso ai farmaci orfani, nel dibattito ancora si tende a sovrapporre questa "area" di intervento, con quella più generale dell'accelerazione dell'accesso ai farmaci "particolarmente meritori", quali quelli innovativi e/o che coprono *unmet need* socialmente rilevanti
3. sul primo tema, quello degli usi *off-label*, gli obiettivi prioritari da perseguire sembrano essere quello della riduzione delle complessità burocratico-amministrative e l'implementazione di una maggiore trasparenza relativamente agli impatti (ivi compreso il razionale delle decisioni assunte) e alle risorse effettivamente disponibili
4. si tratta di obiettivi che OSSFOR fa suoi, e per i quali si ritiene necessario stilare una lista di proposte operative tese alla semplificazione, valutando l'opportunità o meno di riunire in un unico dispositivo normativo le varie forme di gestione degli EA, considerando che si tratta di fattispecie che pur accomunate dal fatto di essere destinate a usi *off-label*, non risultano completamente sovrapponibili. A tal proposito OSSFOR ha iniziato a raccogliere il parere degli *stakeholder* sul tema "razionalizzazione dell'esistente"; ed analogamente sul "tema innovativi"
5. sul secondo tema, quello dell'accelerazione dei tempi di accesso dei farmaci "meritori", l'obiettivo è da una parte l'efficacia dello schema (ad esempio, la normazione di soglie di durata della negoziazione, quali ad esempio i 100 giorni, hanno già dimostrato la loro inefficacia, come nel caso dei farmaci orfani); dall'altra quello delle modalità di mitigare i rischi finanziari
6. per quanto concerne i rischi finanziari, l'adozione di forme di *pay-back* sembrano risolutive (se accompagnate da una rapida conclusione dell'iter negoziale), e trovano un generale e trasversale consenso, essendo peraltro utilizzate da tempo in Italia oltre che in altri Paesi UE
7. molto più delicato e forse ancora non completamente focalizzato nel dibattito in corso, è il tema, interconnesso, della garanzia di rapida conclusione della negoziazione e della modifica dei "poteri contrattuali"; va da sé che una volta che il farmaco ha avuto accesso al mercato ad un prezzo liberamente scelto dal produttore, quest'ultimo vede scemare l'esigenza di raggiungere un accordo con la parte pubblica; la quale, peraltro, deve fronteggiare il rischio di non raggiungere un accordo, avendo già pazienti in terapia e altri che avranno, giustamente, maturato una aspirazione all'inserimento in terapia; in sintesi, gli EA indeboliscono il potere contrattuale della parte pubblica, richiedendo un

- 
- controbilanciamento, che non sembra possa esaurirsi nell'obbligo per il produttore di garantire la continuità terapeutica in caso di mancato accordo
8. nell'esperienza tedesca, che da tempo permette l'accesso al mercato dei farmaci al prezzo stabilito dal produttore, andando poi ex post alla negoziazione, il controbilanciamento è piuttosto rappresentato dall'esistenza di una procedura di arbitraggio "terzo", che garantisce insieme un limite alla massima durata del processo e il raggiungimento dell'accordo; procedura di arbitraggio al quale peraltro non risulta si sia mai arrivati in Germania e che sembra voglia essere implementata anche in Francia; rimane da valutare l'esistenza di un accordo a livello nazionale sulla opportunità di perseguire questa soluzione, e la sua reale fattibilità e implementabilità nell'ordinamento italiano, ovvero possibili alternative.

ALLEGATI

ALLEGATO 1

UNA SURVEY SU UN CAMPIONE PRIVILEGIATO

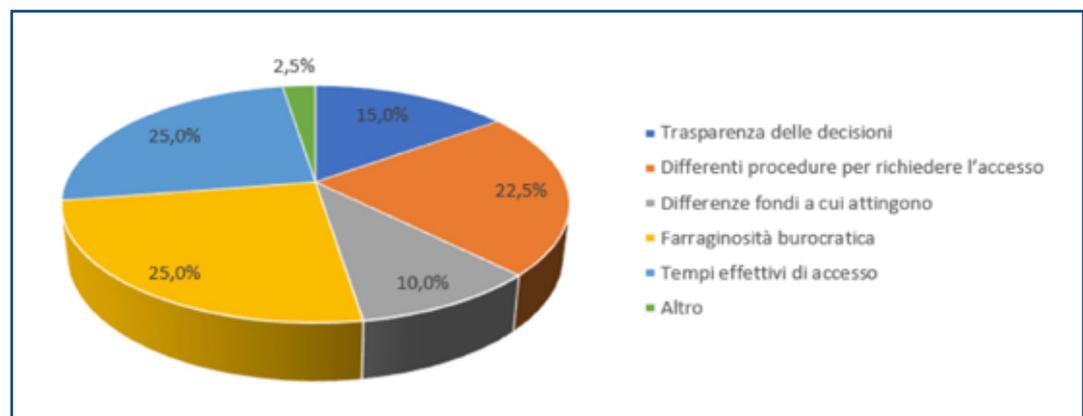
Obiettivo della *survey* è stato quello di cercare di esplicitare quali siano le criticità dell'attuale gestione degli EAP, e di individuare nuovi schemi applicabili ai farmaci orfani, con lo scopo di velocizzare l'accesso alle terapie per i malati rari.

La *survey* è stata somministrata, attraverso il metodo CAPI (*Computer Assisted Personal Interview*) mediante l'utilizzo del *software* Qualtrics, ad un campione privilegiato composto da:

- 6 componenti di associazioni pazienti
- 6 esperti di aziende farmaceutiche
- 6 politici e esperti di regolatorio.

Nell'attuale configurazione normativa degli schemi di EAP gli aspetti ritenuti maggiormente critici e che richiederebbe una revisione sono per il 25,0% dei rispondenti la farraginosità burocratica, per un altro 25,0% il tempo effettivo di accesso, per il 22,5% le differenti procedure per richiedere l'accesso, per il 15,0% la trasparenza delle decisioni, per il 10,0% i differenti fondi a cui attingono i farmaci e per il restante 2,5% l'adeguamento degli schemi attuali. (**Figura 1**)

Figura 1
Aspetti critici EAP



Il sottogruppo delle Associazioni pazienti identifica la farraginosità burocratica (33,3%) e i tempi effettivi di accesso (33,3%) come gli aspetti che richiedono una maggiore urgenza di revisione.

I rappresentanti delle aziende individuano come principali criticità da rivedere le diverse procedure dei richiedenti (25,0%) e i tempi effettivi di accesso (25,0%).

Il gruppo degli esperti, infine, individua come principali le problematiche legate alla trasparenza delle decisioni (25,0%), le diverse procedure di richiesta di accesso ai fondi (25,0%) come anche la farraginosità burocratica (25,0%).

I rispondenti si dividono sulla necessità di uniformare le fonti legislative legate agli EAP: il 55,6%, infatti, ritiene che un'Unificazione delle fonti legislative sarebbe utile, il restante 44,4% manterrebbe le norme differenziate come sono attualmente.

Passando all'analisi dei sottogruppi emerge come la quota dominante di coloro che fanno parte delle associazioni pazienti è a favore di un'Unificazione (83,3%), il 66,7% degli intervistati operanti nelle Aziende terrebbe le norme differenziate. Tra i rappresentanti degli esperti c'è un perfetto equilibrio tra le opzioni (50,0%).

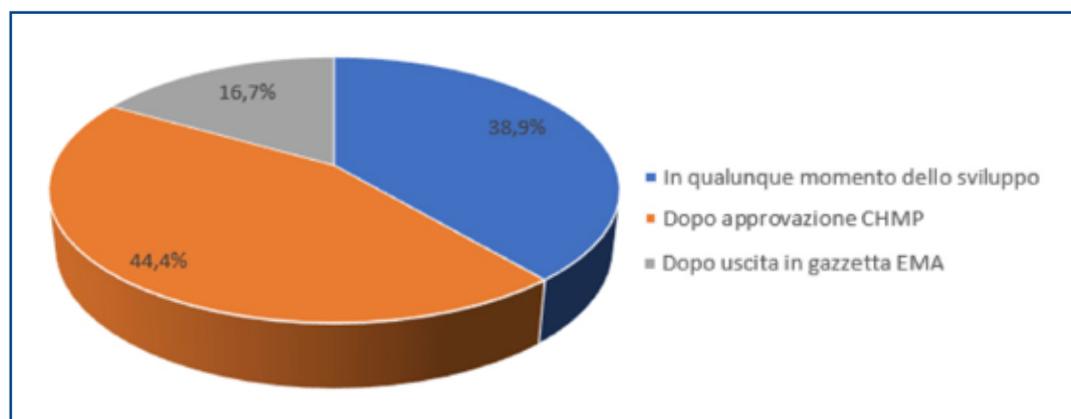
L'88,9% dei rispondenti è a favore di un EAP ad hoc per velocizzare l'accesso di alcune categorie di farmaci: quelli Innovativi per il 39,3% dei rispondenti, quelli Orfani per il 35,7%, quelli Oncologici per il 17,9%.

Il 36,4% dei rappresentanti delle Associazioni pazienti ed il 50,0% dei rispondenti del gruppo Esperti ritengono che l'EA per i farmaci Innovativi sia prioritario rispetto alle altre categorie di farmaci; il 55,6% degli intervistati operanti nelle aziende ritiene che l'EAP debba essere applicato prioritariamente ai Farmaci Orfani.

Coloro che ritengono sia necessario un EAP ad hoc considerano come potenziale fattore critico l'impatto sulla spesa farmaceutica (48,0%), l'impatto sul potere contrattuale in fase di negoziazione (20,0%), quello sui rapporti tra Centro e Regioni (16,0%), l'impatto etico (12,0%) e una carenza normativa (4,0%).

Per quel che concerne la domanda di accesso precoce dei farmaci il 44,4% dei rispondenti ritiene che dovrebbe essere fatta dopo l'approvazione CHMP, il 38,9% in qualunque momento dello sviluppo ed il restante 16,7% dopo la pubblicazione in gazzetta EMA. (Figura 2)

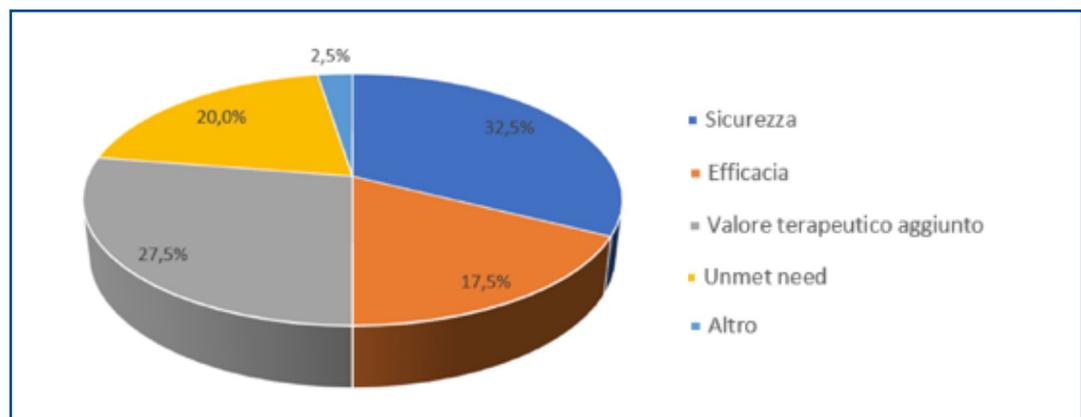
Figura 2
Domanda di accesso precoce



L'83,3% dei rispondenti delle Associazioni pazienti ritiene che la domanda dovrebbe poter essere fatta in qualunque momento dello sviluppo, il 50,0% degli operatori delle Aziende e l'83,3% degli Esperti attenderebbe l'approvazione CHMP.

Secondo i rispondenti le evidenze minime che dovrebbe possedere un farmaco eleggibile all'EAP sono: Sicurezza (32,5%), Valore terapeutico aggiunto (27,5%), Unmet need (20,0%), Efficacia (17,5%) ed Innovatività (2,5%). (Figura 3)

Figura 3
Evidenze minime per richiesta EA



Possibile più di una risposta

Secondo i rappresentanti delle Associazioni pazienti le evidenze minime, che dovrebbe possedere un farmaco per accedere all'EAP sono: per il 41,7% la Sicurezza, per il 25,0% l'Efficacia, per il 16,7% il valore terapeutico aggiunto e per il restante 16,7% l'Unmet need.

Secondo i rispondenti che operano nelle Aziende le evidenze minime, che dovrebbe possedere un farmaco sono: per il 31,3% la Sicurezza, per il 12,5% l'Efficacia, per il 25,0% il valore terapeutico aggiunto e per il restante 31,3% l'Unmet need.

Secondo gli intervistati Esperti, infine, sono: per il 25,0% la Sicurezza, per il 16,7% l'Efficacia, per il 41,7% il valore terapeutico aggiunto, per l'8,3% l'Unmet need e per il restante 8,3% l'innovatività.

Nella **Figura 4** è possibile osservare quali siano i fattori più importanti in termini di impatto sui tempi di accesso dei farmaci per categoria di intervistati.

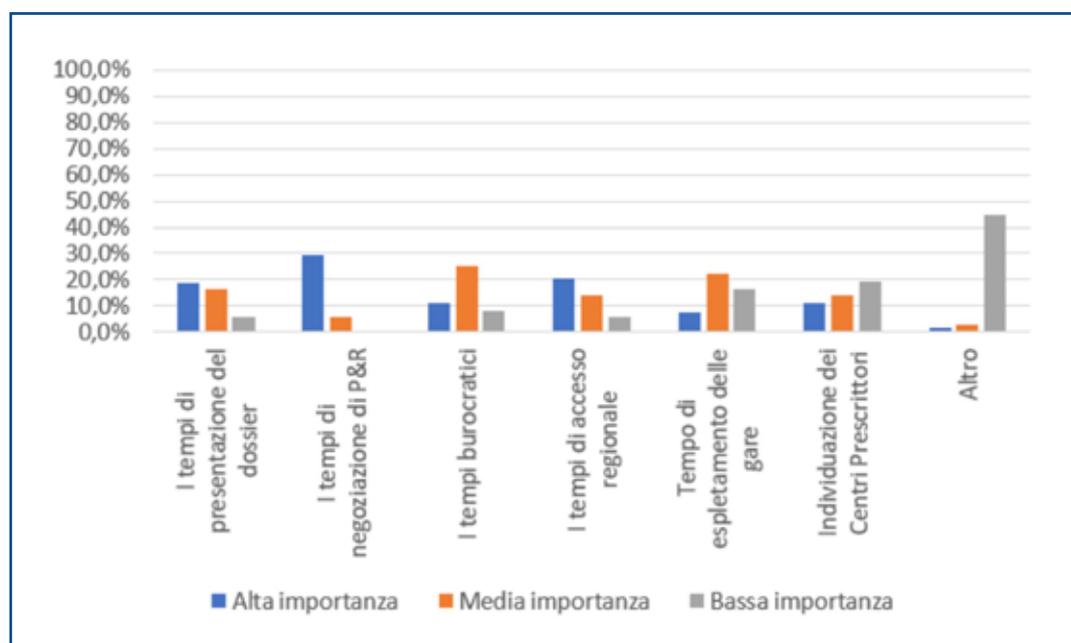
I rispondenti ritengono che i fattori più importanti in termini di impatto sui tempi di accesso dei farmaci siano, in primo luogo i tempi di negoziazione (29,6% dei rispondenti), poi i tempi di accesso regionale (20,4%), seguono i tempi di presentazione del dossier (19,8%) i tempi

burocratici e l'individuazione dei Centri Prescrittori (entrambi per l'11,1%), e i tempi di espletamento delle gare (7,4%).

Un'importanza media è attribuita dal 25,0% dei rispondenti ai tempi burocratici, dal 22,2% al tempo di espletamento delle gare, dal 16,7% ai tempi di presentazione del dossier, dal 13,9% all'individuazione dei Centri Prescrittori, e da un altro 13,9% ai tempi di accesso regionale, per il 5,6% i tempi di negoziazione e per il restante 2,8% altri fattori.

Una bassa importanza è data per il 19,4% dei rispondenti all'individuazione dei Centri Prescrittori, dal 16,7% al tempo di espletamento delle gare, dall'8,3% ai tempi burocratici, dal 5,6% ai tempi di presentazioni del dossier, da un altro 5,6% ai tempi di accesso regionali e dal restante 44,4% ad altri fattori.

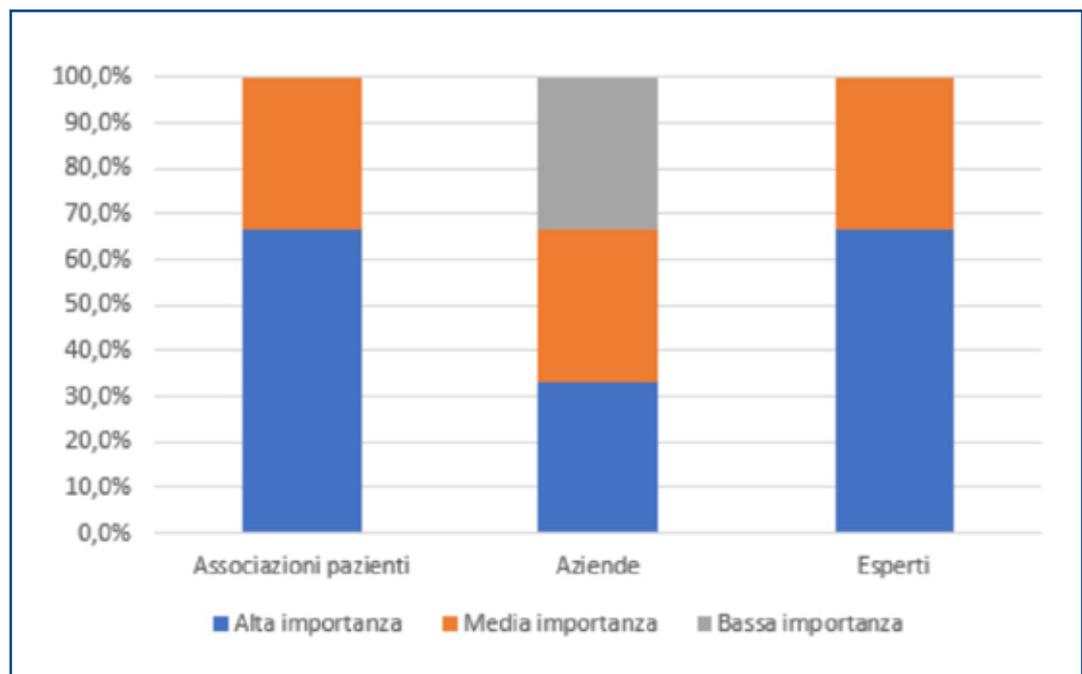
Figura 4
Importanza dei fattori su tempi di accesso dei farmaci



Nelle figure che seguono è possibile osservare il livello di importanza attribuito ai fattori legati ai tempi di accesso dei farmaci secondo le diverse categorie di rispondenti.

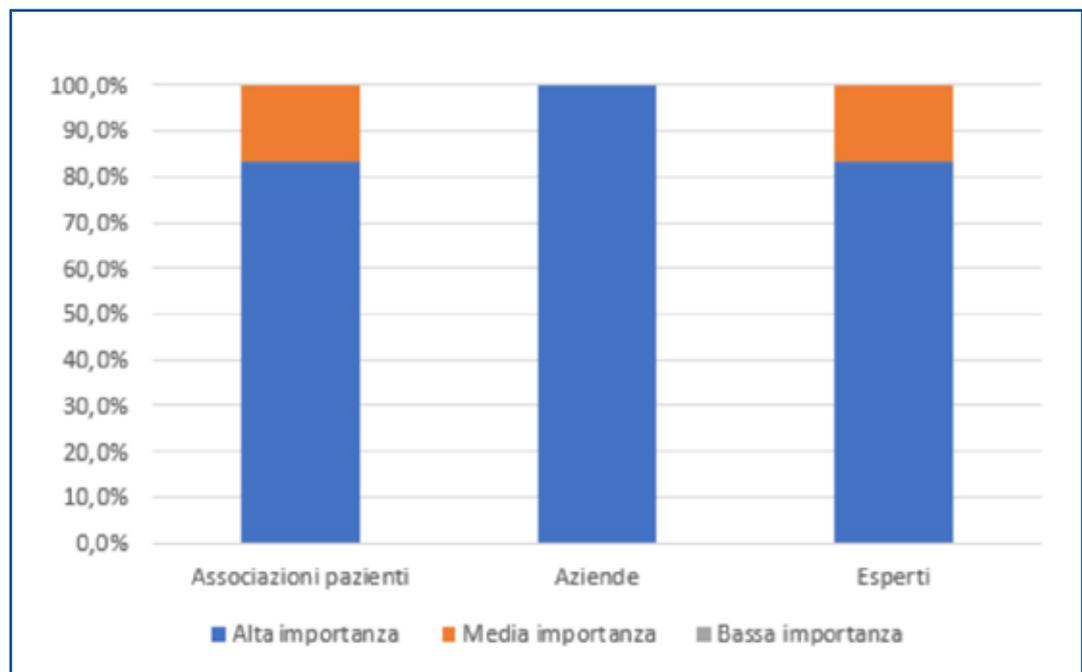
Il 66,7% dei rappresentanti delle Associazioni pazienti così come anche degli esperti, ritengono che i tempi di presentazione del dossier sia il fattore più importante in termini di impatto sui tempi di accesso dei farmaci. I rappresentanti delle aziende, invece, si equidistribuiscono tra media bassa e alta importanza. (Figura 4.1)

Figura 4.1
I tempi di presentazione del dossier



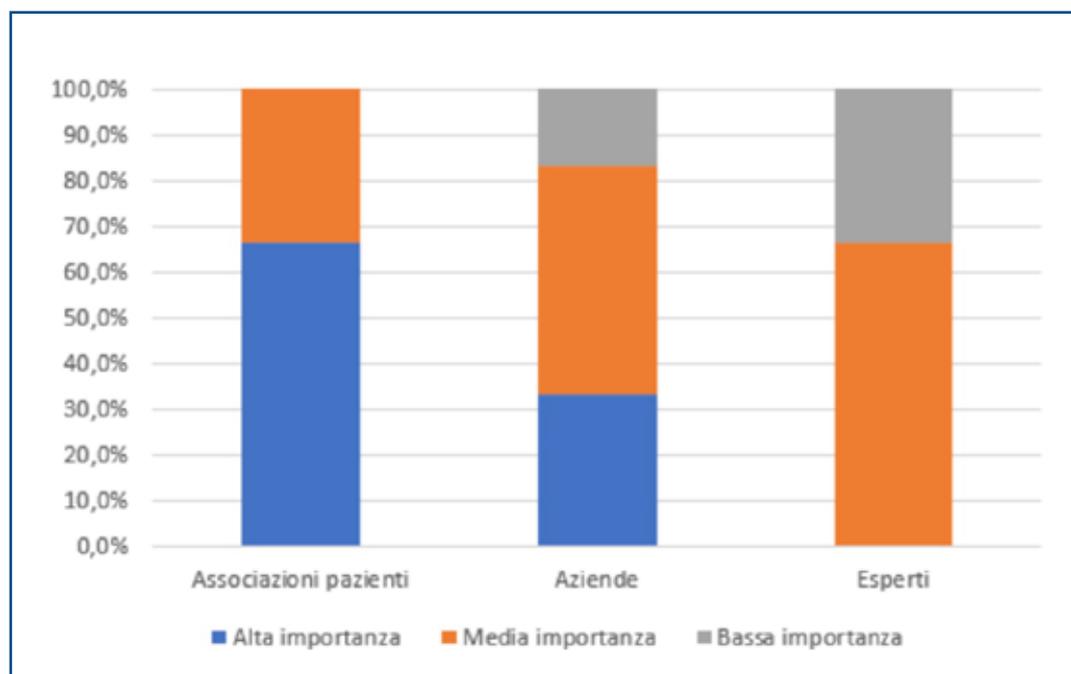
La totalità dei rappresentanti delle Aziende ritiene che i tempi di negoziazione di P&R siano il fattore più importante in termini di impatto sui tempi di accesso dei farmaci, questa opinione è condivisa dall'83,3% dei rappresentanti delle Associazioni pazienti e dall'83,3% di quelli degli Esperti. (Figura 4.2)

Figura 4.2
I tempi di negoziazione di P&R



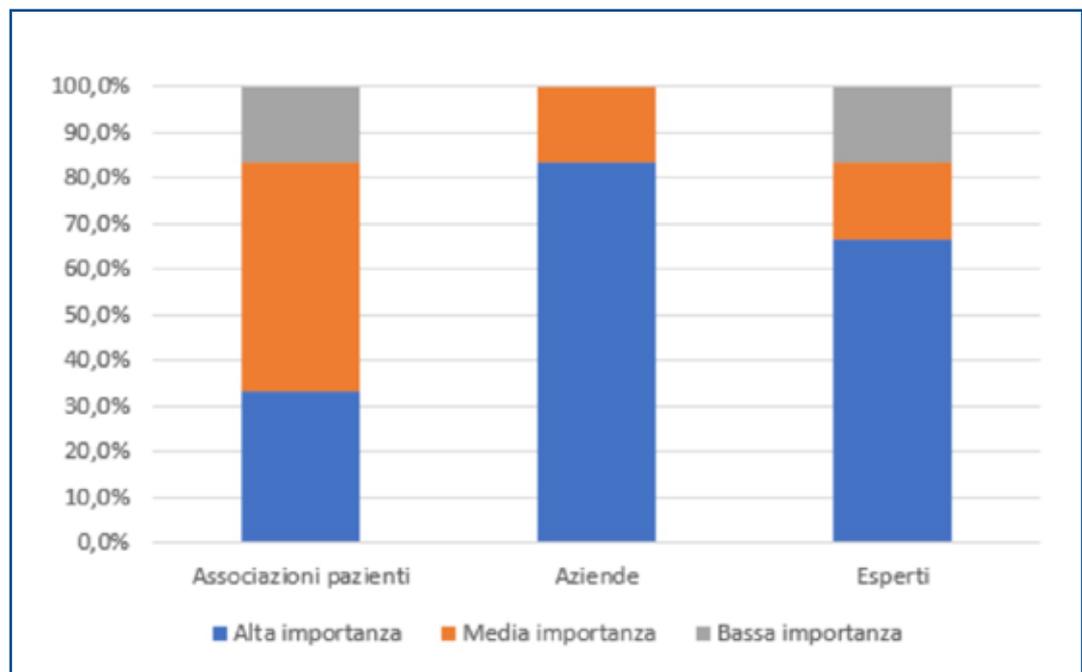
Il 66,7% dei rappresentanti delle Associazioni pazienti ritiene che i tempi di negoziazione siano un fattore di alta importanza in termini di impatto sui tempi di accesso dei farmaci. Il 50,0% dei rappresentanti delle Aziende e il 66,7% di quelli degli esperti ritiene che il fattore sia di Media importanza. (Figura 4.3)

Figura 4.3
I tempi burocratici



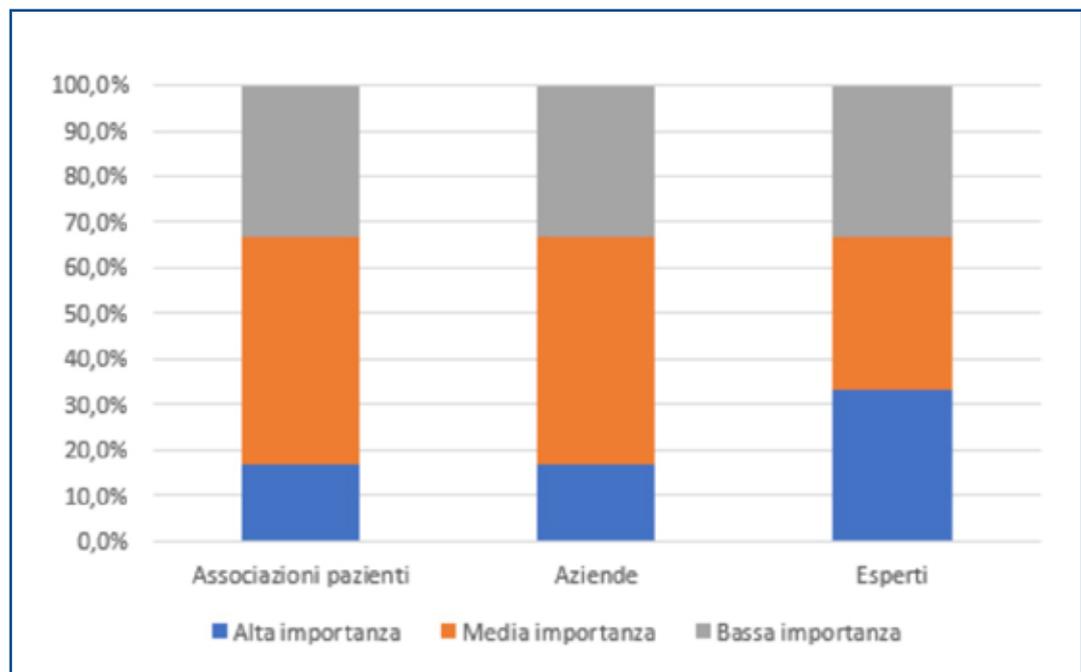
L'83,3% dei rappresentanti delle Aziende e il 66,7% degli Esperti ritiene che i tempi di negoziazione siano il fattore più importante in termini di impatto sui tempi di accesso dei farmaci. Il 50,0% delle Associazioni pazienti ritiene la seguente voce di Media importanza. (Figura 4.4)

Figura 4.4
I tempi di accesso regionale



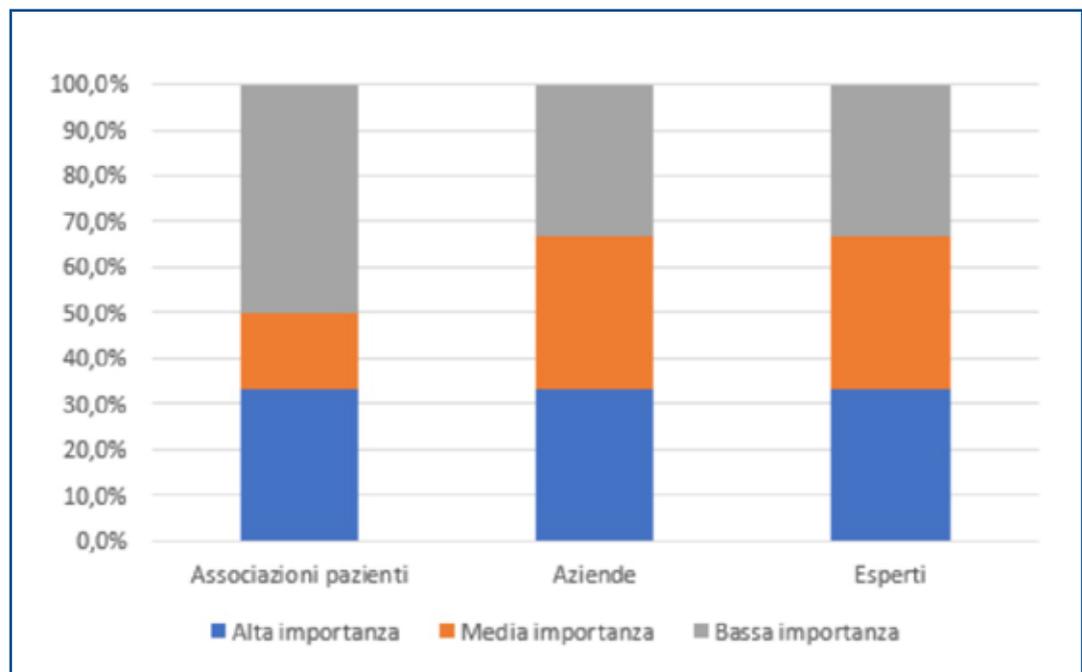
Il 50,0% dei rappresentanti delle Associazioni pazienti e delle Aziende ritengono che il tempo di espletamento delle gare sia un fattore di media importanza nella definizione dei tempi di accesso dei farmaci. Gli Esperti rispondenti risultano equidistribuiti nell'attribuirgli alta, media e bassa importanza. (Figura 4.5)

Figura 4.5
Il tempo di espletamento delle gare



Il 50,0% dei rispondenti operanti nelle Associazioni pazienti ritiene l'individuazione dei centri prescrittori sia un fattore di bassa importanza nella definizione dei tempi di accesso del farmaco. Tra i rappresentanti delle Aziende e degli Esperti non sembra esserci una posizione dominante sull'importanza di tale fattore. (Figura 4.6)

Figura 4.6
Individuazione dei centri prescrittori



Struttura delle survey

1. Nell'attuale assetto normativo degli schemi di EAP (legge 648/1996, 326/2003, uso compassionevole...) ritieni che gli aspetti critici che meriterebbero prioritariamente una rivisitazione sono: (possibile più di una risposta)
 - a. Trasparenza delle decisioni
 - b. Differenti procedure di richiedenti
 - c. Differenze fondi a cui attingono
 - d. Farraginosità burocratica
 - e. Tempi effettivi di accesso
 - f. Limitazioni nei soggetti abilitati alla richiesta
 - g. Altro (specificare)

2. Ritieni che sarebbe utile uniformare le varie fonti legislative o è preferibile mantenerle differenziate?
 - a. Unificazione
 - b. Differenziazione

3. Ritieni che ci siano alcune categorie di farmaci per i quali andrebbe sviluppato un EAP ad hoc per velocizzare l'accesso?
 - a. Sì
 - i. Quali? (possibile più di una risposta)
 1. Innovativi
 2. Oncologici
 3. Orfani
 4. Altro (specificare)
 - b. No

Se hai risposto SI alla 3

4. A tuo parere quali sono le criticità di implementazione della stessa? (possibile più di una risposta)
 - a. Impatto sulla spesa farmaceutica
 - b. Impatto sul potere contrattuale in fase di negoziazione
 - c. Impatto nei rapporti tra Centro e Regioni
 - d. Impatto etico
 - e. Altro (specificare)

5. Quando ritieni che dovrebbe essere fatta domanda di accesso precoce?
 - a. In qualunque momento dello sviluppo
 - b. Dopo approvazione CHMP
 - c. Dopo uscita in gazzetta EMA

6. Quali sono le evidenze minime che deve possedere un farmaco eleggibile all'EA (possibile più di una risposta):
 - a. Sicurezza
 - b. Efficacia
 - c. Valore terapeutico aggiunto
 - d. Unmet need
 - e. Altro (specificare)

7. A tuo parere ordina per livello di importanza le seguenti voci che possono avere un impatto sui tempi di accesso dei farmaci: (1 più importante, 7 meno importante)
- a. I tempi di presentazione del dossier
 - b. I tempi di negoziazione di P&R
 - c. I tempi burocratici (pubblicazione in gazzetta etc)
 - d. I tempi di accesso regionale (inserimento nel prontuario o raccomandazioni dei comitati regionali)
 - e. Tempo di espletamento delle gare
 - f. Individuazione dei Centri Prescrittori
 - g. Altro (specificare)

ALLEGATO 2

LA NORMATIVA SUGLI EAPS NEI PRINCIPALI PAESI EU

Si possono definire programmi di accesso precoce (EAPs) le procedure che mirano a garantire l'accesso di uno o più pazienti ad una determinata terapia per "esigenze speciali", ovvero nei casi in cui, a titolo di esempio, l'accesso avviene prima che il medicinale abbia ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per quella specifica indicazione terapeutica, e/o senza indicazione per la specifica patologia (uso *off-label*), o prima della concessione dell'AIC nazionale (farmaci non approvati per il rimborso e/o non commercializzati sul territorio nazionale), o infine prima che sia conclusa la negoziazione di prezzo e rimborso a livello nazionale.

La terminologia utilizzata a livello sia di comunità europea che di singoli Stati Membri per riferirsi ai programmi di accesso precoce è estremamente variabile, senza però che da ciò ne derivino differenze sostanziali. Spesso viene utilizzato la sigla MAP, ovvero *Managed Access Programmes*, come termine-ombrello che abbraccia tutti i programmi di accesso precoce, i quali, invece, a livello locale oscillano da "*Compassionate Use*" a "*Expanded Access*" fino ad arrivare a "*Named Patient access*", "*Special Access Schemes/Programs*", "*Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)*" e così via. Il termine EAPs, utilizzato all'interno del testo, è stato scelto in quanto più frequentemente utilizzato nel dibattito italiano.

L'organizzazione e la gestione dei programmi di accesso precoce sono ovviamente materia di giurisdizione nazionale, non ci sono, quindi, vere e proprie politiche vincolanti a riguardo a livello europeo. La tematica viene però trattata, seppure per uno specifico aspetto, all'interno del Regolamento europeo (EC) n. 726/2004, precisamente dall'Articolo 83 dove si afferma che: "[...] *gli Stati membri possono mettere a disposizione, per uso compassionevole, un medicinale per uso umano appartenente alle categorie di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2 del presente regolamento*". In altre parole, l'Unione Europea (UE) concede e stimola l'introduzione di programmi di accesso precoce, ma non ne determina la precisa conformazione che è, appunto, di competenza dei singoli Stati Membri.

Il termine "uso compassionevole" viene impiegato dagli organi europei per indicare una qualunque "[...] *possibilità terapeutica che permetta di accedere all'utilizzo di un medicinale non autorizzato*.", fornendo come unici vincoli che la messa a disposizione di un medicinale attraverso uso compassionevole possa avvenire unicamente qualora il medicinale sia già oggetto di una richiesta di autorizzazione in commercio, o sottoposto a sperimentazione clinica, per un'indicazione terapeutica diretta "*ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato*".

Caratteristiche generali degli EAPs in Europa (EU5)

Osservando gli EAPs presenti nei 5 principali mercati farmaceutici europei, se ne deduce la possibilità di effettuare una prima distinzione di ordine generale tra due macro-tipologie di sistemi di accesso precoce:

I programmi di accesso nominativo (*Named-patient programs*), che vengono approvati per ogni singolo paziente su base caso-per-caso;

I programmi di accesso collettivo (o di coorte), i quali vengono approvati, con criteri di inclusione ed esclusione ben precisi, per un gruppo-*target* di pazienti.

- I programmi utilizzati nei diversi Paesi europei, pur differendo molto tra di loro, condividono quattro criteri fondamentali:
- l'assenza di alternative terapeutiche per la patologia per cui il farmaco è indicato;
- la patologia è grave, invalidante o mortale;
- un profilo di efficacia e sicurezza favorevole, ovvero i primi dati clinici (Fase I e II) devono mostrare che il prodotto medicinale è sicuro e probabilmente efficace;
- i requisiti di monitoraggio. I dati devono essere ottenuti da tutti i pazienti che hanno ricevuto un medicinale in un EAP per monitorare la sua sicurezza.

Italia

L'impiego di queste procedure alternative risponde a condizioni particolari, i cui criteri e requisiti variano a seconda dello specifico programma di accesso precoce. In Italia, ad esempio, abbiamo diversi EAPs, differenti sia sul piano dei criteri di accesso, sia sul piano delle modalità di richiesta, di finanziamento e di disponibilità del medicinale in questione, regolati da varie normative.

A questo proposito, una delle principali normative di riferimento sul tema è la Legge (L.) n. 648/96 che prevede, in assenza di una valida alternativa terapeutica, l'impiego a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previo parere della già Commissione tecnico scientifica (CTS), dei medicinali innovativi¹ in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale, di quelli ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e di quelli da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. La modalità di accesso precoce concessa dalla "648" si potrebbe definire come un vero e proprio accesso precoce del farmaco al mercato, in quanto il medicinale, al termine della relativa procedura, viene ad essere iscritto all'interno di un elenco che ne ufficializza la disponibilità, previa prescrizione, in forma completamente rimborsata. La richiesta di inserimento nell'elenco ai sensi della L. n. 648/1996 avviene attraverso sottomissione di una documentazione specifica che può essere fornita da Associazioni dei malati, Società scientifiche, Aziende Sanitarie/ospedaliere, Università, clinici o su indicazione della Commissione Tecnico-Scientifica - CTS (ora sostituita dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco - CSE) di AIFA e il finanziamento è totalmente a carico dell'SSN. Ulteriore programma di accesso anticipato è poi rappresentato dal c.d. "uso

¹ Il riconoscimento di tale status, in Italia, presuppone una valutazione, da parte di AIFA, di tre elementi basilari: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta di innovatività.



compassionevole”, disciplinato dal Decreto Ministeriale 7 settembre 2017. Oggetto del Decreto sono i medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica, i medicinali provvisti di AIC per indicazione diversa rispetto a quella di cui si richiede l'utilizzo e i medicinali autorizzati non ancora disponibili sul territorio nazionale. Tali farmaci possono essere richiesti all'azienda farmaceutica produttrice, la quale li fornisce a titolo gratuito, per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per i pazienti già trattati nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa che abbia generato per gli stessi un beneficio clinico.

Un'altra procedura particolarmente utilizzata nel nostro Paese è quella descritta dalla L. n. 326/2003, attraverso la quale è stato istituito Fondo finanziato attraverso un contributo pari al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le aziende farmaceutiche destinano ai medici. Il Fondo in questione è destinato all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci in attesa della commercializzazione, che possono rappresentare una speranza di cura per particolari e gravi patologie.

Francia

La Francia rappresenta uno dei Paesi, insieme all'Italia, con la maggiore proliferazione normativa sul tema. Di recente, nel 2021, ha effettuato una riforma del programma di accesso precoce (ex-ATU, *Autorisations Temporaires d'Utilisation*), così che la normativa attuale indica due tipologie di accesso: precoce e compassionevole, da qui in avanti rispettivamente AAP e AAC:

1. L'accesso precoce: l'autorizzazione all'accesso precoce (*autorisation d'accès précoce* o “AAP”) permette l'uso di un prodotto medicinale innovativo per il quale il produttore è disposto a presentare richiesta d'autorizzazione all'immissione in commercio oppure, se già autorizzato, a fare richiesta di rimborso (Articolo L. 5121-12 I. del Codice di Salute Pubblica o “PHC”).

Per ottenere questo tipo di autorizzazione è, però, necessario soddisfare 5 criteri, nello specifico:

- il prodotto medicinale deve essere indicato per una patologia grave, rara o invalidante;
- non deve esistere alcuna terapia appropriata attualmente sul mercato francese;
- la prescrizione del medicinale non può essere rimandata;
- efficacia e sicurezza del prodotto medicinale sono ritenuti validi sulla base dei risultati delle sperimentazioni cliniche;
- la terapia si ritiene sia innovativa.

Per farmaco innovativo qui si intende un medicinale che soddisfi i seguenti ulteriori tre criteri:

- il farmaco deve essere un nuovo trattamento con buone probabilità di offrire un cambiamento sostanziale alla vita dei pazienti;
- gli outcome clinici supportano un probabile beneficio per il paziente nel contesto della strategia terapeutica esistente;
- il farmaco soddisfa un bisogno terapeutico insoddisfatto o non soddisfatto adeguatamente.



È importante precisare, inoltre, che la riforma del 2021, va ad apportare un'ulteriore modifica rilevante al sistema regolatorio francese. Estende, infatti, la responsabilità dell'Alta Autorità di Sanità (*Haute Autorité de Santé* – “HAS”) la quale diviene l'autorità competente nel garantire l'autorizzazione d'accesso precoce esprimendosi su quattro dei cinque criteri indicati per l'ottenimento dell'AAP. Precisamente, non ha competenza unicamente sul criterio numero 4, ovvero quello che riguarda l'efficacia e la sicurezza del farmaco, la cui valutazione è in capo all'ANSM (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*).

La richiesta di AAP può verificarsi in due situazioni differenti: pre-AMM e post-AMM (*autorisation de mise sur le marché* - AMM). Nel caso in cui la richiesta venga sottomessa pre-AMM l'ANSM effettuerà una valutazione rischio/beneficio, a cui seguirà la valutazione dell'HAS che, entro 90 giorni, approverà o respingerà l'AAP. Una volta garantito l'accesso anticipato, l'azienda è tenuta a sottomettere una richiesta di Autorizzazione all'immissione in commercio entro al massimo 2 anni².

Il caso dell'AAP post-AMM prende, presumibilmente, spunto dal sistema tedesco, nei termini di una riduzione dei tempi di accesso legati alla determina del prezzo e del rimborso. L'AAP post-AMM è dedicata a quei medicinali che hanno ottenuto l'Autorizzazione all'immissione in commercio e necessitano unicamente di svolgere la negoziazione per il prezzo e il rimborso. La Francia, come nel sistema tedesco, concede al farmaco la possibilità di entrare sul mercato senza alcuna negoziazione, con un prezzo provvisorio (fino a negoziazione) liberamente determinato dall'azienda produttrice (*indemnité*), sebbene possa anche essere fornito gratuitamente. Il prezzo deve essere dichiarato al Comitato economico interministeriale per i prodotti sanitari (*Comité économique des produits de santé* o “CEPS”) dopo la concessione dell'AAP, ed è soggetto ad un doppio sistema di *payback* (art. L. 162-16 -5-1 I. del Codice della Previdenza Sociale o “SSC”):

- un primo *payback*, applicato su base annuale, dipende dall'importo delle vendite (*chiffre d'affaires*) fatturate presso le strutture sanitarie per il prodotto considerato solo per l'indicazione coperta dall'AAP. Il rimborso segue una scala progressiva, stabilita nell'ordinanza ministeriale del 1° luglio in attuazione dell'articolo L. 162-16-5-1-1 CSS;
- un secondo *payback*, applicato retroattivamente, pari alla differenza tra l'importo fatturato durante l'AAP (meno il *payback* di cui sopra) e l'importo che sarebbe stato fatturato in quel periodo se il prezzo fosse stato pari al “prezzo finale negoziato del prodotto” (o *prix net de référence*).

Nell'ambito delle nuove misure, il primo rimborso può essere aumentato in determinate circostanze, ad esempio se l'azienda non presenta in tempo una AIC per il prodotto oggetto dell'autorizzazione pre-commercializzazione AAP (articolo L. 162-16-5-1-1 II B.SSC).

² Decreto n. 2021-870 del 30 giugno 2021 che fissa le scadenze di cui agli articoli L. 5121-12 e L. 5121-12-1 del Codice sanitario pubblico e dell'articolo L. 162-16-5-4 del Codice della previdenza sociale

2. Accesso compassionevole: esistono due tipi di programmi di accesso compassionevole. L'autorizzazione d'accesso compassionevole (*autorisation d'accès compassionnel* o "AAC") e il quadro di prescrizione compassionevole (*cadre de prescription compassionnel* o "CPC"). Questi permettono l'uso di un prodotto medicinale che non è necessariamente innovativo o inizialmente predisposto ad ottenere un'AIC, ma che soddisfa un bisogno terapeutico (Articolo L. 5121-12-1 I. PHC).

Per poter accedere³:

- i prodotti medicinali non devono essere soggetti ad una sperimentazione clinica;
- non deve esistere una terapia appropriata per quell'indicazione specifica;
- efficacia e sicurezza sono ritenuti validi sulla base dei dati clinici disponibili.

Nello specifico:

Autorizzazione all'accesso compassionevole (autorisation de l'accès compassionnel – « AAC »):

L'accesso compassionevole permette ad un singolo paziente che soffre di una patologia grave, rara o di una condizione invalidante, di poter accedere, sotto richiesta di un clinico, ad un prodotto medicinale che non è coperto da AIC in Francia o che è stato ritirato dal mercato, laddove l'indicazione per cui viene richiesto differisce da quella per cui era autorizzato.

Autorizzazione all'accesso compassionevole "molto precoce": In deroga, l'AAC può essere richiesta quando il prodotto medicinale è attualmente sottoposto a sperimentazione clinica per cui il paziente non è eleggibile. In questi casi, l'azienda che fornisce il farmaco deve impegnarsi a fare richiesta di accesso precoce (AAP) in un arco di tempo determinato da decreto.

L'AAC viene emessa dall'ANSM, per uno specifico paziente, su richiesta del medico che prescrive il medicinale. L'autorizzazione deve essere accompagnata da un Protocollo per Uso Terapeutico e monitoraggio del paziente (*Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients* – "PUT") stabilito dall'ANSM.

Quadro di prescrizione compassionevole (*cadre de prescription compassionnelle* – « CPC »)
Questo "quadro" mira a garantire le prescrizioni dei farmaci off-label, cioè prodotti medicinali che vengono prescritti per indicazioni che non corrispondono con l'AIC attualmente in corso di validità.

L'ANSM potrebbe rilasciare un "quadro" che pone differenti condizioni all'utilizzo del prodotto medicinale. Questo "quadro" rimane valido per tre anni, durante i quali il medico avrà la possibilità di prescrivere la terapia in questione, coerentemente con il rispettivo "quadro" di prescrizione compassionevole.

In deroga, l'esistenza, riguardo l'indicazione di nostro interesse, di una terapia con AIC non esclude la possibilità di stabilire un CPC per un prodotto medicinale, laddove il prodotto non

³ Articolo 1, L. 5121-12-1



si presenti come identico a quello autorizzato per: principio attivo, forza e forma farmaceutica. In tali circostanze, il medicinale può essere soggetto ad una prescrizione compassionevole, a patto che il prescrittore ritenga che il medicinale soddisfi i bisogni dei pazienti almeno quanto il farmaco in possesso dell'AIC per quella indicazione.

Il prezzo e il rimborso del prodotto sotto AAC o CPC è dipendente dall'eventuale status di rimborsabilità sotto altra indicazione terapeutica. Nel caso in cui, il farmaco, sia attualmente rimborsato per un'altra indicazione, il prezzo e il tasso di *payback* applicati al prodotto per quest'ultima indicazione saranno applicati al prodotto anche per l'indicazione coperta dall'AAC o CPC (articolo L. 162-16-5-2 II. A. SSC). In caso contrario, e laddove non venga definito con Decreto Ministeriale una quota forfettaria annua, l'impresa è libera, in linea di principio, di fissare un compenso dichiarandolo al CEPS.

Tuttavia, il canone risulta, a questo punto, soggetto al primo *payback* precedentemente citato, utilizzando le scale progressive previste dall'ordinanza ministeriale del 1° luglio in attuazione degli articoli L. 162-16-5-2 CP, a seconda che il prodotto sia soggetto a AAC o CPC. Questo sconto può essere aumentato in determinate circostanze (articolo L. 162-16-5-2 II. B. e III. A. e B. CSS).

Germania

Nel caso della Germania risulta indispensabile specificare, almeno per grandi linee, il funzionamento ordinario delle procedure regolatorie prima di parlare di EAPs: le procedure autorizzative in Germania presentano, infatti, un meccanismo che già di per sé garantisce un accesso estremamente precoce (di fatto il più precoce d'Europa) dei farmaci al mercato.

La Germania, fino al 2011, era uno dei pochi Paesi occidentali in cui le aziende farmaceutiche erano libere di fissare il prezzo che preferivano per i loro farmaci. Successivamente, di fronte a costi che stavano andando fuori controllo e alla prospettiva di un deficit di 11 miliardi di euro, il governo emise una nuova legge denominata AMNOG (*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*) approvata l'11 novembre 2010 ed entrata in vigore il 1° gennaio 2011.

Con l'AMNOG, le aziende farmaceutiche possono ancora fissare il prezzo di listino iniziale quando lanciano un nuovo farmaco, ma la riforma impone una valutazione sistematica del "valore terapeutico aggiunto" dei nuovi medicinali da parte della G-BA (organo HTA della Germania), al fine una negoziazione del prezzo definitivo, da realizzarsi entro dodici mesi dal lancio sul mercato. Se un nuovo farmaco presenta un qualche beneficio terapeutico aggiunto rispetto agli standard di cura esistenti, viene negoziato un prezzo di rimborso basato sul raffronto con i prezzi dei comparatori appropriati. La negoziazione avviene tra l'associazione nazionale dei fondi assicurativi di assistenza sanitaria obbligatoria (*Spitzenverband Bund der Krankenkassen - GKV-SV*) e l'azienda farmaceutica. Se non viene riscontrato alcun valore terapeutico aggiunto, il nuovo farmaco viene incluso in un "gruppo di prezzo di riferimento" (*Festbetrag*) laddove sia possibile. In caso contrario, viene negoziato un prezzo che, di norma, non deve risultare superiore al prezzo del comparatore appropriato.



Laddove il prezzo determinato al termine della negoziazione risulti inferiore a quello determinato inizialmente dall'azienda al momento del lancio, il medicinale verrà sottoposto ad un meccanismo di *payback*. Questo *payback* non sarà altro che l'applicazione retroattiva del prezzo negoziato a partire dal settimo mese dal lancio del prodotto.

Per quanto riguarda il quadro normativo sugli EAPs la Germania prevede unicamente un programma di accesso "di coorte" definito "uso compassionevole". I programmi di uso compassionevole furono introdotti nella legislazione tedesca con il quattordicesimo emendamento all'AMG (o legge sui prodotti medicinali) e l'Ordinanza sui Prodotti Medicinali per Uso Compassionevole (AMHV) che entrò in vigore il 22 luglio 2010.

Secondo l'Ordinanza, all'interno del quadro normativo di un programma di uso compassionevole, i prodotti medicinali non autorizzati possono essere messi a disposizione di uno specifico gruppo di pazienti laddove si presentino le seguenti condizioni:

- esistono sufficienti evidenze inerenti alla sicurezza e all'efficacia del prodotto medicinale;
- il farmaco è in corso di sperimentazione clinica o in corso di ottenimento dell'AIC;
- il farmaco è indicato per una malattia grave, rara o invalidante;
- non deve esistere alcuna terapia appropriata attualmente autorizzata.
- Il programma di uso compassionevole ha una durata di massimo un anno a partire dalla ricezione della notifica di conferma dell'autorizzazione, che deve essere rilasciata entro due settimane, indicando la data di ricevimento e la conformità con le normative. L'autorizzazione è comunque rinnovabile.

L'uso compassionevole individuale o su base nominativa non è però normato. Il medico che decide di eseguire individualmente un trattamento non autorizzato o per uso *off-label* si assume la responsabilità legale dell'azione che verrà poi valutata in base alla sussistenza o meno di uno stato di emergenza giustificante.

Spagna

Lo strumento di accesso precoce ai farmaci previsto dalla legislazione spagnola si basa interamente sul Regio Decreto Spagnolo 1015/2009, del 19 giugno, nel quale viene regolamentata la disponibilità di medicinali in situazioni speciali e l'uso compassionevole su tutto il territorio spagnolo. Nonostante la norma di riferimento sia una, essa include in sé differenti tipologie di EAPs rifacendosi fortemente ed esplicitamente al regolamento europeo 726/2004.

Le seguenti categorie di farmaci possono essere rese disponibili attraverso programmi di uso compassionevole:

- medicinali che non sono ancora autorizzati in Spagna, ma che sono soggetti a sperimentazioni cliniche o in corso di approvazione dell'AIC (dunque, un uso compassionevole in senso proprio);
- medicinali con un'AIC in Spagna, ma prescritti per indicazioni differenti da quelle esplicitamente autorizzate (uso *off-label*);
- medicinali autorizzati in altri Paesi ma non ancora disponibili/autorizzati in Spagna (medicinali d'importazione).



È possibile distinguere i programmi di accesso precoce in Spagna proprio sulla base dello status regolatorio del farmaco per cui si richiede di accedere, distinguendo quelli diretti all'uso di farmaci in sperimentazione o in valutazione, quelli diretti agli off-label e quelli diretti ai farmaci autorizzati all'estero.

Programmi di uso compassionevole:

- Programmi di uso compassionevole in senso proprio per farmaci in fase di sperimentazione clinica

Autorizzazione all'accesso individualizzato: un ospedale o un'organizzazione sanitaria ("HCO"), dopo aver ricevuto l'approvazione del suo ente gestore, è tenuta a richiedere all'Agenzia spagnola dei medicinali e dei dispositivi medici (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, "AEMPS") l'autorizzazione di un medicinale per l'uso case-by-case al di fuori della sperimentazione, a patto che quest'ultimo sia soggetto a una sperimentazione clinica.

Autorizzazione temporanea: Inoltre, l'AEMPS può rilasciare un'autorizzazione temporanea per l'uso di medicinali sperimentali al di fuori della sperimentazione, a patto che questo uso sia previsto per un significativo gruppo di pazienti.

- Programmi di uso compassionevole per medicinali *off-label*

L'uso di medicinali autorizzati in condizioni differenti da quelle precisate nelle specifiche del prodotto, deve essere eccezionale e limitato a situazioni di mancanza di alternativa terapeutica autorizzata per un singolo paziente, tenendo conto, ove opportuno, delle restrizioni applicabili alla prescrizione del medicinale e del protocollo terapeutico dell'HCO. Il professionista sanitario responsabile del trattamento provvede appropriatamente a:

- giustificare la necessità dell'uso del medicinale nella storia clinica del paziente;
- informare il paziente sui potenziali benefici e rischi, ottenendo il suo consenso informato in conformità con la legge applicabile.

- Programmi di uso compassionevole per medicinali d'importazione

La richiesta per l'accesso individuale a medicinali d'importazione (ovvero non autorizzati in Spagna) sarà sottoposta all'AEMPS dalle autorità sanitarie delle Comunità/Regioni Autonome Spagnole o da HCO da esse designate.

Procedura per l'accesso ai farmaci non autorizzati in Spagna attraverso un protocollo d'uso: l'AEMPS può sviluppare protocolli per stabilire le condizioni per l'uso di un medicinale non autorizzato in Spagna quando si prevede che tale medicinale venga utilizzato per un numero significativo di pazienti.

Regno Unito

Nel Regno Unito l'uso compassionevole viene normato dai "Regolamenti sui Medicinali per uso Umano 2012" (Human Medicines Regulations 2012), più precisamente dall'articolo n. 167 che implementa l'articolo 5 della Direttiva 2001/83/EC, derogando dall'obbligo di autorizzazione all'immissione in commercio in caso si presentino "esigenze speciali". In altre parole, laddove il medico prescrittore ritenga sia necessario un determinato medicinale per soddisfare le esigenze terapeutiche "speciali" del paziente ha la possibilità di farne richiesta in deroga all'obbligo di AIC.

L'uso compassionevole non è però l'unica modalità attraverso la quale accedere ad un farmaco non autorizzato. L'UK *Early Access to Medicines Scheme* (EAMS), o "Programma di Accesso Precoce ai Medicinali del Regno Unito", introdotto nel 2014, concede infatti che alcuni prodotti possano entrare sul mercato gratuitamente e in tempi brevi, nell'attesa che venga poi effettuata la valutazione ordinaria del NICE.

L'EAMS si struttura in tre fasi: una fase iniziale in cui il prodotto ottiene la designazione di "medicinale innovativo promettente", o *promising innovative medicine* (PIM), e viene considerato potenzialmente elegibile per l'EAMS; una seconda fase in cui, ottenuta la PIM, il prodotto viene sottoposto a valutazione scientifica EAMS; e una terza e ultima fase in cui lo *sponsor* incomincia a fornire il farmaco gratuitamente, raccogliendo così dati *real-world*, in attesa della valutazione tecnologica del NICE.

EAMS si applica ai:

- medicinali che non sono stati autorizzati all'uso dall'autorità regolatoria nazionale del farmaco ("medicinali senza autorizzazione");
- medicinali che hanno un'autorizzazione da parte dell'ente regolatorio ma vengono usati in una condizione o per un gruppo di pazienti differente per cui non possiedono l'AIC ("medicinali *off label*").

L'EAMS si riferisce principalmente ai medicinali che hanno completato la Fase III di sperimentazione ma vi si può accedere anche laddove si sia completata solamente la Fase II date certe condizioni eccezionali. Le linee guida dell'MHRA raccomandano, inoltre, che laddove esista un medicinale off-label che può soddisfare i bisogni terapeutici dei pazienti, vada preferito al farmaco non autorizzato.

Attualmente non esiste alcuna legislazione che copra specificatamente le EAMS. Tuttavia, il governo del Regno Unito ha condotto una consultazione su delle proposte di riforma del Regolamento per i Medicinali ad uso Umano 2012, al fine di fornire una base legale per l'erogazione di farmaci secondo l'EAMS.



Centro per la Ricerca Economica
Applicata in Sanità

Il Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (C.R.E.A. Sanità), già consorzio promosso nel 2013 dall'Università di Roma "Tor Vergata" e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (F.I.M.M.G.), nasce con l'aspettativa di essere un punto di aggregazione di competenze multi-disciplinari e con l'obiettivo di sviluppare analisi, studi e progetti di formazione rivolti alle professioni sanitarie e sociali. Il team di ricerca di C.R.E.A. Sanità realizza ricerche nel campo dell'economia e del management sanitario, sviluppa banche dati, offre formazione e supporto a enti pubblici e privati, elabora valutazioni di HTA e di farmacoeconomia, oltre a servizi di consulenza e organizzativi.

C.R.E.A. Sanità - Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità
www.creasanita.it
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
Contatti: direttore@ossevatoriomalattierare.it



WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT