

Progetto ideato da:



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Con il supporto non condizionante di:



Con il contributo operativo di:



POSITION PAPER

Progetto CURa

*Usa terapeutica in Italia: ambiti di
intervento e proposte di
aggiornamento normativo*



AICRO
Associazione Italiana Contract
Research Organization



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
CLINICA E TERAPIA



SIFO

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

ÜNIAMO
Federazione Italiana Malattie Rare



GRUPPO FAMIGLIE
Dravet
ASSOCIAZIONE ONLUS



ASSOCIAZIONE per la prevenzione
e lotta ai tumori femminili.



Associazione Farmaceutici Industria Società Scientifica

AFI – Associazione Farmaceutici dell’Industria, riconosciuta come Società Scientifica, è un’organizzazione culturale nata nel 1960 che riunisce professionisti con formazione scientifica impegnati, o già attivi in passato, nell’industria farmaceutica, in settori affini, nel mondo accademico e scientifico, così come negli enti pubblici dedicati alla tutela della salute e della sicurezza.

Grazie all’ampio numero di associati, alla presenza di delegazioni territoriali e alla qualità costante delle proprie iniziative, AFI rappresenta oggi una delle realtà più autorevoli del panorama farmaceutico italiano. La sua credibilità ne ha consolidato il ruolo di interlocutore affidabile per associazioni di settore, istituzioni e figure qualificate del Ministero della Salute e di AIFA.

L’Associazione partecipa inoltre attivamente al dibattito nazionale e internazionale, collaborando con organizzazioni europee e con altre associazioni di categoria, e contribuendo – direttamente o tramite i propri esperti – alle principali iniziative e manifestazioni del settore.

Indice

Elenco partecipanti e affiliazioni.....	1
Executive summary	3
Premessa e rationale del progetto CURa.....	5
Sviluppo del progetto CURa.....	6
Analisi degli ambiti di intervento e proposte di aggiornamento	7
<i>Modalità di accesso: programma di uso terapeutico, uso terapeutico nominale e continuità terapeutica post-trial</i>	<i>7</i>
<i>Criteria di accesso</i>	<i>9</i>
<i>Gestione della continuità terapeutica a seguito della chiusura dei programmi di uso terapeutico.....</i>	<i>11</i>
<i>Combinazioni di medicinali nell'uso terapeutico: casistiche non previste dal DM 7 settembre 2017.....</i>	<i>12</i>
<i>Aspetti operativi: gestione documentale e importazione</i>	<i>14</i>
<i>Raccolta dati</i>	<i>16</i>
<i>Farmacovigilanza</i>	<i>17</i>
Bibliografia	19

Elenco partecipanti e affiliazioni

Il Gruppo di Lavoro che ha preso parte alle attività del progetto CURa e ha contribuito alla redazione del *Position Paper* è composto da:

Comitato Etico



Jacopo Angelini – *Comitato Etico Unico del Friuli-Venezia Giulia*

Raffaella Gaggeri – *Comitato Etico Area Vasta Romagna*

Paola Minghetti – *Comitato Etico Territoriale Lombardia 1*

Società Scientifiche



Massimo Di Maio – *Presidente AIOM*

Armando Genazzani – *Presidente SIF*

Elena Ottavianelli – *Direttrice scientifica AICRO*

Alessandro Padovani – *Past President SIN*

Barbara Meini – *Direttrice Dipartimento Politiche del Farmaco Azienda USL Toscana SUD EST, Consiglio Direttivo SIFO*

Paolo Schincariol – *Membro del Comitato Scientifico SIFACT*

Istituzioni



Mauro Biffoni – *Direttore Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare - ISS*

Sandra Petraglia – *Dirigente Ufficio Accessi Precoci - AIFA*

Patrizia Popoli – *già Direttrice Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Farmaci- ISS*

Associazioni Pazienti



Simona Borroni – *Presidente Gruppo Famiglie DRAVET*

Anna Maria Mancuso – *Presidente Salute Donna*

Annalisa Scopinaro – *UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare*

Study Coordinator



Celeste Cagnazzo e Giorgia Rocca – *Clinical Research Coordinator– Ospedale infantile Regina Margherita*

Irene Federici – *Clinical Research coordinator & Data manager - Ospedali Riuniti di Ancona*

Mattia La Monica - *Responsabile Clinical Trial Unit Ematologia – Ospedale Niguarda*

Aziende Farmaceutiche



Mariangela Amoroso – *Country Medical Lead and Medical Head Specialty Care - Sanofi*

Alessandra Baroni – *Cluster Medical Director Rare Disease - Italfarmaco*

Roberta Fusco – *Medical Head immunology Novartis*



Claudia Arosio – *Evidence Generation Enabler - Roche*

Lorenzo Cottini – *Clinical Trial Group Coordinator - AFI*

Alessandra Ferrari – *Project manager and Clinical Research Coordinator - IRCCS Policlinico San Matteo Pavia*

Letizia Fusco – *Regulatory Affairs Manager - Roche*

Valeria Lovato – *Head of Medical Evidence and Information - AstraZeneca*

Ilaria Maruti – *Site Management & Monitoring Director - AstraZeneca*

Nicola Panzeri – *Regulatory Affairs Lead - Roche*

Emanuela Previtali – *Consultant and Owner - QOMNIA*

Iolanda Pulice – *Clinical Team Leader & Start-up - Evidenze Health*

Con il contributo operativo di:



Laura Candelora – *Manager RWS, IQVIA Italia*

Giulia Vittoria Faitelli – *Consultant RWS, IQVIA Italia*

Gloria Lombardi – *Associate Principal RWS, IQVIA Italia*

Si desidera inoltre ringraziare l'Avv. Francesca Mastroianni per la collaborazione e il contributo fornito nel corso del progetto CURa.

Executive summary

Il progetto CURa (*Compassionate Use Reshape*), ideato dall'Associazione Farmaceutici Industria (AFI), nasce con l'obiettivo prioritario di mappare e superare le criticità legate all'applicazione del DM 7 settembre 2017, la normativa che disciplina l'accesso gratuito ai medicinali non ancora commercializzati per pazienti con bisogni clinici insoddisfatti. Attraverso un approccio multidisciplinare basato su interviste a rappresentanti di comitati etici, società scientifiche, istituzioni, associazioni di pazienti, *study coordinator* e aziende farmaceutiche, il lavoro ha evidenziato come l'attuale sistema soffra di una marcata disomogeneità territoriale e di un carico burocratico eccessivo che rallenta la tempestività delle cure. Per rispondere a queste sfide, il *Position Paper* propone una profonda razionalizzazione dei processi, suggerendo l'adozione di un'approvazione centralizzata dei programmi e l'utilizzo di *template* standard nazionali per la documentazione, così da ridurre la discrezionalità interpretativa dei singoli Comitati Etici. Risulta inoltre fondamentale aggiornare la definizione di "patologie gravi" per includere quadri clinici debilitanti o a rapida evoluzione e rivedere il concetto di assenza di alternative terapeutiche, garantendo l'accesso anche quando le opzioni esistenti non siano adeguate per efficacia o tollerabilità. Parallelamente, il progetto sottolinea la necessità di gestire in modo uniforme la continuità terapeutica nel delicato passaggio dalla fornitura gratuita all'impiego a carico del SSN del farmaco e di regolamentare con maggiore chiarezza l'uso di terapie in combinazione. Infine, le proposte mirano a valorizzare il potenziale conoscitivo dei programmi attraverso una raccolta dati più strutturata e un sistema di farmacovigilanza allineato alle migliori pratiche europee, delineando così un modello di *governance* più equo, trasparente e orientato a rafforzare il ruolo dell'uso terapeutico come reale strumento di accesso precoce alle cure innovative.

Premessa e rationale del progetto CURa

Per uso terapeutico si intende l'accesso con fornitura gratuita di un medicinale non ancora disponibile in commercio per una specifica indicazione, qualora il paziente presenti un bisogno clinico non soddisfatto (*unmet medical need*) e il clinico ritenga assenti valide alternative terapeutiche.

Il Decreto Ministeriale (DM) 7 settembre 2017 disciplina i criteri e le modalità di accesso ai medicinali in uso terapeutico, includendo tre principali fattispecie: (i) medicinali non ancora autorizzati ancora in sperimentazione; (ii) medicinali con autorizzazione all'immissione in commercio per indicazioni diverse da quelle autorizzate; (iii) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale. La fornitura avviene a titolo gratuito da parte dell'azienda titolare e l'accesso è subordinato al parere favorevole del Comitato Etico e alla comunicazione ad AIFA, in conformità all'articolo 83 del Regolamento (CE) n. 726/2004 e alle linee guida EMA.

Alla luce dell'evoluzione del mercato farmaceutico e del crescente bisogno di accesso precoce alle terapie innovative, l'applicazione del DM 7 settembre 2017 evidenzia oggi alcune aree di miglioramento che richiedono interventi di aggiornamento e ottimizzazione. In primo luogo, si rileva una disomogeneità procedurale tra centri e regioni, che può generare disparità nell'accesso alle terapie e rallentare i tempi di attivazione. A ciò si aggiunge la complessità dei processi documentali, di importazione e fornitura, spesso caratterizzati da *iter* burocratici lunghi e frammentati, con impatti negativi sulla tempestività del trattamento. Permangono infine incertezze sui criteri di eleggibilità, in particolare riguardo alla definizione di gravità della patologia, pericolo di vita e *unmet medical need*, che si traducono in interpretazioni variabili e potenziali situazioni non eque tra pazienti trattati in centri diversi.

Il progetto CURa (*Compassionate Use Reshape*) nasce dall'esigenza di analizzare e mappare le criticità riscontrate nella gestione dell'accesso alle terapie tramite uso terapeutico, con particolare attenzione agli scenari non contemplati dall'attuale normativa italiana. L'obiettivo è individuare gli elementi chiave per la definizione di una proposta normativa aggiornata, capace di integrare le nuove esigenze emerse nella pratica clinica. Per rispondere a questa necessità, il Gruppo di Lavoro AFI ha avviato un'iniziativa volta a raccogliere evidenze concrete da esperti multidisciplinari per analizzare il Decreto vigente, identificare i *gap* regolatori e proporre soluzioni migliorative.

Sviluppo del progetto CURa

L'analisi degli aspetti legati all'applicazione del DM 7 settembre 2017 è stata condotta attraverso un approccio qualitativo basato su interviste strutturate a *stakeholder* chiave, tra cui rappresentanti di comitati etici, società scientifiche, istituzioni, associazioni di pazienti, *study coordinator* e aziende farmaceutiche. L'obiettivo principale era individuare le aree di miglioramento del processo di accesso tramite uso terapeutico, raccogliendo proposte operative per favorire una maggiore armonizzazione delle procedure a livello nazionale.

Le interviste hanno approfondito in maniera sistematica i molteplici aspetti dei programmi di uso terapeutico, analizzandone sia la funzione come canale di accesso alle terapie sia le modalità operative di gestione delle richieste, nonché le potenzialità di valorizzazione scientifica dei dati generati. In particolare, sono stati esplorati i criteri di eleggibilità, il livello di complessità documentale, le tipologie di casistiche non attualmente coperte dal Decreto vigente e le implicazioni in termini di equità e tempestività di accesso per i pazienti.

I risultati emersi, e riportati nelle sezioni successive del presente documento, sono stati sintetizzati, discussi e validati attraverso una sessione di *Think Tank* che ha coinvolto il Gruppo di Lavoro AFI ed esperti del settore, con l'obiettivo di consolidare e interpretare criticamente le evidenze raccolte.

Analisi degli ambiti di intervento e proposte di aggiornamento

Nel corso del progetto sono state individuate **sette aree di intervento**, per le quali vengono presentate le proposte emerse dalle interviste ai diversi *stakeholder* e successivamente razionalizzate e consolidate nell'ambito della sessione di *Think Tank*.

Modalità di accesso: programma di uso terapeutico, uso terapeutico nominale e continuità terapeutica *post-trial*

Il DM 7 settembre 2017 prevede due modalità di accesso all'uso compassionevole: il **programma di uso terapeutico**, che consente l'impiego di un medicinale in più pazienti secondo un protocollo clinico definito, e l'**uso terapeutico nominale**, che riguarda invece la richiesta per un singolo paziente sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, al di fuori di un protocollo strutturato.

Dall'analisi dell'applicazione del Decreto emerge una **prevalenza di richieste nominali**, caratterizzate da un'elevata eterogeneità tra le diverse strutture ospedaliere, a fronte di una **limitata diffusione di programmi strutturati** di uso terapeutico basati su un protocollo unico. In questo contesto, si osserva come un numero consistente di casi di uso terapeutico nominale risulti, per numerosità di pazienti inclusi e modalità di gestione, assimilabile a veri e propri programmi strutturati. Questa prassi contribuisce a generare una significativa frammentazione degli approcci adottati sul territorio.

Il Decreto disciplina inoltre la **continuità terapeutica *post-trial*** per i pazienti che hanno già ricevuto il medicinale con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione conclusa, consentendo la prosecuzione del trattamento quando ritenuto necessario dal clinico. In questo contesto, **l'attuale normativa ricomprende uso terapeutico e *post-trial access* all'interno dello stesso impianto regolatorio**, con conseguenti incertezze interpretative per centri e Comitati Etici: alcuni obblighi previsti, come la notifica di chiusura da parte delle aziende, risultano infatti coerenti con i programmi di uso terapeutico, ma meno allineati alla logica di continuità assistenziale del *post-trial access*, che dovrebbe proseguire finché il paziente continua a trarre beneficio clinico.

Proposte

- **Mantenere le definizioni** e le informazioni contenute nel Decreto relative alla classificazione attuale per l'accesso attraverso il programma di uso terapeutico e l'uso terapeutico nominale, **dettagliandone le casistiche di applicazione nel documento di FAQ** di AIFA.
- Per pazienti che rispondono ad un *patient profile* simile **favorire l'approccio al programma di uso terapeutico rispetto alla richiesta di uso nominale**. Un simile orientamento consentirebbe di **ridurre la variabilità tra i centri**, garantire maggiore **equità di accesso** per i pazienti e **assicurare una più uniforme standardizzazione della documentazione** richiesta. Inoltre, si determinerebbe una semplificazione delle attività amministrative e regolatorie connesse alla trasmissione e alla valutazione della documentazione da parte di AIFA.
- **Definire e dettagliare in modo puntuale la continuità terapeutica post-trial**, esplicitandone i presupposti metodologici e scientifici e distinguendola chiaramente dalle altre modalità di accesso precoce. Tale impostazione dovrebbe tradursi nella previsione di un **quadro regolatorio specifico e chiaramente delineato**, che consenta una gestione coerente a livello nazionale e riduca l'attuale variabilità applicativa e le incertezze operative per centri sperimentali e Comitati Etici.
- **Rafforzare la definizione delle modalità di accesso post-trial, prevedendo che siano esplicitate e valutate già in fase autorizzativa**. Il ricorso al DM 7 settembre 2017 dovrebbe essere limitato a situazioni eccezionali e non anticipabili *ex ante*.

Criteria di accesso

In Italia, l'accesso all'uso terapeutico è regolato dal DM 7 settembre 2017, che consente l'impiego gratuito di **medicinali non ancora autorizzati o non disponibili sul territorio nazionale**, oppure **autorizzati per indicazioni diverse**, per **pazienti affetti da patologie gravi, malattie o tumori rari o condizioni che li pongano in pericolo di vita, in assenza di valide alternative terapeutiche**. Tale utilizzo è ammesso al di fuori della sperimentazione clinica, previa richiesta del clinico, disponibilità dell'azienda farmaceutica alla fornitura gratuita e parere favorevole del Comitato Etico competente.

I medicinali oggetto di uso terapeutico devono essere già stati 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 di fase II conclusi. In caso di malattie rare o tumori rari, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, anche in indicazioni diverse da quella per la quale si richiede l'uso terapeutico. La possibilità di ottenere un beneficio clinico deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

Nell'attuale contesto applicativo, la valutazione dei criteri di accesso all'uso terapeutico è affidata ai Comitati Etici competenti per territorio, che possono adottare approcci differenziati in funzione delle specificità locali e delle modalità interpretative della normativa. Tale variabilità, pur comprensibile alla luce della complessità dei casi clinici, può tradursi in **disomogeneità nei processi decisionali** e, in alcuni casi, in **differenze nelle opportunità di accesso tra pazienti**. Le principali aree soggette a variabilità interpretativa riguardano:

- › **Definizione di "patologie gravi" che è percepita come non pienamente rappresentativa della complessità clinica**; non vengono infatti menzionate condizioni cliniche debilitanti, che possono dar origine a disabilità o a rapida evoluzione;
- › **Definizione di *unmet medical need***, tradizionalmente associato alla sola assenza di alternative terapeutiche, questo concetto potrebbe beneficiare di una formulazione più esplicita e articolata, in modo da tenere conto della crescente complessità dei bisogni assistenziali a cui si assiste nel contesto attuale, in cui le opzioni disponibili, pur presenti, non risultano pienamente adeguate in termini di efficacia, tollerabilità o appropriatezza rispetto alle specifiche condizioni cliniche del paziente.

Per quanto riguarda le malattie rare e i tumori rari, l'attivazione dell'uso terapeutico richiede generalmente **evidenze derivanti da studi clinici sperimentali almeno di fase I**, conclusi e in grado di documentare attività e sicurezza del medicinale; tuttavia, alla luce dell'evoluzione del mercato farmaceutico e dei percorsi di sviluppo dei medicinali, in specifiche circostanze potrebbe risultare opportuno considerare la possibilità di accesso anche in assenza di tali evidenze, sulla base di una valutazione caso per caso adeguatamente motivata e supportata tuttavia da sufficienti evidenze

sulla sicurezza del medicinale nell'indicazione oggetto dell'uso terapeutico. In questo contesto, la generazione delle evidenze di sicurezza può essere adeguatamente supportata dalla farmacovigilanza nell'ambito della sperimentazione clinica in corso. Ne consegue che l'accesso dovrebbe essere consentito in una fase di sviluppo in cui lo studio clinico sia già a uno stadio sufficientemente avanzato da aver prodotto i primi dati di sicurezza, garantendo così un adeguato bilanciamento tra tempestività dell'accesso e tutela del paziente.

Per superare le attuali disomogeneità nei percorsi di accesso e garantire una reale equità sul territorio nazionale, risulta prioritario promuovere un'armonizzazione dei processi applicativi.

In particolare, è necessario ridurre la variabilità nelle decisioni dei Comitati Etici, assicurando un'applicazione uniforme dei criteri di accesso all'uso terapeutico. Allo stesso modo, la definizione di regole chiare e condivise per la gestione sia delle richieste nominali sia dei programmi strutturati rappresenta un passaggio fondamentale per assicurare eguali opportunità ai pazienti, indipendentemente dalla regione o dalla struttura di riferimento.

Proposte

- Riformulare la definizione di "**patologie gravi**", includendo:
 - › Patologie **con decorso progressivo**, che possono evolvere in quadri clinici severi e/o portare a complicanze;
 - › **Condizioni cliniche complesse e debilitanti**, anche in assenza di pericolo di vita, che possono determinare un significativo peggioramento della qualità della vita o della prognosi clinica;
 - › **Situazioni cliniche a rapida evoluzione**, dove l'attesa può compromettere l'efficacia del trattamento (non differibilità del trattamento).
- Rivedere la definizione di "**assenza di valida alternativa terapeutica**" al fine di includere situazioni cliniche non standard in cui le opzioni terapeutiche disponibili, pur esistenti, non risultino appropriate o efficaci per lo specifico paziente, secondo valutazione clinica motivata del medico.
- Estendere i criteri di accesso all'uso terapeutico a **farmaci che migliorano la qualità della vita**, anche per patologie non rare.
- Introdurre, per classi terapeutiche definite su base individuale, la possibilità di attivare un **uso terapeutico nominale** per terapie altamente specifiche, **nei casi in cui le caratteristiche del trattamento giustifichino l'assenza delle evidenze attualmente richieste dal Decreto.**

Gestione della continuità terapeutica a seguito della chiusura dei programmi di uso terapeutico

Allo stato attuale, non sono disponibili raccomandazioni a livello nazionale in merito alla gestione e al finanziamento della continuità terapeutica per i pazienti trattati nell'ambito dell'uso terapeutico, nelle diverse casistiche che possono verificarsi. In particolare, **le fasi di transizione successive alla chiusura del programma risultano caratterizzate da un'assenza di indirizzi operativi**, sia in caso di ottenimento della rimborsabilità del farmaco, sia nei casi di mancata autorizzazione o rimborsabilità dell'indicazione oggetto dell'uso terapeutico, inclusi i casi in cui il farmaco venga rimborsato per una popolazione più ristretta rispetto a quella trattata nell'ambito del programma.

Proposte

- **Al fine di garantire la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento nella fase di transizione tra la chiusura del programma di uso terapeutico e l'effettiva disponibilità del farmaco in regime di rimborsabilità, è necessario uniformare le modalità e le tempistiche di fornitura gratuita del medicinale tra aziende e centri.** A tale scopo, si propone l'introduzione di una raccomandazione nazionale per garantire la fornitura gratuita del farmaco in uso terapeutico anche dopo la chiusura del programma, definendo limiti temporali chiari entro cui le Regioni possano completare tempestivamente le procedure di accesso regionale, in modo tale da garantire la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento.
- Prevedere che **AIFA, nel caso in cui l'indicazione del farmaco oggetto di uso compassionevole non sia approvata, sia approvata per una popolazione più ristretta o non ottenga la rimborsabilità, fornisca indicazioni operative** sulla gestione della continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento, al fine di garantire uniformità decisionale e ridurre le incertezze nei centri prescrittori.

Combinazioni di medicinali nell'uso terapeutico: casistiche non previste dal DM 7 settembre 2017

Nell'ambito del progetto CURa sono emerse diverse casistiche di uso terapeutico non esplicitamente disciplinate dal DM 7 settembre 2017, in particolare relative all'impiego di **medicinali in combinazione con altri trattamenti**, inclusi farmaci innovativi, ad alto costo e/o soggetti a Registri di Monitoraggio AIFA. Ulteriori casistiche riguardano l'impiego *off-label* di medicinali in contesti di pre-trattamento o *rescue therapy*, nonché la necessità di test diagnostici per verificare l'eleggibilità del paziente al trattamento in uso terapeutico. In tali contesti si riscontrano **elementi di incertezza in merito alla copertura economica, alla disponibilità e alla gestione dell'approvvigionamento**, poiché l'assenza di indicazioni normative specifiche sulle terapie combinate o *add-on* incide sia sul finanziamento sia sulla gestione operativa dei medicinali associati. L'assenza di un inquadramento chiaro per tali situazioni si traduce in **modelli di governance eterogenei tra le strutture e in una non univoca attribuzione delle responsabilità economiche**, con conseguenti **disomogeneità nella gestione operativa**.

Inoltre, le disposizioni previste dal Decreto vigente implicano una **responsabilità sostanziale dell'azienda in relazione al farmaco che essa stessa produce**: qualità del prodotto secondo GMP, continuità della fornitura e garanzia della disponibilità durante il programma di uso compassionevole. **Tale perimetro di responsabilità, tuttavia, non è estendibile ad altri medicinali diversi da quello prodotto dall'azienda stessa, come nel caso delle terapie combinate o add-on**: il titolare del programma non può essere ritenuto responsabile per farmaci appartenenti ad altri titolari AIC, né per gli aspetti connessi al loro approvvigionamento, alla qualità o alla disponibilità.

Nel complesso, l'analisi delle esperienze reali evidenzia alcune situazioni operative che non trovano un riscontro esplicito nel Decreto vigente, lasciando spazio a possibili chiarimenti o approfondimenti normativi. Inoltre, rispetto ad altri contesti europei, dove la fornitura gratuita è generalmente limitata al solo medicinale oggetto della richiesta di uso terapeutico, il modello italiano può includere anche trattamenti e prestazioni correlati, introducendo ulteriori elementi di complessità gestionale e contribuendo a generare **disomogeneità nei modelli di accesso a livello europeo**.

Proposte

- **Standardizzare la gestione delle combinazioni di medicinali** nei casi in cui uno dei farmaci sia utilizzato *off-label* o sia soggetto a Registro AIFA, al fine di ridurre le interpretazioni difformi tra strutture e Regioni. Tale obiettivo potrebbe essere perseguito attraverso lo **sviluppo di FAQ o documentazione AIFA periodicamente aggiornata** che, anche mediante la descrizione di casistiche reali, contribuisca a definire **criteri chiari e condivisi** per la gestione delle combinazioni in uso terapeutico, a chiarire le responsabilità degli attori coinvolti e a garantire un'applicazione uniforme sul territorio nazionale.

- **Qualora il trattamento in uso terapeutico costituisca un *add-on* a una terapia (o combinazione di terapie) già rimborsata dal SSN, si prevede che, in assenza di un accordo tra le aziende titolari dei rispettivi medicinali, AIFA valuti il percorso regolatorio più idoneo per garantire il mantenimento del *backbone* in regime di rimborsabilità.** Tale utilizzo dovrà avvenire nel rispetto delle indicazioni approvate e limitatamente alla popolazione di pazienti per cui l'indicazione è stata autorizzata.

Aspetti operativi: gestione documentale e importazione

Gestione documentale per l'accesso tramite uso terapeutico

L'accesso tramite **programma di uso terapeutico** prevede che **l'azienda farmaceutica attivi un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti**. L'attivazione deve essere comunicata ad AIFA almeno 15 giorni prima, unitamente alla documentazione obbligatoria, che comprende: il protocollo clinico, il periodo stimato di disponibilità gratuita del medicinale, i dati di sicurezza ed efficacia disponibili, la dichiarazione di fornitura gratuita e le modalità di raccolta dati.

Il centro che ha in carico il paziente presenta al Comitato Etico la richiesta di inclusione, motivata clinicamente e corredata da informazioni su comparatore, alternative disponibili e beneficio atteso, unitamente al modulo di informazione e consenso informato del paziente; ottenuto il parere favorevole — da trasmettere ad AIFA entro 3 giorni — il trattamento può essere avviato.

Nel caso dell'**uso terapeutico nominale**, la richiesta è effettuata per un singolo paziente e deve essere presentata dal medico al Comitato Etico territorialmente competente, includendo motivazione clinica, informazioni su comparabilità con la popolazione degli studi, assenza di alternative, modello di informazione al paziente e dichiarazione di disponibilità dell'azienda alla fornitura gratuita.

Anche in questo caso il Comitato Etico esprime il parere e lo invia ad AIFA entro 3 giorni. Il parere favorevole consente l'avvio del trattamento senza necessità di ulteriori autorizzazioni, salvo eventuali interventi successivi di AIFA a tutela della sicurezza.

Tuttavia, nel contesto applicativo si rileva una **variabilità nelle valutazioni tra i diversi Comitati Etici**, tale per cui la medesima documentazione può dar luogo a esiti differenti, determinando **potenziali disallineamenti nei tempi e nelle modalità di approvazione e possibili impatti sull'equità di accesso, oltre a un evidente sovraccarico burocratico che non sembra generare ulteriori benefici**.

Importazione dei farmaci oggetto di uso terapeutico

L'importazione dei farmaci per uso terapeutico è consentita dall'USMAF-SASN territorialmente competente, previa presentazione di un'istanza corredata dal parere favorevole del Comitato Etico. La richiesta può essere inoltrata da un medico per singoli pazienti per uso nominale o nell'ambito di un programma di uso terapeutico, nonché per garantire la continuità del trattamento in pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica conclusa con beneficio. L'istanza, secondo quanto previsto dalla Procedura Operativa Standard n.10 del Ministero della Salute, deve essere trasmessa tramite NSIS-USMAF o direttamente all'USMAF competente e deve contenere la documentazione prevista dal Decreto del 1997, inclusi dati identificativi del medicinale, produttore, quantità, motivazione clinica e consenso informato. Tale flusso procedurale si applica sia ai medicinali regolarmente registrati all'estero (intra o extra UE),

sia ai farmaci sperimentali, modulando i controlli doganali e sanitari in base alla provenienza geografica del prodotto.

A seguito dell'autorizzazione, la struttura sanitaria, per il tramite della Farmacia ospedaliera incaricata della presa in carico, riceve il medicinale unitamente al Nulla Osta Sanitario rilasciato dall'USMAF, che ne consente l'ingresso e l'utilizzo sul territorio nazionale.

L'attuale articolazione dell'iter di importazione comporta un **significativo onere operativo-amministrativo e introduce elementi di rischio per la gestione del farmaco**. La necessità di richiedere un Nulla Osta Sanitario per ciascun paziente, gli adempimenti legati all'etichettatura e alla gestione doganale, nonché la possibile duplicazione delle procedure in caso di *resupply* e il disallineamento temporale tra il flusso autorizzativo e quello logistico, incidono infatti sui tempi e sulla gestione complessiva del processo. Tali elementi gravano in particolare sull'attività dei clinici e delle strutture coinvolte, determinando un rilevante carico amministrativo complessivo.

Proposte

- Razionalizzare la gestione documentale dei programmi di uso terapeutico, introducendo **processi semplificati basati su un'unica approvazione centralizzata** del pacchetto documentale da parte di AIFA e di un Comitato Etico, senza ulteriori passaggi autorizzativi per l'inclusione del singolo paziente da parte dei vari Comitati etici.
- **Introdurre *template* standard nazionali** per consenso informato, informativa al paziente, motivazione clinica, relazione clinica e *gratuity letter* per migliorare la qualità della documentazione e facilitare la valutazione da parte dei CE.
- Fornire un **elenco vincolante della documentazione** specifica per il programma, per evitare disomogeneità tra i centri.
- Definire **limiti temporali nazionali uniformi per la valutazione da parte del Comitato Etico, congiunta con la valutazione da parte di AIFA.**
- **Prevedere la semplificazione delle procedure di importazione per i programmi di uso terapeutico, introducendo un approccio programma-specifico in linea con principi già consolidati nell'ambito delle sperimentazioni cliniche**, pur nel rispetto delle specificità dei due contesti. In particolare, si propone di superare, l'attuale impostazione basata su autorizzazioni paziente-per-paziente, a favore di meccanismi di autorizzazione univoci per ciascun programma, che consentano una gestione più strutturata e continuativa dell'approvvigionamento per lotti. In quest'ottica, per i flussi di fornitura provenienti da *hub* logistici intra-UE, l'autorizzazione unica del programma dovrebbe assorbire e superare l'obbligo di emissione dei singoli Nulla Osta Sanitari previsti dalla POS n.10. Essendo la tracciabilità sanitaria e il rilascio del lotto (*QP release*) già garantiti a livello europeo e validati dal Comitato Etico all'atto dell'approvazione del programma, il transito dei lotti successivi beneficerebbe di un canale di introduzione diretta in Farmacia Ospedaliera, riducendo i tempi di sblocco amministrativo e velocizzando l'effettiva disponibilità della terapia.

Raccolta dati

Nel 2024 AIFA ha aggiornato il quadro nazionale relativo agli studi osservazionali con le nuove Linee guida per gli studi non interventistici (Determina n. 425/2024), introducendo criteri più chiari per la classificazione, la conduzione e la supervisione metodologica di queste attività. Nonostante ciò, la raccolta e l'utilizzo dei dati generati nei programmi di uso terapeutico rimangono poco strutturati e privi di un approccio sistematico e prospettico integrato nei programmi stessi. La documentazione prodotta risulta infatti spesso eterogenea tra centri e aziende, con una conseguente frammentazione delle informazioni disponibili e perdita di potenziale conoscitivo. Nella pratica, il valore informativo di tali programmi tende a concentrarsi prevalentemente sulle segnalazioni di sicurezza, mentre risultano limitate o non standardizzate le procedure per la raccolta strutturata di dati e di *outcome* clinici. Una raccolta più sistematica e armonizzata dei dati potrebbe contribuire in modo significativo a una migliore comprensione dell'efficacia e delle modalità di utilizzo dei medicinali impiegati in questo contesto.

Proposte

- Aggiornare il Decreto con **indicazioni esplicite sull'utilizzo dei dati** anche da parte delle aziende e sulla **titolarità dei dati**.
- Prevedere l'acquisizione di un consenso informato che includa esplicitamente il trattamento dei dati per finalità di raccolta e analisi, anche successive all'erogazione del trattamento. In tale ambito, appare opportuno valutare l'adozione di modelli di consenso ampio (*broad consent*), in linea con gli orientamenti europei più recenti in materia di protezione dei dati, nonché l'applicazione delle regole deontologiche nazionali in corso di aggiornamento. Questo approccio consentirebbe di garantire un utilizzo dei dati conforme alla normativa, riducendo al contempo gli oneri operativi e assicurando maggiore continuità e completezza nella raccolta delle evidenze.
- Integrare nei programmi di uso terapeutico una **raccolta strutturata dei dati, al fine di generare evidenze utili a supporto delle decisioni regolatorie e dei processi negoziali**, ad esempio tramite l'attivazione di **registri AIFA pre-approval**, come già previsto dal Testo Unico sulle Malattie Rare (Legge 10 novembre 2021, n. 175, art. 11, al comma 2).
- Istituire una **rete di comunicazione**, coinvolgendo il Comitato Etico competente e le società scientifiche di riferimento per ciascun programma, al fine di supportare la gestione dei dati e promuovere trasparenza e coerenza.

Farmacovigilanza

La farmacovigilanza per i medicinali impiegati in uso terapeutico segue le disposizioni del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015, che stabilisce procedure e tempistiche per la segnalazione delle sospette reazioni avverse. Medici e operatori sanitari sono tenuti a notificare tempestivamente eventuali eventi avversi al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura o direttamente alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tramite il portale AIFA, indicando che si tratta di un medicinale in uso terapeutico. Successivamente, il responsabile di farmacovigilanza della struttura completa e trasmette la segnalazione secondo le modalità previste. **Anche l'azienda che fornisce gratuitamente il medicinale è obbligata a gestire e trasmettere le segnalazioni secondo il Decreto del 30 aprile 2015, informando il Comitato Etico competente.**

Nel contesto applicativo, tuttavia, si osservano alcune inefficienze operative, tra cui la presenza di processi ridondanti — in particolare nella duplicazione delle notifiche verso Comitati Etici e aziende —, una comunicazione non sempre strutturata tra sponsor e centri clinici e l'assenza di misure formalizzate di minimizzazione del rischio. Tali elementi possono incidere sull'efficacia complessiva del sistema di farmacovigilanza, generando complessità gestionali e limitando il pieno sfruttamento delle informazioni raccolte.

Proposte

- **Sostituire le previsioni attualmente incluse nell'articolo 7** con una formulazione che specifichi che, per la farmacovigilanza nell'ambito dell'uso terapeutico, si applicano le **Good Pharmacovigilance Practices** (GVP) al medicinale impiegato in uso compassionevole.
- **Definire indicazioni specifiche in merito a misure di minimizzazione aggiuntive del rischio applicabili all'uso terapeutico**, quali ad esempio *patient card*, materiali informativi strutturati e invii sistematici per garantire al paziente indicazioni chiare sul trattamento e migliorare la sicurezza dei pazienti.

Sintesi delle proposte di intervento

*Le evidenze emerse dal **progetto CURa** delineano un'evoluzione necessaria del modello di uso terapeutico in Italia. Le proposte mirano a trasformare l'attuale quadro regolatorio in un sistema più **strutturato, trasparente ed equo**, bilanciando la tempestività dell'accesso con la sostenibilità del sistema. Le direttrici del cambiamento si articolano in cinque pilastri fondamentali:*

- › **Semplificazione e Efficienza Operativa:** ridurre drasticamente gli oneri burocratici attraverso la razionalizzazione dei processi autorizzativi, facilitando un accesso più rapido alle terapie per i pazienti in attesa
- › **Certezza del Quadro Normativo:** limitare la discrezionalità interpretativa tra i diversi attori (Comitati Etici, Regioni, Centri) per garantire un'applicazione della norma uniforme, prevedibile e tempestiva su tutto il territorio nazionale
- › **Governance Coordinata e Strutturata:** rafforzare la sinergia e la comunicazione tra centri clinici, aziende farmaceutiche e AIFA, ottimizzando i flussi documentali e la gestione dei dati clinici
- › **Uniformità nella Continuità Terapeutica:** definire parametri nazionali chiari per la gestione del paziente nel passaggio tra la chiusura del programma di uso terapeutico e l'effettiva rimborsabilità del farmaco, garantendo la prosecuzione della cura senza zone d'ombra amministrative
- › **Gestione delle Casistiche Complesse:** fornire linee guida specifiche per l'uso di medicinali in combinazione (terapie *add-on* o *backbone*), chiarendo le responsabilità economiche e operative tra le aziende e le strutture sanitarie coinvolte

Complessivamente, tali direttrici delineano un'evoluzione verso un modello di governance regolatoria più strutturato, trasparente ed equo, orientato a rafforzare il ruolo dell'uso terapeutico come strumento di accesso precoce, garantendo un equilibrio tra tempestività, sostenibilità e appropriatezza.

Bibliografia

AIFA – Determina n. 425/2024 (Linee guida studi osservazionali; GU n. 194 del 20/08/2024):
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1654269/Det-Pres-425-2024-Linea_Guida_osservazionali.pdf

AIFA – Farmaci a uso terapeutico (requisiti, flussi documentali, recepimento linea guida EMA):
<https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole>

Decreto 30 aprile 2015 – Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)(GU Serie Generale n. 143 del 23/06/2015):
<https://www.gazzettaufficiale.it>

Decreto Ministeriale 11 febbraio 1997 – Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero (GU Serie Generale n. 72 del 27/03/1997): [gazzettaufficiale.it](https://www.gazzettaufficiale.it)

Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 – Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (GU Serie Generale n. 256 del 02/11/2017):
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG>

Legge n. 175, 10 novembre 2021, art. 11 comma 2 - Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani (GU Serie Generale n. 283 del 27/11/2021): [gazzettaufficiale.it](https://www.gazzettaufficiale.it)

Ministero della Salute – Procedura Operativa Standard (POS) n. 10: Importazione di specialità medicinali: https://www.salute.gov.it/POS10_importazione_specialità_medicinali_signed.pdf

Progetto ideato da:



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Con il supporto non condizionante di:



Con il contributo operativo di:



AICRO
Associazione Italiana Canceri
Research Organization



Aiom
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA



Sifact
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
CLINICA E TERAPIA



SIFO



Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA



SIF
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



ÜNIAMO
Federazione Italiana Malattie Rare



**GRUPPO FAMIGLIE
Dravet**
ASSOCIAZIONE SINUS



**SALUTE
Donna ODV**
Associazione per la prevenzione
e lotta ai tumori femminili

