Utilizzo di farmaci compassionevoli e "*Emergency Use Authorization*"

Maria Vittoria COSSU

ASST FBF SACCO

I Divisione Malattie Infettive



L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completate tutte le fasi di studio previste dalle sperimentazioni cliniche l'AIFA concede l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

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

- Il nome del medicinale
- La sua composizione
- La descrizione del metodo di fabbricazione
- Le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse
- La posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione

IL RISPETTO DELLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE

Per prescrivere i medicinali a carico del SSN, è necessario che siano utilizzati secondo le indicazioni, posologia e modalità di somministrazione autorizzate in scheda tecnica, così come descritto nella legge 94/98 /art.3 – comma 1):

«Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalita' di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità»

FARMACI OFF-LABEL

Farmaco registrato/farmaco autorizzato all'immissione in commercio: farmaco approvato dalle autorità regolatorie competenti per lo specifico utilizzo

USO OFF LABEL: uso in condizioni non previste da scheda tecnica del prodotto per quanto riguarda:

- Usi in specifiche popolazioni
- Indicazioni
- Dosaggio
- Via di somministrazione
- Frequenza

PERCHE' SI UTILIZZA CON QUESTA MODALITA'

- Mancato aggiornamento della scheda tecnica
- Malattie rare o di origine sconosciuta
- Rapida diffusione dei dati di nuovi studi clinici (iter approvazione non ancora completato)
- Spesso le decisioni dell'FDA precedono quelle di EMA e di conseguenza di AIFA

FARMACI OFF LABEL

La disciplina attuale vieta l'uso di farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate, se non sono disponibili SPERIMENTAZIONI ALMENO DI FASE II, ma è possibile nel rispetto di alcune norme:

- Legge 23 dicembre 1996 n° 648
- Legge 94/98
- Uso compassionevole: D.M. 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (il cd. uso compassionevole) dal 2 dicembre 2017 - DM 7.9.2017

DIFFERENZE

Requisiti	Legge 94/98	Legge 648/96	DM 8.5.2003 e DM 7.9.2017
Mancanza di valida alternativa terapeutica	si	si* *Legge 79/2014 ammessi nelle liste anche farmaci meno onerosi per il SSN	si
Consenso informato	si	si	si
Dati scientifici a supporto	Risultati favorevoli da studi almeno di fase II* *introdotto dalla Finanziaria 2008. Prima era "pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale"	Risultati favorevoli da studi almeno di fase II	Risultati favorevoli da studi almeno di fase II Nuovo DM 7.9.2017: Dati almeno di fase I in caso di malattie rare e tumori rari
Assunzione di responsabilità del medico	si	non richiesta	si
Trasmissione dati monitoraggio		AIFA e Regione	Notifica ad AIFA

PRESCRIZIONE OFF-LABEL: A CARICO DI CHI?

- A carico del SSN (648/96, malattie rare, studi no-profit finalizzati al miglioramento della pratica clinica)
- A carico dell'Azienda Farmaceutica produttrice (uso terapeutico secondo DM 8/5/2003 e successivo DM 7.9.2017)
- A carico del cittadino (Legge 8/4/1998 n. 94)
- A carico della Azienda Sanitaria in caso di ricovero (compreso nel DRG di ricovero) (Legge 8/4/1998 n. 94)

Legge 648/96

A carico del SSN, quando non vi è un'alternativa terapeutica valida (art 3 L. 79/2014)

- Medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purchè tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo i parametri di economicità e appropriatezza

I medicinali che acquisiscono parere favorevole vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche e i riferimenti della G.U. in cui trovare i provvedimenti/determinazioni di inclusione completi

Legge 648/96: cosa fare per utilizzarli?

1. Attenersi alle indicazioni riportate nel provvedimento/determinazione di inserimento specifico per ogni medicinale
2. Utilizzare per la trasmissione ad AIFA, le schede predisposte per invio parametri clinici e dati di spesa

LEGGE 648/96: Documentazione richiesta e requisiti

- Relazione di carattere scientifico sulla patologia che documenti la gravità e l'assenza di valide alternative terapeutiche
- Descrizione del piano terapeutico proposto
- Stima del numero di pazienti da trattare in Italia e del costo del trattamento
- Status autorizzativo del medicinale in Italia e all'estero
- Completamento favorevole di studi clinici almeno di fase II (qualità e sicurezza), informazioni su sperimentazioni cliniche in corso.

LEGGE 648/96: Finalità

- Rappresenta una opportunità di cura a carico del SSN, su base scientifica, per patologie gravi e/o invalidanti che non hanno alternative terapeutiche
- È rivolta a tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti da quella particolare patologia => EQUITA' di CURA
- Non è rivolta al singolo soggetto e non deve essere autorizzato il singolo soggetto
- Non è un uso compassionevole

LEGGE 94/98

«In singoli casi il medico può, sotto la propria responsabilità e previa informazione del paziente ed acquisizione del consenso informato dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione, una via di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già stata approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale»

Il ricorso del medico a tale modalità prescrittiva, non può, in nessun caso costituire il riconoscimento del diritto del paziente all'erogazione di medicinali a carico del SSN.

LEGGE 94/98: USO IN CASI SINGOLI

- Quando non vi è alternativa terapeutica valida
- Quando l'impiego è noto e conforme a studi pubblicati su riviste scientifiche accreditate, con disponibilità di dati di efficacia ottenuti da studi di fase II
- Con assunzione di responsabilità del medico e consenso informato del paziente

D.M. 8 maggio 2003 e D.M. 7/9/2017: USO COMPASSIONEVOLE

- Un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica per patologie gravi, malattie rare o condizioni che pongono il paziente in pericolo di vita, purché:

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

USI COMPASSIONEVOLI

- **Programma di uso terapeutico:** presentato esclusivamente da parte di un'azienda farmaceutica, per l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti e più centri che ne facciano richiesta, sulla base di un protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti, fornito dalla stessa azienda richiedente.
- **Uso terapeutico nominale:** impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per singoli pazienti, su iniziativa del clinico, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito fornito dall'azienda.

CIRCOLARE SULLE PROCEDURE SEMPLIFICATE PER GLI STUDI E I PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO COMPASSIONEVOLE PER L'EMERGENZA DA COVID-19

Programma di uso terapeutico: le richieste di uso compassionevole devono essere inviate, complete di breve sinossi in italiano, protocollo, e modello di foglio informativo e modulo di consenso informato, all'AIFA e al Comitato etico unico nazionale.
A seguito della suddetta autorizzazione, l'inclusione nel programma di tutti i pazienti che, a giudizio dei clinici, rientrano nelle caratteristiche individuate dal protocollo, puç avvenire immediatamente, senza necessità di un ulteriore passaggio valutativo per ogni singola richiesta.

Uso terapeutico nominale: non devono essere sottoposti per le valutazioni al comitato etico nazionale, ma rimangono di competenza dei comitati etici locali

Documentazione richiesta per Parere CE anche in urgenza e da notificare ad AIFA (DM 7.9.2017)

- a) motivazione clinica della richiesta
- b) schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta;
- c) grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le sole malattie e tumori rari, la sussistenza almeno di un comune meccanismo d'azione che renda prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il medicinale;
- d) dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia; e) modello di informazione al paziente;
- f) dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale;
- g) modalità di raccolta dati;
- h) dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente.

Il Comitato Etico verifica

- la motivazione clinica della richiesta
- i dati pertinenti relativi alla efficacia (o preliminare efficacia) e tollerabilità/sicurezza
- la COMPARABILITA' dei pazienti inclusi nella sperimentazione con i pazienti per i quali è formulata la richiesta
- le modalità di informazione al paziente
- le modalità di raccolta dati, secondo la logica di uno studio osservazionale

Apertura e chiusura dei programmi di Uso Compassionevole

Art 5 comma 1.

- Le aziende farmaceutiche che intendono attivare programmi di uso compassionevole in Italia informano preventivamente l'AIFA sulla data di attivazione nonché di chiusura del programma, indicando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita ai sensi del presente decreto e dichiarando il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale, fatte salve situazioni regolatorie o di sicurezza che possono provocarne una precoce interruzione d'ufficio,
- La comunicazione di chiusura del programma di uso compassionevole deve essere inoltrata all'AIFA almeno trenta giorni prima della data di chiusura.

Emergency Use Authorization

L'Ema non dispone di una procedura emergenziale centralizzata.
Dispone invece di una **autorizzazione all'immissione in commercio condizionata**.
Si tratta di uno strumento, introdotto nel 2006, pensato per incentivare nei paesi dell'Ue lo sviluppo e l'accesso precoce a farmaci che rispondano a esigenze mediche in precedenza insoddisfatte.
Un farmaco, o in questo caso un vaccino, vengono autorizzati **quando il beneficio per la salute pubblica supera i rischi derivanti dalla mancanza di dati completi**, normalmente richiesti per le autorizzazioni standard. **Ma pur sempre in presenza di dati sufficienti**.
Per essere precisi, l'Ema emette una raccomandazione che poi la Commissione Ue – giuridicamente responsabile – formalizza e le Agenzie del farmaco nazionali devono raccogliere e ribadire, ciascuna per il proprio paese.

Emergency Use Authorization

Non si tratta dunque di procedure di «emergenza», come spesso si può essere tratti in inganno dal supporre ricalcando l'autorizzazione d'emergenza della Fda statunitense.
Un'autorizzazione per l'uso di emergenza consente l'uso temporaneo di un medicinale a determinate condizioni, purché si verifichino circostanze appunto di emergenza.
Tuttavia il medicinale resta non autorizzato e non può essere immesso sul mercato: l'esatto contrario di quanto avviene nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, quella in virtù della quale stiamo conducendo le campagne vaccinali in tutta l'UE e che ha validità di un anno.
La differenza, inoltre, è che **queste autorizzazioni d'emergenza sono legate alle decisioni dei singoli paesi** (le hanno per esempio assunte alcuni dell'Est con i vaccini russi o cinesi), col risultato che l'uso di un vaccino per il quale uno Stato membro abbia rilasciato tale autorizzazione è **limitato allo Stato membro in questione** e sotto la sua esclusiva responsabilità.

VI RINGRAZIO PER L’ATTENZIONE