

**Procedura per la richiesta uso terapeutico di farmaco sottoposto a sperimentazione ai sensi del DECRETO  
7 settembre 2017 Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.  
(GU Serie Generale n.256 del 02-11-2017)**

***Definizione:***

Un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico, privo dell'autorizzazione può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica per il trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

Si intende per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (uso c.d. compassionevole) la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di:

- 1) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;
- 2) medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 6, commi 1 e 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 per indicazioni diverse da quelle autorizzate;
- 3) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale;

***Requisiti necessari per la richiesta:***

- 1) L'uso dei medicinali ad uso compassionevole è richiesto all'azienda farmaceutica 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, già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.
- 2) I medicinali richiesti devono:
  - a. essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda;
  - b. avere dati disponibili sulle sperimentazioni di cui sopra che siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
  - c. essere provvisti di Certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP).
- 3) In caso di malattie rare o tumori rari, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

**Da chi viene presentata la richiesta:**

- 1) dal medico per il singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale (impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per un singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito) o nell'ambito di programmi di uso terapeutico (anche dett «expanded access program» cioè: impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti).
- 2) da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
- 3) dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica.

In caso di malattie rare (malattia la cui prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non superi la soglia di cinque casi su diecimila persone, e sia inclusa in una delle seguenti liste di riferimento: lista EMA (collegata ai pareri espressi dal Comitato medicinali orfani - COMP); lista del Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore sanità) e tumori rari (tumori con incidenza inferiore a 6/100,000/anno), la richiesta di medicinali, per i quali sono disponibili solo studi clinici sperimentali di fase I, è presentata dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie rare o il centro clinico appartenente alla Rete nazionale dei tumori rari.

### **Documenti per la richiesta di autorizzazione al CE:**

- 1) motivazione clinica della richiesta;
- 2) schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta;
- 3) 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 + dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente. (ALLEGATO 2)
- 4) dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia;
- 5) modello di informazione al paziente personalizzato;
- 6) dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale possibilmente fino all'inserimento del farmaco nelle liste di rimborsabilità regionali.
- 7) modalità di raccolta dati;
- 8) lettera di accompagnamento ( ALLEGATO 1)

Il Comitato etico trasmette digitalmente all'Agenzia italiana dei farmaco (AIFA) il proprio parere, corredato dalla relativa documentazione, entro tre giorni dall'adozione del parere stesso, per attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati sul territorio. L'AIFA, ove ne ravvisi la necessità per la tutela della salute pubblica, può intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l'impiego del medicinale di cui al presente decreto.

### **Farmacovigilanza:**

I medici sono tenuti a segnalare al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore stesso o direttamente alla Rete nazionale di farmacovigilanza attraverso il portale web dell'AIFA e al Comitato etico competente, le sospette reazioni avverse, specificando che si tratta di un medicinale utilizzato ai sensi del presente decreto; la segnalazione deve essere inviata entro due giorni e, per i medicinali di origine biologica non oltre le trentasei ore, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA. Successivamente sarà cura del responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore notificare la segnalazione all'AIFA e dell'Azienda che ha fornito il medicinale utilizzato ai sensi del presente decreto secondo la modalità e le tempistiche previste dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.

ALLEGATO 1 Carta intestata

CE AIFA ...

Spett.le Comitato Etico,

si richiede l'autorizzazione per l'utilizzo terapeutico del seguente farmaco sperimentale... per il paziente...

A supporto della richiesta si allega:

- 1) Lettera di accompagnamento.
- 2) Assunzione di responsabilità del medico per il trattamento secondo il protocollo clinico + grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta.
- 3) Protocollo contenente: schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta, dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia; modalità di raccolta dati.
- 4) Investigator Brochure + documentazione attestante la produzione del medicinale secondo GMP.
- 5) Motivazione clinica della richiesta;
- 6) Modulo di informazione al paziente e modulo per l'acquisizione del consenso informato personalizzati.
- 9) Dichiarazione di disponibilità dell'Azienda Farmaceutica alla fornitura gratuita del medicinale (possibilmente fino all'inserimento del farmaco nelle liste di rimborsabilità regionali).

Firma

## ALLEGATO 2

Oggetto: Dichiarazione di responsabilità per l'Uso terapeutico di farmaco sperimentale... per il paziente...

Io sottoscritto Prof..., Responsabile della Divisione..., dichiaro di assumermi la responsabilità per l'uso terapeutico del farmaco... per il paziente..., nato il ..., affetto da ...

Confermo che:

1. le caratteristiche cliniche del paziente rispondono alle caratteristiche della popolazione arruolata negli studi clinici presentati a supporto di questa richiesta.
2. non esistono attualmente per questo paziente valide alternative terapeutiche.

Cordialmente,

Firma