



ISPOR
Italy-Rome Chapter

***EARLY ACCESS PROGRAM:
TRA CRITICITÀ E PROPOSTE
PER IL FUTURO***

Rapporto per ISPOR Italy - Rome Chapter

DICEMBRE 2023



EARLY ACCESS PROGRAM: TRA CRITICITÀ E PROPOSTE PER IL FUTURO

Rapporto per ISPOR Italy - Rome Chapter

● Gruppo di lavoro:

- **Coordinatore: Andrea Marcellusi** (Università di Roma Tor Vergata, President Elect ISPOR Italy - Rome Chapter)

● Facilitatore e Responsabile *consensus*:

- **Angela Ragonese** (Psicologa clinica)

● Coordinatori dei gruppi di lavoro

- **Alberto Bortolami** (Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regione Veneto) - Coordinatore Gruppo Regionale

- **Claudio Jommi** (Professore di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale)

- **Valeria Viola** (Pharma Value) - Coordinatore Gruppo Nazionale

● Accademia

- **Entela Xoxi**, ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore

● AIFA

- **Maurizio Belfiglio** (Ufficio Ricerca Indipendente AIFA)

- **Silvia Cammarata** (Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le Regioni AIFA)

● Regioni

- **Chiara Roni** (Direzione Centrale Salute - Regione Friuli Venezia Giulia)

- **Elisa Sangiorgi** (Area governo del farmaco e dei dispositivi medici, settore assistenza ospedaliera - direzione generale cura della persona, salute e welfare - regione emilia-romagna)

● Azienda Farmaceutica

- **Alessio Borio** (Chemessentia Srl e Master DRKMA Università del Piemonte Orientale)

- **Maria Claudia D'Avella D'Avella** (Sanofi)

- **Luisa Cirillo** (Amgen)

- **Danilo Di Laura** (MSD)

- **Maurizio Mezzetti** (Eli Lilly)

- **Gabriele Maria Pistillo Pistillo** (Novartis)

- **Francesca Randon** (Novartis)

- **Paolo Di Rienzo** (Astellas)

- **Virginia Ronco** (Incyte)

- **Luca Tofani** (SIFI)

- **Giuseppina Zapparelli** (BMS)

● Società consulenza:

- **Giorgio Casilli** (More Than Access - MTA)

- **Francesca Ceccherini** (The New Way e Master DRKMA Università del Piemonte Orientale)

- **Claudia Garimberti** (Regulatory PharmaNet - RPN)

- **Dario Lidonnici** (More Than Access - MTA)

- **Ginevra Mastroianni** (Pharma Value)

- **Federico Tartarelli** (Pharma Value)

● Steering Committee

- **Prof. Pier Luigi Canonico** (Presidente ISPOR Italy Rome Chapter)

- **Dott. Giovanni Giuliani** (ROCHE)

- **Dott.ssa Anna Maria Marata** (Regione Emilia Romagna - Membro CTS)

- **Dott.ssa Mariangela Prada** (Intexo Società Benefit)

- **Dott.ssa Annalisa Scopinaro** (Presidente UNIAMO)

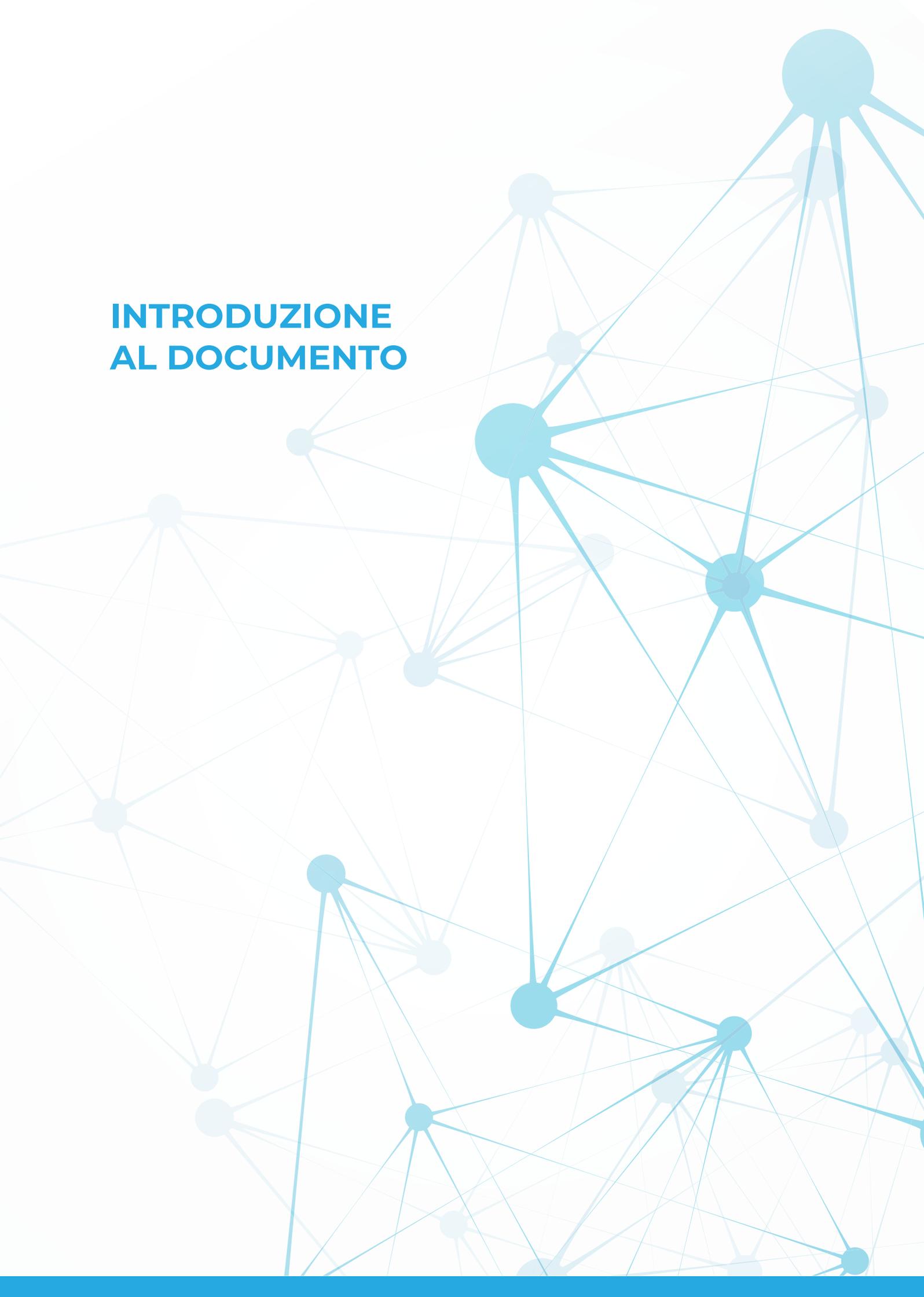
INDICE

Introduzione al documento	5
CAPITOLO 1	
Gli schemi di accesso anticipato dei farmaci: un quadro internazionale, le evidenze di letteratura ed il caso francese	6
1. Introduzione	7
1.2 Il quadro internazionale	7
1.2.1 Aspetti definatori.....	7
1.2.2. Obiettivi e metodi.....	10
1.2.3. Gli EAS in Italia.....	11
1.2.4. Risultati del confronto internazionale.....	16
1.3. Le evidenze di impatto in letteratura	18
1.3.1. Obiettivi e metodi.....	18
1.3.2. Risultati.....	19
1.4 Gli EAS in Francia	27
1.4.1. Introduzione.....	27
1.4.2. Criteri di eleggibilità per l'AP.....	28
1.4.3. Processo autorizzativo e condizioni economiche.....	29
1.4.4. Raccolta e utilizzo dei dati di AP.....	30
1.4.5. Analisi delle valutazioni AP.....	30
1.5 Bibliografia	35
1.6. Tabella 1 - Allegato: Gli EAS in alcuni Paesi Europei	37
1.7. Allegato 1: EMA Tool	37
CAPITOLO 2	
L'accesso precoce dei farmaci in italia	40
2. Introduzione	41
2.1 Definizioni	41
2.2. Stato dell'arte della normativa in Italia	42
2.2.1 Legge 648/96.....	45

2.2.2	Legge 94/98 anche conosciuta come Legge Di Bella	48
2.2.3	DL 219/2006.....	49
2.2.4	DM 7 settembre 2017	49
2.2.5	Legge 326/2003.....	50
2.2.6	Legge 10 novembre 2021 n. 175, art. 11, incremento del 2% al fondo 326 per Finanziamento della ricerca sulle malattie rare e dello sviluppo dei farmaci orfani.....	52
2.2.7	DM 16/01/ 2015 “Hospital exemption”	53
2.2.8	Importazione di medicinale dall'estero ai sensi del decreto 11/02/1997	54
2.2.9	Cnn	55
2.3.	Conclusioni:	56
2.3.1	Criticità nella prospettiva nazionale:	56
CAPITOLO 3		
GESTIONE DELL'ACCESSO PRECOCE ALL'INTERNO DELLE REGIONI.....		62
3.	Introduzione.....	63
3.1.	Strumenti per l'Accesso Anticipato	64
3.1.1	Legge 648/96.....	65
3.1.2	Legge 94/98 (Legge Di Bella)	66
3.1.3	Cnn	67
3.1.4	Fondo 5% legge 326/2003.....	68
3.2	Criticità.....	68
CAPITOLO 4		
LA CONSENSUS		75
4.1	Introduzione.....	76
4.2	Il questionario e le modalità di espressione del consenso	76
4.3	Il questionario.....	77
4.4	Il processo di validazione e l'erogazione del questionario.....	81
4.5	I risultati.....	81
CAPITOLO 5		
CONCLUSIONI		91



INTRODUZIONE AL DOCUMENTO



INTRODUZIONE AL DOCUMENTO

Con il presente documento il capitolo italiano dell'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) si propone di esplorare in profondità la tematica dell'accesso precoce ai farmaci in Italia, un argomento di crescente rilevanza nel panorama sanitario nazionale e internazionale. Nell'era della medicina personalizzata e dell'innovazione farmaceutica, la velocità con cui i nuovi farmaci diventano disponibili ai pazienti rappresenta un aspetto cruciale per l'accesso tempestivo di specifiche terapie, in particolare per quelle patologie rare o gravi. Tuttavia, il processo di accesso precoce ai farmaci è complesso, coinvolgendo sfide legislative, etiche, economiche e organizzative.

Il report è strutturato in quattro sezioni chiave, ognuna focalizzata su un aspetto specifico di questo tema. L'obiettivo è fornire un'analisi esaustiva e multi-angolare, che possa essere di supporto agli *stakeholder* nel settore sanitario, inclusi i decisori politici i professionisti della salute, i pazienti e le associazioni di categoria.

Il primo capitolo offre una panoramica dell'accesso precoce ai farmaci a livello europeo, ponendo particolare attenzione al modello francese. La Francia, nota per il suo approccio innovativo e proattivo in questo ambito, serve da esempio significativo per comprendere le *best practices* e le sfide incontrate nell'implementazione di politiche di accesso precoce efficaci. Verranno analizzati i meccanismi adottati, le modalità di valutazione e i criteri di inclusione dei farmaci nel sistema sanitario francese, fornendo spunti utili per il contesto italiano. Il capitolo si chiude anche con alcune proposte trasferibili a livello nazionale discusse poi anche nell'ultima parte di questo documento.

Nel secondo capitolo ci si concentra sul quadro normativo italiano attuale relativo all'accesso precoce ai farmaci. Verranno esaminati in dettaglio i processi legislativi, le procedure di approvazione, i criteri di valutazione dei nuovi farmaci e le modalità di rimborso. Particolare attenzione sarà rivolta alle recenti evoluzioni normative e alle loro implicazioni per pazienti e produttori farmaceutici.

La terza sezione si dedica alle sfide poste dalla gestione regionale dell'accesso precoce ai farmaci in Italia. Verrà analizzata la variabilità delle politiche regionali, evidenziando come le differenze nella gestione possano influenzare l'equità di accesso ai trattamenti innovativi sul territorio nazionale. Questa parte del report mira a identificare le principali problematiche e a proporre possibili soluzioni per una gestione più uniforme e efficace.

Infine, la quarta sezione presenta le conclusioni del gruppo di lavoro, che ha elaborato una serie di proposte e raccomandazioni basate sull'analisi condotta nelle sezioni precedenti. Queste proposte sono volte a migliorare l'accesso precoce ai farmaci in Italia, tenendo conto delle specificità del contesto nazionale. La sezione funge da punto di partenza per ulteriori discussioni e azioni, invitando i soci e gli *stakeholder* a collaborare per l'implementazione delle raccomandazioni proposte.

In conclusione, questo report mira a stimolare una riflessione critica e costruttiva sul tema dell'accesso precoce ai farmaci in Italia, offrendo spunti di riflessione e azione per migliorare la salute pubblica e garantire un accesso equo e tempestivo alle terapie innovative.



1



**GLI SCHEMI DI ACCESSO
ANTICIPATO DEI FARMACI:
UN QUADRO INTERNAZIONALE,
LE EVIDENZE DI LETTERATURA
ED IL CASO FRANCESE**

1. INTRODUZIONE

Scopo del presente capitolo è analizzare gli schemi di accesso anticipato (*Early Access Scheme* - EAS) dei farmaci nel contesto internazionale, con un focus in particolare sugli EAS che prevedono una copertura da parte dei soggetti terzi pagatori. Gli EAS vengono in questa sede intesi come schemi che consentono l'accesso prima dell'approvazione e/o prima della formalizzazione delle condizioni di rimborso dei farmaci stessi. Nella prima parte, dopo un chiarimento definitorio, vengono analizzati comparativamente gli EAS nei Paesi Europei. La seconda parte analizza le evidenze di letteratura sull'impatto degli EAS, evidenze che comprendono una proposta già formulata di riforma del sistema degli EAS in Italia. La terza parte è dedicata al sistema francese che può considerato come possibile riferimento per la riforma del sistema italiano degli EAS.

Il presente capitolo è stato redatto da Giorgio Casilli (More Than Access), Maria Claudia D'Avella (Sanofi), Claudio Jommi (Università del Piemonte Orientale), Paolo Di Rienzo (Astellas Italia), Gabriele Maria Pistillo (Novartis Gene Therapies), Virginia Ronco (Incyte), Luca Tofani (SIFI), Entela Xoxi (Università Cattolica Sacro Cuore Roma), con il coordinamento di Claudio Jommi.

1.2 • Il quadro internazionale

1.2.1 • Aspetti definitori

Per Schemi di Accesso Anticipato (EAS - *Early Access Scheme*) si intendono, in questa sede, tutte le iniziative finalizzate a rendere accessibile un nuovo farmaco / indicazione terapeutica esistenti prima della loro approvazione in contesti non sperimentali e/o approvati, ma in attesa delle decisioni formali di Rimborso e Prezzo (P&R).

In termini generali, lo scopo primario degli EAS è fornire in maniera anticipata, rispetto al normale percorso codificato, l'accesso ad opzioni di trattamento ai pazienti con un elevato bisogno terapeutico non soddisfatto, opzioni che si presume abbiano un impatto clinicamente significativo sui pazienti.

Gli EAS offrono un potenziale vantaggio non solo per i pazienti, ma anche per i soggetti che effettuano valutazioni di nuovi farmaci (HTA - *Health Technology Assessment*) ai fini delle decisioni di prezzo, rimborso ed altre condizioni di accesso, per i pagatori, per il Sistema Sanitario e per l'industria farmaceutica.

Gli EAS non escludono la valutazione da parte degli enti regolatori e/o di HTA e pagatori. Anzi, tali schemi, oltre ad offrire un accesso anticipato ai pazienti, creano un'opportunità per acquisire nuovi dati e, eventualmente, evidenze (ad integrazione degli studi clinici pivotali) (*Cowling et al, 2023; Tarantola et al, 2023*). Alcuni EAS sono infatti associati a programmi di raccolta dati (*real-world*) e acquisizione di *Real-World-Evidence* (RWE) nel periodo compreso tra la fase II-III e l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), esteso in alcuni casi al periodo compreso tra AIC e decisione di P&R, a ulteriore supporto della proposta di valore del prodotto. Tale raccolta dati avviene sulla base di un piano condiviso per i *key outcome* in cui vi è incertezza sui risultati della sperimentazione clinica in corso.

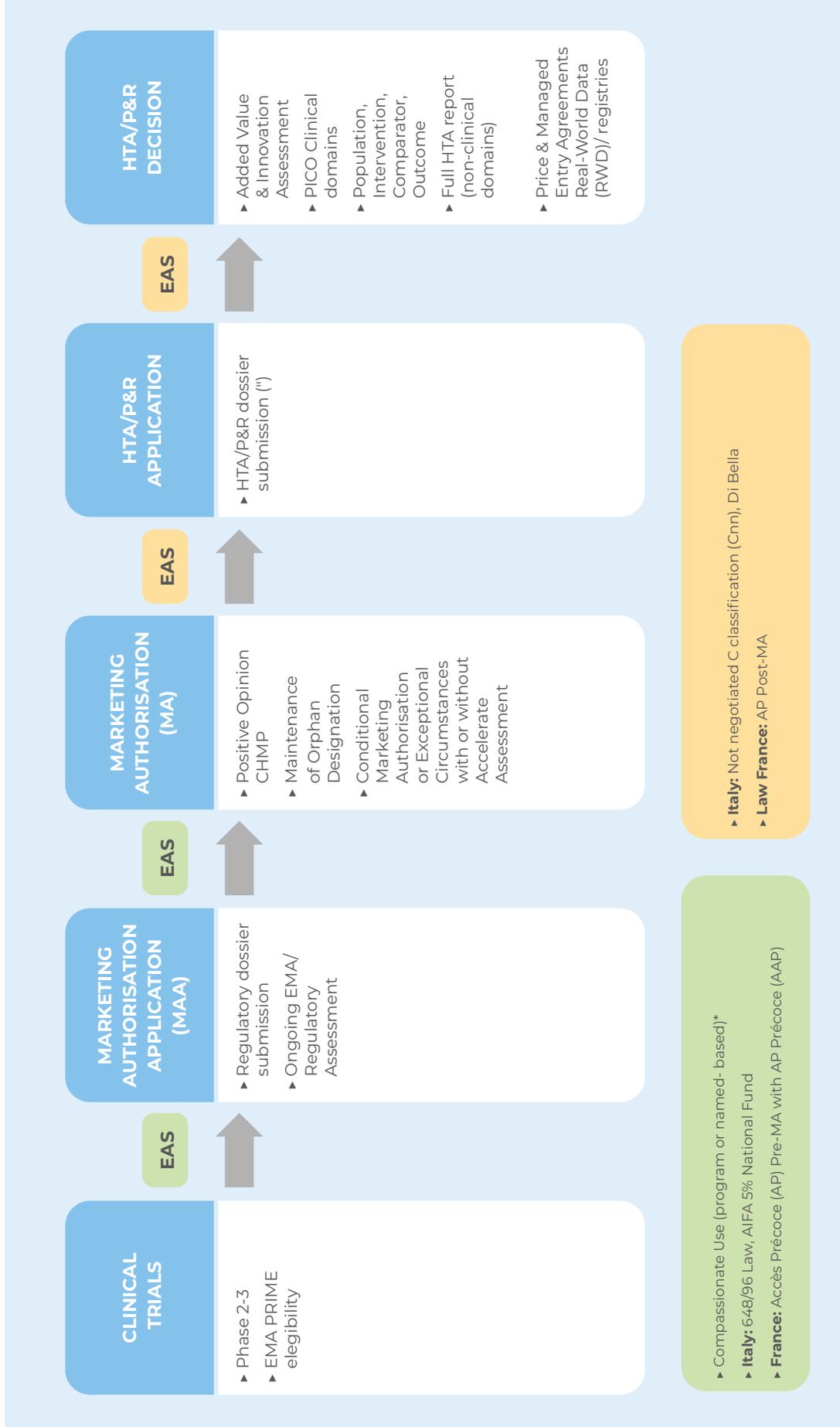
Non sono incluse in questa analisi:

- le opzioni offerte da EMA (*European Medicines Agency*), in quanto, oltre ad essere programmi vigenti e validi per tutti i Paesi UE, sono finalizzati ad abbreviare il percorso necessario per la sottomissione del dossier regolatorio registrativo (approvazione condizionata ed in circostanze eccezionali) ed il percorso valutativo (approvazione accelerata), andando quindi ad agire sui tempi (e le evidenze) per l'approvazione e non su un accesso dei pazienti pre-approvazione (o pre-rimborso) (**cf. Allegato 1**);
- le opzioni finalizzate a gestire le incertezze sugli esiti e l'impatto finanziario (MEA - *Managed Entry Agreement*), se applicate a farmaci già approvati e valutati ai fini del P&R. Questo gruppo è stato incluso in alcuni riferimenti di letteratura nell'ambito dell'*Early Access* (*Cowling et al, 2023*), mentre altri, più in linea con la nostra definizione, li hanno individuati come schemi di accesso "alternativi" (*Löblová et al, 2019*), a meno che non siano associati a EAS (**cf. infra Box 1**).

Si osserva anche che oltre all'accesso 'anticipato' di farmaci/indicazioni in sviluppo, vi può essere l'accesso e l'eventuale rimborso per indicazioni non in sviluppo e che, quindi, non vedranno mai una AIC: di fatto si tratta di un accesso *off-label* e, quindi, non considerabile come vero e proprio accesso *early*.

La **Figura 1** fornisce una traccia degli EAS considerando, a titolo esemplificativo, la situazione italiana e francese.

Figura 1 ● Possibili utilizzi di Early Access Scheme (EAS)



*L'uso compassionevole può essere esteso, per i pazienti già in trattamento, oltre l'AIC fino alla disponibilità del farmaco per il SSN.
 °Soggetto alla futura implementazione del Regolamento EU HTA.

1.2.2 • Obiettivi e metodi

Come sopra specificato, lo scopo della presente sezione è di analizzare gli EAS esistenti in Europa, intesi come iniziative finalizzate a rendere accessibile un nuovo farmaco / indicazione di farmaci esistenti prima della loro approvazione a livello regolatorio in contesti non sperimentali e/o approvati ma in attesa delle decisioni formali di P&R. La ricerca si è focalizzata, in particolare, su EAS che prevedono la copertura da parte di terzi pagatori (Stato o assicurazioni sociali).

La ricerca (senza limitazioni di tempo) è stata effettuata su pagine web delle agenzie regolatorie e organismi di HTA/pagatori dei singoli Stati Membri (SM) e UK. È stata consultata anche la pagina web dell'EMA.

Inoltre, è stata effettuata una ricerca di pubblicazioni disponibili in banche dati elettroniche (PubMed, GoogleScholar) utilizzando le parole chiave:

“(“Early Access”[Title/Abstract] OR “Early Access Program(s)”[Title/Abstract] OR “Offlabel”[Title/Abstract] OR “Expanded access”[Title/Abstract] OR “Foreign access”[Title/Abstract])) AND (“Drugs”[Title/Abstract] OR Drugs[MeSH Terms] OR “Medicines”[Title/Abstract] OR Medicines[MeSH Terms] OR “Pharmaceuticals”[Title/Abstract] OR Pharmaceuticals[MeSH Terms] OR Marketing Authorisation”[Title/Abstract]).

Sono state rintracciate informazioni di EAS, oltre che per l'Italia, per Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Spagna, Paesi Bassi e UK.

I domini individuati nella lettura trasversale degli EAS sono stati definiti a partire dal *paper* di Tarantola e colleghi (*Tarantola et al, 2023*) e riportati nelle **Tabella 1** (allegata al presente capitolo):

- Nome dello schema
- Referenza normativa
- Tipologia dello schema (*named* o *coorte*)
- Medicinali soggetto dello schema
- *Coverage*
- *Applicant*
- Approvazione
- Patologia / pazienti target
- Evidenza scientifica a supporto dell'inserimento nell'EAS
- Raccolta dati
- Dati sull'impatto economico
- Eventuali fondi dedicati
- Eventuali MEA associati agli EAS
- Impatto su P&R
- Eventuale *fee*
- Durata dello schema ed eventuali regole di rinnovo.

1.2.3 • Gli EAS in Italia

Il presente paragrafo si focalizza sugli EAS in Italia, nella accezione da noi presa in esame, considerando sia gli schemi a carico del SSN, sia quelli a carico delle imprese. In Forse meglio: Nell'Allegato 1 vengono riportati gli EMA Tool per approvazioni anticipate / accelerate ed nel **Box 1** i programmi di accesso e rimborso gestiti in *Early Access* (MEA). Si riporta comunque al **CAPITOLO 2** per maggiori dettagli.

Programmi di Uso Compassionevole

L'Uso Compassionevole¹ (*Compassionate Use* - CU) è un'opzione terapeutica che consente l'uso di un medicinale non autorizzato. A condizioni rigorose, i prodotti in fase di sviluppo possono essere resi disponibili a gruppi di pazienti affetti da una malattia per la quale non esistono terapie autorizzate soddisfacenti e che non possono accedere a studi clinici.

EMA fornisce raccomandazioni² sui programmi di uso compassionevole (*Compassionate Use Program* - CUP) attraverso il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use* - CHMP), ma queste non creano un quadro giuridico. I CUP sono coordinati e implementati dagli SM, che stabiliscono le proprie regole e procedure.

Istituito dall'articolo 83 del Regolamento (CE) n. 726/2004, il CU è progettato per:

- facilitare e migliorare l'accesso ai CUP da parte dei pazienti nell'UE;
- favorire un approccio universale riguardo alle condizioni di utilizzo e di distribuzione per i pazienti destinatari del CU di nuovi medicinali non autorizzati;
- aumentare la trasparenza tra gli SM in termini di disponibilità di cure.

Questi programmi vengono attuati solo se si prevede che il medicinale possa aiutare i pazienti affetti da malattie potenzialmente letali, di lunga durata o gravemente debilitanti, che non possono essere trattate in modo soddisfacente con nessun medicinale attualmente autorizzato.

Il medicinale che entra in un CUP deve avere degli studi clinici (conclusi o in corso) o essere entrato nel processo di richiesta di AIC (dossier regolatorio sottomesso).

Le autorità nazionali competenti possono chiedere all'EMA un parere su come somministrare, distribuire e utilizzare determinati medicinali per CU. Il CHMP identifica, inoltre, quali pazienti trarrebbero beneficio e gli SM dovrebbero prendere nota di queste raccomandazioni quando prendono le loro decisioni. I titolari e i richiedenti l'AIC non dovrebbero contattare l'EMA per richiedere un parere, ma potrebbero voler informare l'Agenzia delle domande in corso a livello nazionale. Le autorità nazionali competenti informeranno l'EMA se stanno mettendo un prodotto a disposizione di un gruppo di pazienti per CU.

¹ In generale, i medicinali non ancora autorizzati vengono prima resi disponibili attraverso studi clinici e i pazienti dovrebbero sempre essere presi in considerazione per l'inclusione in tali studi prima che vengano offerti programmi di uso compassionevole.

² Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union 21 January 2010 EMEA/72144/2006 (rev) (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>, ultimo accesso 31/10/2023).

Le raccomandazioni dell'EMA riguardano il modo in cui un medicinale dovrebbe essere utilizzato nei CUP in tutta l'UE e il tipo di paziente che potrebbe beneficiare del trattamento. L'EMA non aggiorna le sue raccomandazioni dopo che un medicinale ha ricevuto l'AIC, poiché tutte le informazioni rilevanti sull'uso del medicinale sono disponibili nel suo rapporto pubblico europeo di valutazione (*European Product Assessment Report - EPAR*). Tuttavia, i CUP possono continuare in alcuni SM fino a quando il medicinale non sarà disponibile sul mercato.

In Italia³ è previsto il ricorso all'uso compassionevole (D.M. 7 settembre 2017) per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa. Il ricorso al CU può continuare fino a quando il medicinale non sarà disponibile sul mercato.

In base alla normativa vigente è prevista la possibilità di impiegare l'uso, per malattie rare e tumori rari, di medicinali per i quali siano disponibili anche solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I che ne abbiano documentato l'attività e la sicurezza; in tali casi, la richiesta deve essere fondata sul prevedibile beneficio in base al meccanismo d'azione e agli effetti farmacodinamici del medicinale.

L'accesso al medicinale sperimentale prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico (CE) a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica produttrice.

Nei CUP in Italia il farmaco oggetto di uso compassionevole è a carico delle imprese farmaceutiche.

All'uso compassionevole come programma si aggiungono trattamenti "*patient named*", in cui i medici/ clinici ottengono i medicinali direttamente dai produttori prima dell'AIC. Ciò avviene su base individuale sotto la diretta responsabilità del medico e non è necessario informare l'EMA. A livello nazionale i CU nominali vanno notificati all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

³ AIFA Farmaci a uso compassionevole. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-a-uso-compassionevole> (ultimo accesso 31/10/2023).

EAS previsti a livello nazionale

In alcuni casi, in Italia è consentito l'accesso per i pazienti a una terapia farmacologica prima che EMA (e di conseguenza gli enti regolatori nazionali) ne autorizzi la commercializzazione o, per i farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato in Italia (uso *off-label*).

Nello specifico in Italia, oltre all'uso compassionevole già menzionato, in cui i farmaci sono forniti e coperti economicamente dall'industria, i percorsi per l'accesso precoce a un farmaco sono previsti:

- dalla Legge 648/1996⁴ (a carico del SSN);
- dalla Legge 326/2003 (Fondo nazionale AIFA "fondo 5%")⁵ (a carico dell'AIFA su risorse fornite dalle imprese come tassa *ad hoc* sulle spese promozionali);
- come uso non ripetitivo di terapie avanzate. L'uso non ripetitivo di terapie avanzate prevede la preparazione del farmaco direttamente da una *cell factory* e il centro clinico richiedente si fa carico delle relative spese⁶;
- per medicinali regolarmente in commercio ma per una indicazione diversa da quella per cui è stato autorizzato, anche in presenza di alternative terapeutiche regolarmente autorizzate (Legge 94/98 art. 3, comma 2 - ex Legge Di Bella). In questo caso la terapia è però a carico del paziente o a carico dell'azienda sanitaria in caso di ricovero.

Tutti questi percorsi di accesso precoce si svolgono sotto la responsabilità del medico prescrittore. La scelta del percorso più idoneo dipende dalla specifica indicazione; gli strumenti menzionati possono anche essere applicati in combinazione, per accesso a regimi di trattamento con più farmaci.

Il seguente Box illustra l'applicazione di MEA nel contesto degli EAS. Come sopra specificato, i MEA sono strumenti di gestione dell'incertezza in fase di negoziazione di P&R ma esistono esempi di MEA anche in fase di EAS.

⁴ AIFA Legge 648/96. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96> (ultimo accesso 31/10/2023).

⁵ AIFA Fondo Nazionale. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/web/guest/fondo-nazionale-aifa> (ultimo accesso 31/10/2023).

⁶ AIFA Uso non ripetitivo delle terapie avanzate. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/web/guest/uso-non-ripetitivo-di-terapie-avanzate> (ultimo accesso 31/10/2023). L'accesso a medicinali di terapia avanzata non ancora autorizzati o non oggetto di specifica sperimentazione clinica in corso in Italia - regolato dal DM del 16 gennaio 2015 - è possibile previa autorizzazione dell'AIFA alla produzione e all'impiego, in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute. Tali medicinali devono rispondere alla definizione di "preparazione su base non ripetitiva" intesa come la preparazione non-routine realizzata, anche per un ciclo di somministrazioni, conformemente a specifici requisiti di qualità, da utilizzare esclusivamente in un ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico siti nel territorio nazionale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente.

BOX 1: EAS e MEA (Caso Italia)

È interessante osservare come esistano situazioni in cui i MEA sono stati definiti nell'ambito di EAS. Si tratta di casi non facilmente catturabili dalla ricerca e analisi di letteratura. Si tratta nello specifico di MEA nell'ambito di PLR (*Performance-Linked Reimbursement*) - (*Payment by result*) usati per:

- accompagnare la fase di *Early Access* (prima dell'approvazione EMA) verso la fase *label* con una decisione dinamica HTA/pagatore: allineamento dei criteri di eleggibilità dei pazienti (in base alla indicazione *label* approvata) e modifica dell'accordo di condivisione del rischio: dal *Payment by result* a un accordo *financial-based* (vedi esempio di brentuximab (*Xoxi et al, 2021*)⁷ per il trattamento di Linfoma Hodgkin CD30+);
- affiancare due modalità di EAS: CU e Legge 648/96 con *Payment by result* con decisione dinamica come sopra, sui criteri di eleggibilità e modifica dell'accordo di condivisione del rischio (vedi esempio di melanoma^{8,9,10,11,12} con gli inibitori BRAF e MEK).

Peraltro, il tema dell'uso dei MEA nell'ambito degli EAS è stato affrontato in uno studio che ha sollecitato l'uso di schemi di CED (*Coverage with Evidence Development*) e non solo di *Performance-Linked Reimbursement* (PLR) (*Jommi et al, 2021a*).

Su RWD/RWE sono diverse le indicazioni e le linee guida che i singoli SM hanno pubblicati negli ultimi anni. L'Italia è stata tra i pionieri di RWD a livello europeo (vedi i registri AIFA¹³): l'esperienza italiana, seppure per pochi casi¹⁴, ha aggiunto valore alla semplice applicazione della norma sull'*Early Access*.

7 AIFA Registro ADCETRIS 648: <https://www.aifa.gov.it/-/registro-adcetris-648> (ultimo accesso 31/10/2023).

8 Determinazione AIFA https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.data_PubblicazioneGazzetta=2015-11-03&atto.codiceRedazionale=15A08287&elenco30giorni=true (ultimo accesso 31/10/2023).

9 AIFA chiarimenti: <https://www.aifa.gov.it/-/nota-di-chiarimento-relativa-all-associazione-tafinlar-trametinib-in-regime-648-96-04-05-2015-> (ultimo accesso 31/10/2023).

10 AIFA registro: <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-versione-registro-zelboraf-04-11-2015-> (ultimo accesso 31/10/2023).

11 AIFA procedure di applicazione di MEA: <https://www.aifa.gov.it/-/procedure-di-applicazione-managed-entry-agreement-medicinali-zelboraf-l-648-96-e-zelboraf-in-associazione-a-cotellic-26-05-2017-> (ultimo accesso 31/10/2023).

12 AIFA chiarimenti: <https://www.aifa.gov.it/-/registro-zelboraf-nota-esplicativa-per-i-pazienti-in-terapia-con-vemurafenib-in-associazione-a-cobimetinib-17-10-2016-> (ultimo accesso 31/10/2023).

13 La piattaforma dei Registri di monitoraggio dell'AIFA è un sistema informatico che rende possibile l'accesso alle cure con modalità omogenee su tutto il territorio nazionale. Questo avviene attraverso il controllo dell'appropriatezza prescrittiva. Il sistema, co-gestito con le Regioni, consente inoltre la programmazione e l'utilizzo dei farmaci sottoposti a monitoraggio sul territorio, controllandone la spesa. L'Ufficio Registri di monitoraggio gestisce tutta la parte regolatoria e scientifica propedeutica alla implementazione on line dei Registri. I Registri di monitoraggio hanno una molteplicità di funzioni ma essenzialmente sono una modalità amministrativa di controllo che non può interferire con la cura del paziente. Eventuali blocchi di natura informatica nei Registri non giustificano in alcun modo il ritardo o l'impedimento dei trattamenti clinici che devono essere sempre comunque garantiti. La cura del paziente ha sempre la priorità su tutto. (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>) (ultimo accesso 31/10/2023).

14 Sono 3 i registri AIFA di 648/96 dal 2021 ad oggi: per un solo prodotto è applicato un accordo di cost-sharing. Un caso è riferito al Fondo Nazionale 5% con registro AIFA (ultimo accesso 31/10/2023).

Farmaci autorizzati il cui prezzo e rimborso sono in fase di negoziazione (Cnn)

In Italia, la Legge 189/2012¹⁵ ha previsto che un nuovo farmaco, entro 60 giorni dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea dell'AIC comunitaria, possa essere classificato in classe Cnn e commercializzato prima della conclusione della procedura negoziale in AIFA.

Tale Legge prevede, in particolare, che la domanda di contrattazione del prezzo possa essere presentata dall'azienda farmaceutica soltanto dopo aver ottenuto l'AIC, separando così di fatto la procedura di autorizzazione da quella della contrattazione del prezzo e dell'inserimento del medicinale nella classe di rimborsabilità da parte del SSN. Questa procedura prevede, infatti, che all'atto dell'AIC, il medicinale sia classificato in una apposita sezione della classe C dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (definita appunto dall'AIFA come classe Cnn, cioè classe C non negoziata). La conseguenza di questa procedura è l'immediata immissione sul mercato del medicinale, evitando così ritardi spesso causa di contenziosi giuridici nazionali e/o comunitari.

La legge ha previsto, per i farmaci orfani, i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, i medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili, un'eccezione alla procedura di cui sopra. In tali casi, infatti, l'azienda farmaceutica può presentare la sua proposta di prezzo anche prima della conclusione dell'iter autorizzativo del medicinale, in modo tale che le due procedure (autorizzativa e di contrattazione del prezzo) siano definite contemporaneamente, riducendo i tempi per la reale disponibilità del medicinale a carico del SSN. Il problema potrebbe essere rappresentato dai casi in cui l'azienda farmaceutica non presenti la richiesta di rimborsabilità e la relativa proposta di prezzo, per cui il medicinale è classificato nella classe Cnn, annullando il beneficio che la legge voleva raggiungere, cioè mettere a disposizione del cittadino farmaci importanti a carico del SSN.

Il Decreto Legge 69/2013¹⁶ (cosiddetto "decreto del fare", convertito con modificazioni dalla Legge 98/2013) ha di fatto superato tale *impasse*. Infatti, si è provveduto a stabilire che nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di riclassificazione dalla classe Cnn e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell'AIC, l'AIFA conceda un ulteriore periodo di 30 giorni oltre il quale viene meno la collocazione nell'apposita sezione Cnn, rendendo così impossibile la commercializzazione del medicinale. Di questo deve venire data notizia sul sito istituzionale dell'AIFA.

La stessa legge ha stabilito che l'AIFA deve valutare, per i farmaci di cui sopra, le domande di classificazione e prezzo in via prioritaria, dando a queste precedenza rispetto ad altri procedimenti pendenti, anche attraverso la fissazione di sedute straordinarie delle competenti Commissioni. Il termine di 180 giorni per la conclusione della procedura di contrattazione del prezzo, precedentemente stabilito dalla Legge 189/2012, è ridotto a 100 giorni.

¹⁵ LEGGE 8 novembre 2012, n. 189. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/11/10/012G0212/sg>
(ultimo accesso 31/10/2023)

¹⁶ DECRETO-LEGGE 21 giugno 2013, n. 69. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/06/21/13G00116/sg>
(ultimo accesso 31/10/2023).

1.2.4 • Risultati del confronto internazionale

L'analisi dei singoli casi internazionali non ha fatto emergere novità rispetto a quanto rilevato dalla letteratura internazionale recentemente pubblicata (Tarantola *et al*, 2023). I CUP sono i più diffusi in tutti gli SM e UK. Le uniche soluzioni strutturate sono quelle di Francia (ATU e successivamente AP), di cui si riferisce nella terza parte, e l'Italia (Legge 648/96 e Fondo Nazionale 5%). Belgio, Grecia (per solo uso nominale), Paesi Bassi e Spagna prevedono EAS che possono essere finanziati direttamente dal sistema sanitario pubblico, anche se questo avviene raramente.

La **Tabella 1**, allegata al documento, fornisce un quadro complessivo dello stato dell'arte nei Paesi Europei analizzati.

Paesi con EAS finanziati dal Sistema Sanitario pubblico

- **Belgio:** nessun programma di accesso anticipato simile al Fondo Nazionale AIFA del 5%. Il *Medical Need Program* (MNP), molto simile al vecchio ATU francese e alla Legge Italiana 648/96, prevede sia *Early Access* di nuovi prodotti sia uso *off-label* di prodotti già presenti sul mercato per indicazioni non autorizzate.
- **Francia:** (cfr. infra).
- **Paesi Bassi:** il modello DAP¹⁷ (*Drug Access Protocol*) porta all'accesso sia i farmaci non autorizzati che sono sotto esame da parte dell'EMA sia i farmaci autorizzati in attesa di una decisione positiva sul rimborso. NPP, CUP e programmi gratuiti possono essere integrati in DAP per raccogliere dati clinici rilevanti. DAP può essere utilizzato anche per prodotti registrati e per i quali non è chiaro se soddisfino i criteri della confezione. Anche ZINL (*National Health Care Institute*) o ZN (*Zorgverzekeraars Nederland*, Associazione ombrello delle Assicurazioni Sanitarie olandesi, rappresentata da CieBAG - *Add-on Drugs Assessment Committee*) possono porre come condizione per il rimborso l'inclusione nel DAP. Infine, il DAP può essere abbinato alla procedura di ammissione dei farmaci orfani, con AIC condizionata ed in circostanze eccezionali da parte di ZINL, nella quale è obbligatoria la valutazione dell'uso del farmaco nella pratica olandese all'interno di un registro. Per il momento i programmi CUP/NPP non sono inclusi nel DAP.
- **Grecia:** la Legge 4512/2018 (articolo 268) permette l'accesso anticipato per nuovi prodotti e l'utilizzo *off-label*, ma al contrario della Legge Italiana 648/96, si basa su richiesta nominale ed è possibile il finanziamento da parte del sistema pubblico.

¹⁷ È un'iniziativa dell'Associazione olandese di oncologia medica (NVMO), dell'Associazione olandese dei medici per le malattie polmonari e la tubercolosi (NVALT), dell'Antoni van Leeuwenhoek, dell'Istituto sanitario olandese (ZiNL) e degli assicuratori sanitari olandesi (ZN). Altri importanti attori sono l'associazione ombrello delle assicurazioni ("*Zorgverzekeraars Nederland*", or "ZN"), la ZN's Committee for the Assessment of Add-on Medicines ("*Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen*", or "CieBAG"), gli ospedali ed altre istituzioni sanitarie (NFU, NVZ, ZKN, Actiz), i clinici (KNMC, "*Federatie Medisch Specialisten*", *Dutch Society of Medical Oncology* ("NVMO") *Oncological Medicines Assessment Committee* ("CieBOM"), etc.), i farmacisti (KNMP, NVZA, "*Netwerk Gespecialiseerde Bereidingsapotheken*"), le associazioni dei pazienti (e.g., "*Patiëntenfederatie Nederland*", NFK), e le associazioni industriali (*the Association of Innovative Medicines* ("*Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen*", o "VIC", BOGIN, HollandBIO).

- **Spagna:** Non sono previsti programmi di accesso anticipato simili al Fondo Nazionale AIFA 5% e alla Legge 648/96. Tuttavia, a differenza degli altri paesi, l'uso compassionevole potrebbe essere addebitato agli ospedali, ma ciò accade molto raramente. Più comune che gli ospedali ricorrano *all'uso off-label* (Decreto Reale 1015/2009).

Paesi con solo CUP, oppure schemi non finanziati dal Sistema Sanitario pubblico

- **Austria:** nessun programma di accesso anticipato simile al Fondo Nazionale AIFA del 5% o alla Legge Italiana 648/96, ma solo il ricorso al CU. Nel sito dell'autorità austriaca (BASG) viene esplicitato che altri termini come *Early Access Program* sono utilizzati internazionalmente ma non appaiono nella legislazione austriaca.
- **Danimarca:** nessun programma di accesso anticipato simile al Fondo Nazionale AIFA del 5% o alla Legge Italiana 648/96, ma solo il ricorso al CU.
- **Germania:** nessun programma di accesso anticipato simile al Fondo Nazionale AIFA del 5% o alla Legge Italiana 648/96. Il programma di CU è consentito e regolato dalle *Guideline for Notification of a Compassionate Use Programme in Accordance with the Ordinance on Medicinal Products for Compassionate Use*.
- **UK:** nessun programma di accesso anticipato simile al Fondo Nazionale AIFA del 5% o alla Legge Italiana 648/96. Lo schema inglese di *Early Access Medicines Scheme* (EAMS) è applicato per i farmaci potenzialmente innovativi con un alto bisogno clinico. Le *Guidance Early Access to Medicines Scheme (EAMS): task group and principles* contengono diversi dettagli sulla valutazione di EAMS e del processo di approvazione e revisione [vedi *Uk Government, Office for Life Sciences Guidance - Early access to medicines scheme (EAMS): task group and principles*]. <https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-eams-how-the-scheme-works/early-access-to-medicines-scheme-eams-task-group-and-principles>. *Ultimo accesso 23/10/23*]. Le aziende sostengono tutti i costi (molto simile ai programmi di CU). Non si tratta quindi di un programma coperto dal NHS¹⁸.

¹⁸ Nell'ambito del programma, MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) fornisce un parere scientifico sul rapporto beneficio/rischio del medicinale, sulla base dei dati disponibili al momento della presentazione della domanda all'EAMS. Il parere dura un anno ed è rinnovabile. Il sistema è volontario e il parere dell'MHRA non sostituisce le normali procedure di autorizzazione per i medicinali. Il parere scientifico sarà fornito dopo un processo di valutazione in 2 fasi: 1) la designazione PIM (*Promising Innovative Medicine*). La designazione PIM verrà rilasciata dopo un incontro scientifico dell'MHRA e potrebbe essere assegnata diversi anni prima che il prodotto venga concesso in licenza; 2) l'accesso anticipato al parere scientifico dei medicinali.

1.3 • Le evidenze di impatto in letteratura

1.3.1 • Obiettivi e metodi

Lo scopo di questa sezione è di analizzare le evidenze esistenti in letteratura sull'impatto dei programmi di EAS, con riferimento in particolare a quelli coperti da un terzo pagatore, nei principali Paesi europei. Nello specifico, oltre ad effettuare un ulteriore controllo sui programmi esistenti, sono state analizzate le evidenze di impatto economico (costo dei programmi ed altri effetti economici), di uso dei dati sul rapporto tra rischio e beneficio del trattamento a fini autorizzativi e di accesso al rimborso, sui tempi di accesso e di tipo percettivo da parte delle varie parti coinvolte (operatori sanitari, pazienti, aziende farmaceutiche). L'analisi della letteratura ha anche raccolto informazioni su proposte di riforma degli EAS.

Per la ricerca delle evidenze sono state utilizzate due metodologie, complementari tra di loro.

Ricerca manuale

È stata effettuata una *Targeted Literature Review* (TLR) su banche dati elettroniche (PubMed, Google Scholar) utilizzando la seguente stringa di ricerca:

("Early Access"[Title/Abstract] OR "Early Access Program(s)"[Title/Abstract] OR "Offlabel"[Title/Abstract] OR "Expanded access"[Title/Abstract] OR "Foreign access"[Title/Abstract]) AND ("France"[Title/Abstract] OR France[MeSH Terms] OR "Germany"[Title/Abstract] OR Germany[MeSH Terms] OR "Spain"[Title/Abstract] OR Spain[MeSH Terms] OR "Italy"[Title/Abstract] OR Italy[MeSH Terms] OR "UK"[Title/Abstract] OR UK[MeSH Terms]) AND ("Drugs"[Title/Abstract] OR Drugs[MeSH Terms] OR "Medicines"[Title/Abstract] OR Medicines[MeSH Terms] OR "Pharmaceuticals"[Title/Abstract] OR Pharmaceuticals[MeSH Terms])

AND

("Economic"[Title/Abstract] OR "Outcome"[Title/Abstract] OR "Health Personnel" [Title/Abstract] OR "Industry" [Title/Abstract] OR "Patient" [Title/Abstract])

L'estrazione è stata effettuata il 30 giugno 2023 ed i risultati sono stati analizzati successivamente da un revisore che ne ha valutato la pertinenza in merito alla tipologia di impatto degli EAS sopra specificati.

Nella ricerca non è stata inserita limitazione di tempo. Sono state valutate solo pubblicazioni che riportavano abstract in lingua inglese ed il cui testo fosse in lingua inglese o italiana.

In un'ulteriore *Targeted Literature Review*, non basata sulla precedente estrazione dei dati, ma effettuata in modo indipendente da un altro revisore, sono stati selezionati ulteriori 10 articoli.

Ricerca tramite *Artificial Intelligence*

È stata effettuata anche una ricerca di letteratura tramite la piattaforma “*Consensus*” (<https://consensus.app/search/>), versione beta. Questa viene considerata un tool di intelligenza artificiale (AI) che punta a velocizzare la selezione di articoli scientifici. In particolare, per la ricerca in oggetto, le domande effettuate al sistema sono state le seguenti: “*What is the impact of Early Access Programs in European pharmaceutical market?*” e “*What is the impact of Expanded Access Programs in European pharmaceutical market?*”. Per la ricerca in questione sono stati scelti gli articoli dal 2015 in poi. I risultati sono stati analizzati da un revisore che ne ha valutato la pertinenza in merito agli stessi criteri della ricerca manuale. Tramite questa ricerca sono stati selezionati 4 ulteriori articoli.

Intenzionalmente non è stato considerato in questa ricerca l'articolo scientifico di *Tarantola et al, 2023*, che costituisce il punto di partenza del progetto.

1.3.2 • Risultati

Tramite le due metodologie di ricerca sono state complessivamente selezionate 35 fonti, tra cui 26 articoli scientifici, 2 abstract, 6 poster ed 1 report. Le fonti selezionate si riferiscono ad un periodo che va dal 2013 al 2023.

Per ogni fonte è stato attribuito un criterio di rilevanza rispetto all'oggetto della ricerca (alto, utile, basso) ed è stato individuato l'argomento principale come impatto (economico, di utilizzo dati, sulla tempistica, percettivo, oltre a paper che presentano proposte di riforma). Le fonti con criterio di rilevanza “Alto” sono state analizzate nel dettaglio ed i principali risultati sono descritti in seguito.

Delle 35 fonti selezionate, 10 sono state ritenute di rilevanza alta e sono oggetto delle osservazioni più dettagliate nel corso del capitolo, 10 di rilevanza utile e 15 di rilevanza bassa.

Prima di analizzare i risultati emersi è importante sottolineare come non sempre gli articoli specificano la tipologia di EAS oggetto di analisi e che dalla ricerca sono emerse evidenze che riguardano non solo gli EAS ma anche le diverse forme di accesso condizionato, che non sono incluse nella presente analisi. Il secondo elemento è che non sono emersi dati di impatto economico degli EAS sul sistema sanitario. Anche nel caso della Francia, che rimane il Paese maggiormente citato nei vari articoli, non sono stati trovati dati o analisi che menzionino l'impatto economico degli EAS (ATU - *Autorisation Temporaire d'Utilisation*, revisionato nell'attuale AP - *Accès Précoce*) sulle casse mutue francesi.

Impatto economico

Come già osservato, non esistono evidenze strutturate di impatto economico degli EAS. Il paper di Tarantola e colleghi (*Tarantola et al, 2023*) riporta un dato di spesa finanziata attraverso il Fondo 5%, in quanto vengono pubblicate sul sito di AIFA le singole richieste, mentre non vi sono dati nazionali sull'impatto economico della Lista 648. Jommi e colleghi (*Jommi et al, 2021*) hanno stimato per 11 CUP tra marzo 2015 e dicembre 2020 (2713 pazienti), il risparmio

netto per il SSN derivante dal mancato utilizzo di eventuali terapie alternative e dalle spese aggiuntive per il SSN legate ad effetti collaterali ed eventuali prestazioni diagnostiche non coperte dal CUP, risparmi compresi tra i 26 ed i 51 milioni di euro. Un secondo *paper* ha analizzato la diffusione dei CUP a livello regionale, ma senza valutarne l'impatto economico (*Pilunni e Navarra, 2023*).

Non esistono evidenze per la Francia di impatto economico complessivo, né sul vecchio programma ATU né sul nuovo (AP). Un documento da letteratura "grigia" riporta una valutazione dell'impatto sulla rideterminazione dei prezzi liberamente fissati dalle imprese in fase di ingresso in ATU a seguito della negoziazione successiva in accesso 'ordinario'. Lo studio evidenzia una riduzione media di prezzo del 16% per 16 prodotti¹⁹.

Impatto sull'uso dei dati derivanti da EAS

Il tema della raccolta dati nell'ambito di EAS è stato affrontato in modo strutturato nel *paper* di Polak e colleghi (*Polak et al, 2022a*). Diversi Paesi hanno esplicitamente combinato EAS con la generazione di dati, come l'AP in Francia, il DRUG nei Paesi Bassi e l'EAMS nel Regno Unito. Nell'articolo si evidenzia come la raccolta dei dati non sia consentita in Austria e Svezia e sia fortemente limitata in Belgio e che, in termini generali, i requisiti richiesti per l'attivazione di EAS siano molto diversi da Paese a Paese. Ne consegue che le imprese farmaceutiche che non hanno una presenza diffusa nei Paesi europei o che non hanno risorse sufficienti potrebbero aderire o promuovere EAS solo nei Paesi con percorsi di accesso più facili, sollevando questioni di equità di accesso per i pazienti (*Polack et al, 2022a*).

Polak e colleghi (*Polak et al, 2020*) hanno pubblicato una revisione della documentazione registrativa pubblicata da FDA (1955-2018) ed EMA (1995-2018), per verificare dove appare il termine *Expanded Access* (EA). Per 39 approvazioni sono stati utilizzati i dati di EAS e, quindi, *real-world* (*Real-World Data - RWD*) come informazione aggiuntiva sull'efficacia clinica. In 13 casi tali dati sono stati utilizzati come evidenza principale per l'approvazione. 12 di questi casi sono da associare a farmaci con designazione orfana. In 8 casi su 13 viene evidenziata una divergenza tra le valutazioni effettuate da FDA ed EMA (in 7 casi FDA considera i RWD fondamentali per l'approvazione, mentre EMA non ha approvato 6 di questi prodotti e per un prodotto i dati sono stati considerati solo di supporto; al contrario FDA non ha approvato 2 prodotti valutati positivamente da EMA anche sulla base di RWD). Per 4 prodotti l'approvazione di FDA è addirittura basata solo sui dati di efficacia provenienti da EAS (soltanto 2 di queste 4 approvazioni sono state concesse anche da EMA). Il tema del ruolo dei RWD nelle approvazioni EMA è stato più generalmente analizzato da Flynn e colleghi (*Flynn et al, 2022*), che evidenzia come il 40% delle approvazioni nel biennio 2018-2019 di nuovi farmaci ed estensioni di indicazioni di farmaci già esistenti fosse accompagnata da RWD provenienti in generale da registri ed ospedali.

¹⁹ <https://www.pharmaceutical-technology.com/pricing-and-market-access/early-access-france/> (ultimo accesso 31/10/2023).

Inclusione dei farmaci in EAS, valutazioni HTA e rimborso

Un secondo *paper* di Polak e colleghi (*Polak et al, 2022b*) riporta un'analisi relativa all'utilizzo di dati provenienti dagli EAS nelle valutazioni del NICE in UK. Nel 54,2% (206/380) delle valutazioni delle tecnologie (*Technology Appraisal*) analizzate (riferite al periodo 2010-2020) appare almeno un riferimento agli EAS. Nel 21,1% dei casi (80/380) i dati di EAS sono stati utilizzati per fornire maggiori informazioni circa la sicurezza (43), l'efficacia (47) e/o l'utilizzo dell'uso delle risorse (52).

La terza parte del presente capitolo analizza gli EAS in Francia, che prevedono un accesso pre-AIC con estensione al periodo di copertura tra AIC e chiusura della negoziazione di P&R. Alcuni contributi si sono focalizzati sulle valutazioni HTA e decisione di rimborso di farmaci già inseriti in EAS, in particolare al programma ATU, riformato a fine 2020. L'inserimento in ATU è previsto per i farmaci che rispondono ai criteri di bisogno clinico elevato e con un riconoscimento di potenziale valore clinico. L'aspettativa, è quindi, che la loro valutazione successiva in sede di accesso ordinario sia comunque migliore di altri farmaci e che abbiano una maggiore possibilità di rimborso.

In effetti, da uno studio effettuato da Pham e colleghi (*Pham et al 2022*), emerge come tutti i prodotti oncologici (35 con 39 indicazioni) inseriti nel programma ATU nel periodo gennaio 2009 - dicembre 2019 hanno ottenuto il rimborso, che si basa in Francia, tra gli altri elementi, sul Beneficio Clinico assoluto (SMR - *Service Médical Rendu*). Lo stesso studio ha poi analizzato gli score di beneficio clinico aggiunto francesi (ASMR- *Amélioration du Service Médical Rendu*), che informano invece la negoziazione di prezzo, e le valutazioni EMSO e ASCO. Per quanto non vi sia una coerenza assoluta tra i diversi *score*, la maggior parte delle indicazioni e dei farmaci interessati da un ATU forniscono un beneficio clinico aggiunto.

Uno studio più recente (*Cogez et al, 2022*) ha preso in considerazione 56 report di HTA (Avis) effettuati in Francia per farmaci oncologici nel periodo gennaio 2016 - maggio 2021. Di questi, oltre due terzi (36) si riferiscono a farmaci che hanno avuto accesso al programma ATU. Anche se la quota di farmaci rimborsati con ATU è maggiore degli altri (35% vs 25%) l'ATU non ha sempre garantito il rimborso (9 prodotti con ATU precedente non sono stati rimborsati), i prodotti con ATU hanno ottenuto un *ranking* ASMR II (valore terapeutico aggiunto importante) in maggior misura rispetto ai prodotti senza ATU (75% vs 70%); lo stesso si può dire per il valore terapeutico aggiunto moderato (ASMR III) (28% vs 5% dei casi).²⁰

20 Per quanto i MEA non siano oggetto della presente analisi, nella revisione di letteratura è emerso un interessante poster di Bee e colleghi (*Bee et al, 2022*), che ha analizzato l'impatto dei MAA dal 2016 (*Managed Access Agreement*) e della RWE generata durante i MAA sulla raccomandazione finale da parte del NICE. I MAA sono accordi di rimborso condizionato presenti nel Regno Unito e coordinati dal NICE attraverso dei fondi speciali (*Cancer Drug Fund* e *Innovative Drug Fund*), questi accordi / fondi consentono l'accesso ai pazienti di trattamenti con AIC innovativi, per i quali tuttavia non ci sono ancora sufficienti evidenze per esprimere una raccomandazione completa. Secondo tale analisi: (i) il 95% dei farmaci oggetto di MAA è rappresentato da farmaci oncologici; l'84% è stato successivamente raccomandato dal NICE; (iii) la raccolta di RWD è avvenuta nell'84% dei casi (16/19 tecnologie prese in considerazione); (iv) la maggior parte dei dati raccolti includono dati clinici (OS - *Overall Survival*), durata di trattamento e *time to next treatment* (TTNT) e PRO (*Patient Reported Outcome*). Un risultato simile è riportato da uno studio più recente di Cowling e colleghi (*Cowling et al, 2023*): l'86% dei prodotti oncologici con MAA ha ottenuto poi la raccomandazione definitiva al rimborso.

Impatto sui tempi di accesso dei farmaci

Uno studio sui principali Paesi Europei (Germania, Francia, Italia, Spagna e Regno Unito) (*Zamora et al, 2019*) ha analizzato la disponibilità al rimborso e tempi di accesso per 143 farmaci orfani approvati nell'UE tra il 2000 (anno di introduzione del regolamento sui farmaci orfani) e il 2016. Per Francia e Italia l'eventuale accesso ad un EAS è stato identificato come il momento in cui il farmaco viene rimborsato. Gli EAS fanno sì che Francia e Italia siano, rispettivamente, al secondo e terzo posto come tempo di accesso al rimborso e incidenza di prodotti rimborsati, mentre al primo posto c'è la Germania dove di fatto tutti i farmaci orfani sono rimborsati al momento del lancio e, quindi, si riducono sensibilmente i tempi medi di rimborso, essendo tali tempi generati solo dalla formalizzazione dell'AIC.

L'impatto degli EAS sui tempi di accesso dei farmaci è stato particolarmente indagato per la Francia. Secondo i dati riportati da Jaquet e colleghi (*Jaquet et al, 2021*), il programma ATU ha consentito un accesso anticipato ai pazienti in media di 203 e 428 giorni rispetto all'approvazione, rispettivamente di FDA ed EMA. Sempre sul tema dei tempi di accesso, lo studio già citato di Pham e colleghi (*Pham et al, 2022*) ha evidenziato come il programma ATU abbia comportato un'anticipazione dei tempi di accesso ai pazienti in media di 27,7 mesi rispetto al rimborso nazionale.

Un terzo studio, già citato (*Cogez et al, 2021*), ha affrontato un altro tema rilevante, ovvero se la ATU garantisce tempi più rapidi di valutazione HTA e negoziazione di P&R rispetto ai farmaci senza ATU. Le evidenze mostrano tempi mediani complessivi simili (529 giorni per i prodotti con ATU, 516 giorni per quelli senza). Per i farmaci con ATU i tempi di valutazione scientifica presso la Commissione di Trasparenza della HAS sono più brevi (209 giorni vs 255), mentre quelli per la negoziazione dei prezzi in Comitato Economico (CEPS) sono più lunghi (337 giorni vs 201).

Gli studi di impatto percettivo

Anche le evidenze di tipo percettivo sono piuttosto limitate e si riferiscono solo a due *paper* condotti nei Paesi Bassi.

In un primo *paper* (*Bunnik et al, 2021*) vengono riportati i risultati di una valutazione degli EAS da parte di 14 medici specialisti (neurologia, psichiatria, endocrinologia e oncologia), espressa nell'ambito di interviste individuali e questionari online. La valutazione ha avuto per oggetto l'esperienza con gli EAS, l'opportunità della loro attivazione e la responsabilità dei medici. Nel secondo articolo (*Bunnik et al, 2019*) si descrivono i risultati di un'indagine, effettuata per tramite di intervista, su pazienti con malattie croniche o potenzialmente mortali. Il tema trattato è quello della rilevanza degli EAS rispetto all'esistenza di terapie alternative.

Lo studio sulla percezione dei medici evidenzia una elevata variabilità della conoscenza degli EAS esistenti. Inoltre, mentre alcuni li considerano una parte integrante del loro lavoro, altri non sono favorevoli all'utilizzo di farmaci non ancora approvati e/o raccomandati dalle linee-guida.

I pazienti evidenziano invece una generale apertura ai trattamenti non standard, ma a condizione di essere informati su tutte le opzioni di trattamento disponibili, sulla possibilità di interrompere la terapia e di prevedere, comunque, una stretta interazione con il medico curante.

Le proposte di riforma

Alcuni *paper* hanno illustrato proposte di riforma degli EAS o con riferimento in generale a tali schemi in ambito europeo o con riferimento specifico ad uno degli SM.

In termini generali Polak e colleghi (*Polak et al, 2022*) auspicano, data la priorità di salute pubblica specialmente in aree con più alto bisogno clinico (malattie rare/ ultra-rare), una strategia armonizzata di EAS nell'UE, per consentire un *Early Access* più omogeneo, ridurre i costi generati dagli EAS e rendere più omogenea la raccolta di evidenze cliniche supplementari, particolarmente importanti nel caso delle malattie rare.

La letteratura analizzata fornisce poi una serie di suggerimenti impliciti:

- gli EAS in Francia hanno permesso l'accesso anticipato a farmaci innovativi ed hanno permesso di ridurre i tempi di accesso ai pazienti rispetto ad altri Paesi. Il sistema francese è quindi da considerare come un importante riferimento anche per l'Italia;
- i programmi di EAS dovrebbero prevedere il più possibile la raccolta di RWD per potere essere utilizzati a supporto per i dossier regolatori e di HTA nell'UE;
- l'uso di RWD ad integrazione di quelli pivotali potrebbe permettere la riduzione dei tempi necessari alla rimborsabilità di farmaci;
- sarebbe molto importante coinvolgere gli stakeholder (e, in particolare, clinici e pazienti) nel disegno degli EAS, in un'ottica multidisciplinare, analoga a quella che dovrebbe caratterizzare l'HTA ed iniziative di formazione sui programmi esistenti e sulla comunicazione ai pazienti, sottolineata quest'ultima in particolare da Vermeulen e colleghi (*Vermeulen et al, 2023*).

Esistono poi dei contributi specifici di proposta di riforma degli EAS nei singoli Paesi.

Gasol e colleghi (*Gasol et al, 2022*) riporta la proposta di 18 esperti di adottare un approccio di tipo MCDA (*Multiple Criteria Decision Analysis*) per migliorare la robustezza e trasparenza delle decisioni di inserimento dei farmaci negli EAS in Spagna. L'esercizio di MCDA dovrebbe servire ad identificare il peso da attribuire a 12 criteri rilevati come significativi dagli esperti: 8 criteri sono di natura quantitativa (gravità della malattia, urgenza, efficacia, sicurezza, qualità e rilevanza dell'evidenza, beneficio terapeutico e plausibilità dell'effetto terapeutico) e 4 qualitativi (esistenza di alternative terapeutiche, esistenza di precedenti decisioni simili, impatto, qualificato come favorevole/neutrale/non favorevole sulla gestione e costi sanitari).

Due contributi hanno avuto per oggetto proposte di riforma degli EAS in Italia.

Il primo (*Apolone et al, 2019*) riporta gli esiti del lavoro di un *panel* multidisciplinare di esperti focalizzato sui farmaci oncologici. Tale gruppo di lavoro ha suggerito:

- i. un approccio selettivo alla eleggibilità agli EAS: eleggibilità per una valutazione accelerata da parte dell'EMA, “*medical need*” e “*valore aggiunto*” importanti, con un giudizio basato su punteggi acquisiti attraverso diversi strumenti (criteri AIFA di innovatività, raccomandazioni AIOM, *Magnitude of Clinical Benefit Scale* di ESMO);
- ii. una tempistica specifica per la valutazione della richiesta (60 giorni);
- iii. una durata massima del programma di 12 mesi e l’obbligo da parte delle aziende di rimborsare l’eventuale differenza tra il prezzo stabilito inizialmente e quello negoziato alla fine del processo di P&R;
- iv. di raccogliere, nell’ambito degli EAS, RWD che possono risultare di cruciale utilità per le autorità nazionali.

Il secondo contributo (*Jommi, 2023*), è stato presentato al Convegno “*Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie*”, promosso da AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria (Roma, 20 giugno 2023)²¹ e alla XV Edizione del Forum Nazionale Pharma di SIF - Società Italiana di Farmacologia (4-6 ottobre 2023)²². Il seguente prospetto (Prospetto 1) illustra le principali proposte di riforma degli EAS in Italia contenute nelle due presentazioni e riportati in sintesi in *Jommi, 2023*.

²¹ *Early Access Schemes* per i farmaci: confronto internazionale ed ipotesi di riforma. Disponibile su <https://www.economiasanitaria.it/> (ultimo accesso 31/10/2023).

²² Jommi C, Accesso precoce ai farmaci Disponibile su: <https://www.sifweb.org/eventi/15-forum-nazionale-pharma-2023-10-04> (ultimo accesso 31/10/2023).

PROSPETTO 1: Possibili elementi per una riforma degli EAS in Italia (Jommi, 2023)

● In generale

- ◆ Introdurre un nuovo programma di Accesso Precoce ai farmaci, con caratteristiche simili al programma di *Accès précoce* in Francia
- ◆ Gestire una fase transitoria di riforma della Lista 648/96 che a tendere deve diventare un programma di solo accesso ad indicazioni *off-label* rimborsate e per le quali non è in atto uno sviluppo strutturato
- ◆ Mantenere le previsioni della Legge 326/03 ad uso nominale per casi specifici non coperti dal programma di Accesso Precoce
- ◆ Seguendo un approccio caratterizzato da:
 - ▶ Regole / processi trasparenti
 - ▶ Rendicontazione di impatto finanziario sul SSN
 - ▶ In alcuni casi, raccolta dati di esito (rischio / beneficio)

● Criteri di eleggibilità: possibili opzioni

- ◆ Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, in relazione alle evidenze esistenti (che devono essere sufficienti per poter esprimere un giudizio di ammissibilità) ed alle caratteristiche degli studi in corso.
- ◆ Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, in relazione alle evidenze esistenti (che devono essere sufficienti per poter esprimere un giudizio di ammissibilità) ed alle caratteristiche degli studi in corso, con selezione più specifica:
 - ▶ *Unmet need* massimo o importante
 - ▶ Valore terapeutico aggiunto da massimo a moderato, rispetto ad eventuali trattamenti alternativi già rimborsati dal SSN
 - ▶ Qualità delle prove alta o moderata, con clausole di eccezione per farmaci orfani / per malattie rare
- ◆ Criteri di prioritizzazione basati su elementi addizionali, che restringono ulteriormente la numerosità
 - ▶ Es. necessità assoluta di intervenire
 - ▶ Patologia molto grave
 - ▶ Assenza di alternative terapeutiche

● Durata

- ◆ Richiesta alla sottomissione di dossier ad EMA in una prima fase (successivamente anche pre-sottomissione EMA)
- ◆ Durata massima di un anno (due anni?) con possibile rinnovo
- ◆ Scadenza alla chiusura della pubblicazione della Determina AIFA di P&R.

● Processo (con tempistiche pre-definite)

- ◆ Richiesta da parte dell'industria sulla base di un format online: l'industria può avvalersi di *stakeholder* esterni a supporto

- ◆ Attività istruttoria congiunta da parte di Uffici AIFA (Preautorizzazione, Autorizzazione e Strategia ed Economia del Farmaco)
- ◆ Valutazione di ammissibilità da parte di CTS (CSE)
- ◆ Eventuale riunione straordinaria della Conferenza Stato-Regioni per l'individuazione dei centri prescrittori.

● **Attività informativa ai pazienti (in collaborazione con Associazione Pazienti interessata) sulle condizioni di accesso e sulle possibilità che il farmaco non sia poi rimborsato o indicazione rimborsata sia diversa (un anno di terapia garantita a pazienti in trattamento a carico dell'industria in caso di mancato rimborso)**

● **Raccolta dati strutturata sul costo farmaco sostenuto dal SSN**

- ◆ Piano di raccolta dati
- ◆ A carico dell'industria
- ◆ Con pre-definizione di un protocollo dati
- ◆ Basato su registro / sistemi di raccolta dati a hoc
- ◆ Dati su:
 - ▶ Caratteristiche paziente trattato
 - ▶ Dosaggio / durata trattamento
 - ▶ Esito clinico (mortalità / *endpoint* surrogati)
 - ▶ (eventuale) Impatto sulla qualità della vita
 - ▶ (eventuale) Impatto su percorso (e relativo costo) extra farmaco.

● **Finanziamento SSN**

- ◆ Sperimentazione su fondo innovativi (da valutare durata post P&R)
- ◆ Eventuale rimodulazione negli anni successivi.

● **Prezzo di cessione al SSN**

- ◆ In caso di estensione di indicazione: stesso prezzo già negoziato (al netto di eventuali sconti)
- ◆ In caso di nuovo farmaco: prezzo liberamente determinato dalle imprese.

● **Clausole di salvaguardia economico-finanziaria**

- ◆ Definizione di tetti massimi annuali per programma, con verifica annuale e:
 - ▶ fornitura a prezzo simbolico in caso di sfondamento o
 - ▶ definizione di sconti pre-definiti in caso di avvicinamenti al target.
- ◆ Rinegoziazione dei prezzi (pubblici ed effettivi) in fase di accesso al mercato sia per nuovi prodotti, sia per le estensioni di indicazioni con eventuali griglie predefinite di taglio prezzi minimo in casi di livelli di valore terapeutico aggiunto effettivi da moderato ad assente.

1.4 • Gli EAS in Francia²³

1.4.1 • Introduzione

La Francia può essere considerata il paese pioniere per gli EAS, attraverso l'implementazione e la regolamentazione dell'*Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)* già nel 1994 (*Tarantola et al, 2023*). L'ATU si poneva come obiettivo quello di consentire un accesso precoce ai medicinali destinati a pazienti affetti da malattie gravi o rare con un elevato *unmet need* e per i quali non esistevano alternative terapeutiche autorizzate. Con la LOI 2020-1576 du 14 décembre 2020 *de financement de la sécurité sociale pour 2021* l'ATU è stata riformata, e dal 1° luglio 2021, due programmi hanno sostituito i sei precedentemente esistenti: l'*Accès Compassionnel (AC)* e l'*Accès Précoce (AP)*²⁴.

L'AP è coperto dal sistema di assicurazioni sociali anche se non è previsto un fondo dedicato. Lo scopo di questo programma è quello di rendere disponibili e rimborsabili nuovi medicinali prima dell'ottenimento della *Marketing Authorization (MA)* e/o prima della conclusione della procedura di Prezzo e Rimborso (P&R).

L'AP è destinato ai medicinali per²⁵:

- un'indicazione per la quale non è ancora stata concessa la MA e per la quale l'azienda farmaceutica ha presentato o si impegna a presentare una domanda di MA una volta concessa l'*Autorisation d'Accès Précoce (AAP)*. Questo accesso anticipato viene definito "AP pré-MA";
- un'indicazione non ancora rimborsata ma per la quale è stata già concessa la MA, e per la quale l'azienda ha presentato, o si impegna a presentare entro un mese dall'ottenimento della MA, una richiesta di inserimento nell'elenco dei medicinali rimborsabili. Questo accesso anticipato viene definito "AP post-MA".

Formalmente, l'AAP ha durata di un anno ma può essere rinnovata presentando informazioni aggiuntive sul medicinale. Pertanto, l'AAP può essere estesa al periodo di tempo che intercorre tra l'ottenimento della MA (nei casi di AP pré-MA) e il completamento del processo di P&R

²³ La presente analisi è stata realizzata a luglio 2023. Successivamente (23/10/2023) è stata pubblicata un'analisi sintetica da parte della stessa HAS ma che è meno analitica rispetto a quella che è contenuta nel presente paragrafo (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470178/fr/acces-precoce-des-medicaments-un-bilan-positif-apres-deux-ans-de-mise-en-place-du-dispositif (ultimo accesso 31/10/2023).

²⁴ LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) [Internet]. Legifrance. gov.fr. 2020. LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

²⁵ HAS website. Early Access to medicinal products (Posted on Jul 01 2021 - Updated on Jun 16 2023) "Authorisation for Early Access to medicinal products - HAS assessment doctrine"

1.4.2 • Criteri di eleggibilità per l'AP²⁶

L'AP è un programma che consente di rendere disponibile e rimborsabile anticipatamente un medicinale con le seguenti caratteristiche:

- farmaco indicato per una malattia grave, rara o invalidante. Gravità ed effetti disabilitanti vengono valutati in considerazione del contesto clinico di riferimento, sulla base della descrizione dei sintomi, sugli organi coinvolti, sul tasso di mortalità e sull'impatto sulla qualità della vita dei pazienti;
- efficacia e sicurezza sulla base dei risultati delle sperimentazioni cliniche;
- assenza di un trattamento alternativo appropriato tra i comparatori clinicamente rilevanti. L'assenza di un trattamento appropriato mira a garantire che per il paziente non sia disponibile nella pratica clinica corrente un'opzione terapeutica soddisfacente diversa dal medicinale candidato all'AP. Nello specifico, per trattamento appropriato si intende un'alternativa terapeutica farmacologica o non farmacologica:
 - ◆ raccomandata per lo stesso "livello" nel percorso terapeutico al momento della valutazione, includendo anche terapie usate *off-label*, ma alla luce di Linee Guida nazionali e internazionali che ne documentino l'efficacia;
 - ◆ accessibile nella pratica clinica di routine in Francia, al momento della valutazione;
 - ◆ rimborsato con fondi pubblici, al momento della valutazione;
 - ◆ con dati di efficacia e sicurezza tali da suggerire che il paziente non perderebbe potenziali benefici usando tale terapia rispetto a quella per cui si richiede l'AP. A un livello equivalente di presunzione d'efficacia, un'alternativa terapeutica non sarà considerata un trattamento appropriato se lo scopo del medicinale oggetto della domanda di AP si pone come obiettivo quello di avere un miglior impatto organizzativo o di migliorare la qualità di vita dei pazienti;
- impossibilità di ritardare l'inizio del trattamento, perché questo comporterebbe un rischio grave e immediato per la salute del paziente; tale aspetto dipende, a sua volta, dalla presenza o meno di un trattamento alternativo appropriato;
- presunzione di innovatività, ovvero devono essere soddisfatti i seguenti tre criteri:
 - ◆ si tratta di un nuovo trattamento che offre ai pazienti un sostanziale cambiamento in termini di efficacia (compresa la qualità della vita), sicurezza, accettabilità o impatto organizzativo, indipendentemente dal meccanismo d'azione del medicinale (nuovo o non);
 - ◆ il farmaco non deve presentare incertezze significative in relazione alla sicurezza o ad altri dati importanti;
 - ◆ esiste un piano di sviluppo adeguato e risultati clinici che supportano un presunto beneficio per il paziente: ad esempio, viene raccomandato uno studio comparativo di Fase II e III, con la sola eccezione di indicazioni rare.

1.4.3 • Processo autorizzativo e condizioni economiche²⁷

Il richiedente dell'AAP è il produttore. L'*Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)* valuta l'efficacia e la sicurezza del medicinale mentre l'*Haute Autorité de Santé (HAS)* è responsabile della valutazione degli altri quattro criteri (gravità della malattia, assenza di alternative appropriate, trattamento non rinviabile e presunzione di innovatività). La riforma non ha quindi modificato il ruolo chiave dell'ANSM nel definire la presunzione di efficacia e sicurezza di un'indicazione per la quale non è stata ancora ottenuta la MA. Tuttavia, è stato ampliato il mandato dell'HAS in quanto ora è l'ente responsabile delle decisioni in merito al rilascio delle AAP e alla loro copertura finanziaria pubblica. Come per tutte le valutazioni di carattere medico-scientifico, la valutazione dell'HAS si basa sull'analisi dei dati clinici disponibili in un determinato momento per il medicinale in questione e nella specifica indicazione valutata; pertanto, la valutazione è, per definizione, temporanea ed è quindi soggetta a possibili variazioni sulla base di nuovi dati relativi all'efficacia e alla sicurezza del prodotto.

Le decisioni dell'HAS devono essere rilasciate in tempi rapidi e regolamentati (3 mesi dalla presentazione della domanda), consentendo ai pazienti un rapido accesso ai medicinali presumibilmente innovativi per indicazioni con un elevato *unmet medical need*.

Una volta ottenuta l'AAP, se si tratta di un nuovo medicinale, le aziende farmaceutiche possono fissare liberamente il prezzo di cessione del medicinale in sviluppo per l'intero periodo di accesso precoce (Indennità); mentre se l'oggetto dell'AAP è un medicinale già commercializzato in Francia per altre indicazioni diverse da quella in sviluppo, si applica il prezzo già negoziato.

I contratti di AAP prevedono due modalità di *Managed Entry Agreement (MEA) financial-based*:

- viene stabilito un tetto di spesa annuale (*volume cap*) per il prodotto e se questo viene superato l'eccedenza viene coperta dall'azienda;
- se il prezzo finale negoziato attraverso il processo di P&R è inferiore a quello liberamente determinato dalle imprese in fase di AP, la differenza viene rimborsata dall'azienda tramite un sistema di *payback*.

²⁷ HAS website. Early Access to medicinal products (Posted on Jul 01 2021 - Updated on Jun 16 2023) "Authorisation for Early Access to medicinal products - HAS assessment doctrine". HAS website. Early Access to medicinal products (Posted on Jul 01 2021 - Updated on Jun 16 2023) Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires - Guide. (ultimo accesso 31/10/2023).

1.4.4 • Raccolta e utilizzo dei dati di AP²⁸

Per un nuovo medicinale o una nuova indicazione, l'AP rappresenta la prima opportunità di raccogliere dati osservazionali in Francia per documentarne l'uso in *real-world* e *contribuire alla futura valutazione della Commission de la Transparence* (CT) dell'HAS ai fini dell'ottenimento della rimborsabilità. Infatti, il rilascio dell'AAP implica il rispetto da parte dell'azienda farmaceutica del protocollo per l'uso temporaneo e la raccolta dei dati (*Protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données*, PUT-RD), che viene definito dall'HAS, in collaborazione con l'ANSM nei casi di previsti. I dati di *real-world* vengono raccolti in condizioni di routine assistenziale e non come parte di uno studio di ricerca, si riferiscono a informazioni su: caratteristiche del paziente, condizioni d'uso, efficacia (inclusa la qualità della vita correlata allo stato di salute), e sicurezza. Questi dati vengono forniti dagli operatori sanitari all'azienda che si occuperà della redazione di una relazione - secondo la frequenza stabilita nel PUT-RD - che dovrà essere trasmessa all'HAS e all'ANSM. Una sintesi di questa relazione viene pubblicata online. Nel caso di AP post-MA i requisiti relativi alla raccolta dati nell'ambito del PUT-RD possono essere ridotti.

1.4.5 • Analisi delle valutazioni AP

A partire dall'elenco dei farmaci valutati per l'inserimento in AP, presente sul sito ufficiale della HAS²⁹, è stato costruito un database popolato con le informazioni contenute nei documenti ufficiali della HAS di valutazione e decisione sulle richieste.

Nello specifico sono stati tracciati:

- la tipologia di richiesta: prima sottomissione o rinnovo;
- la decisione (accettazione o rifiuto);
- la data;
- le valutazioni sui criteri di eleggibilità;
 - ◆ malattia grave, rara o invalidante;
 - ◆ assenza di trattamenti alternativi appropriati di valide alternative;
 - ◆ indifferibilità del trattamento;
 - ◆ presunzione di innovatività;
- l'area terapeutica di farmaci e indicazioni valutati.

Le richieste, approvate e non, sono state quindi valutate per tipologia, anno, rarità della malattia, area terapeutica e motivazione a supporto dell'autorizzazione o meno all'AP.

Ad oggi (10 luglio 2023) sono state valutate dalla HAS (e ANSM) 149 richieste di AP, di cui 112 per una nuova autorizzazione e 37 per il rinnovo di un'autorizzazione esistente per 12 ulteriori

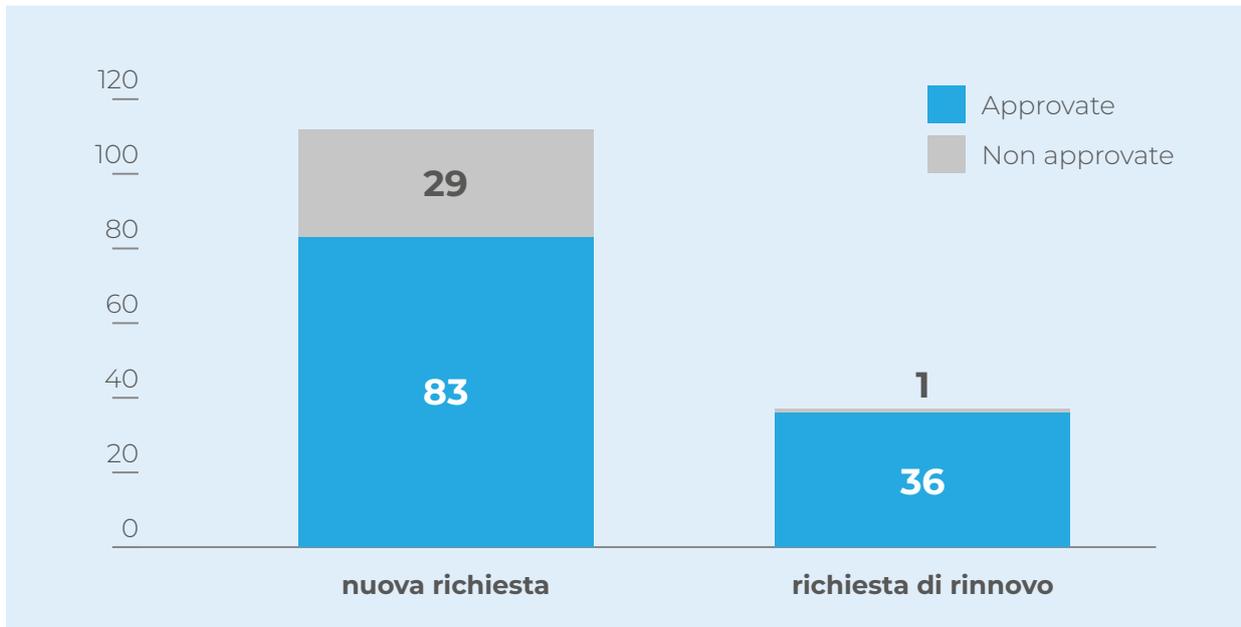
²⁸ HAS website. Early Access to medicinal products (Posted on Jul 01 2021 - Updated on Jun 16 2023) "Authorisation for Early Access to medicinal products - HAS assessment doctrine". HAS website. Early access to medicinal products (Posted on Jul 01 2021 - Updated on Jun 16 2023) Accès précoce des médicaments: accompagnement des laboratoires - Guide (ultimo accesso 31/10/2023)

²⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281266/fr/avis-et-decisions-sur-les-medicaments. (ultimo accesso 31/10/2023)

mesi. La prima valutazione è del 6 settembre 2021, mentre la più recente è del 3 luglio 2023.

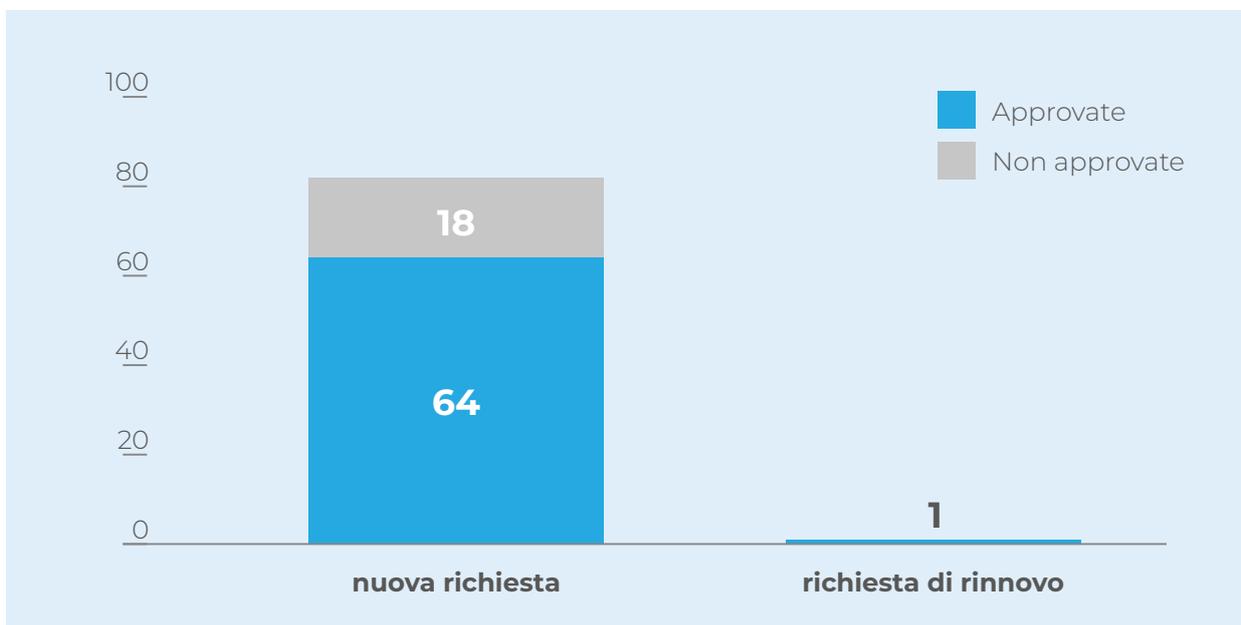
83 (74%) delle nuove richieste hanno ottenuto l'autorizzazione all'AP e la quasi totalità delle richieste di rinnovo (36/37) è stata accettata (**Figura 2**).

Figura 2 ● Richieste di accesso precoce per tipologia ed esito (n=149)



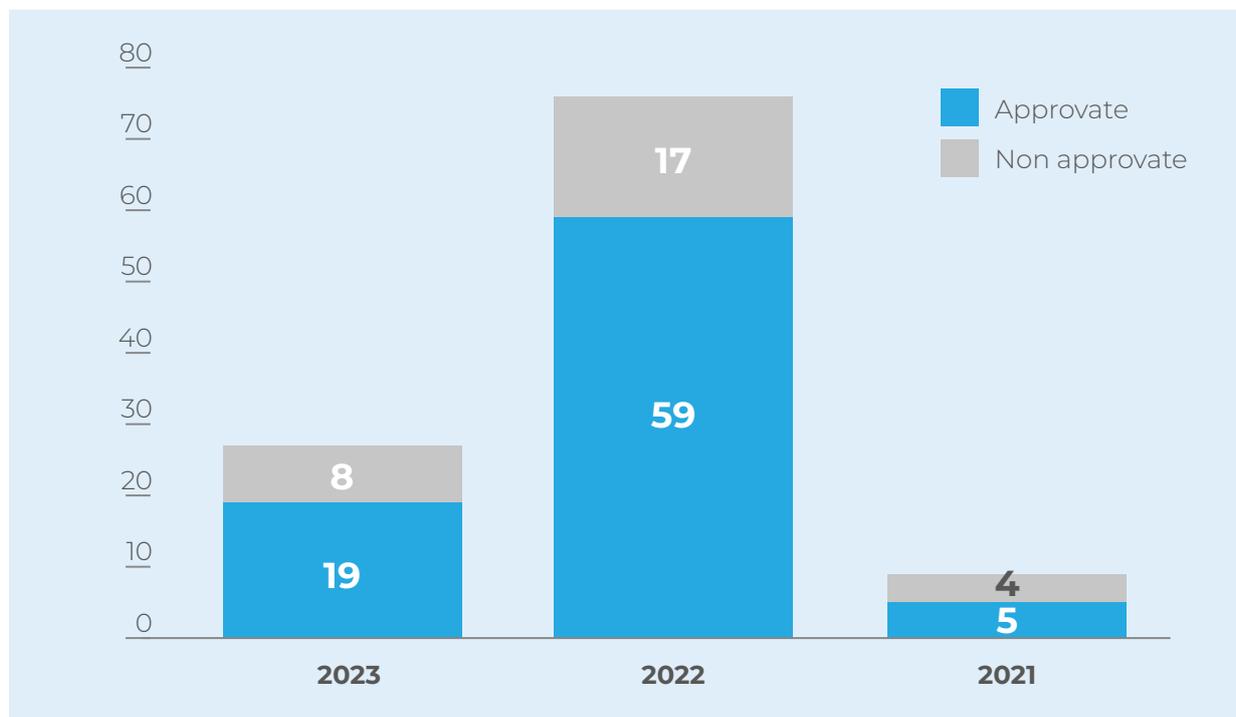
Il 56% di tutte le richieste sono state per malattie rare di cui solamente 1 per il rinnovo dell'accesso precoce. Delle 82 nuove richieste per malattie rare, 64 (78%) hanno ottenuto l'accesso precoce (**Figura 3**). La (non) rarità della malattia non è mai stato motivo di diniego dell'AP.

Figura 3 ● Richieste di accesso precoce per tipologia ed esito per farmaci per malattie rare (n=83)



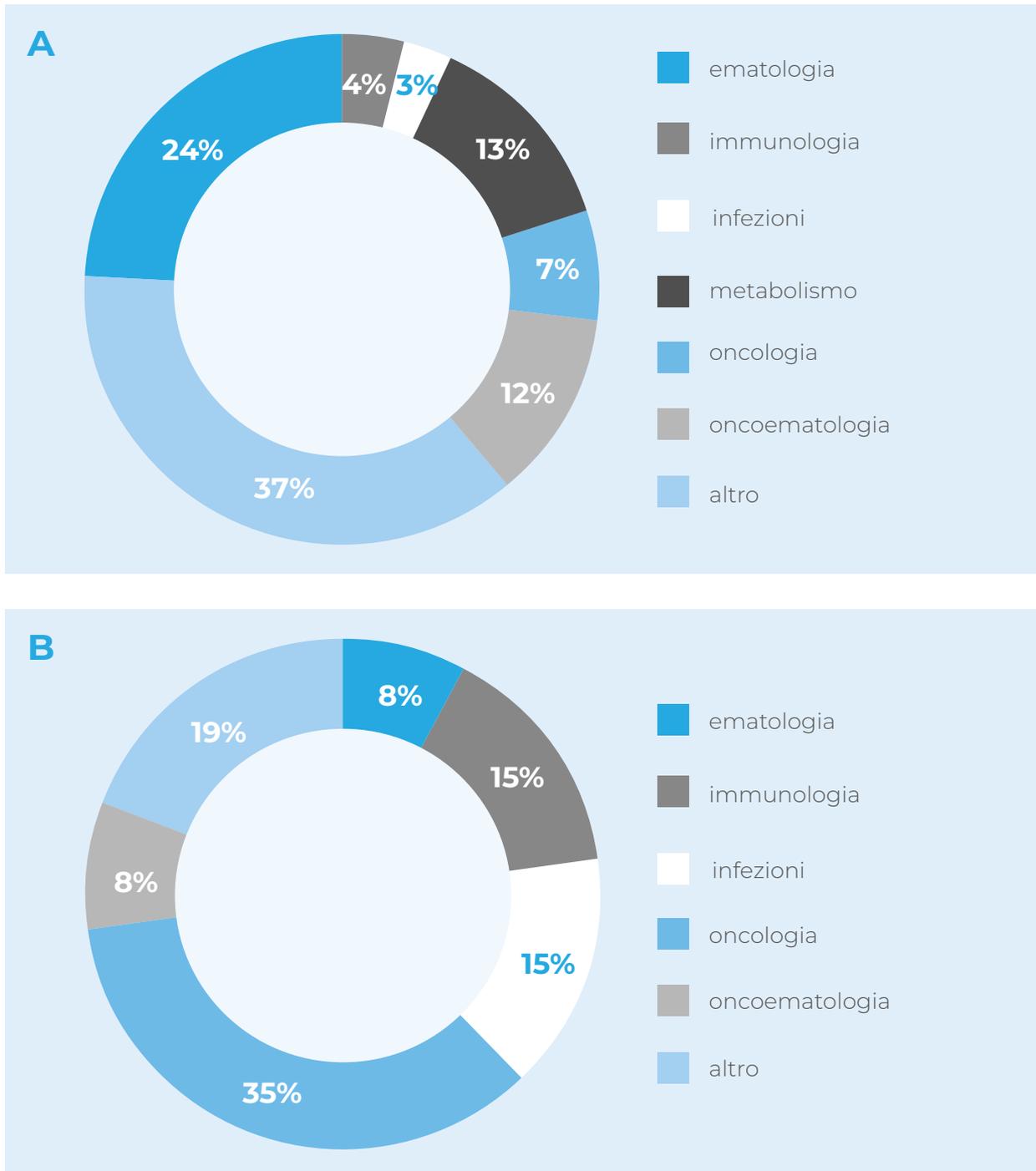
Negli ultimi quattro mesi del 2021, sono state sottomesse 9 richieste di accesso precoce di cui 5 con esito positivo. Nel 2022, le nuove richieste sono state 76 di cui il 78% è stata approvata. Nel primo semestre del 2023 le richieste sono state 27 con un successo del 70% (**Figura 4**).

Figura 4 • Nuove richieste di accesso precoce per anno ed esito



La **Figura 5** riporta le nuove richieste di accesso precoce per area terapeutica, con riferimento sia a quelle che hanno ottenuto l'autorizzazione (**Figura 5A**) sia a quelle a cui è stata rifiutata (**Figura 5B**). In entrambi i casi, l'area più impattante è stata quella dei farmaci oncologici-oncoematologici che hanno rappresentato il 61% delle domande approvate (e il 43% delle domande rifiutate).

Figura 5 • Nuove richieste di accesso precoce per area terapeutica ed esito, positivo (A) e negativo (B)

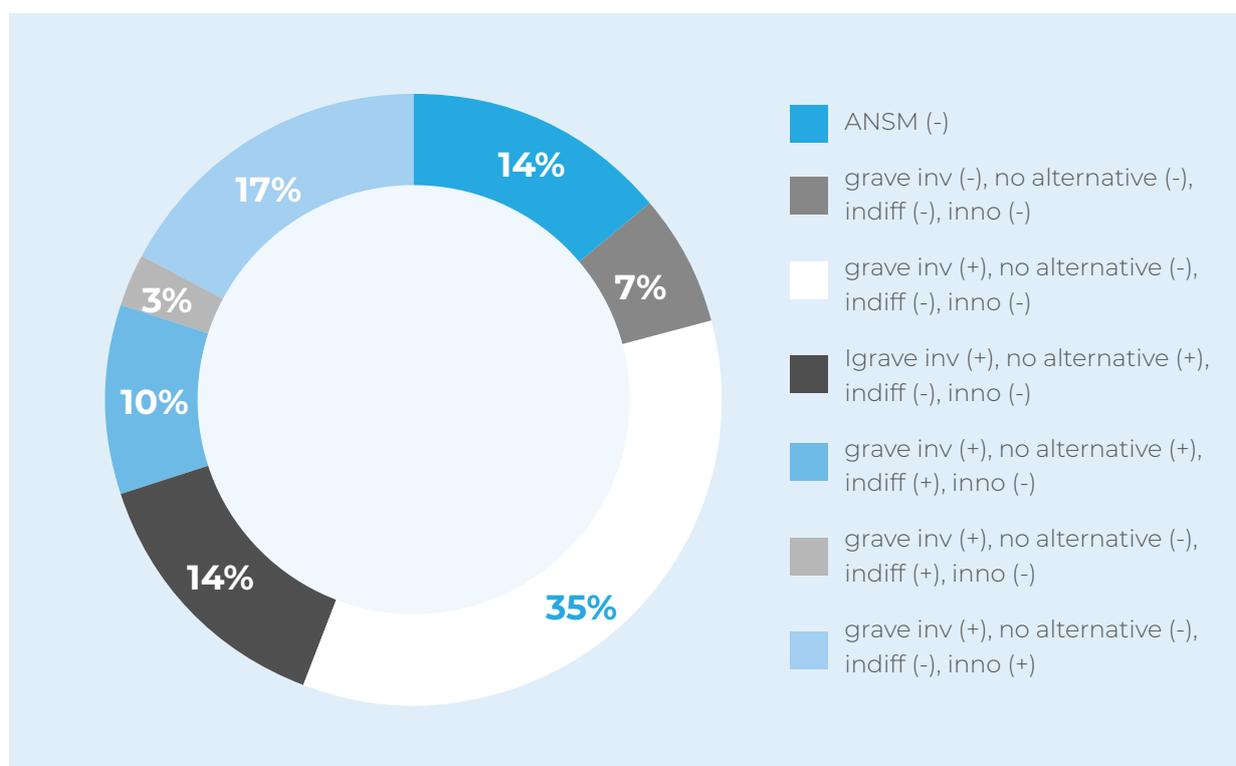


Nelle richieste che hanno ottenuto l'autorizzazione, la valutazione è stata positiva su tutti e quattro i parametri HAS (patologia, assenza di alternative, presunzione di innovazione, non differibilità).

Con riferimento, invece, alle richieste non accettate, in 4 casi l'ANSM si è espressa negativamente sulle evidenze esistenti riferite al rapporto rischio-benefici dei farmaci (e HAS non ha quindi effettuato le successive valutazioni) (14% sul totale dei casi) e in due casi (7%) la pato-

logia non è stata considerata grave e/o invalidante. Nel 35% dei casi non erano soddisfatti gli altri criteri di assenza alternative, indifferibilità del trattamento, presunzione di innovatività. Nel 14% non erano presenti alternative, ma il trattamento non è stato valutato innovativo e indifferibile. Nel 10% non erano presenti alternative e il trattamento era indifferibile, ma non innovativo. In un caso (3%) il trattamento è stato considerato non differibile data la gravità della patologia, ma non innovativo ed erano presenti alternative. Nel 17% il trattamento, nonostante fosse presumibilmente innovativo, non ha ottenuto l'autorizzazione data l'esistenza di alternative e quindi la non indifferibilità del trattamento (Figura 6).

Figura 6 • Nuove richieste di accesso precoce e motivo di diniego



(-): valutazione negativa; **(+):** valutazione positiva; **grave inv:** patologia grave e/o invalidante; **no alternative:** assenza di alternative terapeutiche; **indiff:** trattamento indifferibile; **inno:** presunzione di innovatività.
ANSM (-): valutazione negativa dell'ANSM sulla presunzione di efficacia del farmaco.
Grave inv (-), no alternative (-), indiff (-), inno (-): patologia non grave e/o invalidate, presenza di alternative terapeutiche, trattamento non indifferibile, no presunzione di innovatività.
Grave inv (+), no alternative (-), indiff (-), inno (-): patologia grave e/o invalidate, presenza di alternative terapeutiche, trattamento non indifferibile, no presunzione di innovatività.
Grave inv (+), no alternative (+), indiff (-), inno (-): patologia grave e/o invalidate, assenza di alternative terapeutiche, trattamento non indifferibile, no presunzione di innovatività.
Grave inv (+), no alternative (+), indiff (+), inno (-): patologia grave e/o invalidate, assenza di alternative terapeutiche, trattamento indifferibile, no presunzione di innovatività.
Grave inv (+), no alternative (-), indiff (+), inno (-): patologia grave e/o invalidate, presenza di alternative terapeutiche, trattamento indifferibile, no presunzione di innovatività.
Grave inv (+), no alternative (-), indiff (-), inno (+): patologia grave e/o invalidate, presenza di alternative terapeutiche, trattamento non indifferibile, presunzione di innovatività.

1.5 • Bibliografia

- Apolone G, Ardizzoni A, Buzzetti G, Clerico MA, Conte P, de Braud F, De Lorenzo F, Ferrandina MG, Genazzani A, Gori S, Maio M, Patroncini M, Perrone F, Scambia G, Scroccaro G. Early Access in Oncology: Why Is It Needed?. *Grhta*. 2019;6(1).
- Bee C, Hawksworth C, Wakefield L, Patrick L, Groves B. What Goes in Must Come Out: An Analysis of NICE Recommendations for Drugs Exiting Managed (Early) Access in England.
- HPR64. *Value in Health*.25(7): S478.
- Bunnik EM, Aarts N. The Role of Physicians in Expanded Access to Investigational Drugs: A Mixed-Methods Study of Physicians' Views and Experiences in The Netherlands. *J Bioeth Inq*. 2021;18(2):319-334.
- Bunnik EM, Aarts N. What do patients with unmet medical needs want? A qualitative study of patients' views and experiences with expanded access to unapproved, investigational treatments in the Netherlands. *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):80.
- Cogez F, Gervais M, Cardon SC, Kachaner I, Bougeois M. Is an early access program for an oncology drug an asset in the French pricing and reimbursement pathway? *Value in Health* 2022. M2POSB211.
- Cowling T, Nayakarathna R, Wills AL, Tankala D, Paul Roc N, Barakat S. Early access for innovative oncology medicines: a different story in each nation. *J Med Econ*. 2023;26(1):944-953.
- Eskola SM, Leufkens HGM, Bate A, De Bruin ML, Gardarsdottir H. Use of Real-World Data and Evidence in Drug Development of Medicinal Products Centrally Authorized in Europe in 2018-2019. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):310-320.
- Flynn R, Plueschke K, Quinten C, et al., Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018-2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):90-97.
- Jommi C, Armeni P, Costa F, Alberti C, Bandello F, Bordonaro R, Caprodossi A, Di Maio M, Gaudio A, Giuliani G, Langella R, Marata AM, Patarnello F, Pinto C, Rasi G, Villa F. Early access programs and managed entry agreements for medicines in Italy: results of a Focus Group. *Recenti Prog Med* 2021a;112(11):749-756.
- Jommi C, Pantellini F, Stagi L, Verykiou M, Cavazza M. The economic impact of compassionate use of medicines. *BMC Health Serv Res*. 2021b;21(1):1303.
- Jacquet E, Kerouani-Lafaye G, Grude F, Goncalves S, Lorence A, Turcry F, Brunel L, Belgodere L, Monard A, Guyader G, Boudali L, Albin N. Comparative study on anticancer drug access times between FDA, EMA and the French temporary authorisation for use program over 13 years. *Eur J Cancer*. 2021 May;149:82-90. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.008. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838392.
- Jommi C (2023). Accesso precoce in Italia e in UE: prospettive e sfide per il mercato dei farmaci. (<https://trendsanita.it/accesso-precoce-italia-ue/>). (ultima data di accesso, 31/10/2023).
- Belgodere L, Monard A, Guyader G, Boudali L, Albin N. Comparative study on anticancer drug access times between FDA, EMA and the French temporary authorisation for use program over 13 years. *Eur J Cancer*. 2021;149:82-90.
- Gasol M, Paco N, Guarga L, Bosch JÀ, Pontes C, Obach M. Early Access to Medicines: Use of Multicriteria Decision Analysis (MCDA) as a Decision Tool in Catalonia (Spain). *J Clin Med*. 2022 Mar 1;11(5):1353. doi: 10.3390/jcm11051353. PMID: 35268443; PMCID: PMC8910942.

- Löblová O, Csanádi M, Ozierański P, Kaló Z, King L, McKee M. Alternative access schemes for pharmaceuticals in Europe: Towards an emerging typology. *Health Policy*. 2019 Jul;123(7):630-634.
- Pham FY, Jacquet E, Taleb A, Monard A, Kerouani-Lafaye G, Turcry F, Brunel L, Grudé F, Yoldjian I, Sainte-Marie I, Boudali L, Blay JY, Albin N. Survival, cost and added therapeutic benefit of drugs granted early access through the French temporary authorization for use program in solid tumors from 2009 to 2019. *Int J Cancer*. 2022 Oct 15;151(8):1345-1354. doi: 10.1002/ijc.34129. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35603979; PMCID: PMC9540593.
- Polak TB, Cucchi DGJ, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA, Darrow JJ. Generating Evidence from Expanded Access Use of Rare Disease Medicines: Challenges and Recommendations. *Front Pharmacol*. 2022a;23;13:913567.
- Polak TB, Cucchi DGJ, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Real-world data from expanded access programmes in health technology assessments: a review of NICE technology appraisals. *BMJ Open*. 2022b;12(1):e052186.
- Polak TB, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Expanded Access as a source of real-world data: An overview of FDA and EMA approvals. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1819-1826.
- Pilunni D, Navarra P. Compassionate drug uses in Italy. Analysis of regional and local diffusion. *Ann Ist Super Sanita*. 2023;59(1):43-50.
- Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract*. 2023;16(1):67.
- Vermeulen SF, Hordijk M, Visser RJ, Bunnik EM. Do Physicians Have a Duty to Discuss Expanded Access to Investigational Drugs with their Patients? A Normative Analysis. *J Law Med Ethics*. 2023;51(1):172-180.
- Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A. The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol*. 2021;12:699466.
- Zamora B, Maignen F, O'Neill P, Mestre-Ferrandiz J, Garau M. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):95.

1.6 • Tabella 1 • Allegato: Gli EAS in alcuni Paesi Europei

(Vedi **Tabella 1** in .xls)

1.7 • Allegato 1: EMA Tool

EMA è impegnata a consentire ai pazienti un accesso accelerato ai nuovi farmaci, in particolare a quelli che mirano a colmare un bisogno clinico insoddisfatto o che sono di grande interesse per la salute pubblica. L'Agenzia cerca di sostenere il processo di sviluppo dei medicinali sin dalle fasi iniziali e di offrire meccanismi regolatori per fare in modo che i nuovi medicinali promettenti possano raggiungere i pazienti il prima possibile. In questo contesto, EMA può anche fornire consulenza (*Scientific Advice*, SA) sui requisiti relativi ai dati (studi clinici ma anche RWD/RWE) da inserire nel dossier regolatorio per garantire la maturità di tale documento al momento della domanda di AIC. Le aziende farmaceutiche che sviluppano tali medicinali possono presentare domanda all'EMA per i loro prodotti per sfruttare appieno le opportunità normative come SA, programma PRIME (cfr. infra) o *Adaptive pathway*.

La normativa farmaceutica dell'Unione Europea (UE) comprende diverse disposizioni volte a favorire l'accesso anticipato o accelerato:

- Valutazione accelerata (*Accelerate Assessment*³⁰, AA): riduce i tempi di revisione della domanda di AIC di medicinali di rilevante interesse sanitario pubblico e in particolare dal punto di vista dell'innovazione terapeutica;
 - ◆ AA riduce i tempi necessari al CHMP EMA per esaminare una domanda di AIC. Le domande possono beneficiare di una AA se il CHMP decide che il prodotto è di grande interesse per la salute pubblica e l'innovazione terapeutica.
 - ◆ La valutazione di una domanda di AIC nell'ambito della procedura centralizzata può richiedere fino a 210 giorni, senza contare i tempi in cui i richiedenti devono fornire informazioni aggiuntive. Su richiesta, il CHMP può ridurre il termine a 150 giorni se il richiedente fornisce una giustificazione sufficiente per una AA.
 - ◆ Nell'ambito del programma PRIME³¹ lanciato nel marzo 2016, è ora possibile per i richiedenti ricevere conferma durante la fase di sviluppo clinico che il loro medicinale potrebbe potenzialmente essere idoneo a un AA.
 - ▶ PRIME è un programma (volontario) gestito dall'EMA per rafforzare il sostegno allo sviluppo di farmaci mirati a un bisogno clinico insoddisfatto. Si basa su una maggiore interazione e su un dialogo tempestivo (*early dialogue*) con gli sviluppatori di farmaci promettenti, per ottimizzare i piani di sviluppo e accelerare la valutazione in modo che questi farmaci possano raggiungere i pazienti prima.

³⁰ EMA Accelerate Assessment Disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment> Accesso il 18/09/2023

³¹ EMA PRIME, priority medicines. Disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> Accesso il 18/09/2023

- ▶ PRIME si concentra sui medicinali in fase di sviluppo che non sono ancora autorizzati nell'UE. Si rivolgono a condizioni con un bisogno medico insoddisfatto, per le quali non esiste alcuna opzione di trattamento o per le quali possono offrire un importante vantaggio terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti. Per essere eleggibili al programma PRIME, un medicinale deve dimostrare il potenziale per rispondere in misura significativa a un bisogno clinico insoddisfatto. Ciò potrebbe significare, ad esempio, introdurre nuovi metodi terapeutici o migliorare quelli esistenti. Per giustificare tale potenziale, i richiedenti devono fornire tutti i dati disponibili che mostrano un miglioramento significativo dei risultati clinici, come ad esempio:
 - a.** incidere sulla prevenzione, insorgenza e durata di una determinata patologia;
 - b.** migliorare la morbilità o la mortalità di una malattia.
- ▶ PRIME si basa sul quadro normativo esistente e sugli strumenti già disponibili, come SA e AA. Gli sviluppatori di un medicinale che hanno beneficiato di PRIME possono aspettarsi di poter beneficiare di una AA al momento della richiesta di AIC.
- Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (*Conditional Market Authorisation*³², CMA): concede l'autorizzazione all'immissione in commercio prima che siano disponibili dati completi
 - ◆ EMA sostiene lo sviluppo di medicinali che rispondono a bisogni clinici insoddisfatti. Nell'interesse della salute pubblica, ai richiedenti può essere concessa un'AIC condizionata per tali medicinali sulla base di dati clinici meno completi di quelli normalmente richiesti, laddove il vantaggio della disponibilità immediata del medicinale superi il rischio inerente al fatto che sono ancora necessari dati aggiuntivi.
 - ◆ I medicinali per uso umano sono ammissibili se sono destinati a curare, prevenire o diagnosticare malattie gravemente debilitanti o pericolose per la vita. Ciò include i medicinali orfani.
 - ◆ Il suo utilizzo è destinato anche a un'emergenza sanitaria pubblica (ad esempio una pandemia: vedi tutti i trattamenti e vaccini per COVID-19). Per questi medicinali possono essere accettati anche dati farmaceutici e non-clinici meno completi.
 - ◆ La base giuridica è l'articolo 14-a del regolamento (CE) n. 726/2004. Le disposizioni per la concessione di un'AIC condizionata sono ulteriormente elaborate nel regolamento (CE) n. 507/2006.
 - ◆ Il CHMP dell'EMA³³ può concedere un'AIC condizionata (valida per un anno e può essere rinnovata annualmente) per un medicinale se ritiene che siano soddisfatti tutti i seguenti criteri: a) il rapporto rischi/benefici del medicinale è positivo; b) è probabile che il richiedente sarà in grado di fornire dati completi dopo l'autorizzazione; c) il medicinale copre un bisogno clinico insoddisfatto; d) il vantaggio della disponibilità immediata del medicinale per i pazienti è maggiore del rischio insito nel fatto che sono ancora necessari dati aggiuntivi.

³² EMA Conditional Marketing Authorisation. Disponibile su <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> Accesso il 18/09/2023

³³ L'EMA pubblica le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel rapporto pubblico europeo di valutazione del medicinale.

- ◆ Una volta concessa un'AIC condizionata, il titolare dell'AIC deve adempiere a obblighi specifici (*specific obligation*) entro scadenze definite. Tali obblighi potrebbero includere il completamento di studi in corso o nuovi o la raccolta di dati aggiuntivi per confermare che il rapporto rischi/benefici del medicinale rimanga positivo.
- ◆ L'AIC³⁴ può essere convertita in un'AIC standard (non più soggetta a obblighi specifici) una volta che il titolare dell'AIC adempie agli obblighi imposti e i dati completi confermano che i benefici del medicinale continuano a superare i suoi rischi. Inizialmente, questo è valido per cinque anni. Successivamente potrà essere rinnovato con validità illimitata.
- L'EMA può anche concedere un'AIC in assenza di dati completi in circostanze eccezionali (*Exceptional Circumstances*³⁵). A differenza della CMA, in cui l'approvazione all'immissione in commercio viene concessa nella probabilità che lo sponsor fornisca tali dati entro un periodo di tempo concordato, l'EMA può concedere l'autorizzazione in circostanze eccezionali quando non è possibile ottenere dati completi anche dopo l'autorizzazione. Questo percorso autorizzativo normalmente non porta a un'autorizzazione all'immissione in commercio standard.
- Programmi di uso compassionevole: cfr. sopra.

Gli strumenti regolatori di accesso anticipato non si escludono a vicenda. Ad esempio, un medicinale che beneficia del sostegno del programma PRIME potrebbe:

- seguire una valutazione accelerata al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- ricevere un parere dal CHMP sull'uso compassionevole durante la sperimentazione clinica;
- ottenere una CMA prima che siano disponibili dati completi.

34 Come per qualsiasi medicinale, se nuovi dati dimostrano che i benefici del medicinale non superano più i rischi, l'EMA può intraprendere azioni normative, come la sospensione o la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

35 Pre-authorisation guidance: Question 1.10 - 'Is my medicinal product eligible for approval under exceptional circumstances?' <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>

2

L'ACCESSO PRECOCE DEI FARMACI IN ITALIA



2. INTRODUZIONE

Questo secondo capitolo ha tentato di delineare la prospettiva nazionale riferita a cosa, ad oggi, rappresenta l'accesso precoce ai farmaci. Il gruppo di lavoro è partito dalla ricerca di definizioni condivise su cosa fossero gli *Early Access* e cosa rappresentano gli usi *Off-Label* in Italia. La distinzione si è resa necessaria per comprendere il perdurare di una molecola in uno status di accesso eccezionale e di emergenza dettato dall'urgenza di rispondere ad un bisogno clinico insoddisfatto.

La seconda parte del capitolo si è focalizzata sulle caratteristiche normative ad oggi disponibili in Italia riferite all'accesso precoce dei farmaci e previste da AIFA con un focus particolare sulle criticità che ciascuna norma ha sia in termini di definizione che di accesso.

Il presente capitolo è stato redatto da Alessio Borio, Francesca Ceccherini (*The New Way e Master DRKMA* Università del Piemonte Orientale), Silvia Cammarata (Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le Regioni AIFA), Danilo Di Laura, Claudia Garimberti (*Regulatory PharmaNet - RPN*), Dario Lidonnici (*More Than Access - MTA*), Valeria Viola (*Pharma Value*) Francesca Randon e Federico Tartarelli.

2.1 • Definizioni

Nel presente documento, la definizione adottata per i **programmi di accesso anticipato** è stata riferita a quelle procedure che possono essere utilizzate per riallacciarsi collettivamente a qualsiasi programma di accesso ai medicinali prima che siano disponibili attraverso le vie abituali, escluse le sperimentazioni cliniche.

Pertanto, questo termine può comprendere programmi di uso compassionevole (programmi di coorte ed uso nominale) e programmi di accesso implementati nei singoli Paesi, direttamente o indirettamente a carico del Sistema Sanitario, ed aventi per oggetto la fase pre-autorizzativa e/o la fase da AIC a decisione sul prezzo e il rimborso o a effettivo accesso al paziente.

Alcuni programmi di accesso anticipato possono essere *off-label*, altri possono avere l'indicazione autorizzata ma ancora non accessibile ai pazienti.

I farmaci **off-label (OL)** sono medicinali utilizzati per indicazioni o dosaggi non autorizzati e/o che non sono compresi in scheda tecnica.

Un medico può ritenere opportuno, sulla base di risultati di ricerche cliniche o di raccomandazioni tratte da Linee Guida approvate da società medico-scientifiche, non seguire le indicazioni approvate e prescrivere a un paziente un farmaco fuori indicazione o a dosi diverse da quelle raccomandate.

È stata esplicitata anche l'esistenza di casi "*off reimbursement*", intesa come una parte di indicazione autorizzata, ma non rimborsata (ad es. il caso di un'indicazione ampia autorizzata a livello EMA che poi viene rimborsata solo per sottopopolazione) e che prosegue l'accesso attraverso una delle normative che abbiamo elencato. Es: farmaci che proseguono in uso compassionevole.

2.2 • Stato dell'arte della normativa in Italia

In Italia, esistono molteplici strumenti regolatori che offrono l'opportunità a pazienti affetti da patologie ad elevato bisogno clinico insoddisfatto di poter accedere precocemente, qualora il loro medico curante lo ritenga appropriato, ad un farmaco ancora non autorizzato o ad un farmaco autorizzato ma per un impiego clinico diverso rispetto a quanto autorizzato. Si tratta, perlopiù, di normative nazionali quindi specifiche per il nostro Paese, alcune delle quali si sono rivelate avanguardistiche, come la Legge 648/1996, mentre altre sono nate a valle di situazioni critiche e peculiari, come la modifica per principio di economicità della 648/1996, con l'Art. 3 Legge 79/2014, emanata a seguito del caso Avastin/Lucentis³⁶ o come la Legge 94/98 conosciuta come Legge Di Bella, emanata d'urgenza sulla spinta della vicenda del cosiddetto metodo Di Bella, nel tentativo di razionalizzare e contenere i possibili effetti sul SSN dell'ampio utilizzo *off-label* di farmaci attuato da tale cura alternativa.

La frammentazione della normativa ha tuttavia creato una grande complessità, nonché una geoparizzazione di casi, riferimenti legislativi e approcci economici, che appaiono spesso di difficile comprensione e gestione da parte di tutti gli *stakeholder* coinvolti.

Tutto ciò crea difficoltà soprattutto ai clinici che, in aggiunta alla propria principale attività di diagnosi e cura, devono anche rimanere aggiornati riguardo tematiche regolatorie, affinché possano applicare lo strumento più adatto, in modo rapido ed equo, finalizzato ad offrire una possibilità di cura ai propri pazienti. E al regolatore che si trova a dover interpretare e controllare la corretta applicazione di una normativa così stratificata, come a gestire e rendicontare diversi fondi.

A queste difficoltà, si aggiunge l'eterogeneità delle Regioni nell'attuazione e scambio di informazioni utili alla rendicontazione e alla verifica dell'uso (vedi **CAPITOLO 3**).

Questo affastellamento di leggi, essendo nato per rispondere ad esigenze peculiari, manca di generalità e astrattezza, caratteristiche essenziali della norma giuridica, che permettono alla legge di rimanere attuale anche quando irrompono le eccezioni, il cambiamento e l'innovazione.

L'obiettivo di questo capitolo è stato quello di cercare di fare ordine e chiarezza rispetto a tutto ciò che oggi la legislazione italiana consente in termini di utilizzo *off-label* e accesso precoce ai farmaci.

Nelle interazioni del gruppo di lavoro è apparsa evidente sin dall'inizio una certa difficoltà a identificare univocamente cosa sia uso *off-label* e cosa sia accesso precoce, a partire dalla definizione stessa dei due concetti.

In linea generale, per uso *off-label* si intende l'utilizzo di un farmaco in situazioni diverse da quelle autorizzate, che non sono pertanto previste dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per quanto riguarda:

- indicazioni (sezione 4.1);
- dosaggio, modalità e via di somministrazione, formulazione (in generale posologia - sezione 4.2);

³⁶ <https://www.farmacovigilanza.eu/content/bevacizumab-uso-oftalmico-label>

- popolazione target (popolazioni non studiate nei trial registrativi, come pazienti pediatrici o anziani).

Per accesso precoce (*early access*), il fattore tempo appare dirimente: il bisogno di tempestività è infatti intrinsecamente legato alle tempistiche del processo approvativo internazionale, ed inoltre ci si attende che si concluda. Il farmaco è infatti oggetto di sperimentazione clinica per una data indicazione terapeutica con specifico scopo registrativo (nella maggior parte dei casi con sponsorizzazione da parte di un'azienda farmaceutica) e ha generalmente già ottenuto risultati almeno di fase 2 che ne anticipano il beneficio in termini di efficacia e sicurezza.

L'uso *off-label* dei farmaci si riferisce all'impiego di un farmaco in una modalità diversa da quella approvata dalle Autorità regolatorie, come ad esempio, l'*Food and Drug Administration* (FDA) o l'*European Medical Agency* (EMA).

Questo può includere l'uso di un farmaco per trattare una condizione diversa da quella per la quale è stato originariamente sviluppato e approvato l'uso di dosi o vie di somministrazione diverse, o l'impiego in una fascia d'età diversa da quella autorizzata. Sebbene non sia prevista una norma dedicata a livello europeo, la "nuova" normativa sulla FV ne riconosce l'esistenza e alcune linee guida EMA, di conseguenza, ne danno una definizione ufficiale³⁷.

L'uso *off-label* dei farmaci si riferisce all'impiego di un farmaco in una modalità diversa da quella approvata dalle Autorità regolatorie, come ad esempio, l'Agenzia del Farmaco negli Stati Uniti (FDA) o l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Questo può includere l'uso di un farmaco per trattare una condizione diversa da quella per la quale è stato originariamente sviluppato e approvato, l'uso di dosi o vie di somministrazione diverse, o l'impiego in una fascia d'età diversa da quella autorizzata. Sebbene non sia prevista una norma dedicata a livello europeo, la "nuova" normativa sulla FV ne riconosce l'esistenza e alcune Linee Guida EMA, di conseguenza, ne danno una definizione ufficiale³⁸.

Ci sono diverse ragioni per cui i medici potrebbero dover ricorrere all'uso *off-label*. Ad esempio, potrebbe essere l'unico trattamento disponibile per una determinata condizione o potrebbe essere una scelta basata sulla conoscenza clinica dell'efficacia del farmaco anche per altre patologie che può essere traslata nel caso specifico. In alcuni casi, poi, potrebbe essere necessario adattare il trattamento a una specifica situazione del paziente (via di somministrazione nel caso di pediatria/geriatria, dosi, formulazioni per aumentare la compliance o per specifiche difficoltà del paziente)³⁹.

In Italia, nel corso degli anni, c'è stata una evoluzione normativa che ha avuto come obiettivo quello di salvaguardare i pazienti e i clinici consentendone l'uso solo nei casi in cui fosse opportunamente supportato da dati derivanti da studi clinici di fase II e a seguito di consenso informato da parte dei pazienti dietro la responsabilità clinica del medico prescrittore.

³⁷ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)

³⁸ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)

³⁹ ibidem

L'*Early Access* è strettamente regolamentato e gestito dalle autorità sanitarie e dalle agenzie regolatorie in molti Paesi. In genere, richiede l'approvazione da parte di tali autorità e segue protocolli specifici che includono la raccolta di dati sulla sicurezza ed efficacia durante l'uso.

Il concetto è oggi molto più complesso e ampio, basti pensare anche alle autorizzazioni europee di tipo condizionato o *under exceptional condition* che sono comunque delle forme di accesso precoce che consentono di raccogliere ulteriori evidenze (nel caso dell'accesso condizionato) da riutilizzare a conferma e/o l'ampliamento dei termini di autorizzazione concessi.

Nel corso del tempo, in seguito a problematiche connesse alle tempistiche che intercorrono tra l'autorizzazione europea (per farmaci con procedura centralizzata) e la disponibilità sul territorio nazionale, sulla scia di quanto definito dal HMA⁴⁰, l'*Early Access* ha inglobato anche il concetto di possibilità di accesso precoce a farmaci autorizzati (*post marketing*) ma non ancora valutati per quanto concerne il posizionamento in termini di innovatività (concetto valutato sulla base di criteri nazionali) e di prezzo e rimborsabilità (*pre-reimbursement*).

In particolare, HMA definisce *Early Access Programmes* e più in generale *Managed access* i programmi di accesso anticipato utilizzato per riferirsi collettivamente a qualsiasi programma per accedere ai farmaci prima che questi siano accessibili attraverso i percorsi abituali, escluse le sperimentazioni cliniche. Pertanto, questo termine può coprire l'uso compassionevole (programmi) e l'accesso nominale di un paziente (*named patient basis access*), ma anche l'accesso nel periodo di tempo tra la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio e la decisione sul prezzo e sul rimborso.

44

In Italia, nel corso degli anni, la necessità di rendere un farmaco disponibile per pazienti che hanno elevato bisogno insoddisfatto ha determinato la possibilità di avervi accesso anche se non autorizzato qualora disponibili dati di efficacia e dietro valutazione del medico o delle agenzie regolatorie (94/98 e 648/96): ed ecco che il concetto di *Early Access* in senso stretto deve essere ampliato ricomprendendo anche questi approcci.

Ciò che accomuna questi approcci è che sono strumenti utili per garantire ai pazienti l'accesso a trattamenti quando le opzioni terapeutiche standard sono limitate, ma hanno diversi contesti e procedure. Anche le aziende beneficiano di questa procedura considerato che possono ottenere dati da riutilizzare a fini regolativi oltre che in termini di numerosità di pazienti in trattamento.

Esempio: Una persona affetta da una rara forma di cancro che non risponde ai trattamenti standard e non ci sono alternative disponibili potrebbe essere ammessa a un programma di *Early Access* per un farmaco sperimentale che ha mostrato promettenti risultati in fase di sperimentazione clinica. In questo modo, il paziente ha la possibilità di assumere il farmaco prima che sia completamente approvato dalle autorità regolatorie.

⁴⁰ Mapping of national frameworks for Early Access Programmes HMA Subgroup on Timely Access

Esempio: Un farmaco antipsicotico approvato per il trattamento della schizofrenia potrebbe essere prescritto da un medico per trattare l'insonnia, se ritiene che sia appropriato per quel paziente. Questo utilizzo del farmaco per una condizione diversa da quella approvata è considerato un uso *off-label*.

Il testo unico, frutto di una eventuale riforma normativa, dovrebbe contenere tutte le definizioni principali inerenti al tema (*Early Access programme*, uso nominale, uso di coorte, uso *off-label*, uso consolidato...), ma anche e soprattutto specificare quando si può utilizzare un farmaco ancora sottoposto a sperimentazione clinica, quali studi registrativi e/o pubblicazioni sono necessari per poter accedere, in che occasioni e con quali modalità un farmaco può essere rimborsato dal SSN o può essere fornito gratuitamente da parte dell'azienda, o deve essere acquistato dal paziente/cittadino, con il fine ultimo di definire univocamente regole accessibili agli utilizzatori finali (i medici) e rispondere alla necessità di un accesso equo e armonizzato in tutta Italia.

- differenza tra EAP e *off-label* (differenza ➔ sviluppo clinico con scopo registrativo);
- *off-reimbursement* (ci sono dei casi in cui l'*off-reimbursement* di un'indicazione parzialmente autorizzata, viene inserito in dei programmi che permettono che il costo del farmaco non ricada sulla struttura o sul paziente);
- elenco normativa;
- uso *off-label*;
- EAP.

2.2.1 • Legge 648/96

Si tratta di un "misto" tra EA e OL: i primi due punti citati dalla legge, infatti sono classificabili come EA, i due successivi come uso off-label.

La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previa valutazione tecnica da parte degli Uffici AIFA preposti e parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA:

Quando non esiste un'alternativa terapeutica valida:

- per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia ➔ EAP;
- per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica ➔ EAP;
- per medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ➔ *off-label*.

In tutti questi casi è necessaria l'esistenza di studi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.

In presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014):

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

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono sottoposti al CdA AIFA, inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono quindi essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

L'inclusione di medicinali nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 viene effettuata dall'AIFA, previa valutazione di una richiesta documentata da parte di Associazioni dei malati, Società Scientifiche, Aziende Sanitarie/ospedaliere, Università, clinici o su indicazione della CTS di AIFA.

Esistono poi le cosiddette liste dei farmaci ad uso consolidato ("*well established use*"). A partire dal 2007 l'elenco della 648/96 è stato, infatti, integrato da questa ulteriore sezione che comprende i medicinali che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate in base a un uso consolidato supportato da dati di letteratura, nel trattamento di patologie nell'adulto e nella popolazione pediatrica per le quali manca un'alternativa terapeutica.

In questo caso, l'aggiornamento avviene periodicamente da parte degli Uffici AIFA ed esperti dedicati anche se sembra che una criticità risieda nell'aggiornamento continuo che richiede un investimento cospicuo in risorse in termini di tempo ed esperti.

L'utilizzo di un farmaco presente in lista 648 richiede il consenso informato del paziente e conseguentemente la responsabilità medica, l'obbligo di monitoraggio clinico e dei criteri di inclusione ed esclusione. Per alcuni prodotti ed indicazioni sono previsti specifici registri di monitoraggio AIFA.

L'articolo 1 comma 4 della norma originaria prevede che l'onere derivante, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resti a carico del Servizio Sanitario Nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica.

La norma prevede inoltre l'obbligo di monitoraggio della spesa da parte della struttura sanitaria, con invio del dato all'Assessorato regionale ed AIFA. Il dato purtroppo non è recuperabile per i farmaci *off-label*, per impossibilità di distinguere le prescrizioni in base alla diagnosi nella ricetta SSN.

Le informazioni più rilevanti per effettuare la relazione da parte del richiedente sono:

- schema di rimborso in Italia, se applicabile;
- identificazione di farmaco per il trattamento di una malattia rara ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000, con riconoscimento dello status di orfano per l'indicazione richiesta o per un'altra indicazione;
- indisponibilità dell'azienda farmaceutica a fornire il prodotto gratuitamente secondo il Decreto 7 settembre 2017, o nell'ambito di un programma di uso compassionevole o attraverso l'uso da parte del paziente;
- descrizione di ogni sperimentazione clinica di fase II o III pubblicata;
- costo annuale previsto per il SSN;
- impatto stimato sul SSN rispetto a eventuali alternative terapeutiche.

Il DM 02/08/2019 definisce i criteri e le modalità con cui AIFA determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Questo comprende anche la negoziazione dei prodotti da inserire nell'elenco di cui alla Legge 648/96 seppur con procedura semplificata e accelerata ai sensi delle disposizioni di cui all'articolo 4, comma 9.

Le Linee Guida AIFA pubblicate il 30 dicembre 2020 stabiliscono inoltre che, una volta presentata la domanda di inserimento in 648, l'AIFA chiedi all'azienda farmaceutica di essere parte attiva nel processo di negoziazione, in particolare vengano richieste le seguenti informazioni:

- proposta di prezzo;
- eventuali altre proposte economiche;
- prezzi applicati in altri Paesi;
- stime di vendita per 3 anni;
- fondi pubblici ottenuti per la ricerca e lo sviluppo.

2.2.2 • Legge 94/98 anche conosciuta come Legge Di Bella

Puro *off-label*

L'obiettivo della norma era la salvaguardia dei pazienti e dei clinici e di acquisizione di evidenze correlate alla terapia. La Legge 94 del 1998 è stata promulgata per creare una struttura formale che consentisse di indagare scientificamente sull'efficacia del trattamento Di Bella (inizialmente prevedeva una sperimentazione a carico del Ministero della Salute) e per fornire ai pazienti accesso alle informazioni e alle opzioni di trattamento basate su evidenze scientifiche ossia il consenso informato e "impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale". Va notato che in seguito le ricerche hanno generato scarse evidenze a sostegno dell'efficacia della terapia Di Bella, la terapia in sé è stata ampiamente respinta dalla comunità medica e scientifica.

La Legge 94/1998 consente l'utilizzo per singolo paziente di un medicinale per un'indicazione, una via o una modalità di somministrazione o per un'utilizzazione diversa da quella autorizzata in Italia secondo l'articolo 1, comma 4, del Decreto Legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Le condizioni sono che:

- il medico ritenga che non ci sia una valida alternativa terapeutica e che quindi, in base a dati documentabili, il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione;
- tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. La finanziaria 2008 articolo 2 comma 348 ha poi specificato che devono essere disponibili "almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase 2" allineando di fatto tutti gli usi *off-label* alla possibilità di avere evidenze da sperimentazioni in fase esplorativa;
- il medico si assuma la diretta responsabilità e ottenga il consenso informato del paziente.

Il medico trascrive sulla ricetta, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato.

La Legge 94/98 stabilisce che l'onere economico del farmaco utilizzato *off-label* debba ricadere sull'assistito se la prescrizione è territoriale, previa debita informazione in proposito da parte del medico (comma 4) e fatto salve le ipotesi disciplinate dall'articolo 1, comma 4, della Legge 648/96. Se la prescrizione è ospedaliera, l'onere sarà a carico della struttura ospedaliera, previa autorizzazione del RUP che in questo caso sarà il Direttore Sanitario.

La disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio Sanitario Nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento.

2.2.3 • DL 219/2006

Questo Decreto Legislativo è stato emanato per il recepimento della Direttiva 83/2001, ovvero il *patient named basis access*, laddove si parla di medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94.

2.2.4 • DM 7 settembre 2017

Generalmente da considerare come EAP (potrebbe essere *off-label* nel caso dell'uso compassionevole nominale; si presta molto ad usi fuori indicazione). Un esempio di continuità terapeutica è stato ocrelizumab per la Sclerosi Multipla Primaria Progressiva (SMPP) autorizzato per pazienti con range di età 18-65, e rimborsato solo in pazienti sotto i 45 anni, per la fascia 45-65 si è ricorsi all'uso compassionevole.

È previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" (D.M. 7 settembre 2017) per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione (Art. 83 comma 2 del Regolamento CE 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004).

In base alla normativa vigente è prevista la possibilità di impiegare per malattie rare e tumori rari medicinali per i quali siano disponibili anche solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I che ne abbiano documentato l'attività e la sicurezza; in tali casi, la richiesta deve essere fondata sul 'protocollo clinico definito.

La fornitura è a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica e riguarda:

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.

Le aziende farmaceutiche sono tenute ad informare preventivamente l'AIFA sulla data di attivazione nonché di chiusura del programma, indicando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita e dichiarando il periodo di presumibile disponibilità alla

fornitura gratuita del medicinale, fatte salve situazioni regolatorie o di sicurezza che possono provocarne una precoce interruzione d'ufficio, tenuto conto di quanto previsto dall'art. 83, comma 8, del regolamento n. 726/2004.

Sia per il programma di uso terapeutico che per l'uso terapeutico nominale è prevista, da parte del competente Comitato etico, la valutazione della richiesta per il singolo paziente, corredata dalla motivazione clinica.

L'accesso al medicinale sperimentale prevede, quindi, un parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica produttrice del medicinale.

Il citato DM recepisce le Linee Guida dell'EMA sull'uso compassionevole dei medicinali "*Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004*", come previsto sensi dell'art. 158 comma 10 del D.L. 219/2006.

In linea con quanto previsto dal succitato regolamento, ove sia stato istituito un programma per l'uso compassionevole, il richiedente assicura che i pazienti che vi prendono parte abbiano accesso al nuovo medicinale anche durante il periodo che intercorre tra l'autorizzazione e l'accesso al mercato che per alcune aziende è identificato con la Gazzetta Ufficiale, per altre con l'inclusione nei prontuari regionali/ospedalieri.

2.2.5 • Legge 326/2003

50

L'utilizzo della 326 comprende uno scenario misto (*case by case*): può essere EA e OL, con una probabile predominanza di casi EA.

La Legge 326/2003 articolo 48 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione per particolari e gravi patologie. Il Fondo è costituito dal 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale ad AIFA. Tale contributo è corrispondente al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le aziende farmaceutiche destinano ai medici.

Le richieste di accesso al Fondo AIFA 5% sono su base nominale per singolo paziente e, in particolare, per poter essere valutate, devono contenere tutte le seguenti informazioni:

- rationale a supporto del trattamento proposto, inclusa la giustificazione di mancata alternativa terapeutica;
- relazione clinica del paziente (aggiornata con i più recenti dati clinici);
- piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia);
- preventivo di spesa per il trattamento proposto.

La norma istituita non specifica i criteri di accesso (inclusione ed esclusione) che, tuttavia, sono stati aggiornati a giugno 2023 e resi pubblici dall'Agenzia regolatoria.

CRITERI DI INCLUSIONE

Possono essere rimborsati dal fondo 5% i medicinali per malattie rare e particolarmente gravi che pongono il paziente in pericolo di vita, in condizione di urgenza clinica e richiesti esclusivamente per singoli casi su base nominale.

Il medicinale deve rispondere a un'assenza di valida alternativa terapeutica disponibile in regime di rimborsabilità, incluse le situazioni di mancata risposta o controindicazione assoluta ai trattamenti eventualmente disponibili.

Devono essere disponibili dati pubblicati di efficacia e sicurezza favorevoli relativi a studi almeno di fase II o, nel caso di malattie rare, ritenuti comunque di livello sufficiente, che supportino la relazione clinica del richiedente per il singolo paziente, in base alle condizioni cliniche, lo stadio e la rapida progressione della malattia.

Per le richieste che riguardano le malattie rare, deve esserci documentata inaccessibilità ai fondi, laddove presenti, specificamente destinati dalla Regione di residenza del paziente.

Deve esserci il diniego e/o impossibilità (documentati) di inserire il paziente in un programma di uso compassionevole o in uso compassionevole su base nominale; o in uno studio clinico in corso.

CRITERI DI ESCLUSIONE

Sono esclusi dall'accesso al fondo i medicinali autorizzati in Italia per indicazioni diverse da quella proposta, richiesti per un uso non limitato ad un caso singolo, ma riferibile ad una sottopopolazione in base a un'indicazione specifica secondo un determinato protocollo d'uso; i medicinali disponibili attraverso altre modalità previste dall'impianto normativo:

- i medicinali rimborsati dal SSN (A, H) per l'indicazione richiesta, i medicinali inseriti nell'elenco della Legge 648/96 per l'indicazione richiesta;
- medicinali in classe Cnn o C per l'indicazione richiesta;
- i medicinali diniegati dal CHMP per l'indicazione richiesta, o ritirati dal titolare a seguito di valutazione in corso da parte del CHMP;
- i medicinali diniegati da parte della CTS per l'inserimento nella lista della Legge 648/96 per l'indicazione richiesta.

2.2.6 • Legge 10 novembre 2021 n. 175, art. 11, incremento del 2% al fondo 326 per Finanziamento della ricerca sulle malattie rare e dello sviluppo dei farmaci orfani

La Legge 175/2021 integra con **un ulteriore versamento pari al 2% il fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di farmaci orfani** per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia.

Il fondo nazionale AIFA istituito con la Legge 326/2003 disponeva che le aziende farmaceutiche versassero ad AIFA entro il 30 aprile di ogni anno il 5% delle spese annuali per attività di promozione destinate ai medici.

A decorrere dall'anno 2022, il fondo nazionale presso AIFA è quindi composto dal 5% per l'accesso ai farmaci orfani e un ulteriore 2% dedicato alle attività di ricerca e sviluppo (art. 11).

Il fondo è destinato alle seguenti attività:

- studi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare;
- studi osservazionali e registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia;
- programmi di sorveglianza su farmaci orfani e su altri trattamenti innovativi immessi in commercio sulla base di ipotesi biologiche e di evidenze iniziali di efficacia, ma privi di conoscenze certe sull'efficacia e sulla sicurezza del loro uso a medio e a lungo termine;
- ricerca e sviluppo di farmaci orfani plasmaderivati;
- progetti di sviluppo di test per screening neonatali per la diagnosi di malattie rare per cui sia disponibile, o in fase di sviluppo avanzato comprovato, una cura.

L'articolo 11 della norma specifica che la modalità di costituzione del fondo è analoga al 5% e corrisponde al 2%. Nella prima pubblicazione dei criteri di accesso si faceva riferimento a questo fondo quasi come se si trattasse di fondo unico ma non è così in quanto si riferisce agli orfani e agli studi e non all'accesso.

2.2.7 • DM 16/01/ 2015 “Hospital exemption”

Quando il Regolamento 1394/2007 ha normato l’AIC per le ATMP, sarebbero rimasti fuori prodotti a livello locale dall’Accademia e/o Centri che trattano i pazienti e che richiedono una autorizzazione preventiva alla produzione e all’impiego presso le *cell factory*. Trattandosi di un uso terapeutico nominale e non di sperimentazione clinica, è stato pensato questo strumento normativo.

Esempio: CAR-T (*Bambin Gesù su tumore cerebrale*)/caso *Stamina*.

L’accesso a medicinali di terapia avanzata non ancora autorizzati o non oggetto di specifica sperimentazione clinica in corso in Italia è possibile **previa autorizzazione dell’AIFA alla produzione e all’impiego**, in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute. Si tratta di uso nominale *hospital exception* a carico della struttura.

Tali medicinali devono rispondere alla definizione di **“preparazione su base non ripetitiva” intesa come la preparazione non-routine** realizzata, anche per un ciclo di somministrazioni, conformemente a specifici requisiti di qualità, da utilizzare esclusivamente in un ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico siti nel territorio nazionale, sotto l’esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente.

L’accesso è regolato dal D.M. del 16 gennaio 2015, che stabilisce le specifiche tecniche per il rilascio dell’autorizzazione alla produzione e all’impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva introducendo l’obbligo di autorizzazione all’impiego e definendo modalità di monitoraggio dei dati clinici su esiti e eventi avversi dei trattamenti effettuati con questo tipo di medicinali.

2.2.8 • Importazione di medicinale dall'estero ai sensi del decreto 11/02/1997

Può essere sia EA che OL. Si tratta di un uso secondo il *label* autorizzato nel Paese di origine. Uno strumento che può utilizzare anche il paziente che si rivolge alla ASL (il farmaco può essere anche a carico del paziente) o cui ricorrere laddove non sia possibile l'uso della 648 o 326.

Esempi:

- farmaci mai registrati in Italia ➔ *off-label* (non ha una AIC in Italia);
- farmaco approvato da FDA, non in EMA;
- HCV (EA nel 2015).

Le disposizioni del Decreto **11/02/1997** riguardano i medicinali posti regolarmente in vendita in Paesi esteri ma non autorizzati all'immissione in commercio sul territorio nazionale, spediti su richiesta del medico curante.

Qualora il medico curante ritenga opportuno sottoporre un proprio paziente al trattamento terapeutico con un medicinale, regolarmente autorizzato in un Paese estero ma non autorizzato all'immissione in commercio in Italia, è tenuto ad inviare al Ministero della Salute - Ufficio di sanità marittima, aerea, di confine e di dogana interna, nonché al corrispondente ufficio doganale, ove sono espletate le formalità di importazione, la documentazione ai fini dell'importazione.

L'onere della spesa per l'acquisto dei medicinali di cui all'art. 1 del Decreto 11/02/1997 non deve essere imputato a fondi pubblici, tranne il caso in cui l'acquisto medesimo venga richiesto da una struttura ospedaliera per l'impiego in ambito ospedaliero. In quest'ultimo caso, fatti salvi i vincoli di bilancio e quelli eventualmente posti dalla normativa regionale, l'azienda ospedaliera potrà far gravare la relativa spesa nel proprio bilancio al pari dei farmaci in commercio in Italia e degli altri beni necessari per lo svolgimento delle prestazioni di assistenza sanitaria.

2.2.9 • Cnn

Sicuramente non si tratta di *off-label* anche se più che EAP sembra essere un “*early patient access*” o piuttosto un *early distribution program* a discrezione dell’azienda. Lo sviluppo dell’analisi di questo strumento normativo è stato approfondito nel **CAPITOLO 3**.

Il Decreto Legge 158/2012, successivamente integrato e modificato dalla Legge 189/2012 (“Legge Balduzzi”), permette alle aziende farmaceutiche di commercializzare un farmaco nel territorio italiano prima di avere negoziato il prezzo presso AIFA. A seguito della conclusione della procedura regolatoria autorizzativa, i farmaci vengono collocati “automaticamente in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità”, la cosiddetta classe Cnn (classe C non negoziata), dedicata a farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Per i farmaci autorizzati con procedura centralizzata, l’AIFA provvede alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del provvedimento di classificazione in fascia Cnn e del regime di fornitura del medicinale entro 60 giorni dalla data di pubblicazione della Gazzetta Ufficiale Europea.

L’Azienda farmaceutica titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio ha facoltà di commercializzare il farmaco previa comunicazione ad AIFA del prezzo *ex factory* (il prezzo a ricavo industria) e del prezzo al pubblico, oltreché la data di prima commercializzazione.

La Legge 189/2012 accoglie sostanzialmente la richiesta, inoltrata più volte da clinici e associazioni di pazienti, di rendere immediatamente disponibili sul territorio le nuove molecole, subito dopo l’autorizzazione regolatoria, senza quindi attendere l’inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali.

Da tenere presente, tuttavia, che il costo per l’acquisto dei medicinali classificati in fascia Cnn e immessi regolarmente in commercio è a totale carico del cittadino (essendo di fatto una classe C) oppure a carico dell’ospedale laddove valuti di poterne sostenere il costo.

In considerazione del fatto che una criticità rilevata era relativa alla persistenza dei prodotti non negoziati in fascia Cnn costringendo, di fatto, le aziende sanitarie ad un acquisto diretto al prezzo “imposto” dalle aziende farmaceutiche ma, nel frattempo, dovendo assicurare il trattamento a pazienti sul territorio nazionale, il legislatore con la Legge 5 agosto 2022, n. 118 - Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021 all’articolo 18 ha ritenuto di prevedere una tempistica massima e restrittiva entro cui definire il prezzo e la rimborsabilità.

Si legge infatti che, in caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio, l’AIFA sollecita l’azienda titolare della relativa autorizzazione all’immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione entro i successivi trenta giorni. Decorso inutilmente tale termine, è data informativa nel sito internet istituzionale dell’AIFA ed è applicato l’allineamento al prezzo più basso all’interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

2.3 • Conclusioni

In questa sezione, evidenziamo il tema della attuale complessità legata alle molteplici norme attualmente in vigore e all'esigenza di una soluzione che vada ad uniformare l'attuale panorama con un testo unico che faccia chiarezza sulle definizioni e declini opportunità generali e chiare per l'accesso precoce dei farmaci in Italia, facendo anche riferimento all'esperienza di rinnovamento dell'EAP francese.

2.3.1 • Criticità nella prospettiva nazionale:

Legge 648/96

Sebbene la norma sia stata ed è molto utile per favorire l'accesso precoce ai farmaci, si ravvisano molte criticità prima fra tutte:

- l'aggiornamento della stessa che è molto datata;
- la difficoltà nel monitoraggio dei dati relativi all'efficacia clinica e alla spesa, anche a causa della poca informatizzazione;
- l'andamento della spesa dei farmaci presenti nelle liste ad uso consolidato che andrebbe periodicamente aggiornato, ma che di fatto non è monitorato;
- la capienza del fondo che è ancora definita in miliardi di lire e risulta essere non adeguata.

56

A causa dell'attuale complessità legata alle molteplici norme attualmente in vigore, spesso non aggiornate e poco comunicanti tra di loro, si evidenziano criticità legate a "vuoti normativi". Un esempio lo ritroviamo anche per la 648 in merito alle tempistiche a disposizione del richiedente per chiedere l'inclusione di un farmaco in lista 648. Quando è stata emanata la Legge 648 nel 1996, i farmaci non ricevevano una classificazione e quindi un codice AIC fino a quando non veniva completata la procedura di P&R. In questo scenario il richiedente aveva tempo per chiedere l'inclusione in 648 fino al completamento della procedura P&R.

Quando nel 2012 è subentrata la Legge Balduzzi che ha introdotto la Cnn, la possibilità di richiedere l'inserimento in 648 fino al termine della procedura di P&R sarebbe dovuta decadere, in quanto con la Cnn viene assegnato un codice AIC e il farmaco è a tutti gli effetti commercializzato, per cui le procedure di EA non sarebbero teoricamente più percorribili.

Un'eccezione potrebbe avvenire nel caso di un farmaco orfano o di un farmaco ad uso esclusivo ospedaliero: l'azienda - potendo sottomettere la pratica di P&R subito dopo la CHMP opinion - potrebbe richiedere una riunificazione delle procedure (quella per il rilascio dell'AIC e quella per il P&R) perché in possesso di un farmaco orfano. Allora in quel caso varrebbe la possibilità di avere tempo fino al termine della procedura di P&R per avere il farmaco in lista 648 perché di fatto non c'è ancora una determina di classificazione e un codice AIC.

Sarebbe utile ricevere un maggior dettaglio da parte di AIFA su quelli che sono i criteri di inclusione ed esclusione per l'inserimento di un farmaco in 648.

DM 7 settembre 2017

- Risultano esserci numerosi dubbi in merito a cosa succede se il medicinale non raggiunge mai l'AIC. L'azienda può sospendere la fornitura se i pazienti ne stanno traendo beneficio?
- Che succede se il medicinale non ottiene il rimborso in Italia? Le strutture iniziano effettivamente a farsi carico dei costi del medicinale in classe C? Nel momento in cui il medicinale è in commercio, anche se non rimborsato, legalmente l'azienda non dovrebbe più essere tenuta alla fornitura gratuita.

EAP*	Uso compassionevole	648/96	Fondo 5%	DL 2006/219	
Indicazione generale	Accesso precoce e uso compassionevole			<i>patient named basis access</i>	
Legge di riferimento	DM 7/9/2017	Legge 648/96 Legge 79/2014 Decreto Ministeriale 2/8/2019	Legge 326/03 (5%)	DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219 (Attuazione della direttiva 2001/83/CE)	
Nominale/coorte	Nominale/coorte (<i>expanded access</i>)	Coorte	Nominale	Nominale	
Timeline	Prima della MA (fino a disponibilità commerciale)	Prima della MA - (per nuovi farmaci fino al completamento del processo P&R)	Prima della MA (dopo MA per <i>orphan drug</i>)	?	
Processo	Richiedente	Clinici	Ass. Pazienti, Società Scientifiche, IRCCS, Università, Clinici, AIFA (CTS)- Uffici AIFA/esperti per gli usi consolidati	Centri specializzati (online da luglio 2022)	Clinico
	Approvazione	Comitato etico (notifica preventiva ad AIFA del protocollo in caso di programma)	AIFA (APA/CTS):	AIFA (APA/)	?
	Pagatore	Industria	SSN	AIFA attraverso il fondo 5% finanziato dalle industrie.	Centro ospedaliero?

Cnn	Legge Di Bella	Imp. Medicinali dall'estero	DM 16/01/2015	Fondo 2%
	<i>Off-label</i>	uso secondo il <i>label</i> autorizzato nel Paese di origine	Accesso a medicinali di terapia avanzata non ancora autorizzati	
Decreto Balduzzi	Legge 94/98	Decreto 11/02/1997	DM 16/01/2015	Legge 175/2021
-	Nominale	Nominale	Nominale	finanzia solo studi di R&D
A discrezione dell'azienda (60 giorni dopo GU EU)		dopo approvazione paese estero	prima della MA	
-	Clinico	Clinico	Clinico	
-	In caso di prescrizione ospedaliera, è necessaria l'autorizzazione del RUP che in questo caso sarà il Direttore Sanitario	Ministero della Salute - Ufficio di sanità marittima, aerea, di confine e di dogana interna	Da parte di AIFA rilasciata alla struttura produttrice del medicinale	
Ospedali	Paziente se la prescrizione è territoriale Struttura se la prescrizione è ospedaliera	Paziente se la prescrizione è territoriale Struttura se la prescrizione è ospedaliera	Centro ospedaliero	

EAP*		Uso compassionevole	648/96	Fondo 5%	DL 2006/219
Criteri di selezione	Malattia target	Malattia grave o malattia rara potenzialmente letale	-	Malattia rara/ malattie particolari e gravi	?
	Farmaci	Nessuna valida alternativa Farmaci/ indicazioni sotto sviluppo clinico Farmaci/ indicazioni con MA ma non ancora disponibili	Nessuna valida alternativa/ Farmaco meno costoso delle alternative	<i>Orphan drug/</i> farmaci in sviluppo non ancora approvati che rappresentano una «speranza di cura»	?
	Evidenze	Fase II (Fase I per malattie rare o tumori rari)	Fase II/dati che potrebbero supportare l'uso (OFF-LABEL)	Fase II	?
Raccolta dati		Reazioni avverse	Dati su profilo di efficacia e sicurezza	No	?
Dati su impatto economico		-	Si, per monitoraggio spesa farmaceutica	Singolo paziente - previsione spesa max semestrale	?
Budget dedicato		-	Si	Si	?
MEA		No	Raramente applicati	No	?
Impatto su P&R		-	Si	Non normato/ applicato	?

Cnn	Legge Di Bella	Imp. Medicinali dall'estero	DM 16/01/2015	Fondo 2%
Nessuna restrizione	Nessuna restrizione	Nessuna restrizione	Nessuna restrizione	
Nessuna restrizione	Nessuna restrizione	Nessuna restrizione	Medicinali per terapia avanzata, in mancanza di terapia valida	
Decreto AIC	Fase II	AIC stato estero	Nessuna evidenza	
-	Il medico trascrive sulla ricetta, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio	No	Le strutture sanitarie dove viene somministrato il paziente si occupano della raccolta dei dati clinici del paziente che rimane anonimo	
-	No	?	No	
Fondi ospedalieri	?	No	No	
-	?	No	?	
No	?	No	?	

3

GESTIONE DELL'ACCESSO PRECOCE ALL'INTERNO DELLE REGIONI



3. INTRODUZIONE

Si è soliti sentir parlare di accesso nazionale dei farmaci ma è risaputo che dopo la pubblicazione in GURI per il rimborso di un farmaco esiste un ulteriore *step* di accesso regionale prima che il farmaco arrivi effettivamente al paziente. L'iter di accesso regionale si compone di 3 fasi principali:

- inserimento nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale (PTOR);
- definizione e identificazione dei centri autorizzati alla prescrizione;
- gare.

Queste differiscono tra le regioni rappresentando una barriera temporale di accesso al farmaco per il paziente e l'accesso regionale ai farmaci in Italia è un iter complesso caratterizzato da disomogeneità regionale nei processi. Il presente capitolo è stato gestito in collaborazione con decisori regionali, accademia, consulenti del settore sanitario e responsabili del *Market Access* di aziende farmaceutiche.

Il tema principale è stato quello delle difficoltà riscontrate per l'accesso precoce dei farmaci in ambito regionale in ciascuna delle norme e procedure discusse nel capitolo nazionale. Ciascuno dei componenti del gruppo di lavoro, seguendo la propria prospettiva, ha contribuito ad individuare una serie di criticità e possibili soluzioni che potrebbero rappresentare il punto di partenza di una riforma complessiva dell'EAP anche a livello regionale.

In questo capitolo, l'approccio adottato è stato quello di schematizzare le norme ad oggi disponibili in Italia provando a creare dei diagrammi di flusso che rappresentano gli *step* decisionali per arrivare alla dispensazione del farmaco. In ciascuno step, il gruppo di lavoro ha discusso criticità e problematiche sia nella prospettiva dei produttori che dei pagatori. Tutte le riflessioni sono state sintetizzate all'interno delle figure di flusso sviluppate alla fine del capitolo.

Il presente capitolo è stato redatto da Alberto Bortolami (Direzione Farmaceutico-Protesi-Dispositivi Medici Regione Veneto), Giuseppina Zapparelli (BMS), Maurizio Mezzetti (Eli Lilly), Ginevra Mastroianni (Pharma Value), Federico Tartarelli (Pharma Value), Chiara Roni (Direzione Centrale Salute - Regione Friuli Venezia Giulia), Elisa Sangiorgi (Area governo del farmaco e dei dispositivi medici, settore assistenza ospedaliera - direzione generale cura della persona, salute e welfare - regione Emilia-Romagna), Maurizio Belfiglio (Ufficio Ricerca Indipendente AIFA), Luisa Cirillo (Amgen).

3.1 • Strumenti per l'Accesso Anticipato

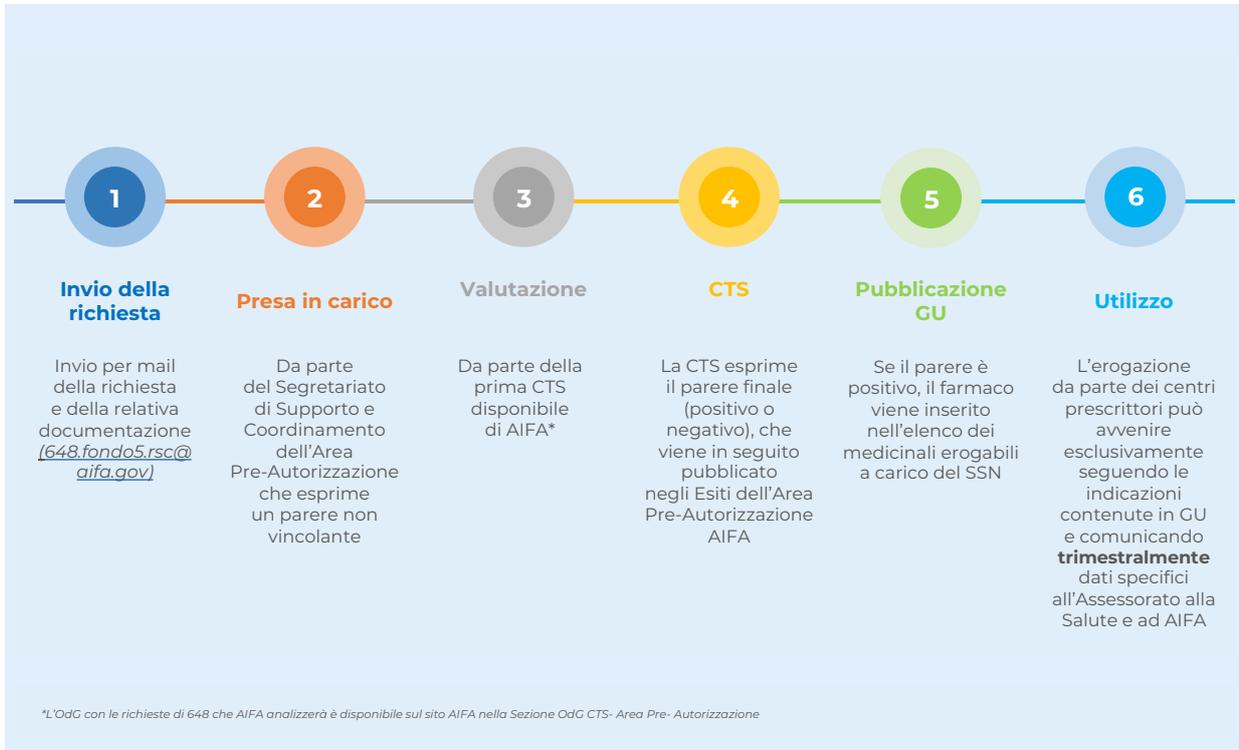
Riprendendo quanto già riportato nel secondo capitolo di questo documento, sono stati considerati diversi strumenti per l'accesso anticipato:

- Legge 648/96
- Legge 94/98 (Legge Di Bella)
- DM 7 settembre 2017
- Legge 326/2003
- DM 16/01/2015 "Hospital exemption"
- Importazione di medicinali dall'estero ai sensi del decreto 11/02/1997
- Cnn.

L'attuazione delle normative riguardanti l'accesso anticipato ai farmaci in Italia è influenzata dalla struttura regionale del sistema sanitario. Ogni regione italiana gioca un ruolo chiave nell'introduzione e nell'erogazione dei farmaci, e questa struttura decentralizzata può avere implicazioni sull'applicazione delle direttive nazionali relative all'accesso precoce. Questo studio si propone di esaminare come le normative sull'accesso anticipato ai farmaci possano variare tra le diverse regioni italiane.

3.1.1 • Legge 648/96

Procedura a livello nazionale

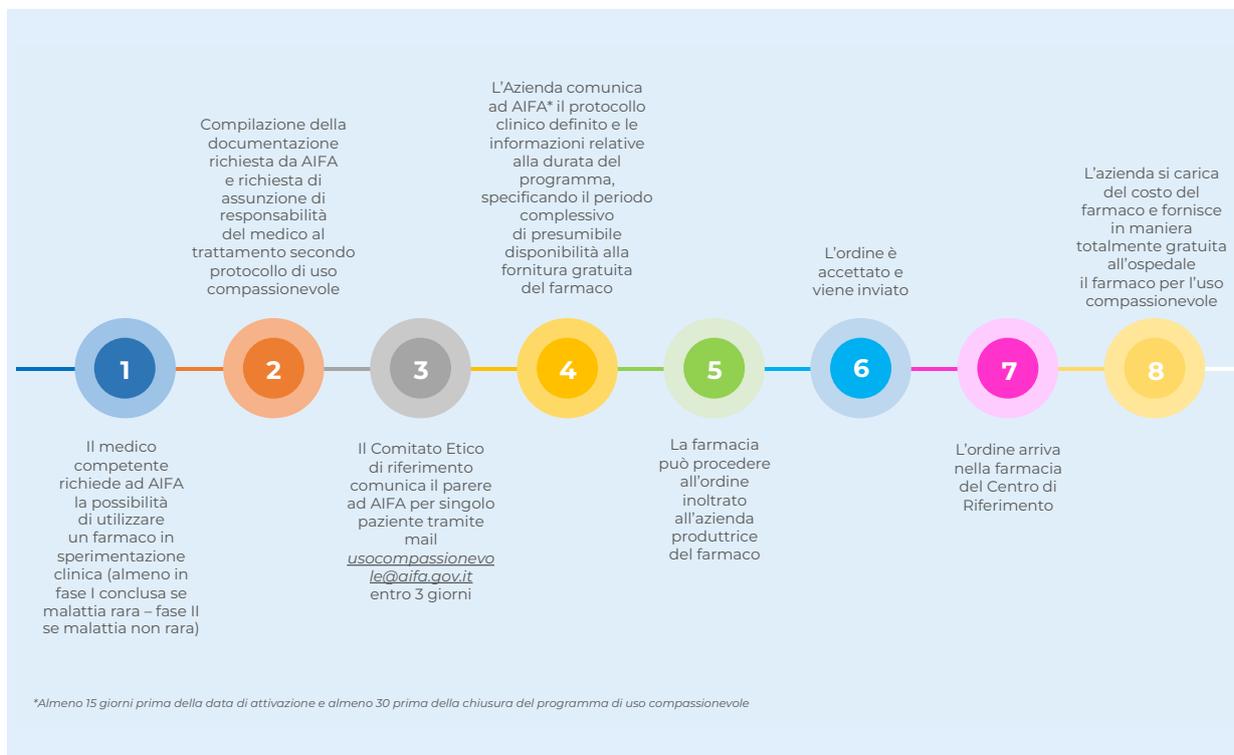


Procedure regionali



3.1.2 • Legge 94/98 (Legge Di Bella)

Procedura nazionale

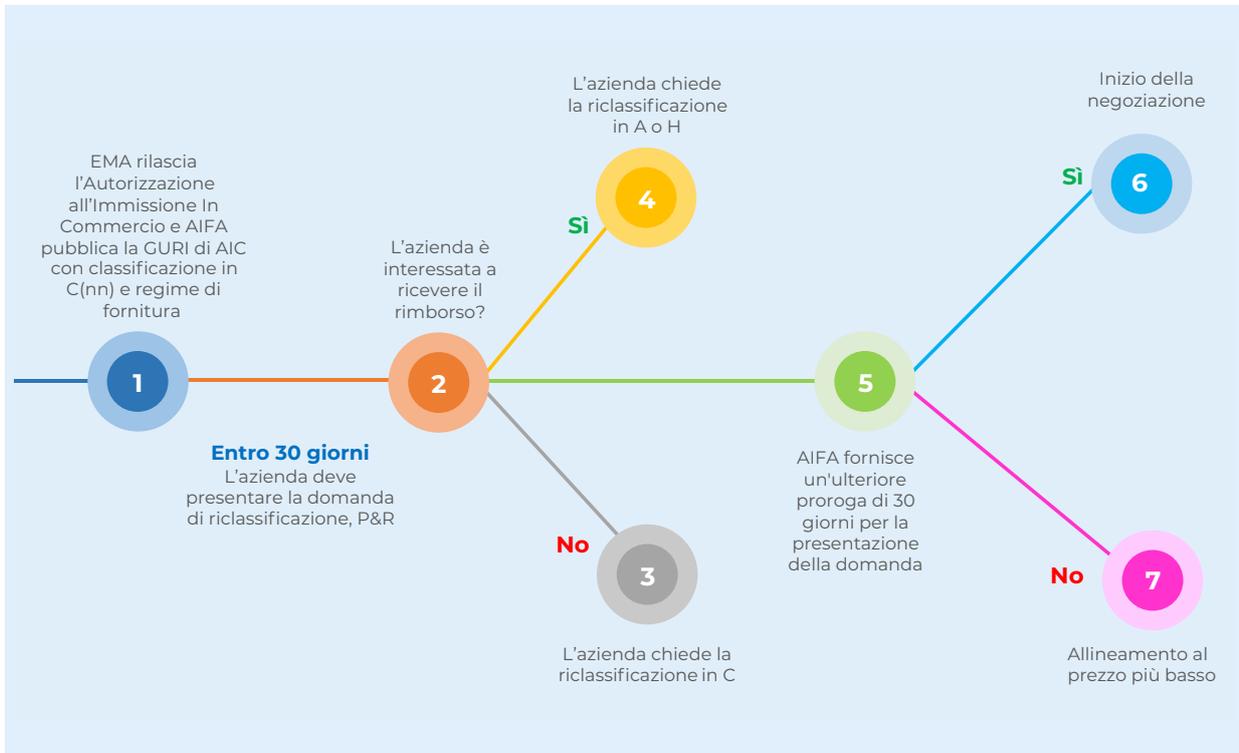


Procedure regionali

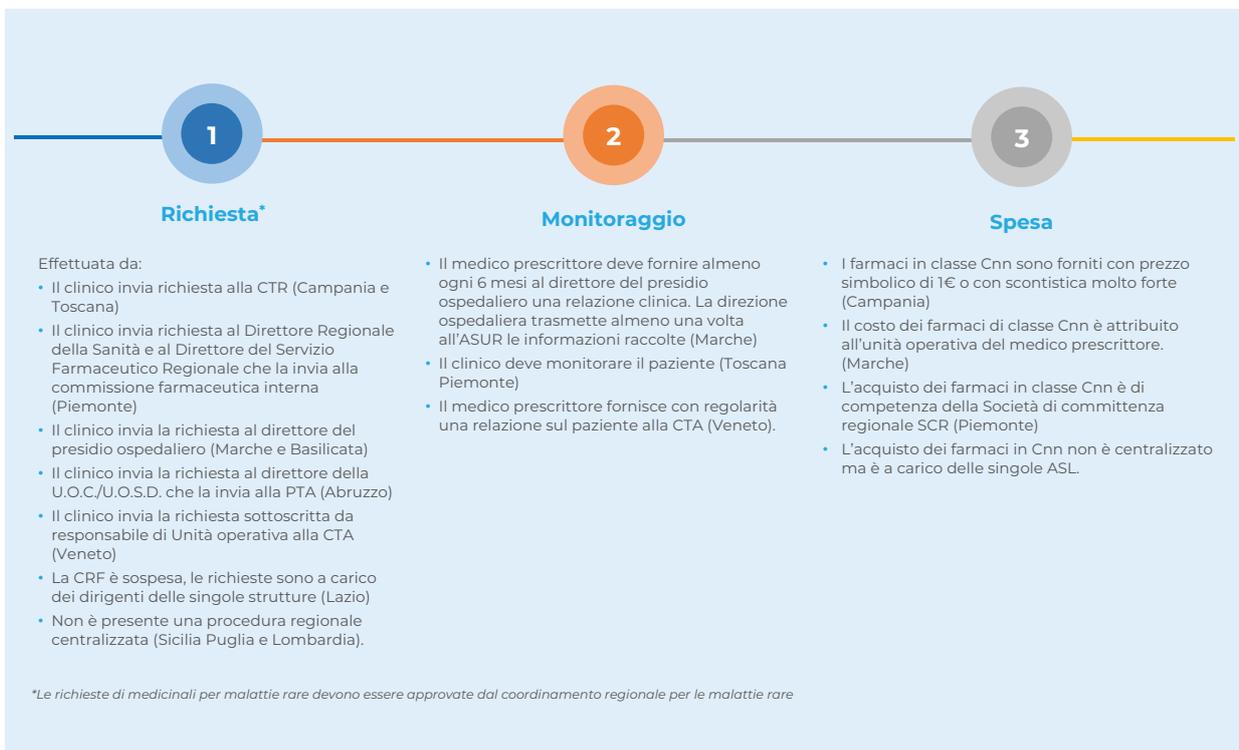
Le regioni - per quanto concerne l'uso compassionevole - si rifanno interamente alla norma nazionale.

3.1.3 • Cnn

Procedura nazionale



Procedura regionale



3.1.4 • Fondo 5% Legge 326/2003

Procedura nazionale



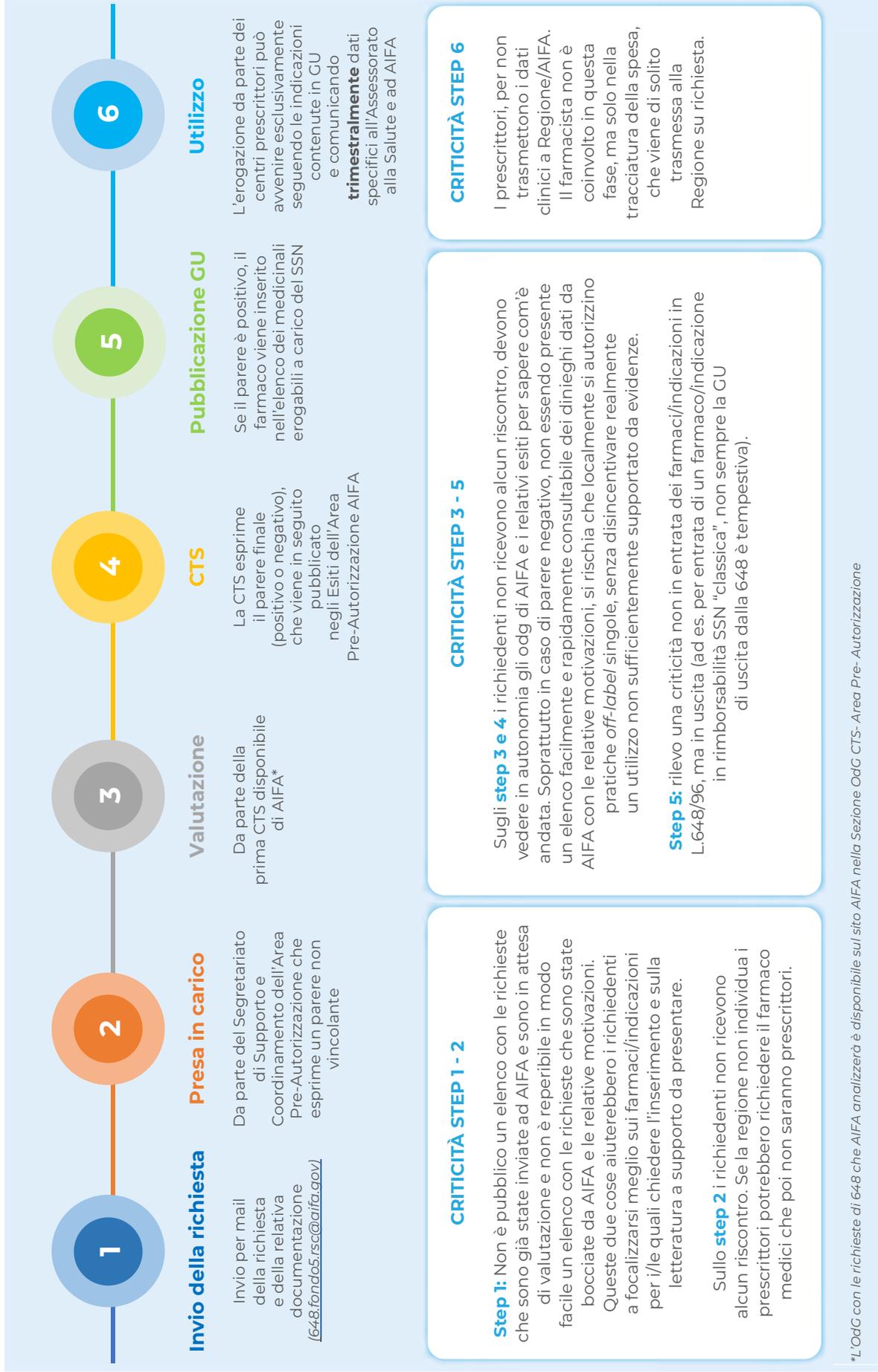
Procedure regionali

Le regioni per quanto concerne l'uso compassionevole si rifanno interamente alla norma nazionale.

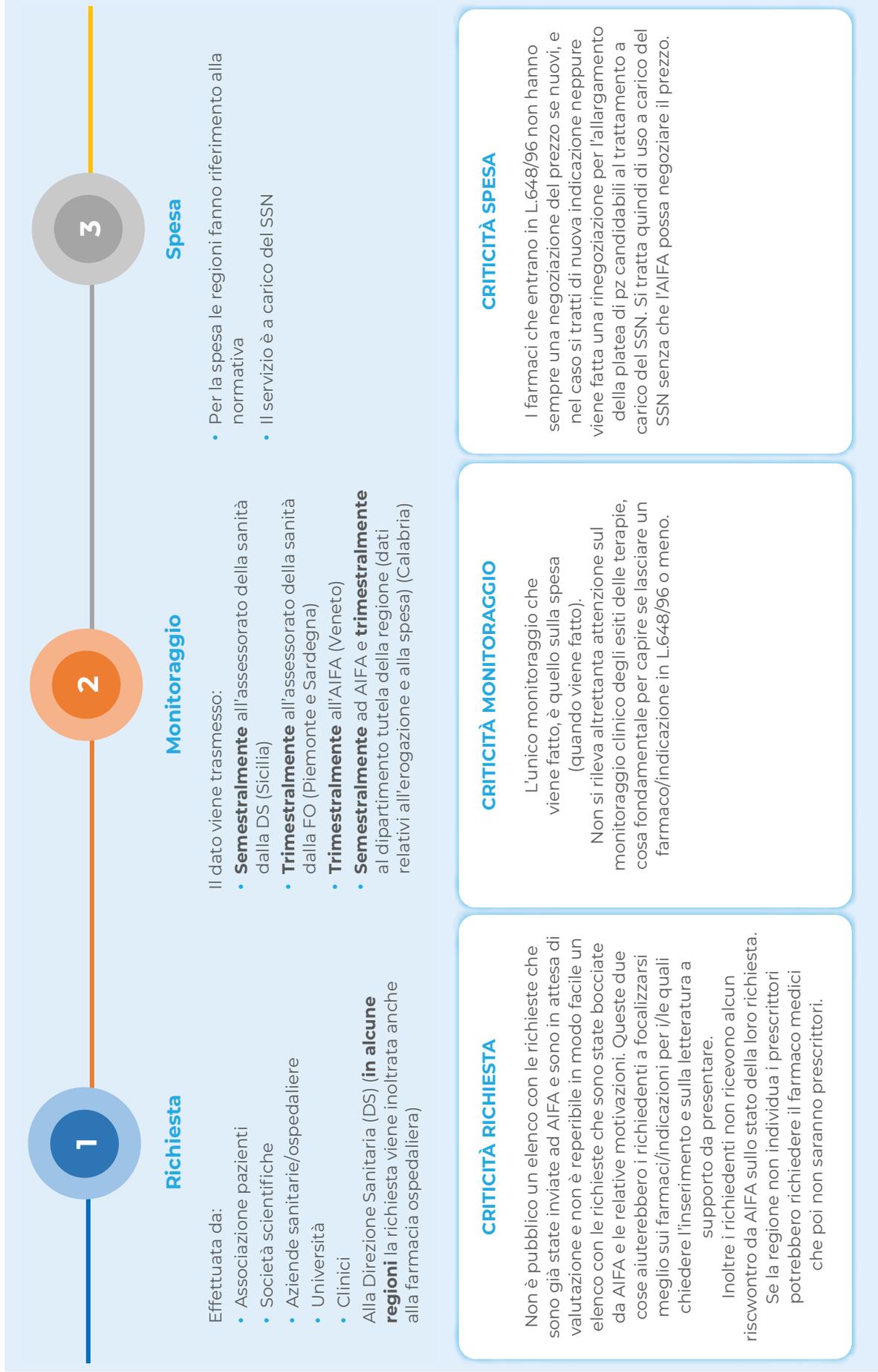
3.2 • Criticità

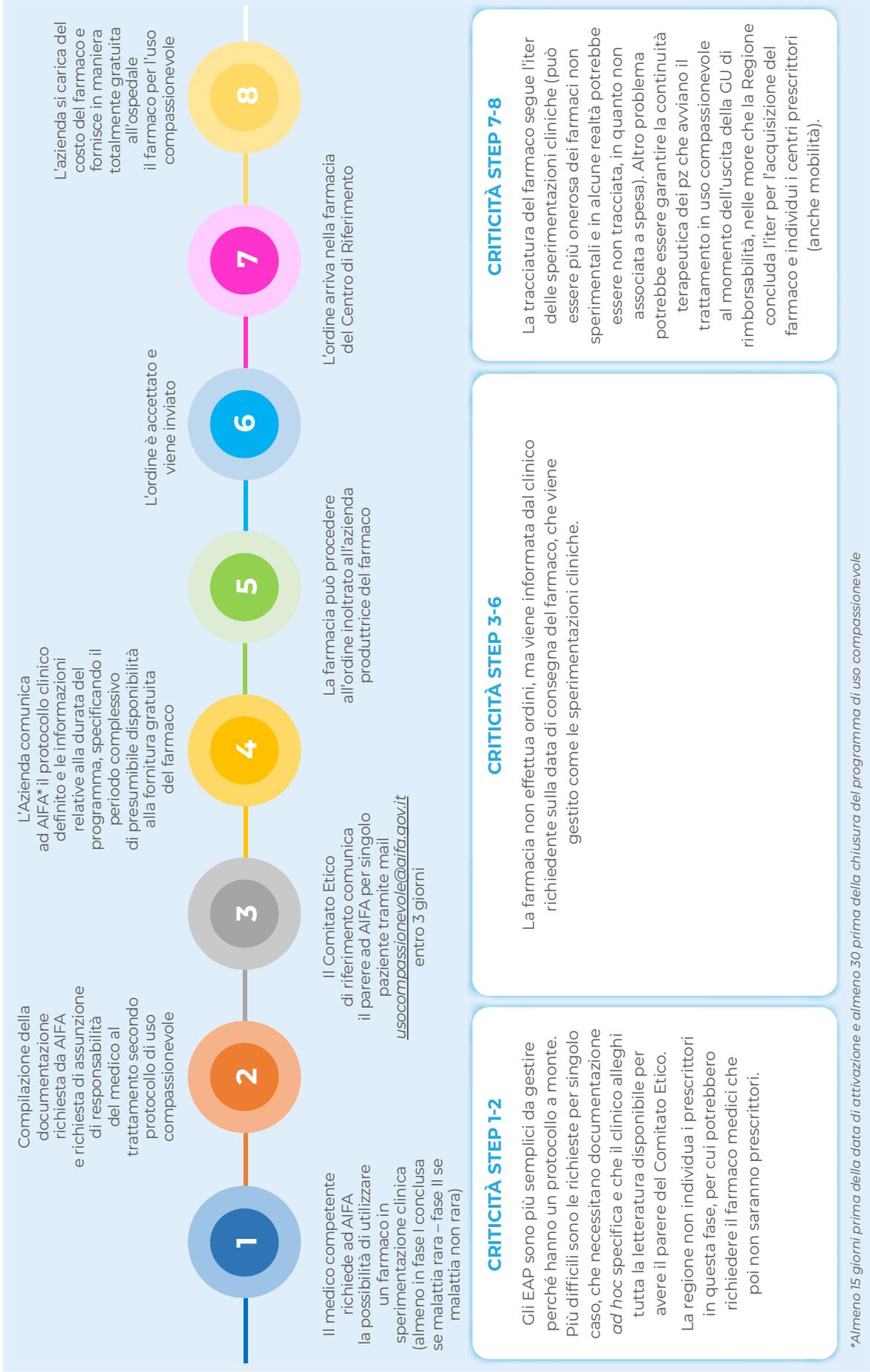
Per ognuna delle opzioni esaminate. Il gruppo di lavoro ha individuato alcune criticità nei diversi step riportati, a seguire, in sintesi.

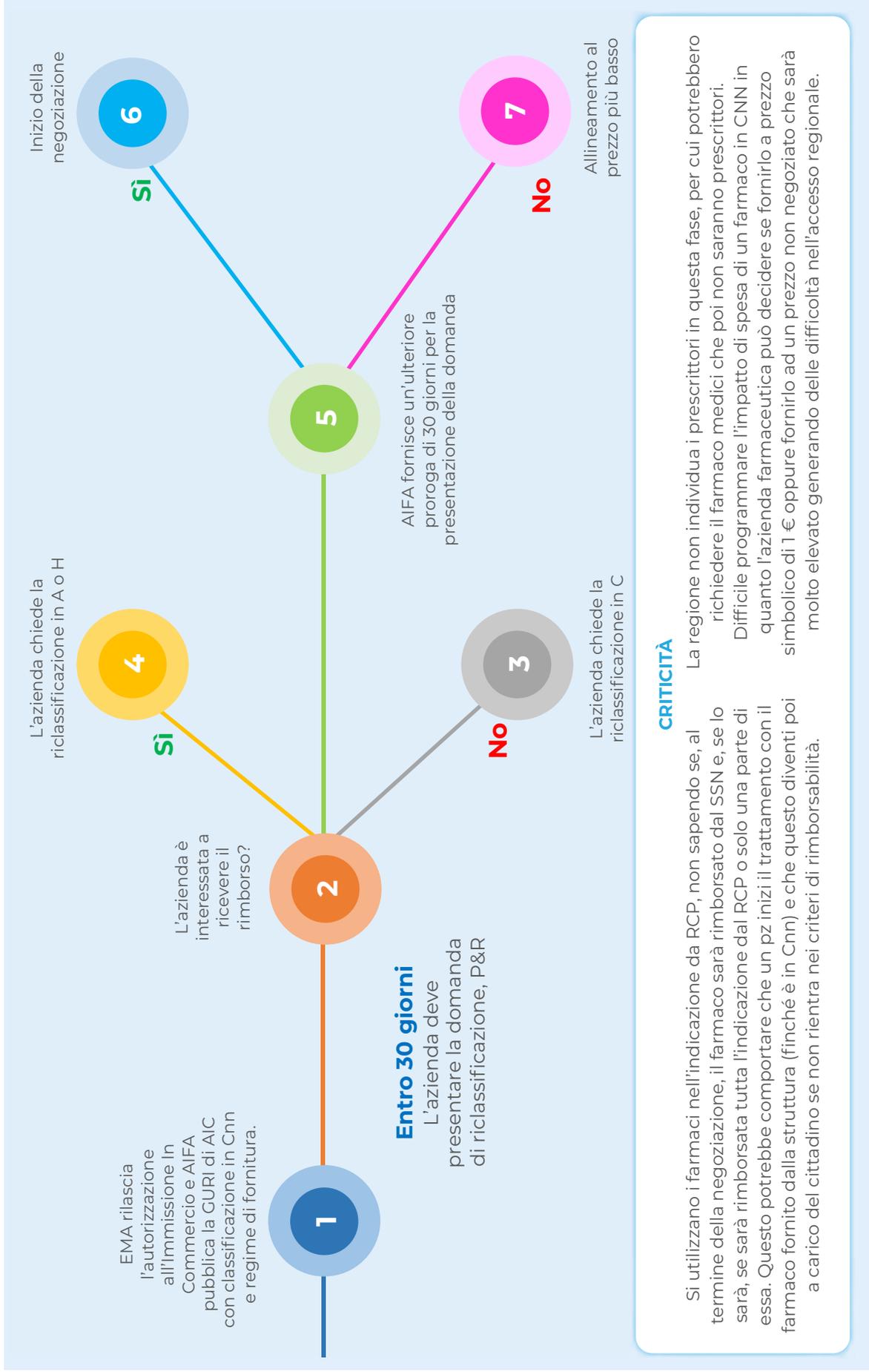
Legge 648/96



Legge 648/96



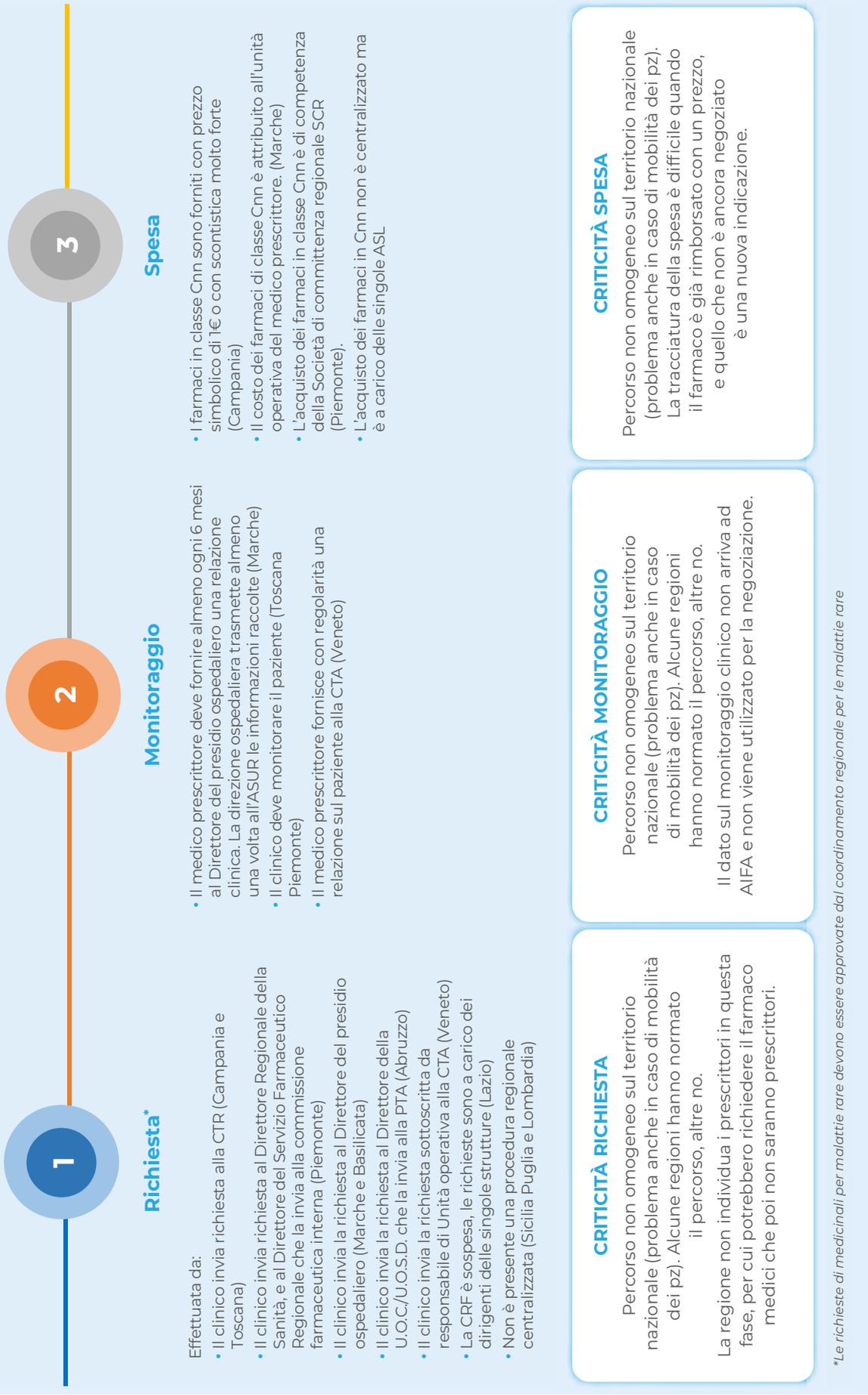




CRITICITÀ

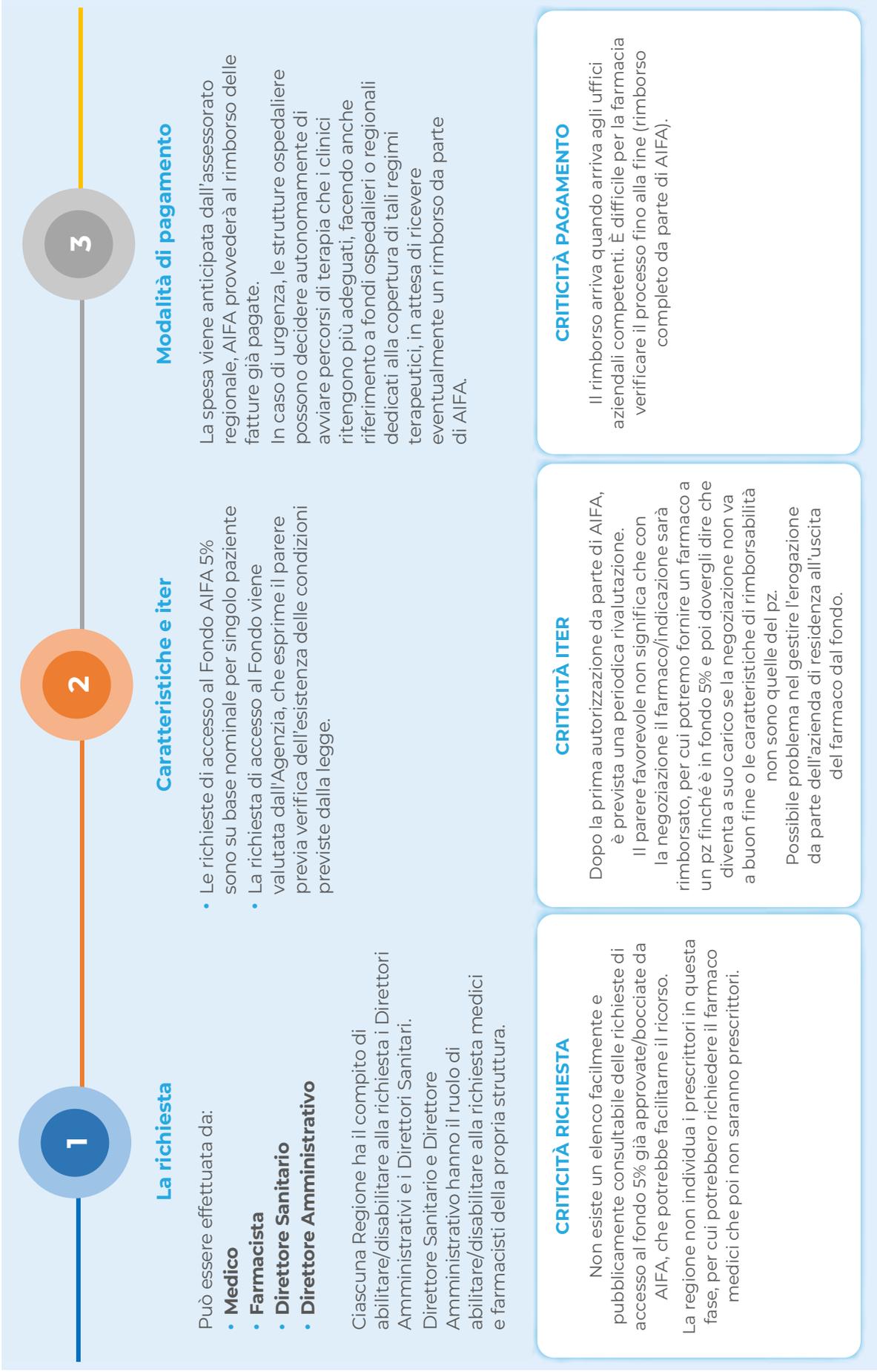
Si utilizzano i farmaci nell'indicazione da RCP, non sapendo se, al termine della negoziazione, il farmaco sarà rimborsato dal SSN e, se lo sarà, se sarà rimborsata tutta l'indicazione dal RCP o solo una parte di essa. Questo potrebbe comportare che un pz inizi il trattamento con il farmaco fornito dalla struttura (finché è in Cnn) e che questo diventi poi a carico del cittadino se non rientra nei criteri di rimborsabilità.

La regione non individua i prescrittori in questa fase, per cui potrebbero richiedere il farmaco medici che poi non saranno prescrittori. Difficile programmare l'impatto di spesa di un farmaco in Cnn in quanto l'azienda farmaceutica può decidere se fornirlo a prezzo simbolico di 1 € oppure fornirlo ad un prezzo non negoziato che sarà molto elevato generando delle difficoltà nell'accesso regionale.



*Le richieste di medicinali per malattie rare devono essere approvate dal coordinamento regionale per le malattie rare

Fondo 5% Legge 326/2003



1

La richiesta

Può essere effettuata da:

- **Medico**
- **Farmacista**
- **Direttore Sanitario**
- **Direttore Amministrativo**

Ciascuna Regione ha il compito di abilitare/disabilitare alla richiesta i Direttori Amministrativi e i Direttori Sanitari. Direttore Sanitario e Direttore Amministrativo hanno il ruolo di abilitare/disabilitare alla richiesta medici e farmacisti della propria struttura.

2

Caratteristiche e iter

- Le richieste di accesso al Fondo AIFA 5% sono su base nominale per singolo paziente
- La richiesta di accesso al Fondo viene valutata dall'Agenzia, che esprime il parere previa verifica dell'esistenza delle condizioni previste dalla legge.

3

Modalità di pagamento

La spesa viene anticipata dall'assessorato regionale, AIFA provvederà al rimborso delle fatture già pagate. In caso di urgenza, le strutture ospedaliere possono decidere autonomamente di avviare percorsi di terapia che i clinici ritengono più adeguati, facendo anche riferimento a fondi ospedalieri o regionali dedicati alla copertura di tali regimi terapeutici, in attesa di ricevere eventualmente un rimborso da parte di AIFA.

CRITICITÀ RICHIESTA

Non esiste un elenco facilmente e pubblicamente consultabile delle richieste di accesso al fondo 5% già approvate/bocciate da AIFA, che potrebbe facilitarne il ricorso. La regione non individua i prescrittori in questa fase, per cui potrebbero richiedere il farmaco medici che poi non saranno prescrittori.

CRITICITÀ ITER

Dopo la prima autorizzazione da parte di AIFA, è prevista una periodica rivalutazione. Il parere favorevole non significa che con la negoziazione il farmaco/indicazione sarà rimborsato, per cui potremo fornire un farmaco a un pz finché è in fondo 5% e poi dovergli dire che diventa a suo carico se la negoziazione non va a buon fine o le caratteristiche di rimborsabilità non sono quelle del pz. Possibile problema nel gestire l'erogazione da parte dell'azienda di residenza all'uscita del farmaco dal fondo.

CRITICITÀ PAGAMENTO

Il rimborso arriva quando arriva agli uffici aziendali competenti. È difficile per la farmacia verificare il processo fino alla fine (rimborso completo da parte di AIFA).

4

LA CONSENSUS



4. INTRODUZIONE

In questa sezione del documento sono riportati i risultati della *consensus* che ha visto il coinvolgimento di un *panel* complessivo di 492 membri del gruppo ISPOR.

La *consensus* è stata effettuata con l'obiettivo di rilevare il grado di accordo dei membri ISPOR su possibili strategie alternative a livello nazionale e regionale per l'accesso precoce dei farmaci ad elevato valore; la rilevazione è avvenuta attraverso l'erogazione di un questionario online, in un processo che si è articolato in 3 fasi:

● 1 fase: analisi dello scenario e costruzione del questionario

Il gruppo di lavoro coinvolto nella stesura del documento, dopo un'attenta analisi della documentazione disponibile a livello italiano ed europeo, ha individuato i temi ritenuti di interesse; ogni tema è stato approfondito nel corso di una riunione ristretta, durante la quale sono state identificate le domande da inserire nel questionario da sottoporre al *panel* allargato e i criteri da considerare per il raggiungimento del consenso.

● 2 fase: validazione del questionario

Il questionario è stato successivamente sottoposto ad un *panel* ristretto di soci ISPOR, ai quali è stato chiesto di votare gli item e proporre eventuali ulteriori temi di interesse da inserire nell'indagine. I risultati sono stati analizzati dal gruppo di lavoro e si è giunti così alla versione definitiva dello strumento.

● 3 fase: erogazione del questionario

Il questionario è stato erogato attraverso l'invio di un link ai soci membri dell'ISPOR Italy - Rome Chapter, unitamente alle istruzioni per la votazione e alla richiesta di procedere alla compilazione entro e non oltre 7 giorni dalla ricezione.

4.1 • Il questionario e le modalità di espressione del consenso

Il Gruppo di Lavoro ha condiviso l'opportunità di strutturare il questionario come segue:

- a partire dai temi individuati sono stati formulati 11 quesiti, sotto forma di affermazioni cui ogni partecipante è stato chiamato ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo.
- il *cut-off* per considerare raggiunto il consenso è stato fissato al 66%.
- è stata prevista la possibilità di sottoporre a nuova votazione le aree di non consenso, qualora quest'ultimo venisse ritenuto, dal Gruppo di Lavoro, espressione di una non chiarezza nella formulazione del quesito e non di un effettivo non accordo nella valutazione del tema sottoposto a votazione.

4.2 • Il questionario

Di seguito, sono riportati gli 11 quesiti individuati dal Gruppo di Lavoro e le istruzioni per la votazione, il raggiungimento del consenso (1+2= consenso negativo 3+4+5= consenso positivo) è stato fissato al 66%:

La preghiamo di esprimere il suo grado di accordo per ognuna delle seguenti affermazioni considerando:

1. Massimo disaccordo
2. Disaccordo
3. Accordo
4. Più che d'accordo
5. Massimo accordo

1. Ritengo che l'Early Access (EA) sia definibile come:

	1	2	3	4	5
1.1 Tutte le iniziative finalizzate a rendere accessibile in contesti non sperimentali un nuovo farmaco / indicazione di farmaci esistenti prima della loro approvazione e/o approvati ma in attesa delle decisioni formali di rimborso e prezzo (P&R).					

77

2. Ritengo che sia necessario:

	1	2	3	4	5
2.1 Prevedere una riforma dei programmi di EA a carico del SSN, che preveda la creazione di un unico programma, distinto dall'uso <i>off-label</i> di indicazioni per le quali non è in atto uno sviluppo strutturato.					
2.2 Mantenere, anche in presenza di un nuovo programma di EA, quanto previsto dalla Legge 326/03 (Fondo 5%) per casi specifici non coperti dal nuovo programma di EA.					
2.3 Prevedere una riforma della Legge 648 verso un programma di solo accesso ad indicazioni <i>off-label</i> rimborsate e per le quali non è in atto uno sviluppo strutturato.					
2.4 Escludere la motivazione economica dall'utilizzo di indicazioni <i>off-label</i> , attualmente prevista per l'inserimento in Lista 648.					

3. L'eleggibilità ad un programma di EA rimborsato dal SSN dovrebbe prevedere:					
	1	2	3	4	5
3.1 Un approccio selettivo basato su un mix di criteri: eleggibilità ad una valutazione accelerata da parte dell'EMA, "medical need" e "valore aggiunto" importanti, con un giudizio basato su punteggi acquisiti attraverso diversi strumenti (criteri AIFA di innovatività, raccomandazioni AIOM, <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> di ESMO).					
3.2 Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, in relazione alle evidenze esistenti (che devono essere sufficienti per poter esprimere un giudizio di ammissibilità) ed alle caratteristiche degli studi in corso.					
3.3 Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, in relazione alle evidenze esistenti ed alle caratteristiche degli studi in corso, con selezione più specifica (<i>unmet need</i> massimo o importante; valore terapeutico aggiunto da massimo a moderato, rispetto ad eventuali trattamenti alternativi già rimborsati dal SSN; qualità delle prove alta o moderata, con clausole di eccezione per farmaci orfani / per malattie rare).					
3.4 Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, con ulteriori criteri di prioritizzazione basati su elementi addizionali, che restringono ulteriormente la numerosità (es. necessità assoluta di intervenire, patologia molto grave, assenza di alternative terapeutiche).					

4. Quando può essere richiesto l'inserimento nel programma di EA?					
	1	2	3	4	5
4.1 Richiesta solo alla sottomissione del dossier ad EMA (o dopo).					
4.2 Richiesta anche prima della sottomissione del dossier ad EMA.					
4.3 Scadenza alla chiusura della pubblicazione della Determina AIFA di P&R.					

5. Ritengo che la copertura in EA dovrebbe essere valida:					
	1	2	3	4	5
5.1 Fino ad AIC.					
5.2 Fino a Determina P&R.					
5.3 Fino a disponibilità del farmaco in tutte le regioni.					

6. Credo che il processo di inserimento in EA dovrebbe seguire il seguente iter:

	1	2	3	4	5
6.1 Richiesta da parte dell'industria sulla base di un format online: l'industria può avvalersi di <i>stakeholder</i> esterni a supporto.					
6.2 Attività istruttoria congiunta da parte di Uffici AIFA (Preautorizzazione, Autorizzazione e Strategia ed Economia del Farmaco).					
6.3 Valutazione di ammissibilità da parte di CTS (CSE).					
6.4 Eventuale riunione straordinaria della Conferenza Stato-Regioni per l'individuazione dei centri prescrittori.					

7. Ritengo che il programma di EA debba prevedere una raccolta dati in merito a:

	1	2	3	4	5
7.1 Caratteristiche del paziente trattato.					
7.2 Dosaggio/durata del trattamento.					
7.3 Esito clinico.					
7.4 Impatto sulla qualità della vita correlata allo stato di salute.					
7.5 Impatto sul percorso extra farmaco.					

8. Rispetto al prezzo di cessione al SSN e ad altre condizioni economiche ritengo corretto considerare:

	1	2	3	4	5
8.1 In caso di estensione di indicazione: stesso prezzo già negoziato (al netto di eventuali sconti).					
8.2 In caso di nuovo farmaco: prezzo liberamente determinato dalle imprese.					
8.3 In caso di nuovo farmaco: prezzo negoziato in fase di accesso precoce.					
8.4 In caso di nuovo farmaco: prezzo liberamente determinato dalle imprese e <i>payback</i> se il prezzo negoziato è inferiore a quello determinato in fase di accesso precoce.					
8.5 Tetti di spesa massimi annuali con <i>payback</i> in caso di sfondamento.					
8.6 <i>Payback</i> (totale o parziale) dei fatturati generati in accesso precoce in caso il farmaco non sia rimborsato.					
8.7 Garanzia di copertura dei costi per il trattamento di pazienti fino a chiusura terapia se il farmaco non è rimborsato.					

9. Ritengo che nella riforma degli EA debba essere prevista attività informativa ai pazienti:

	1	2	3	4	5
9.1 Sulle condizioni di accesso al programma.					
9.2 In collaborazione con le rispettive associazioni pazienti.					
9.3 Sulle possibilità che il farmaco non sia poi rimborsato o che l'indicazione rimborsata sia diversa.					

10. Ritengo che Il finanziamento del programma di EA dovrebbe avvenire per tramite:

	1	2	3	4	5
10.1 Del fondo farmaci innovativi.					
10.2 Di un fondo <i>ad hoc</i> .					
10.3 Delle risorse correnti per la gestione dei livelli essenziali di assistenza.					

11. Con riferimento alle regioni, ritengo che

	1	2	3	4	5
11.1 Sia necessario un loro coinvolgimento nel processo di valutazione per l'accesso dei farmaci in EA.					
11.2 Sia necessario un loro coinvolgimento nella scelta dei centri prescrittori di farmaci in EA.					
11.3 Sia necessario prevedere un confronto tra le stesse per gestire i farmaci in Cnn e per i quali non è prevista la copertura da parte del programma di EA.					

4.3 • Il processo di validazione e l'erogazione del questionario

Lo *Steering Committee* ha ricevuto il questionario nel mese di novembre 2023, con la richiesta di proporre eventuali modifiche entro 7 giorni dalla ricezione.

In data 15 novembre 2023, il questionario è stato inviato agli oltre 400 soci del gruppo ISPOR, sono giunte in totale 51 versioni compilate del questionario.

4.4 • I risultati

Di seguito, i risultati della *consensus*, espressi come percentuale degli intervistati che hanno valutato ogni elemento come 1 o 2 (disaccordo) o come 3, 4 o 5 (accordo); si ricorda che, in base al *cut-off* individuato:

- si considera raggiunto un consenso positivo in caso di accordo superiore al 66%;
- è identificato come consenso negativo un disaccordo superiore al 66%;
- qualora la somma per i punteggi che indicano accordo/disaccordo sia inferiore al 66%, si considera non raggiunto il consenso da parte della comunità dei votanti.

1. Ritengo che l' <i>Early Access</i> (EA) sia definibile come:						
	1	2	3	4	5	
1.1 Tutte le iniziative finalizzate a rendere accessibile in contesti non sperimentali un nuovo farmaco/indicazione di farmaci esistenti prima della loro approvazione e/o approvati ma in attesa delle decisioni formali di rimborso e prezzo (P&R).	1	1	3	15	31	51
	4%		96%			100%

Il *panel*, con larga maggioranza (94%) ha espresso un consenso positivo per l'*item* 1.1, concordando con la definizione proposta.

2. Ritengo che sia necessario:						
	1	2	3	4	5	
2.1. Prevedere una riforma dei programmi di EA a carico del SSN, che preveda la creazione di un unico programma, distinto dall'uso <i>off-label</i> di indicazioni per le quali non è in atto uno sviluppo strutturato.	1	3	8	19	20	51
	8%		92%			100%
2.2. Mantenere, anche in presenza di un nuovo programma di EA, quanto previsto dalla Legge 326/03 (Fondo 5%) per casi specifici non coperti dal nuovo programma di EA.	1	1	12	18	17	49
	4%		96%			100%
2.3. Prevedere una riforma della Legge 648 verso un programma di solo accesso ad indicazioni <i>off-label</i> rimborsate e per le quali non è in atto uno sviluppo strutturato.	1	7	15	9	18	50
	16%		84%			100%
2.4. Escludere la motivazione economica dall'utilizzo di indicazioni <i>off-label</i> , attualmente prevista per l'inserimento in Lista 648.	1	9	7	14	20	51
	20%		80%			100%

Tutti gli item del secondo *statement* hanno visto il *panel* esprimersi con un largo consenso positivo: in particolare rispetto alla necessità di una riforma dei programmi di E.A. (92%), mantenendo comunque quanto previsto dalla Legge 326/03 (Fondo 5%) per casi specifici non coperti dal nuovo programma di EA (96%).

3. L'eleggibilità ad un programma di EA rimborsato dal SSN dovrebbe prevedere:						
	1	2	3	4	5	
3.1 Un approccio selettivo basato su un mix di criteri: eleggibilità ad una valutazione accelerata da parte dell'EMA, "medical need" e "valore aggiunto" importanti, con un giudizio basato su punteggi acquisiti attraverso diversi strumenti (criteri AIFA di innovatività, raccomandazioni AIOM, <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> di ESMO).	1	1	11	23	15	51
	4%		96%			100%
3.2 Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, in relazione alle evidenze esistenti (che devono essere sufficienti per poter esprimere un giudizio di ammissibilità) ed alle caratteristiche degli studi in corso.	1	11	20	12	7	51
	24%		76%			100%
3.3 Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, in relazione alle evidenze esistenti ed alle caratteristiche degli studi in corso, con selezione più specifica (<i>unmet need</i> massimo o importante; valore terapeutico aggiunto da massimo a moderato, rispetto ad eventuali trattamenti alternativi già rimborsati dal SSN; qualità delle prove alta o moderata, con clausole di eccezione per farmaci orfani / per malattie rare.	1	6	17	17	10	51
	14%		86%			100%
3.4 Presunzione di innovatività sulla base di tutti i parametri previsti oggi per innovatività, con ulteriori criteri di prioritizzazione basati su elementi addizionali, che restringono ulteriormente la numerosità (es. necessità assoluta di intervenire, patologia molto grave, assenza di alternative terapeutiche).	4	6	18	11	12	51
	20%		80%			100%

Tutti gli *items* hanno raggiunto un consenso positivo, in particolare la quasi totalità dei votanti si è espressa a favore dell'ipotesi prevista dal 3.1 (96%) che prevede l'adozione di un approccio selettivo basato su un mix di criteri: eleggibilità ad una valutazione accelerata da parte dell'EMA, "medical need" e "valore aggiunto" importanti, con un giudizio basato su punteggi acquisiti attraverso diversi strumenti (criteri AIFA di innovatività, raccomandazioni AIOM, *Magnitude of Clinical Benefit Scale* di ESMO)

4. Quando può essere richiesto l'inserimento nel programma di EA?						
	1	2	3	4	5	
4.1. Richiesta solo alla sottomissione del dossier ad EMA (o dopo)	5	13	9	10	14	51
	35%		65%			100%
4.2. Richiesta anche prima della sottomissione del dossier ad EMA	7	8	7	13	15	
	30%		70%			100%
4.3. Scadenza alla chiusura della pubblicazione della Determina AIFA di P&R	6	9	9	10	17	
	29%		71%			100%

Il tema relativo alla richiesta dell'inserimento nel programma di EA vede il *panel* dividersi sull'item 4.1, che non raggiunge il consenso, ed esprimere un consenso positivo sugli item 4.2 e 4.3. Un *Early Access* davvero precoce che ha senso se risponde a un bisogno clinico insoddisfatto. La normativa dovrebbe specificare che questi EA non devono andare in competizione, soprattutto in queste fasi molto precoci con la sperimentazione clinica in atto. Ci dovrebbero essere dei requisiti minimi di generazione di evidenze per poter accedere. Dare un inizio a quando si potrebbe richiedere EA è difficile, ogni momento dovrebbe avere chiaro quale grado di evidenze deve essere generato. In assenza di queste ci sarà una compartecipazione al rischio da parte del SSN che si deve tradurre in un prezzo con un'importante sconto. In questo senso il modello francese di AP distingue le due richieste (pre e post sottomissione EMA) ed introduce criteri piuttosto rigidi di eleggibilità. I casi di rifiuto non sono particolarmente numerosi (cfr. Capitolo sul confronto internazionale), segno di un allineamento delle richieste ai criteri specificati.

5. Ritengo che la copertura in EA dovrebbe essere valida:						
	1	2	3	4	5	
5.1 Fino ad AIC.	18	16	9	2	4	49
	69%		31%			100%
5.2 Fino a Determina P&R.	11	9	13	11	5	49
	41%		59%			100%
5.3 Fino a pubblicazione in GU.	0	2	9	18	22	51
	4%		96%			100%
5.4 Fino a disponibilità del farmaco in tutte le regioni.	12	4	8	5	20	49
	33%		67%			100%

Rispetto alla validità della copertura in EA c'è ampio consenso (96%) nel considerare come termine la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale; anche la possibilità di considerare come termine la disponibilità del farmaco in tutte le regioni raggiunge il consenso positivo, anche se in una percentuale appena superiore al *cut-off*.

Il *panel* esprime disaccordo (consenso negativo) rispetto alla possibilità di considerare la validità fino ad AIC (*item* 5.1) mentre non raggiunge consenso l'ipotesi di considerare la determina P&R.

6. Credo che il processo di inserimento in EA dovrebbe seguire il seguente iter:						
	1	2	3	4	5	
6.1 Richiesta da parte dell'industria sulla base di un format online: l'industria può avvalersi di stakeholder esterni a supporto.	1	6	7	17	19	50
	14%		86%			100%
6.2 Attività istruttoria congiunta da parte di Uffici AIFA (Preautorizzazione, Autorizzazione e Strategia ed Economia del Farmaco).	2	4	11	13	19	49
	12%		88%			100%
6.3 Valutazione di ammissibilità da parte di CTS (CSE).	1	8	6	17	18	50
	18%		82%			100%
6.4 Eventuale riunione straordinaria della Conferenza Stato-Regioni per l'individuazione dei centri prescrittori.	4	15	13	5	13	50
	38%		62%			100%

L'unico punto che non raggiunge il consenso, nell'*iter* proposto, è quello relativo ad una eventuale riunione straordinaria della Conferenza Stato-Regioni per l'individuazione dei centri prescrittori, su cui il *panel* si divide, pur con una lieve tendenza verso l'accordo (62%).

7. Ritengo che il programma di EA debba prevedere una raccolta dati in merito a:						
	1	2	3	4	5	
7.1 Caratteristiche del paziente trattato	1	1	1	19	29	51
	4%		96%			100%
7.2 Dosaggio/durata del trattamento	2	0	3	18	28	51
	4%		96%			100%
7.3 Esito clinico	1	0	3	16	21	51
	2%		98%			100%
7.4 Impatto sulla qualità della vita correlata allo stato di salute.	1	0	5	18	27	51
	2%		98%			100%
7.5 Impatto sul percorso extra farmaco.	1	1	11	10	28	51
	4%		96%			100%

Tutti gli *items* relativi ai dati da raccogliere raggiungono un consenso quasi unanime.

8. Rispetto al prezzo di cessione al SSN e ad altre condizioni economiche ritengo corretto considerare:						
	1	2	3	4	5	
8.1 In caso di estensione di indicazione: stesso prezzo già negoziato (al netto di eventuali sconti).	3	1	11	12	24	51
	8%		92%			100%
8.2 In caso di nuovo farmaco: prezzo liberamente determinato dalle imprese.	5	12	10	10	14	51
	33%		67%			100%
8.3 In caso di nuovo farmaco: prezzo negoziato in fase di accesso precoce.	9	5	14	13	8	49
	29%		71%			100%
8.4 In caso di nuovo farmaco: prezzo liberamente determinato dalle imprese e <i>payback</i> se il prezzo negoziato è superiore a quello determinato in fase di accesso precoce.	4	6	7	14	18	49
	20%		80%			100%
8.5 Tetti di spesa massimi annuali con <i>payback</i> in caso di sfondamento	13	8	10	11	8	50
	42%		58%			100%
8.6 <i>Payback</i> (totale o parziale) dei fatturati generati in accesso precoce in caso il farmaco non sia rimborsato	11	8	11	9	10	49
	39%		61%			100%
8.7 Garanzia di copertura dei costi per il trattamento di pazienti fino a chiusura terapia se il farmaco non è rimborsato.	3	2	8	13	24	50
	10%		90%			100%

Gli *item* che vedono il *panel* dividersi sono quello relativo ai tetti di spesa (8.5) e quello relativo al *payback* dei fatturati generati in EA laddove il farmaco non sia rimborsato (8.6).

9. Ritengo che nella riforma degli EA debba essere prevista attività informativa ai pazienti:						
	1	2	3	4	5	
9.1 Sulle condizioni di accesso al programma.	1	0	7	16	27	51
	2%		98%			100%
9.2 In collaborazione con le rispettive associazioni pazienti.	1	0	8	13	29	51
	2%		98%			100%
9.3 Sulle possibilità che il farmaco non sia poi rimborsato o che l'indicazione rimborsata sia diversa.	1	3	7	12	28	51
	8%		92%			100%

Tutti gli *items* relativi al tipo di attività informativa rivolta ai pazienti ricevono ampio consenso.

10. Ritengo che Il finanziamento del programma di EA dovrebbe avvenire per tramite:						
	1	2	3	4	5	
10.1 Del fondo farmaci innovativi.	9	13	13	9	6	50
	44%		56%			100%
10.2 Di un fondo <i>ad hoc</i> .	5	4	8	12	21	50
	18%		82%			100%
10.3 Delle risorse correnti per la gestione dei livelli essenziali di assistenza.	10	11	8	12	9	50
	42%		58%			100%

Il *panel* concorda (82%) con l'ipotesi di un fondo *ad hoc* per il finanziamento del programma di EA, mentre non raggiungono consenso le proposte di utilizzare il fondo per farmaci innovativi o di utilizzare le risorse correnti per la gestione dei LEA.

11. Con riferimento alle regioni, ritengo che						
	1	2	3	4	5	
11.1 Sia necessario un loro coinvolgimento nel processo di valutazione per l'accesso dei farmaci in EA.	14	12	11	6	7	50
	52%		48%			100%
11.2 Sia necessario un loro coinvolgimento nella scelta dei centri prescrittori di farmaci in EA.	0	3	12	22	14	51
	6%		94%			100%
11.2 Sia necessario prevedere un confronto tra le stesse per gestire i farmaci in Cnn e per i quali non è prevista la copertura da parte del programma di EA.	4	3	11	19	12	49
	14%		86%			100%

Sul tema del ruolo delle regioni il *panel* esprime consenso positivo rispetto alla necessità di un confronto tra le stesse per gestire i farmaci in Cnn e per i quali non è prevista la copertura da parte del programma di EA (86%) e di un loro coinvolgimento nella scelta dei centri prescrittori dei farmaci in EA (94%). Non c'è accordo invece rispetto al coinvolgimento nel processo di valutazione per l'accesso dei farmaci in EA.

5

CONCLUSIONI



CONCLUSIONI

In conclusione, il documento ha esplorato in dettaglio il tema dell'accesso precoce ai farmaci in Italia, affrontando le sfide legislative, etiche, economiche e organizzative coinvolte in questo complesso processo. Attraverso quattro sezioni chiave, i tre gruppi di lavoro hanno tentato di fornire una panoramica dell'accesso precoce a livello europeo, analizzato il quadro normativo italiano, discusso le sfide della gestione regionale ed infine, tutti insieme, si è tentato di proporre attività e raccomandazioni per migliorare il sistema.

Le conclusioni enfatizzano la necessità di semplificare l'accesso precoce ai farmaci attraverso un testo unico che chiarisca le definizioni e i criteri, ispirandosi all'esperienza francese. Viene sottolineata l'importanza di un approccio più coordinato e uniforme che garantisca un accesso tempestivo alle terapie necessarie, migliorando la salute pubblica e assicurando equità e tempestività nell'accesso alle terapie innovative.

Il documento tecnico è stato revisionato da uno *steering committee* che ha discusso le tematiche e le proposte all'interno di una tavola rotonda avvenuta lo scorso 13 Dicembre 2023 durante il 9° convegno Nazionale dell'ISPOR Italy - Rome Chapter.

I temi principalmente discusso sono stati:

Semplificazione: Prima ancora di pensare alla strutturazione di un percorso sistematico di EA occorre sottolineare l'importanza di lavorare al fine di rendere efficiente il percorso ordinario di accesso ai farmaci. Infatti, appare chiaro che laddove il sistema ordinario si riveli fallace o farraginoso si vedrà un maggior numero di tentativi di accesso precoce. Accanto a tale lavoro di efficientamento andrà poi ripensato il sistema di EA, individuando criteri chiari e definiti che consentano di identificare un percorso lineare e risolvere l'attuale jeopardizzazione che vede la coesistenza di norme che si sovrappongono o si prestano a molteplici interpretazioni, favorendo uno scenario caotico che rende a volte complesso l'accesso a uno strumento che dovrebbe invece porsi al servizio dei clinici e dei pazienti in situazioni ben definite. Adattare il modello francese sembra una possibile strada. Di certo è fondamentale individuare alcuni punti fermi, quali: la necessità che la valutazione venga effettuata dopo la sottomissione ad EMA, che sia effettuata dalla CTS:

- mantenere 648 per le situazioni di riconoscimento di un utilizzo già in essere, per i casi pediatrici e per alcune indicazioni che non sono destinate ad essere autorizzate ma hanno una rilevanza clinica
- mantenere il fondo del 5% sembra, da una parte, un controsenso, laddove si arrivi a strutturare correttamente un percorso sistematico per EA, per l'altro l'utilizzo del 5% non prevede il passaggio dalla CTSd'altro canto è necessario considerare anche situazioni limite (eg: per le quali il fondo sembra rappresentare l'unica via percorribile).

Qualità di vita: Il Tema della qualità di vita dei pazienti rimane centrale nel contesto della possibilità di garantire un accesso precoce dei farmaci, è tuttavia necessario che siano chiaramente individuati gli strumenti attraverso cui misurare la qualità di vita salute correlata, definendo inoltre i criteri che guidino tempi e modalità di rilevazione.

Prezzi: Il tema del prezzo libero pone vantaggi e svantaggi, da una parte, infatti, consente all'azienda di definire un prezzo che possa poi essere modulato in funzione del percorso seguito dal farmaco, dall'altro pone il rischio di valutazioni opportunistiche. D'altro canto la negoziazione del prezzo allungherebbe il percorso di accesso del farmaco, andando contro, di fatto, all'obiettivo per cui nasce l'EA. La strada percorribile sembra essere quella di utilizzare un prezzo libero, prevedendo, scontistiche già note al raggiungimento di determinate soglie di fatturato, tetti di spesa specifici con clausole di salvaguardia /pay back.

Fondo: utile che ci sia un fondo per monitorare la spesa, ipotesi, potrebbe essere un fondo dedicato o si potrebbe far rientrare l'EA nel fondo per l'innovatività (tenendo conto che non è scontato che tutti gli EA siano per farmaci innovativi).

Fondamentale la raccolta dei **dati**, sia per il monitoraggio delle richieste che per quello della spesa. I dati andrebbero raccolti in modo pragmatico, utilizzando registri AIFA.

Un ringraziamento particolare a tutti i relatori della Sessione "*EARLY ACCESS PROGRAMME: TRA CRITICITÀ E PROPOSTE PER IL FUTURO*" per il contributo che hanno dato alla discussione.

Claudio Jommi, Valeria Viola, Chiara Roni, Pier Luigi Canonico, Giovanni Giuliani, Danilo De Spirito, Antonio La Greca, Annamaria Marata, Mariangela Prada, Giovanna Scroccaro, Annalisa Scopinaro, Maurizio Tropea, Danilo De Spirito.

