



*ACCESSO PRECOCE AL
FARMACO*

**Dott.ssa
Rossella Gentile**
Farmacista

Procedura di autorizzazione dei farmaci

Per essere commercializzato in Italia un medicinale deve aver ottenuto il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte dell'AIFA o della Commissione Europea. L'AIC viene rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

Per ottenere l'AIC il richiedente è obbligato a presentare una domanda costituita da un dossier che contiene informazioni riguardanti aspetti chimico-farmaceutici, preclinici e clinici, strutturato secondo un formato standardizzato (CTD - documento tecnico comune). I dati e gli studi presentati a supporto della domanda di AIC devono essere conformi a orientamenti e linee guida definiti a livello europeo.

Le procedure autorizzative previste dalla normativa europea sono:

- procedura nazionale
- procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata
- procedura centralizzata
- Importazione e distribuzione parallela

Salvo casi specifici, l'AIC ha validità quinquennale rinnovabile per ulteriori cinque anni o indeterminatamente.

PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE NAZIONALE

- L'AIC rilasciata con procedura nazionale ha validità solo in Italia. L'AIFA verifica la conformità della documentazione presentata dall'azienda e accerta che il medicinale sia prodotto secondo le norme di buona fabbricazione, che i suoi componenti (principio attivo e altri costituenti) siano idonei e che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante siano soddisfacenti.
- Con il supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'AIFA effettua la valutazione dei dati presentati dalle aziende farmaceutiche inerenti le caratteristiche chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche su ciascun farmaco destinato a essere immesso sul mercato italiano, al fine di assicurarne i requisiti di sicurezza ed efficacia.
- Tali valutazioni, che iniziano all'atto della prima AIC, si protraggono per l'intero ciclo di vita del farmaco e per ogni successiva modifica dell'autorizzazione (estensioni di linea, estensioni di indicazioni terapeutiche, ecc.).

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO E PROCEDURA DECENTRATA

Le procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci si distinguono in:

- procedura di mutuo riconoscimento, che consente l'estensione a uno o più paesi dello Spazio Economico Europeo (SEE) di una AIC concessa da uno Stato Membro;
- procedura decentrata, che consente di ottenere un'AIC valida simultaneamente in due o più paesi del SEE sulla base di documentazione identica.

IMPORTAZIONE E DISTRIBUZIONE PARALLELA

I medicinali di importazione parallela sono farmaci, registrati e regolarmente in commercio in uno Stato dell'Unione Europea o dello Spazio economico Europeo, per i quali l'AIFA, su richiesta dell'importatore, qualora esista un medicinale analogo sul mercato italiano, autorizza l'importazione nel nostro Paese.

Il medicinale di importazione parallela ha gli stessi effetti terapeutici e la stessa sicurezza d'uso del medicinale autorizzato in Italia. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio illustrativo del medicinale di importazione parallela sono corrispondenti a quelli del medicinale già autorizzato in Italia. Le informazioni relative al titolare e al numero dell'AIC, al produttore, nonché, in alcuni casi, la denominazione e le informazioni su “Come conservare il medicinale” e “Contenuto della confezione e altre informazioni” potrebbero essere diverse, anche per la composizione degli eccipienti. I medicinali di importazione parallela riportano sulla confezione esterna e nel Foglio Illustrativo le indicazioni di chi ha riconfezionato il prodotto e dell'importatore.

PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE CENTRALIZZATA

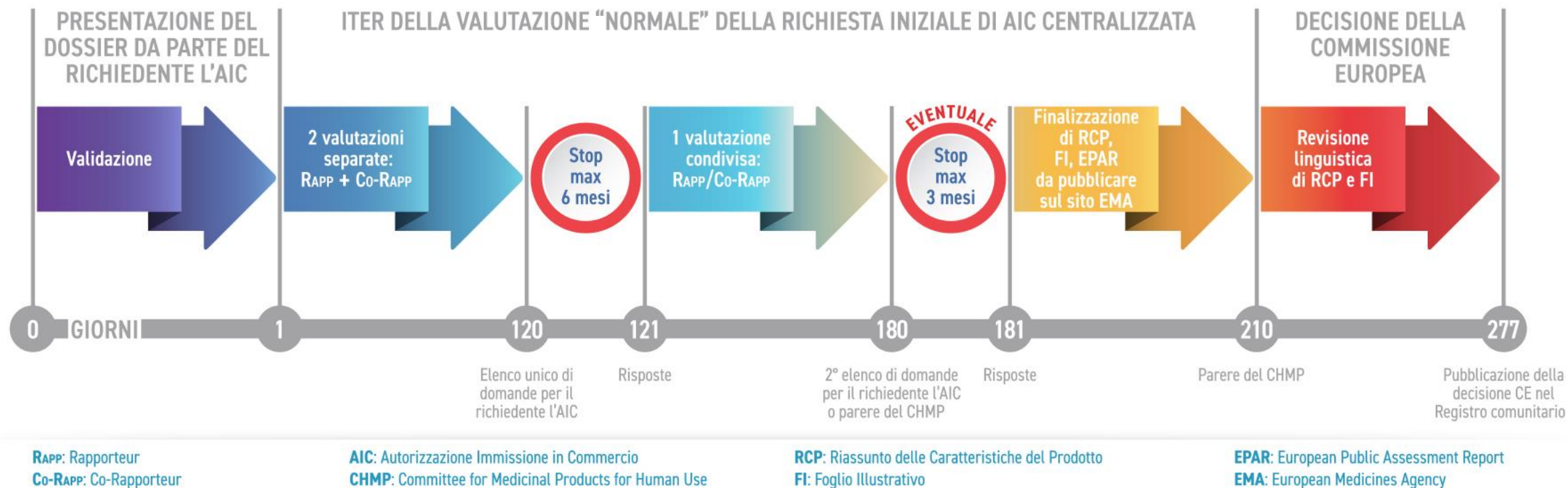
La procedura centralizzata ai sensi del Regolamento (CE) 726/2004 è coordinata dall'Agenzia europea per i Medicinali (EMA), che lavora in rete con le autorità competenti di ciascuno Stato membro. Attraverso il suo Comitato scientifico per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP), l'EMA valuta la documentazione presentata dall'azienda farmaceutica, verifica il rapporto beneficio/rischio sulla base dei dati di qualità, efficacia e sicurezza del medicinale ed esprime un parere entro un arco di tempo predefinito (massimo 210 giorni). Il CHMP è composto da rappresentanti di ciascuno Stato membro e da esperti selezionati sulla base di specifiche competenze scientifiche.

EMA
application

CHMP
opinion

EC decision

IL PROCESSO DI VALUTAZIONE CENTRALIZZATA



L'iter di valutazione del dossier registrativo prevede il coinvolgimento attivo di due Stati membri che svolgono il ruolo di (Co-) Rapporteur in modo indipendente tra di essi. Gli altri Stati membri possono esprimere commenti alla valutazione dei (Co-)Rapporteur e l'azienda farmaceutica ha la possibilità di rispondere alle richieste di chiarimento emerse dalla valutazione collegiale del CHMP.

Il parere espresso dal CHMP, a maggioranza o all'unanimità, viene trasmesso alla Commissione europea, che emana una decisione finale sull'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del medicinale con carattere vincolante per tutti gli Stati membri.

LA COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA

- Entro 60 giorni dalla data di pubblicazione della sintesi della Decisione della Commissione europea nella Gazzetta Ufficiale dell'UE di nuove AIC, l'AIFA emette il provvedimento di classificazione nella sezione dedicata ai medicinali non ancora valutati ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (classe C non negoziata, C(nn) (art. 12, comma 5 della Legge 189/2012). Il medicinale **classificato C(nn)** può essere commercializzato in Italia, ma la spesa per l'acquisto non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale.
- Parallelamente e indipendentemente dalla classificazione C(nn), il titolare dell'AIC centralizzata può presentare all'AIFA la domanda di rimborsabilità e di contrattazione del prezzo ai fini dell'erogazione del medicinale a carico del SSN e/o il riconoscimento del requisito di innovatività/farmaco orfano.

Questo tipo di procedura è definita "normale". Per medicinali di elevato interesse per la salute pubblica, in particolare sotto il profilo dell'innovazione terapeutica, per i quali esiste un bisogno clinico non soddisfatto e non sono disponibili alternative terapeutiche, può essere applicata, su motivata richiesta dell'azienda farmaceutica, la procedura di valutazione accelerata in cui i tempi previsti per il parere del CHMP si riducono a **150 giorni** (il Giorno 120 della procedura normale diventa il Giorno 90).

CLASSIFICAZIONE NON NEGOZIATA (CNN)

- Il Decreto Legge 158/20124, successivamente integrato e modificato dalla Legge 189/2012 (“**Legge Balduzzi**”), permette alle aziende farmaceutiche di commercializzare un farmaco nel territorio italiano autorizzato con procedura centralizzata prima di avere negoziato il prezzo presso AIFA.
- I farmaci che vengono autorizzati con questa legge vengono collocati “automaticamente in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità”, la cosiddetta classe C(nn): con la lettera C si intende una classe di farmaci non rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale e (nn) viene decodificato come “non negoziato”.
- 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.
- Questa classe è disponibile per i farmaci autorizzati da EMA, nel caso di procedure centralizzate, e in attesa della valutazione ai fini della rimborsabilità da parte di AIFA.
- 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.

CLASSIFICAZIONE NON NEGOZIATA (CNN)

- 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.



ESEMPIO DI FARMACO IN C_(nn)



A magnifying glass is positioned over a bar chart. The chart has four groups of bars labeled Q1, Q2, Q3, and Q4. Each group contains two bars, one blue and one green. The bars in Q1 are the tallest, and they decrease in height through Q2, Q3, and Q4. A dark grey rectangular box with a white border is overlaid on the chart, containing the title text. The background is a light blue gradient.

LA RIMBORSABILITÀ IN ITALIA

- Per ottenere la classificazione ai fini della rimborsabilità (definizione del prezzo e della classe di rimborsabilità) in Italia, i farmaci autorizzati a livello europeo vengono poi sottoposti al processo di definizione del prezzo e rimborso da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a seguito del deposito del relativo dossier di Prezzo e Rimborso.

AIFA

- Il dossier di Prezzo e Rimborso viene depositato dall'azienda proponente e valutato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA. La CTS valuta il valore scientifico del farmaco e determina il rapporto costo/efficacia oltre a valutare ed esprimere un parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità.
- A seguito del parere favorevole della CTS vi è il passaggio al Comitato Prezzo e Rimborso (CPR), che ha l'obiettivo di stabilire il valore economico del farmaco sulla base delle evidenze scientifiche ed economiche disponibili, impostando una contrattazione con l'azienda proponente.
- L'esito favorevole di questa contrattazione permette di accedere al passaggio successivo: la ratifica della decisione da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA (**Determina AIFA**).
- L'ultimo passaggio della fase nazionale vede la pubblicazione della Determina di prezzo e rimborso di AIFA nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Successivamente il farmaco viene introdotto nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN).

IL RUOLO DELLE REGIONI

- A questo punto viene definito un ulteriore livello di valutazione, rispetto alle decisioni prese dall'AIFA in tema di autorizzazione dei farmaci, che vede protagoniste le Regioni.
- Come disposto dalla Legge n. 405/2001, che ha affidato alle Regioni il mandato di attuare iniziative finalizzate al contenimento dei tetti di spesa, le Regioni si sono dotate di appositi strumenti organizzativi e tecnici tra cui il **Prontuario Terapeutico (Ospedaliero) Regionale (PTR/PTOR)**, ovvero di una lista di farmaci prescrivibili all'interno dei presidi ospedalieri regionali (pubblici e privati accreditati).

Riassumendo.....

Pubblicazione in GU della determina di rimborsabilità AIFA




Domanda di inclusione in PTOR regionali



Valutazione inserimento in PTOR



Pubblicazione sui bollettini regionali



Disponibilità del medicinale a livello ospedaliero e territoriale

Modalità di accesso precoce al farmaco e uso off-label

In Italia è consentito, in alcune circostanze, l'accesso gratuito ad una terapia farmacologica prima che l'AIFA ne autorizzi la commercializzazione o, per farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato in Italia (uso off-label).



I percorsi per l'accesso precoce a un farmaco sono:

- **Legge 648/1996**
- **Uso compassionevole**
- **Fondo nazionale AIFA (Legge 326/2003-
“fondo 5%”)**
- **Uso non ripetitivo di terapie avanzate**

Legge 648/1996

La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA:

1) Quando non esiste un'alternativa terapeutica valida:

- per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia
- per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica
- per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata
- In tutti questi casi è necessaria l'esistenza di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.



2) in presenza di una alternativa terapeutica valida

(Art. 3 Legge 79/2014):

- per medicinali da impiegare per una 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 inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento.



- I medicinali che abbiano acquisito parere favorevole dalla CTS, in base alla legge 648/1996, vengono inseriti in un apposito **elenco** in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento.
- La dispensazione di questi farmaci viene effettuata da strutture prescrittrici o da ASL. I servizi di Farmacia hanno il compito ogni tre mesi di inviare all'assessorato un resoconto, oltre che sulla spesa effettuata, anche su tutti i dettagli specifici per ogni singolo paziente al fine di monitorare il farmaco; questo documento successivamente viene inviato ad AIFA.

ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE 648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Aggiornamento 19 aprile 2023

LINK DETERMINAZIONE	RETTIFICA	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/diaminopir_alxsito.pdf		3,4 diaminopiridina base	Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.	G.U. 31/01/12 n. 25
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/purinethol_alxsito.pdf		6-mercaptopurina (6-MP)	Pazienti affetti da malattia di Crohn con indicazione al trattamento immunosoppressivo con azatioprina (pazienti steroide-dipendenti/resistenti/intolleranti), ma che abbiano sviluppato intolleranza a tale farmaco.	G.U. 27/12/11 n. 300
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_file2_d2.pdf	http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filec685.pdf	Acido cis-retinoico	Trattamento adiuvante del neuroblastoma stadio 3* e 4* ad alto rischio, con remissione di malattia dopo chemioterapia e terapia chirurgica	G.U. 19/9/00 n. 219 Errata corrige 04/10/00 n. 232
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Allegato_1_alteplase_stroke.pdf		Alteplase (Actilyse)	Trattamento dei pazienti con ictus ischemico acuto di età superiore agli 80 anni	G.U. 22/04/2016 n. 94
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/anagrelide.pdf		Anagrelide	Terapia di prima linea della trombocitemia essenziale in pazienti di età inferiore ai 40 anni.	G.U. 04/03/14 n. 52
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ANAKINRA.pdf		Anakinra (Kineret)	Trattamento di pazienti affetti da sindromi auto infiammatorie in età pediatrica -TRAPS (TNFR-Associated Periodic Syndrome) non responders ai farmaci di prima scelta	G.U. 15/01/2015 n. 11
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Allegato_1_anakinra_16.01.2019.pdf		Anakinra (Kineret)	Pericardite idiopatica ricorrente cortico-dipendente e colchicina- resistente	G.U. 09/01/19 n.7
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ALLEGATO_1_LH_RH.pdf		Analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (triptorelina, goserelina, leuprolide)	Preservazione della funzionalità ovarica nelle donne in pre-menopausa affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a trattamento chemioterapico in grado di causare menopausa precoce e permanente e per le quali opzioni maggiormente consolidate di preservazione della fertilità (crioconservazione di ovociti) non siano considerate adeguate. Il trattamento con analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine deve essere proposto dopo un'accurata valutazione, in ogni singolo caso, del rapporto rischio-beneficio, con particolare riguardo al rischio oncologico in donne affette da neoplasie ormono-sensibili.	G.U. 06/08/16 n. 183
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1505065/Allegato1_GNRH.pdf		Analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (triptorelina, goserelin, leuprolide)	Preservazione della funzionalità ovarica nelle pazienti post-puberali, di età inferiore o uguale ai 18 anni, affette da patologie neoplastiche, che richiedono trattamento chemioterapico associato al rischio di induzione dell'amenorrea e per le quali opzioni maggiormente consolidate di preservazione della fertilità	G.U. 12/05/2021 n. 112

CHI PUÒ FARE LA RICHIESTA?

ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

SOCIETÀ SCIENTIFICHE

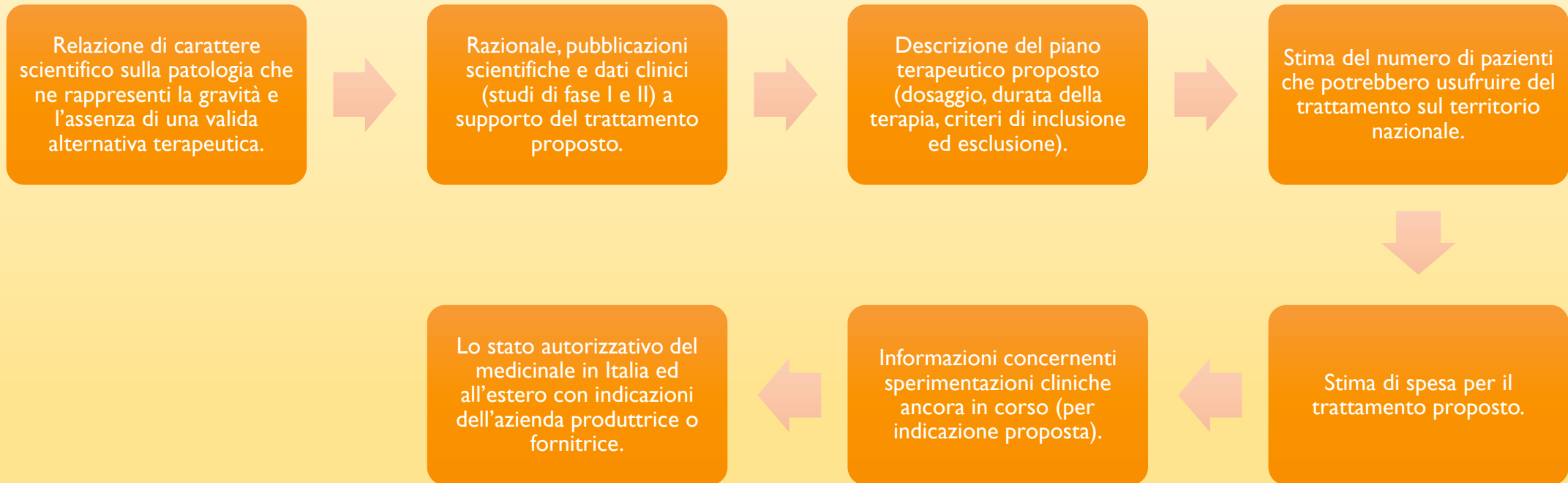
AZIENDE SANITARIE

UNIVERSITÀ

CLINICI

OPPURE SU INDICAZIONE DELLA
CTS DI AIFA

QUALI SONO I DOCUMENTI DA PRESENTARE?



**DECRETO MINISTERIALE
7 SETTEMBRE 2017
“USO COMPASSIONEVOLE”**

Il Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 definisce come **'uso compassionevole'**, l'uso terapeutico di 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 (o fase I per malattie rare e tumori rari).

- **Per poter rientrare in un Programma d'Uso Compassionevole (PUC), un determinato farmaco deve essere almeno sottoposto a sperimentazioni cliniche o essere entrato nel processo di candidatura all'autorizzazione all'immissione in commercio.**
- Con il PUC si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di un medicinale, il cui profilo di sicurezza o il cui dosaggio ottimale potrebbero non essere completamente accertati, il suo utilizzo a fini compassionevoli si riserva a persone che, oltre a soffrire di patologie molto gravi, non dispongono di validi trattamenti approvati.

In particolare, il decreto stabilisce i criteri e le modalità per l'uso di farmaci non ancora autorizzati (privi di AIC) in Italia, incluso l'uso per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

CHI PUÒ FARE LA RICHIESTA?

dal medico per il singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico

da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici

dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica

ESEMPIO DI FARMACO AD USO COMPASSIONevole



ACCESSO ALLARGATO (EXPANDED ACCESS)

- L'uso compassionevole dei farmaci può essere concesso “ad personam”, cioè ad uso esclusivo per un unico paziente. In tal caso il paziente non viene incluso in una sperimentazione clinica.
- Diverso è quando sono più pazienti che necessitano di un farmaco che non ha ancora completato tutte le fasi della sperimentazione clinica.
- In questo caso si parla di “**accesso allargato**”, nel quale più persone vengono incluse in un programma terapeutico che ha la classica forma di una sperimentazione clinica vera e propria.
- A più pazienti, infatti, viene concessa la possibilità di usufruire degli effetti di un farmaco non ancora in commercio, perché la persona si trova in pericolo di morte o perché esiste il pericolo che il soggetto soccomba prima che il farmaco sia autorizzato per il commercio
- Dunque lo scopo dei programmi di accesso allargato è quello di ampliare il gruppo di pazienti che possono accedere al farmaco, oltre a raccogliere informazioni aggiuntive sul farmaco.



**Fondo Nazionale
AIFA
“Fondo 5%”**

- La Legge 326/2003 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.



FARMACI ORFANI

- I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la prevenzione e il trattamento delle malattie rare e devono rispondere ai seguenti criteri:
 - 1) devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
 - 2) devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;
 - 3) non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.



FARMACI ORFANI

- Dal 10 luglio 2019 sono state aggiornate le modalità per richiedere l'accesso al Fondo Nazionale AIFA, e tutte le informazioni sono disponibili al sito www.aifa.gov.it/fondo-nazionale-aifa
- Le richieste di accesso devono essere formulate attraverso la compilazione degli appositi moduli, presenti e scaricabili dal suddetto sito internet dell'Agenzia.
- La richiesta di accesso al Fondo AIFA 5% deve essere trasmessa esclusivamente in formato elettronico dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati all'indirizzo di posta elettronica 648.fondo5@aifa.gov.it

PROCEDURA “100 GIORNI”

- I **farmaci orfani**, di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, o ospedalieri, possono accedere, ai sensi del comma 5-bis dell’art. 12 del D.L. 158/2012 (“Decreto Balduzzi”)4, convertito dalla L. 189/2012, alla cosiddetta “procedura 100 giorni”.
- I vantaggi previsti dalla norma introdotta dal Decreto Balduzzi per i farmaci sopracitati sono:
- la domanda di classificazione e prezzo può essere presentata anteriormente al rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio;
- il termine di conclusione del procedimento è di 100 giorni, anziché 180, decorrente dalla data di presentazione della domanda, corredata della necessaria documentazione.

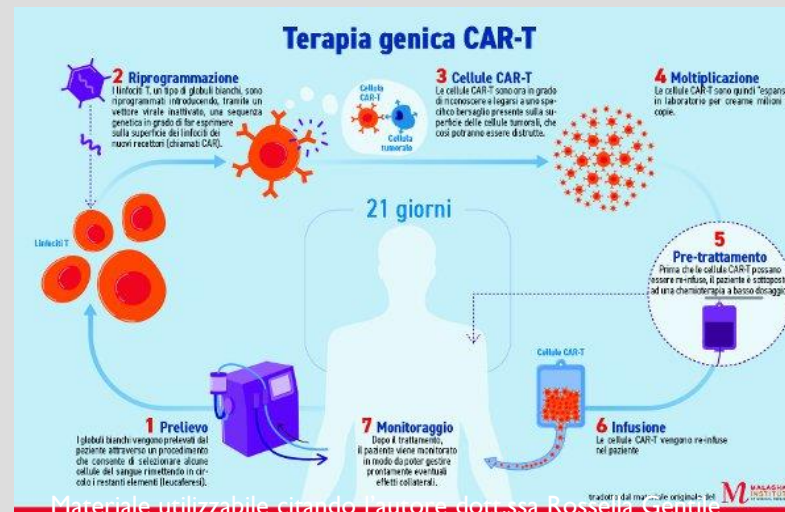
Uso non ripetitivo di terapie avanzate

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.

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.

CAR-T

- Le “CAR-T” (acronimo dall’inglese “Chimeric Antigen Receptor T cell therapies” ovvero “Terapie a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico per antigene”) sono nuove terapie personalizzate contro il cancro che agiscono direttamente sul sistema immunitario del paziente per renderlo in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali (immunoterapie).
- Le CAR-T rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, frutto dei progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare. Sono, più nello specifico, terapie geniche, poiché agiscono attraverso l’inserzione di materiale genetico all’interno delle cellule dell’organismo umano.
- Le CAR-T utilizzano specifiche cellule immunitarie (i linfociti T), che vengono estratte da un campione di sangue del paziente, modificate geneticamente e coltivate in laboratorio (“ingegnerizzate”) per essere poi re-infuse nel paziente per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia. Si distinguono, quindi, da altre terapie immunitarie note come “inibitori dei checkpoint immunologici” (come ad esempio gli anticorpi monoclonali), che mirano a togliere il freno alla risposta immunitaria, orientandola contro il cancro.



LE CAR-T AUTORIZZATE. TRATTAMENTI DI “TERZA LINEA”

- Le terapie CAR-T rappresentano la prima forma di terapia genica approvata per il trattamento della leucemia linfoblastica B e di alcune forme aggressive di linfoma non-Hodgkin. Le terapie CAR-T che hanno ottenuto l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) nell’Unione Europea sono:
 - Kymriah (tisagenlecleucel), autorizzato il 22 agosto 2018
 - Yescarta (axicabtagene ciloleucel), autorizzato il 23 agosto 2018
 - e sono indicate per il trattamento di:
 - pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non abbiano mai risposto alla chemioterapia, o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia (**Kymriah**);
 - pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B o DLBCL (**Kymriah** e **Yescarta**) / linfoma primitivo del mediastino a cellule B o PMBCL (**Yescarta**) già sottoposti ad almeno 2 linee di terapia sistemica.

Le fasi della procedura

La produzione e la somministrazione di una terapia CAR-T richiedono una procedura complessa, che coinvolge specifiche figure professionali ed è articolata in più fasi:

1.Prelievo: i linfociti T vengono prelevati dal sangue del paziente in un centro trasfusionale autorizzato, mediante un processo che consente di isolarli dal sangue periferico (leucaferesi), rimettendo in circolo i restanti elementi ematici. I linfociti T vengono successivamente congelati e inviati alla struttura che si occuperà dell'ingegnerizzazione genetica.

2.Ingegnierizzazione genetica: i linfociti T del paziente vengono geneticamente modificati, in strutture altamente qualificate per la produzione di terapie avanzate. Utilizzando un virus inattivato (vettore virale), viene aggiunto al DNA dei linfociti un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR). Grazie a questo recettore, i linfociti T modificati (CAR-T cells) sono in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali e legarsi ad esse. Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in laboratorio, congelate e successivamente inviate al centro che dovrà somministrare il trattamento.

3. Chemioterapia pre-trattamento (linfodepletiva): prima dell'infusione, il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione per permettere ai linfociti T modificati di espandersi e attivarsi nell'organismo. La chemioterapia può essere somministrata anche in regime di *day hospital*.

Infusione: dopo la chemioterapia, le cellule CAR-T vengono infuse nel paziente, con un procedimento simile a una trasfusione di sangue. L'infusione avviene in centri ad alta specializzazione per il trattamento delle leucemie e dei linfomi, con disponibilità di accesso alla terapia intensiva.

Monitoraggio: dopo l'infusione, il paziente resta in ricovero per alcuni giorni e viene costantemente monitorato per reazioni avverse al trattamento. Nelle quattro settimane successive alla dimissione, il paziente deve comunque rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per essere sottoposto a regolari controlli.

LEGGE 94/1998

(DETTA ANCHE “LEGGE DI BELLA”) CONSENTE LA PRESCRIZIONE DA PARTE DI UN MEDICO, SOTTO LA SUA ESCLUSIVA E DIRETTA RESPONSABILITÀ, DI MEDICINALI REGOLARMENTE IN COMMERCIO, PER USO AL DI FUORI DELLE CONDIZIONI DI REGISTRAZIONE, PER UN PAZIENTE CHE:

si ritiene non possa essere trattato utilmente con farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o via di somministrazione

- abbia dato il suo consenso ad essere trattato Al fine di somministrare un farmaco “al di fuori” delle indicazioni autorizzate per un uso personalizzato e in casi eccezionali, è necessario che:

il medico prescrivente si assuma la responsabilità della prescrizione

il medico ottenga il consenso informato del paziente che dovrà assumere la terapia

l'impiego della terapia prescritta sia noto e conforme a lavori pubblicati su riviste scientificamente accreditate in campo internazionale e con una elevata rilevanza scientifica

LEGGE 94/1998 VS 648/1996

- A differenza della legge 648/1996 (che prevede il rimborso del farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale) e del ricorso al “fondo AIFA 5%” (che prevede il rimborso della terapia da parte di AIFA), nel caso della prescrizione sulla base della legge 94/1998, la terapia è a carico del paziente o a carico dell’azienda sanitaria in caso di ricovero.

STRUMENTI LEGISLATIVI PER:

Accesso e prescrizione di farmaci approvati da EMA ma in fase di negoziazione a carico del SSN

Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003	Legge 94/98	D.M. 7/9/2017	Cnn
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Sì	Non esplicitato	Sì	Sì	No
Consenso informato del paziente	Sì	Non esplicitato	Sì	Sì	No
Documentazione scientifica a supporto	Pubblicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	Relazione clinica del paziente	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi	Pubblicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	No
Assunzione di responsabilità del medico	Sì	Non esplicitato	Sì	Sì	No
Tipo di richiesta	Per indicazione	Nominale	Nominale	Per indicazione o nominale	No
Contribuente al costo della terapia	AIFA e REGIONI	SSN	Cittadino, tranne caso di ricovero	Casa farmaceutica	

A blue-tinted photograph of a hand holding a small white bowl, with another bowl visible in the background. The text "Grazie per l'attenzione!" is overlaid in the center.

Grazie per l'attenzione!