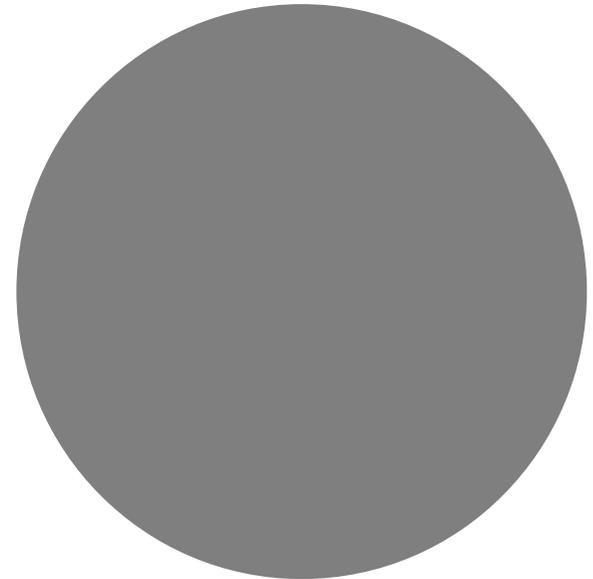


Uso

compassionevole ed
uso off-label



Dott.ssa Anna Marra



L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completate tutte le fasi di studio previste dalle sperimentazioni cliniche è necessario che l'AIFA conceda l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

AIC

Dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS), con il supporto di un gruppo di esperti interni ed esterni e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), su ciascun farmaco destinato ad essere immesso sul mercato italiano sono effettuate tutte le valutazioni necessarie (chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche) al fine di assicurare i requisiti di sicurezza ed efficacia.

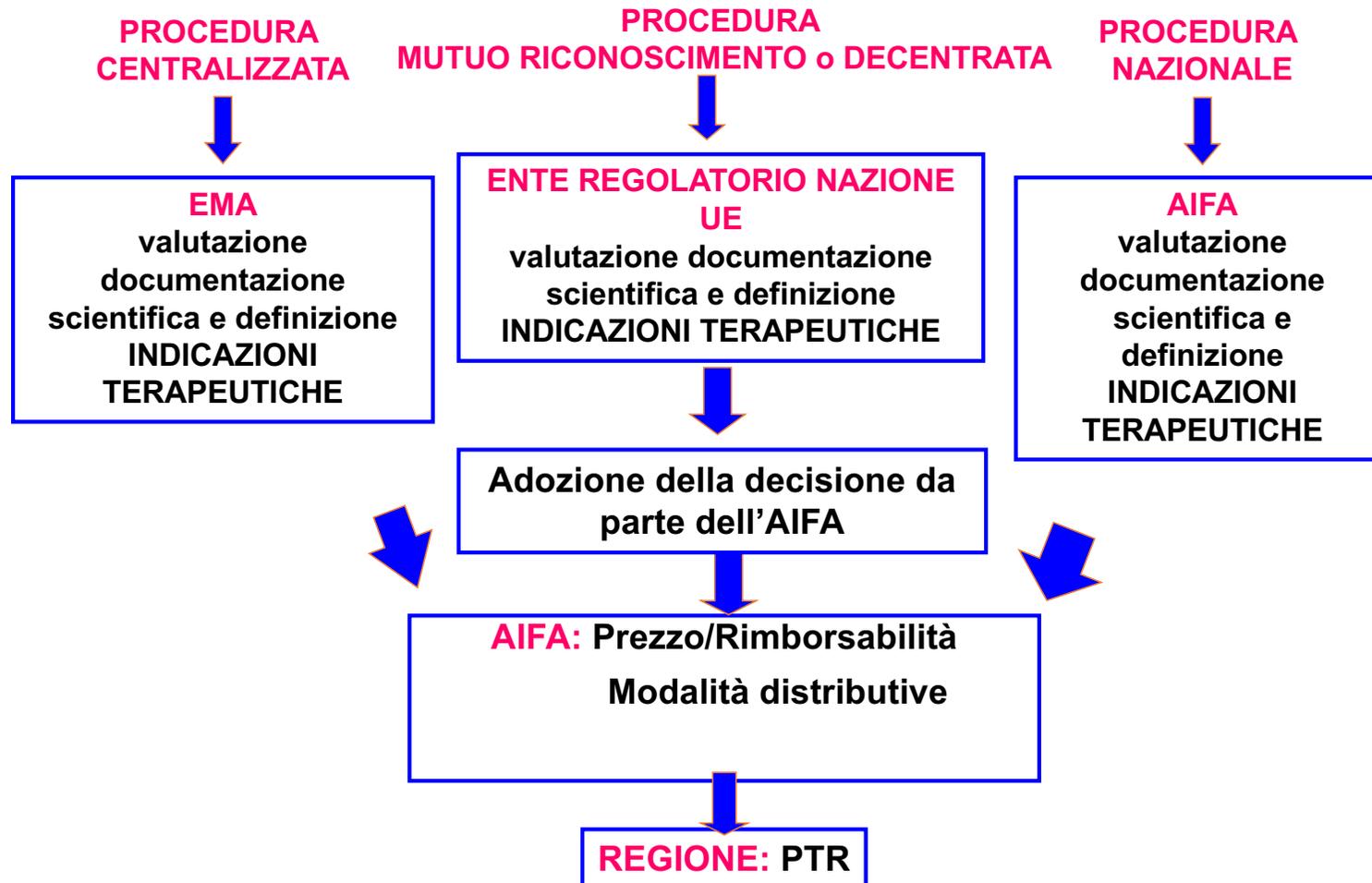
Vengono inoltre esaminati i risultati delle ricerche condotte dall'azienda produttrice del farmaco stesso.

L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nel momento in cui l'[AIC](#) è concessa, questa diviene la carta di identità del farmaco, poiché stabilisce:

- il nome del medicinale;
- La sua composizione;
- la descrizione del metodo di fabbricazione;
- le [indicazioni terapeutiche](#), le [controindicazioni](#) e le reazioni avverse;
- la [posologia](#), la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione;
- le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- un modello dell'imballaggio esterno;
- il foglio illustrativo;
- la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.

AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO DI SPECIALITA' MEDICINALI



IL RISPETTO DELLE **INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE**

Per prescrivere medicinali a carico del SSR, **è necessario che siano utilizzati secondo le indicazioni, posologia e modalità di somministrazione autorizzate in scheda tecnica**, così come previsto dalla legge 94/98 (art. 3 - comma 1) che recita testualmente:

“il medico nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall’autorizzazione all’immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità”.

Farmaci OFF-LABEL

Farmaco registrato /farmaco autorizzato all'immissione in commercio : farmaco approvato dalle autorità regolatorie competenti per lo specifico utilizzo (AIFA, EMA) sulla base di evidenze scientifiche di **efficacia** e **sicurezza** nella patologia, per quel dosaggio, popolazione per cui e' registrato

Uso Off-label: uso in condizioni non previste da scheda tecnica del prodotto

- **Usi in specifiche popolazioni di pazienti**
- **Indicazioni**
- **Dosaggio**
- **Durata o via di somministrazione**
- **Frequenza**

diversi da quelli autorizzati

Perché c'è l'uso off-label ?

1. Mancati aggiornamenti delle indicazioni in Riassunto Caratteristiche del Prodotto
Le aziende farmaceutiche non hanno interessi a sostenere questi costi regolatori
2. Indicazioni generiche per i “vecchi” farmaci vs. indicazioni più precise per i “nuovi”
(es. target therapy) in termini di profilo molecolare/genetico, comorbidità, associazione, durata del trattamento
3. Malattie rare o di origine sconosciuta
Scarsi dati di attività, efficacia e tollerabilità → pochi farmaci approvati
4. Rapida diffusione dei risultati preliminari degli studi clinici
FDA Modernization Act (1997): le industrie possono diffondere i risultati preliminari degli studi clinici anche per indicazioni prive di registrazione
5. Spesso le decisioni dell'FDA precedono quelle dell'EMA
FDA Fast Track (1998): approvazione “provvisoria” su endpoint surrogati, verosimilmente correlabili al beneficio clinico atteso e misurati in trial di fase II, con l'impegno dello sponsor a completare gli studi di fase III
6. Pressione del paziente che richiede in ogni caso un trattamento per la sua patologia

Farmaci OFF-LABEL

La disciplina attuale vieta l'uso dei farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate, se non sono disponibili **sperimentazioni almeno di fase II**, ma è possibile nel rispetto di alcune norme:

- 1. Legge 23 dicembre 1996 n° 648**
- 2. Legge 94/98 «legge Di Bella»**
- 3. Uso compassionevole**

Norme che regolano la prescrizione off-label in Italia

(Per tutelare il paziente in base ad almeno un minimo di prove di efficacia e sicurezza)

Legge 648/96

a carico del SSN, quando non vi è alternativa terapeutica valida previo parere della CTS-AIFA per:

- farmaci innovativi in commercio in altri Stati ma non in Italia
- farmaci non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica, con risultati di studi clinici di fase II
- farmaci da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia previo consenso informato del paziente **solo se INSERITI IN APPOSITI ELENCHI AIFA e periodicamente aggiornati con monitoraggio trimestrale (efficacia e sicurezza) all'AIFA**

Norme che regolano la prescrizione off-label in Italia

(Per tutelare il paziente in base ad almeno un minimo di prove di efficacia e sicurezza)

Legge 648/96

a carico del SSN, quando vi è alternativa terapeutica valida (art 3 L. 79/2014)

- 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 elenco con le relative indicazioni terapeutiche e i riferimenti della G.U. in cui trovare i provvedimenti/determinazioni di inclusione completi.

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

Aggiornamento 16 marzo 2018

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
3,4 diaminopiridina base	Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.	G.U. 31/01/12 n. 25
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
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
Adalimumab (Humira)	Trattamento di pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad Artrite Idiopatica Giovanile, che abbiano dimostrato intolleranza o resistenza al trattamento con infliximab.	G.U. 07/02/07 n. 31 G.U. 19/04/07 n. 91 (rettifica)
Adenosin-deaminasi (Adagen)	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi	G.U. 03/03/99 n. 51
Alteplase (Actilyse)	Trattamento dei pazienti con ictus ischemico acuto di età superiore agli 80 anni	G.U. 22/04/2016 n. 94
Anagrelide	Terapia di prima linea della trombocitemia essenziale in pazienti di età inferiore ai 40 anni.	G.U. 04/03/14 n. 52
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
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
Ataluren (Translama)	Trattamento della distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione nonsense del gene per la distrofina in pazienti di età pari o superiore a 5 anni.	G.U. 17/12/14 n. 292 07/01/16 n. 4 (proroga)

G.U.

Come si può accedere alla L. 648/96?

Le modalità per accedere alla legge sono indicate nel provvedimento CUF datato 20 luglio 2000 (art. 2).

Art. 2.

1. I medicinali di cui all'art. 1 vengono inseriti nell'elenco dalla Commissione unica del farmaco su propria iniziativa oppure su proposta di associazioni di malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.
2. Al fine della formulazione del parere della Commissione unica del farmaco, la documentazione a supporto della proposta di inserimento deve comprendere:
 - a) una relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
 - b) la descrizione del piano terapeutico proposto;
 - c) i dati indicativi sul costo del trattamento per paziente (mensile o per ciclo di terapia);
 - d) lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed all'estero con indicazioni dell'azienda produttrice o fornitrice;

Cosa deve fare chi utilizza i medicinali della L. 648/96?

A. Attenersi alle indicazioni riportate nel provvedimento/determinazione di inserimento specifico per ogni medicinale nel rispetto di quanto previsto nel provvedimento CUF 20 luglio 2000 in merito a:

art. 4: rilevamento e trasmissione dei **dati di monitoraggio clinico** ed informazioni relative a sospensioni del trattamento

art. 5: **acquisizione del consenso informato**, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale;

art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa

B. Utilizzare, per la trasmissione all'AIFA, le schede predisposte per: parametri clinici (provvedimento 31.01.2001) dati di spesa (provvedimento 20.07.2000).

Link AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>

A partire dal 2007, l'elenco è stato integrato mediante l'aggiunta di una specifica sezione contenete **i medicinali di uso consolidato**, sulla base dei dati della letteratura scientifica, che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate

Lista 648/96 (in rosso i farmaci orfani e i farmaci utilizzati per le malattie rare - Aggiornamento: 16 marzo 2018)

- File ODS
- File CSV rilasciato con licenza CC-BY (Limiti al riutilizzo di dati personali)

Lista Farmaci Malattie Rare (Aggiornamento: 16 marzo 2018)

- File ODS
- File CSV rilasciato con licenza CC-BY (Limiti al riutilizzo di dati personali)

Liste Farmaci ad uso consolidato

- Lista farmaci Oncologia adulti (Allegato 1 - aggiornamento luglio 2016)
- Lista farmaci Ematologia (Allegato 3 - aggiornamento gennaio 2018)
- Lista farmaci Neurologia (Allegato 4 - aggiornamento giugno 2017)
- Lista farmaci Trapiantologia (Allegato 5 - aggiornamento gennaio 2018)
- Lista radiofarmaci e diagnostici (Allegato 6 - aggiornamento settembre 2014)
- Lista farmaci antivirali (Allegato 7 - aggiornamento dicembre 2014)
- Lista farmaci patologie cardiache (Allegato 8 - aggiornamento gennaio 2017)

Determine

- Determina AIFA 29 maggio 2007
- Determina AIFA 16 ottobre 2007
- Determina AIFA 9 dicembre 2008
- Determina AIFA 18 maggio 2011
- Determina AIFA 27 luglio 2011 di rettifica alla Determinazione 18 maggio 2011
- Determina AIFA 20 maggio 2013 (Creazione lista n. 7)
- Determina AIFA 14 marzo 2014 (Creazione lista n. 8)
- Determina AIFA 30 giugno 2014 (Allegato n. 5)
- Determina AIFA 17 luglio 2014 (Allegato n. 4)
- Determina AIFA 3 settembre 2014 (Rettifica Allegato n. 4)

Liste Farmaci pediatrici ad uso consolidato

- Lista farmaci Oncologia pediatrica (Allegato 2 - aggiornamento gennaio 2018)
- Lista farmaci pediatrici cardiovascolari (aggiornata a febbraio 2017)
- Lista farmaci pediatrici antinfettivi (aggiornata a dicembre 2010)
- Lista farmaci pediatrici anestetici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici gastrointestinali (aggiornata a luglio 2016)
- Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici dermatologici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico (aggiornata a luglio 2016)
- Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio (aggiornata a luglio 2012)

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2009, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
ADENOSINA	Nessuna	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso e.v., nel neonato, tra 1 mese-12 anni, 12-18 anni	Tachicardia sopraventricolare	° Manole MD, Saladino RA. Emergency department management of the pediatric patient with supraventricular tachycardia. <i>Pediatr Emerg Care.</i> 2007;23(3):176-85. ° D S Kothari. Neonatal tachycardias: an update. <i>Arch Dis Child - Fetal and Neonatal Edition</i> 2006;91:F136-F144. ° Dixon J. Guidelines and adenosine dosing in supraventricular tachycardia. <i>Arch Dis Child</i> 2005;90:1190-1. ° Losek JD. Adenosine and pediatric supraventricular tachycardia in the emergency department: multicenter study and review. <i>Ann Emerg Med.</i> 1999;33(2):185-91.	NO Indicazione in alcune review pediatriche su tachicardia sopraventricolare come farmaco di prima scelta sulla base di esperienze osservazionali non controllate (anche per il neonato).	Non licenziato nei bambini; Indicazioni riportate: quelle per cui si richiede l'autorizzazione	Nessun trial per questa indicazione nel neonato. Solo un trial pubblicato nel 1996 ha studiato il trattamento con adenosina verso placebo in un gruppo di 18 neonati a termine con ipertensione polmonare persistente, in epoca pre-NO.
ADRENALINA	Shock anafilattico, angioedema ; Rianimazione cardiopolmonare; bassa gittata cardiaca	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso e.v., nel neonato, tra 1 mese-12 anni, 12-18 anni. Indicata per somministrazione e in aerosol nel laringospasmo	Nebulizzazione nel trattamento della bronchiolite grave, laringite acuta severa	Croup: ° Bjornson CL, <i>Lancet</i> 2008;371(9609):329-39. Bronchiolite: ° King TM, Is epinephrine efficacious in the treatment of bronchiolitis? <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2003;157(10):965-8. (<i>controverso</i>)	Croup: SI ° Waisman Y, Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). <i>Pediatrics.</i> 1992;89(2):302-6 Bonchiolite: SI ° Epinephrine for bronchiolitis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2004;(1):CD003123 ° Plint AC. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. <i>N Engl J Med.</i> 2009; 360(20): 2079-89.	Licenziato nei bambini per shock anafilattico, rianimazione cardiopolmonare, bassa gittata cardiaca. Indicato per il trattamento del laringospasmo severo	Nella laringite di grado moderato-severo l'efficacia dell'adrenalina in aerosol è dimostrata in RCT. Per il trattamento della bronchiolite l'utilizzo dell'aerosol di adrenalina è controverso e da riservare a casi severi con valutazione dell'efficacia su parametri clinici quali la Sat.O2, la dispnea. Nei casi non responder si sospende.
AMIODARONE	Nessuna	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso orale/e.v., nel neonato, tra 1 mese-12 anni, 12-18 anni	Aritmia sopraventricolare e ventricolare; flutter atriale; in corso di manovre di rianimazione cardiopolmonare.	° Tibballs J. Paediatric cardiopulmonary resuscitation: recent changes to guidelines. ° J <i>Paediatr Child Health</i> 2008;44(1-2):67-9.	SI ° Saul JP et al. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. <i>Circulation.</i> 2005;112(22):3470-7.	° BNF: Non licenziato <3 ann ° Guida uso farmaci nei Bambini: Non licenziato nei bambini.	Pubblicato un solo RCT in età pediatrica con risultati controversi. Necessità di maggiori studi

Legge 94/98 «legge Di Bella»

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

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

Legge 94/98 (“legge Di Bella”), Legge finanziaria 2007

Uso in casi singoli:

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

Il medico



Può ricorrere alla prescrizione off-label per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (compresi dosaggio, via e modalità di somministrazione) purchè abbia:

- verificato l'assenza di valide alternative terapeutiche
- verificato la presenza di dati favorevoli di sperimentazioni cliniche almeno di fase II
- documentato l'impossibilità di trattare il pz con farmaci autorizzati da AIFA per l'impiego prescritto
- assunto la responsabilità d'impiego del farmaco per l'indicazione non registrata
- informato il pz ed acquisito il consenso scritto

Uso compassionevole

Farmaci sottoposti a sperimentazione clinica nel territorio italiano o in un Paese straniero, **privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio** rilasciata da AIFA, possono essere **richiesti direttamente all'impresa produttrice** per un **uso al di fuori della sperimentazione clinica** e che la stessa impresa li debba fornire a titolo gratuito.



Consentire a pazienti **senza altre risorse terapeutiche** l'uso di farmaci non ancora completamente studiati (o comunque per loro indisponibili a titolo gratuito), quando le **probabilità rischio/benefico appaiano favorevoli**. A garanzia dei pazienti la legge ne esige il consenso informato e prevede che il medicinale debba essere in fase avanzata di sperimentazione.

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il decreto del Ministero della salute 8 febbraio 2013, recante «Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 24 aprile 2013, n. 96;

Visto il decreto del Ministro della salute 16 gennaio 2015, recante «Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 9 marzo 2015 n. 56;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (legge di stabilità 2013)», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 23 giugno 2015 n. 143;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 12 gennaio 2017 recante «Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 65 del 18 marzo 2017, supplemento ordinario n. 15;

Considerato che vengono anche proposti protocolli definiti «expanded access», ossia «protocolli di accesso allargato», i quali seguono tuttavia la logica degli studi clinici interventistici, onde assicurare al paziente l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, quando non esista valida alternativa terapeutica;

Considerata l'opportunità di adottare procedure che garantiscano al paziente l'accesso rapido a terapie farmacologiche sperimentali e di fornire indicazioni relative all'uso dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica;

Considerato che per le malattie rare e i tumori rari è opportuno tenere in debita considerazione la difficoltà di condurre studi adeguatamente potenziati secondo le metodologie convenzionali;

Considerate le opportunità offerte dal progresso scientifico, con particolare riguardo alla comprensione dei meccanismi genetici e molecolari coinvolti nella patogenesi di malattie rare e tumori rari ed alla conseguente possibilità di intervento attraverso opportune terapie farmacologiche;

Considerata la necessità di garantire che i pazienti con malattie rare o tumori rari siano trattati in centri clinici che garantiscano adeguatezza dei percorsi diagnostici e terapeutici;

Considerato che il Gruppo tecnico di lavoro sui tumori rari, istituito presso il Ministero della salute con decreto del 14 febbraio 2013, ha concluso il proprio mandato individuando, tra gli obiettivi strategici, quello di rivedere i requisiti relativi alle evidenze scientifiche necessarie e sufficienti ad accedere all'uso compassionevole per i tumori rari;

Considerato che il sopra citato Gruppo tecnico di lavoro, in base agli obiettivi ad esso assegnati, ha indicato criteri e metodi per la classificazione nosologica dei tumori rari;

Ritenuto, pertanto, di adottare il decreto di cui all'art. 158, comma 10, del citato decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, stabilendo i criteri e le modalità per l'uso compassionevole di medicinali non ancora registrati;

Decreta:

Art. 1.

1. Ai fini del presente decreto si intende per:

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

1) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;

2) medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 6, commi 1 e 2 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 per indicazioni diverse da quelle autorizzate;

3) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale;

b) malattie rare: malattia la cui prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non superi la soglia di cinque casi su diecimila persone, e sia inclusa in una delle seguenti liste di riferimento: lista EMA (collegata ai pareri espressi dal Comitato medicinali orfani - COMP); lista del Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore sanità;

c) tumori rari: tumori con incidenza inferiore a 6/100,000/anno;

d) azienda farmaceutica: azienda produttrice del medicinale, ovvero titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

e) programma di uso terapeutico (anche detto «expanded access program»): impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti;

f) uso terapeutico nominale: impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per un singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito;

g) medicinale di terapia avanzata: si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano:

1) medicinali di terapia genica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE;

2) medicinali di terapia cellulare somatica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE;

3) prodotti di ingegneria tissutale quali definiti nell'art. 2 del regolamento 1394/2007CE;

h) USMAF-SASN: Uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera e dei servizi territoriali di assistenza sanitaria al personale navigante del Ministero della salute;

OFF-LABEL

Expanded access program

Programma di uso terapeutico: impiego di medicinali nell'ambito di uso compassionevole in più pazienti sulla base di un protocollo clinico definito ed identico per tutti i pazienti

i) reazione avversa: la reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

Art. 2.

1. L'uso dei medicinali di cui all'art. 1 è richiesto dai soggetti di cui all'art. 3, comma 1, all'azienda farmaceutica per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.

2. I medicinali di cui all'art. 1, comma 1, lettera *a)*, devono:

a) essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda;

b) avere dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera *a)* che siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;

c) essere provvisti di Certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP).

3. In caso di malattie rare o tumori rari, per i medicinali di cui all'art. 1 devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

Art. 3.

1. La richiesta di cui all'art. 2, comma 1, è presentata:

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

b) da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;

c) 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.

2. In caso di malattie rare e tumori rari, la richiesta di medicinali, per i quali sono disponibili solo studi clinici sperimentali di fase I, è presentata dal medico che dirige

il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie rare o il centro clinico appartenente alla Rete nazionale dei tumori rari. Le disposizioni di cui al presente comma non si applicano ai medicinali di terapia avanzata, per i quali trova applicazione il decreto del Ministro della salute 16 gennaio 2015, recante «Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva», citato in premessa.

Art. 4.

1. La richiesta per l'impiego di medicinali di cui all'art. 1 deve essere previamente sottoposta, da uno dei medici di cui all'art. 3, alla valutazione del competente Comitato etico, corredata dai seguenti documenti:

a) motivazione clinica della richiesta;

b) schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta;

c) grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le sole malattie e tumori rari, la sussistenza almeno di un comune meccanismo d'azione che renda prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il medicinale;

d) dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia;

e) modello di informazione al paziente;

f) dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale;

g) modalità di raccolta dati;

h) dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente.

2. Il Comitato etico, valutata la richiesta, può operare anche mediante procedura di urgenza.

3. Il Comitato etico trasmette digitalmente all'Agenzia italiana dei farmaci (AIFA) il proprio parere, corredata dalla relativa documentazione, entro tre giorni dall'adozione del parere stesso, per attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati sul territorio.

4. L'AIFA, ove ne ravvisi la necessità per la tutela della salute pubblica, può intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l'impiego del medicinale di cui al presente decreto.

5. Le modalità di trasmissione del parere e della documentazione di cui al comma 3 sono indicate dall'AIFA con determina, pubblicata sul proprio sito istituzionale.

6. L'Usmaf Sasn territorialmente competente consente l'ingresso del medicinale dall'estero, dietro presentazione di apposita istanza corredata da una copia del favorevole parere reso dal Comitato etico, secondo le modalità previste dal decreto del Ministro della sanità 11 febbraio 1997, recante «Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero», citato in premessa.

NO AIC

NPP

Art. 5.

1. Le aziende farmaceutiche che intendono attivare programmi di uso compassionevole in Italia informano preventivamente l'AIFA sulla data di attivazione nonché di chiusura del programma, indicando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita ai sensi del presente decreto e dichiarando il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale, fatte salve situazioni regolatorie o di sicurezza che possono provocare una precoce interruzione d'ufficio, tenuto conto di quanto previsto dall'art. 83, comma 8, del regolamento n. 726/2004. La comunicazione di chiusura del programma di uso compassionevole deve essere inoltrata all'AIFA almeno trenta giorni prima della data di chiusura.

Art. 6.

1. I dati relativi all'uso del medicinale, di cui al presente decreto, non sostituiscono i dati necessari per la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e della normativa comunitaria, ma possono essere utilizzati come dati a supporto della suddetta procedura.

Art. 7.

1. Ai medicinali per uso compassionevole di cui al presente decreto si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (legge di stabilità 2013)», citato in premessa.

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

3. L'azienda che ha fornito il medicinale è tenuta a gestire le segnalazioni di cui al comma 1 secondo le modalità previste dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa e a informare il Comitato etico competente.

Art. 8.

1. Il presente decreto entra in vigore il trentesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

2. Il decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003, citato in premessa, è abrogato a decorrere dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

3. Il decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003, citato in premessa, continua ad applicarsi alle procedure in corso alla data di entrata in vigore del presente decreto.

Il presente decreto sarà sottoposto al visto del competente organo di controllo e sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 7 settembre 2017

Il Ministro: LORENZIN

Registrato alla Corte dei conti il 27 settembre 2017
Ufficio controllo atti MIUR, MIBAC, Min. salute e Min. lavoro e politiche sociali, reg.ne prev. n. 2053

17A07305

MINISTERO DELLE POLITICHE AGRICOLE ALIMENTARI E FORESTALI

DECRETO 20 luglio 2017.

Programma annuale di distribuzione delle derrate alimentari alle persone indigenti - anno 2017.

IL MINISTRO DELLE POLITICHE AGRICOLE ALIMENTARI E FORESTALI

DI CONCERTO CON

IL MINISTRO DEL LAVORO E DELLE POLITICHE SOCIALI

Visto il regolamento (UE) n. 1308/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio del 17 dicembre 2013, recante organizzazione comune dei mercati dei prodotti agricoli e che abroga i regolamenti (CEE) n. 922/72, (CEE) n. 234/79, (CE) n. 1037/2001 e (CE) n. 1234/2007 del Consiglio;

Visto il decreto-legge del 22 giugno 2012, n. 83, recante «Misure urgenti per la crescita del Paese», convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 134 ed in particolare, l'art. 58, che ha istituito un fondo per il finanziamento dei programmi nazionali di distribuzione di derrate alimentari alle persone indigenti nel territorio della Repubblica italiana presso l'Agenzia per le erogazioni in agricoltura - AGEA, alimentato da risorse pubbliche e private;

Visto in particolare il comma 2 dell'art. 58, ai sensi del quale, con decreto del Ministro delle politiche agricole alimentari e forestali, di concerto con il Ministro per la cooperazione internazionale e l'integrazione, viene adottato, entro il 30 giugno di ciascun anno, il programma annuale di distribuzione delle derrate che identifica le tipologie di prodotto, le organizzazioni caritatevoli beneficiarie, nonché le modalità di attuazione;

Visto il decreto 17 dicembre 2012 del Ministro delle politiche agricole alimentari e forestali, di concerto con il Ministro per la cooperazione internazionale e l'integrazione,

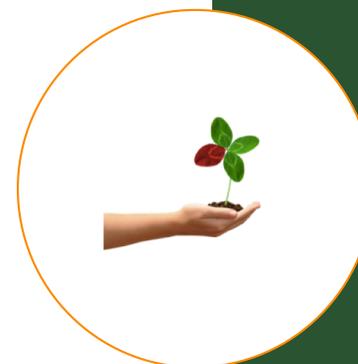
Malattie rare

Le malattie rare (MR) sono un ampio ed eterogeneo gruppo di patologie definite dalla bassa prevalenza nella popolazione.

A livello europeo così come in Italia, in base alle indicazioni del "Programma d'azione comunitario sulle malattie rare 1999 2003", si definisce "rara" una malattia che colpisce non più di 5 pazienti su 10.000 abitanti.

Nel loro insieme queste patologie sono molto numerose, infatti l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che esistono tra 6.000 e 7.000 distinte MR, che colpiscono complessivamente circa il 3% della popolazione.

In totale si stimano tra 27 e 36 milioni di persone coinvolte nella sola Unione Europea (UE) di cui circa 1-2 milioni in Italia.



Malattie rare

Tante malattie un unico gruppo

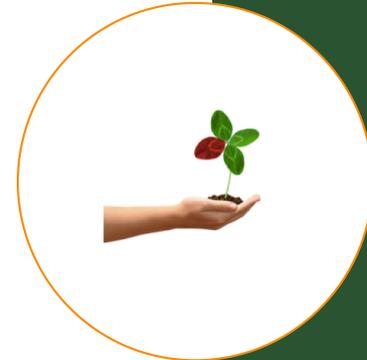
Oltre che numerose, le malattie rare sono molto eterogenee per età di insorgenza, eziopatogenesi e sintomatologia; possono interessare uno o più organi e apparati dell'organismo.

I sintomi di alcune di queste patologie possono manifestarsi alla nascita o nell'adolescenza (ad esempio, atrofia muscolare spinale infantile, neurofibromatosi, osteogenesi imperfetta), molti altri compaiono solo quando si è raggiunta l'età adulta (ad esempio, malattia di Huntington, malattia di Charcot-Marie-Tooth, sclerosi laterale amiotrofica).

L'80% delle MR è dovuto a cause genetiche. Il restante 20% è invece il risultato di fattori associati all'alimentazione, all'ambiente, a infezioni o ad abnormi reazioni immunitarie.

Benché si differenzino tra di loro per numerosi fattori molti sono i tratti, oltre la sporadicità, che accomunano queste malattie e che ne fanno una realtà unitaria: cronicità ed elevata mortalità, effetti disabilitanti e difficoltà di cura, complessità della gestione clinica e forte impatto emotivo su pazienti e familiari: sono queste le caratteristiche che legano patologie così diverse.

Per queste caratteristiche, queste malattie sono accomunate dalla loro complessità e dalla difficoltà di effettuare una tempestiva e corretta diagnosi; infine, solo una piccola percentuale di esse può contare su terapie risolutive.



Malattie rare

Malattia la cui prevalenza, intesa come numero dei casi presenti in una data popolazione, non superi la soglia di **cinque casi su diecimila** persone e sia inclusa in una delle seguenti liste di riferimento:

- **Lista EMA** (collegata ai pareri espressi dal comitato medicinali orfani – COMP)
- **Lista del Centro Nazionale delle Malattie Rare** dell'Istituto Superiore di Sanità

EMA Orphan medicines in the EU—leaving no patient behind

Finding effective treatment for a patient with one of the 6,000 rare diseases can be very difficult. The EU's orphan designation programme encourages the development of medicines to help these patients.



1 in 17* people in the EU has a rare disease

Around 30 million people in the EU are likely to suffer from a debilitating rare disease. This represents a huge unmet medical need and a significant public health challenge.

*This is based on an estimated 30 million patients with rare diseases out of a population of 510 million in the EU.

over 6000 rare diseases

When is a disease a rare disease?

A disease is considered rare if fewer than 5 in 10,000 people have it. Very few medicines are available for these rare diseases. One of the reasons is that companies are less likely to recover the development cost for medicines for such small numbers of patients.



Criteria for orphan designation

- ▶ The medicine must treat, prevent, or diagnose a disease which is life-threatening or chronically debilitating, or it is unlikely that the medicine will generate sufficient returns to justify the investment needed for its development
- ▶ The disease must not affect more than 5 in 10,000 people across the EU
- ▶ No satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment exists, or if such a method already exists, the medicine must be of significant additional benefit to those affected by the condition

protection.

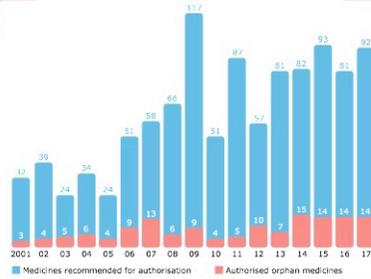
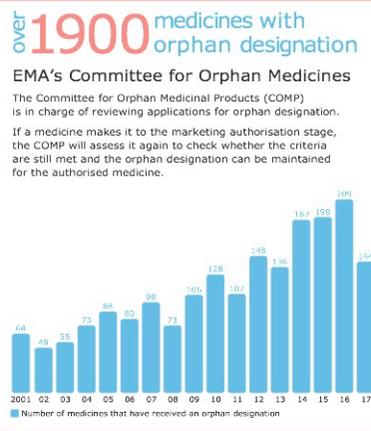
Orphan designation is not an authorisation

Not all orphan-designated medicines reach the marketing authorisation application stage. Those that do, are evaluated by EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) using the **same strict safety and efficacy standards that apply to all medicines evaluated by EMA.**

over 140 orphan medicines authorised in the EU

How orphan medicines reach patients

Once an orphan medicine is authorised by the European Commission, it can be marketed in all EU Member States. However, availability and reimbursement are subject to review by the relevant national authorities.





PHARMACEUTICALS - COMMUNITY REGISTER

 Search[Print version](#) [f](#) [t](#) [su](#) [in](#)

Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical)

Product	EU Designation	Designated Orphan Indication	Sponsor	Designation date	Tradename EU Centralised Nr Implemented on
3-(4'aminisoindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione	EU/3/04/192	Treatment of myelodysplastic syndromes	Celgene Europe Limited	08/03/2004	Revlimid EU/1/07/391 17/06/2013
3,4-diaminopyridine phosphate	EU/3/02/124	Treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome	BioMarin Europe Ltd.	18/12/2002	Firdapse EU/1/09/601 28/12/2009
(3-[5-(2-fluoro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid	EU/3/05/278	Treatment of Duchenne muscular dystrophy	PTC Therapeutics International Limited	27/05/2005	Translarna EU/1/13/902 05/08/2014
3-(5-amino-2-methyl-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-2,6-dione hydrochloride	EU/3/16/1672	Treatment of diffuse large B-cell lymphoma	Celgene Europe Limited	27/06/2016	
3,5-diiodothyropropionic acid	EU/3/13/1193	Treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome	CATS Consultants GmbH	07/10/2013	
3-Chloro-4-fluorophenyl-[4-fluoro-4-{{(5-methylpyrimidin-2-ylmethyl)amino}methyl}piperidin-1-yl]methanone	EU/3/14/1242	Treatment of Rett syndrome	Neurolix UK Ltd.	19/02/2014	
3-methoxy-pregnenolone	EU/3/07/511	Treatment of spinal cord injury	MAPREG SAS	04/12/2007	
3-pentylbenzeneacetic acid sodium salt	EU/3/15/1550	Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis	ProMetic Pharma SMT Limited	09/10/2015	



In questo sito...

- Home
- Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)
- Malattie rare**
- Esenzioni e ticket
- Farmaci Orfani
- Rete Nazionale Malattie Rare
- Malattie rare per Regione
- Associazioni di Pazienti di Malattia Rara
- Prevenzione delle Malattie Rare
- Medicina Narrativa
- Registri
- Attività di ricerca
- Progetti e attività Internazionali

Telefono Verde Malattie Rare
800.89.69.49

Il servizio anonimo e gratuito attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 9,00 alle ore 13,00.

Malattie rare

Le malattie rare

