



REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA
ISTITUTO DI RICOVERO e CURA
a carattere scientifico
Burlo Garofolo di Trieste

**RICERCA E ASSISTENZA NELLA
PEDIATRIA CHE CAMBIA:
LA PRESCRIZIONE
OFF LABEL**
Confronto tra Clinici,
Ricercatori e Autorità
Legislativa e Giuridica



14 NOVEMBRE 2017
NH Hotel
Corso Cavour, 7
TRIESTE

Sperimentazione clinica e off-label oggi. Aspetti regolatori.

Donatella Gramaglia

Direttore Ufficio Sperimentazione Clinica - AIFA

Trieste, 14 Novembre 2017



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

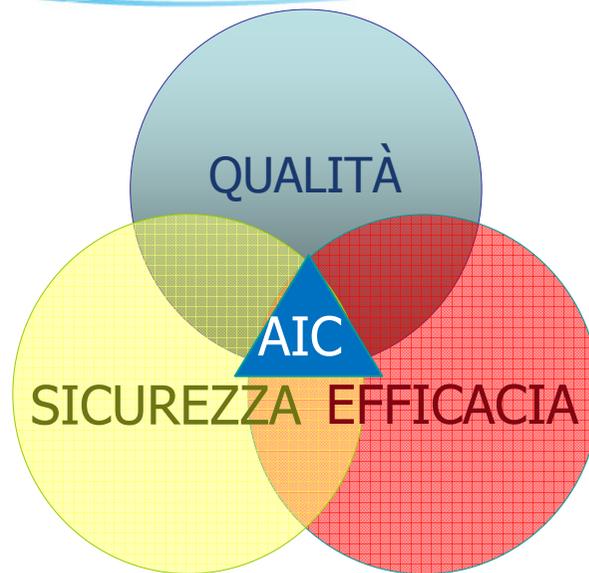
Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Donatella Gramaglia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.





FARMACO AUTORIZZATO
dalle Autorità Regolatorie (EMA, AIFA)
Significa valutazione di
QUALITÀ, SICUREZZA, EFFICACIA
BENEFIT/RISK



Garanzia di farmacovigilanza e di aggiornamento continuo del RCP
Garanzia per il paziente e per il medico prescrittore

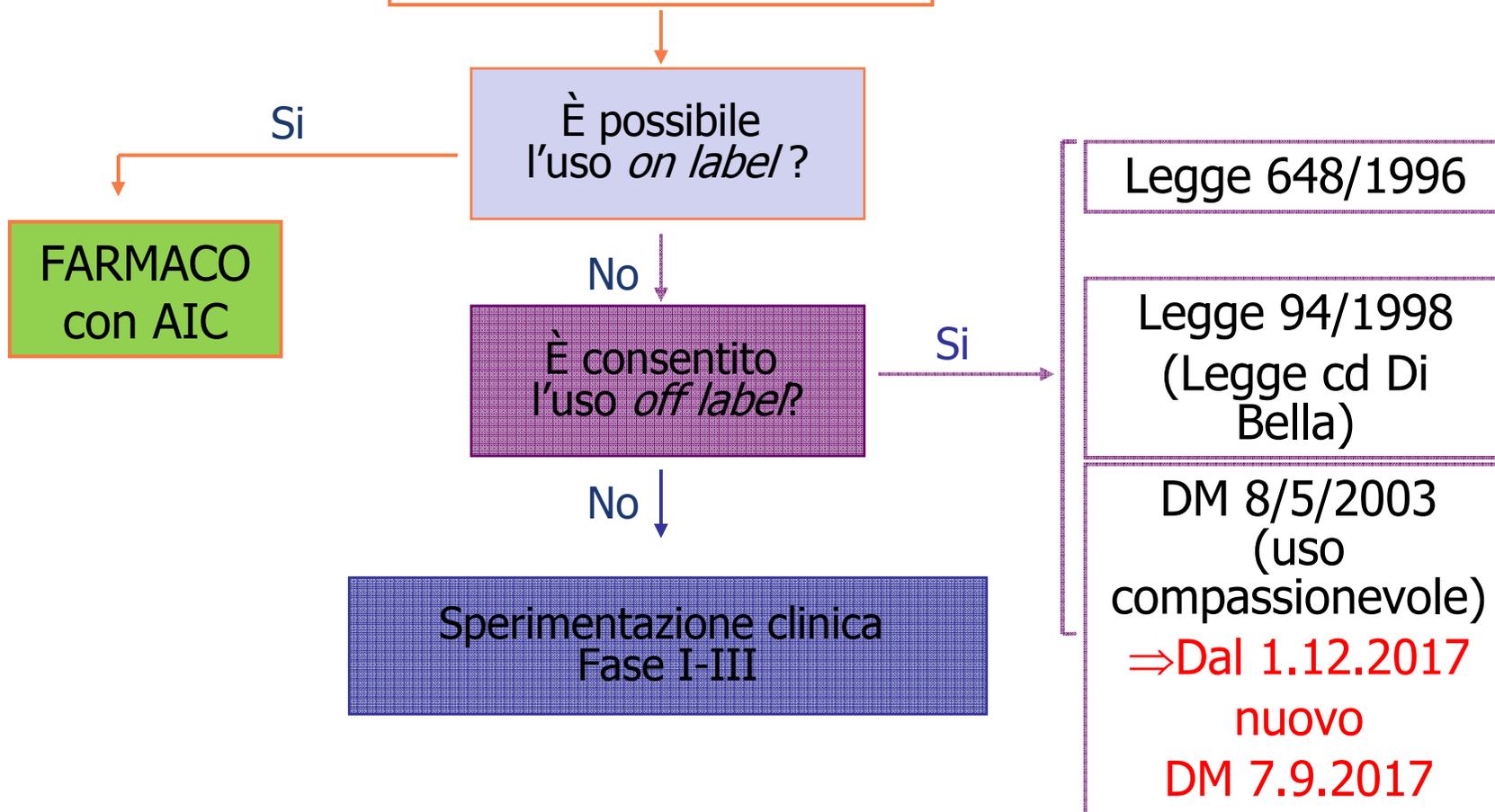
Definizione di farmaco off-label

Si intende per utilizzo off-label l'utilizzo di un farmaco al di fuori delle condizioni riportate nel 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)
- Popolazione target (popolazioni non studiate nei trials registrativi es. popolazione pediatrica o anziani)



Need terapeutico



Modalità di accesso a farmaci sperimentali in Italia

- Legge 94 del 1998 (cd. "Di Bella") e Leggi Finanziarie 2007 e 2008
- Legge 648 del 1996 e successive modifiche compresa la Legge 79 del 2014
- D.M. 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (il cd. uso compassionevole) **dal 2 dicembre 2017**
DM 7.9.2017



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

Prescrizione off-label: a carico di chi?

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



Legge 648/1996

...Quando non vi è alternativa terapeutica valida

- ▶ Medicinali sperimentali non ancora autorizzati o per **indicazioni non autorizzate (off-label)** o autorizzati all'estero

...Quando vi è un'alternativa terapeutica valida

- ▶ Medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica, secondo parametri di **economicità** e appropriatezza

- ▶ Richiesta ad AIFA da Ospedale/Medico curante/Società Scientifica
- ▶ Autorizzato da AIFA - a carico SSN
- ▶ Liste pubblicate sul sito AIFA
- ▶ Monitoraggio clinico – lista classica
- ▶ Monitoraggio spesa – Regioni: lista classica



(Legge di conversione 16 maggio 2014, n. 79)



Legge 648/1996:
ha sancito l'utilizzo off-label in risposta a un bisogno

Art 1 comma 4 prevede che "qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN" purchè inseriti in apposito elenco predisposto dall'AIFA:

- Medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non in Italia
- Medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica
- Medicinale da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata



Legge 79/2014

Articolo 3 - Disposizioni in materia di impiego di medicinali

- 2. Dopo il comma 4 dell'art. 1 della **legge 23 dicembre 1996, n. 648**, è *inserito il seguente:*
- *«4-bis. Anche **se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati**, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per **un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata**, purchè tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, **secondo parametri di economicità e appropriatezza**. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti*



Legge 648/1996

Documentazione richiesta e requisiti:

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



Legge 648/1996

- L'AIFA - previo parere favorevole della CTS – con apposito provvedimento (determina) inserisce un farmaco nell'elenco della L. 648 riportando le indicazioni e le condizioni di uso clinico consentite
- Va richiesto il Consenso informato del paziente (non si tratta di un'Autorizzazione all'immissione in commercio)
- Vanno trasmesse ad AIFA e alla Regione le schede predisposte con parametri clinici e dati di spesa

Finalità Legge 648/1996

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

LISTE farmaci pediatrici in 648

1. Lista farmaci Oncologia pediatrica (Allegato 2 - aggiornamento aprile 2011)
2. Lista farmaci pediatrici cardiovascolari (aggiornata a febbraio 2017)
3. Lista farmaci pediatrici antinfettivi (aggiornata a dicembre 2010)
4. Lista farmaci pediatrici anestetici (aggiornata a luglio 2012)
5. Lista farmaci pediatrici gastrointestinali (aggiornata a luglio 2016)
6. Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici (aggiornata a luglio 2012)
7. Lista farmaci pediatrici dermatologici (aggiornata a luglio 2012)
8. Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali (aggiornata a luglio 2012)
9. Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico (aggiornata a luglio 2016)
10. Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio (aggiornata a luglio 2012)



Fondo AIFA del 5%

(legge 326/2003, art. 48)

Fondo AIFA 5% per i farmaci orfani

- ▶ Legge 326/2003, art. 48
- ▶ Richiesta da parte di un medico curante/Ospedale/Regione
- ▶ **Farmaci in attesa di commercializzazione**
- ▶ Autorizzazione dell'accesso al fondo da parte di AIFA, in base alle evidenze scientifiche
- ▶ Rimborsato da AIFA
- ▶ *(Monitoraggio)*

Fondo dedicato ai farmaci orfani per malattie rare ai farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie o in caso di malattie che pongono a rischio di sopravvivenza in assenza di alternative terapeutiche. Fondo basato sul 5% delle spese totali delle aziende farmaceutiche per convegni e pubblicità.

Totale spesa impegnata da AIFA anno 2016 per fondo 5% = 6.726.380,74 euro



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Legge 16 maggio 2014 n. 79

Prevede all'art.3 che le risorse confluite nel fondo di cui al comma 18 sono destinate dall'Agenzia:

- a) per il 50 %, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie; => **FONDO 5%**
- b) per il rimanente 50% anche alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso bandi rivolti agli IRCCS, alle Università ed alle Regioni, ...Società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse, sentito il Consiglio Superiore di Sanità, alla **sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio; => SC su OFF-LABEL**



D.M. 8 maggio 2003

Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione

Medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, richiesto all'impresa produttrice, al di fuori della sperimentazione clinica, quando **non esista valida alternativa terapeutica** al trattamento di patologie **gravi** o di malattie rare che pongono il paziente in **pericolo di vita**.

- ▶ Studi di fase III conclusi (o fase II per malattie rare/gravi) nella stessa indicazione
- ▶ Trattamento richiesto dal medico curante per **farmaco non autorizzato**
- ▶ Autorizzazione da parte del Comitato etico
- ▶ Notifica dell'autorizzazione ad AIFA
- ▶ Farmaco fornito dal produttore a titolo gratuito



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

D.M. 8.5.2003

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

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



Il Comitato Etico verifica

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



Che cosa CAMBIA con DM 7.9.2017



MINISTERO DELLA SALUTE

ECRETO 7 settembre 2017.

**Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sott
perimentazione clinica.**

Che cosa CAMBIA con DM 7.9.2017

Art. 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;

Commento: viene riformulata la definizione di uso compassionevole, e viene specificato che può essere richiesto anche per medicinali autorizzati ma non disponibili sul territorio. Questo risolverebbe il problema relativo alla legge Balduzzi per cui le case farmaceutiche dovevano rinunciare alla classificazione in C(nn) durante la contrattazione per non dover chiudere il programma di uso compassionevole



Continua..

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;

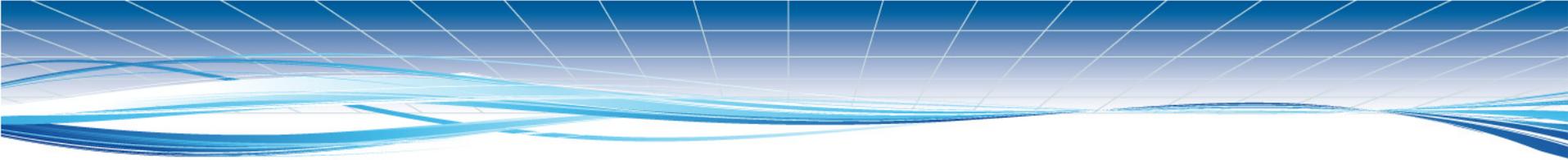
c) tumori rari: tumori con incidenza inferiore a 6/100,000/anno;

Art 2

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 scheda 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.

Commento: rispetto al precedente decreto viene introdotta la possibilità, per il trattamento di malattie rare e tumori rari, di utilizzare farmaci per cui siano disponibili soltanto dati da studi conclusi di fase I. Il precedente decreto richiedeva fossero disponibili dati da studi, conclusi o in corso, di fase II)





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.*

Commento: viene specificata la differenza tra richiesta nominale e la richiesta per un paziente da inserire in un programma di suo compassionate. Aspetto che spesso creava problemi, perché i medici pensavano di non poter fare richieste per farmaci che non avevano programmi aperti)

Che cosa CAMBIA con DM 7.9.2017

- 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).
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.

Commento: rispetto al precedente decreto viene introdotta la possibilità, per il trattamento di malattie rare e tumori rari, di utilizzare farmaci per cui siano disponibili soltanto dati da studi conclusi di fase I.



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

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



Che cosa CAMBIA con DM 7.9.2017

2. Il Comitato etico, valutata la richiesta, può operare anche mediante procedura di urgenza.
3. Il Comitato etico **trasmette digitalmente** all'Agenzia italiana dei farmaco (AIFA) il proprio parere, corredato dalla relativa documentazione, **entro tre giorni dall'adozione del parere stesso**, per attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati sul territorio.
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.

Commento: *rispetto al vecchio decreto viene indicata una tempistica entro la quale deve pervenire ad AIFA il parere del comitato etico (con il vecchio decreto spesso il parere del CE veniva notificato ad AIFA con una tempistica non sempre certa, o a paziente già trattato)*

Apertura e chiusura dei programmi di Uso Compassionevole

Art 5 comma 1. Le aziende farmaceutiche che intendono attivare programmi di uso compassionevole in Italia **informano preventivamente l'AIFA sulla data di attivazione nonché di chiusura del programma**, indicando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita ai sensi del presente decreto e dichiarando il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale, fatte salve situazioni regolatorie o di sicurezza che possono provocarne una precoce interruzione d'ufficio, La comunicazione di chiusura del programma di uso compassionevole deve essere inoltrata all'AIFA almeno trenta giorni prima della data di chiusura.

Commento: vengono fornite direttive sulla notifica dell'attivazione di programmi di uso compassionevole da parte delle aziende, aspetto che finora era carente.

Off-Label: Legge 94/98 cd. Di Bella

Art. 3. ***Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate***

- 1. Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, 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.
- 2. In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità' di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, 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 approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità' di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.



Legge Finanziaria 2007 (art.1, comma 796, titolo z)

- delimita gli usi off-label: “ la Legge Di Bella non è applicabile agli usi off-label diffusi e sistematici, ossia all’uso routinario di farmaci al di fuori delle condizioni di registrazione, quando questi non costituiscano l’unica (e ultima) alternativa possibile”
Un utilizzo di questo tipo è consentito solo nell’ambito delle sperimentazioni cliniche.
- demanda alle Regioni l’individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi di tale disposizione anche relativamente alla responsabilità per danno erariale



D.M. 16 gennaio 2015

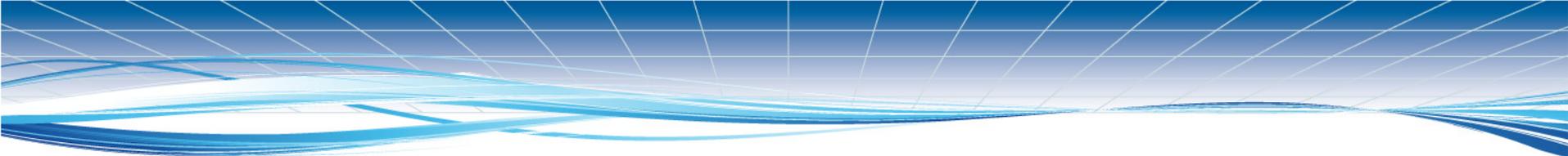
(uso non ripetitivo di terapie avanzate)

- ▶ Accesso a medicinali di terapia avanzata al di fuori dei trial clinici e dei programmi di uso compassionevole per uso nel **singolo paziente** su **richiesta del medico** curante
- ▶ **Produzione** e somministrazione in Italia
- ▶ **Somministrazione in centro ospedaliero** sotto la responsabilità del medico
- ▶ **Autorizzazione AIFA** per produzione e impiego
- ▶ **Monitoraggio obbligatorio**
- ▶ Comunicazione annuale del numero di lotti prodotti
- ▶ Possibilità di ritiro/sospensione dell'autorizzazione
- ▶ **Valutazione clinica con ISS (Commissione Fase I)**



«Hospital exemption»

Regolamento 1394/2007, art. 28



Tavolo Tecnico di Lavoro AIFA sulle Cure Palliative istituito con determina Aifa n. 626/2106

Proposta di immissione nell'elenco dei medicinali istituito con la Legge 648/96 di farmaci utilizzati **Off-Label** nell'ambito delle **Cure Palliative Pediatriche (CPP)**

I farmaci individuati dal Gruppo sono:

- BUTILBROMURO DI JOSCINA
- DESMEDETOMIDINA
- FENTANILE
- GABAPENTIN
- KETAMINA
- KETOROLAC
- LIDOCAINA
- MIDAZOLAM
- ONDANSETRON
- SCOPOLAMINA



Regolamento Clinical Trials n. 536/2014: introduce il concetto di sperimentazione clinica a basso livello d'intervento

Definita come una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:

a) i medicinali in fase di sperimentazione sono autorizzati

b) in base al protocollo:

- i medicinali sono utilizzati *in accordo* all'AIC
oppure

- sono utilizzati *off-label* e l'uso del IMP è *evidenced based* e supportato da evidenze scientifiche di sicurezza e efficacia in uno qualsiasi degli Stati Membri

c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi SM interessato.



«Low intervention clinical trial»

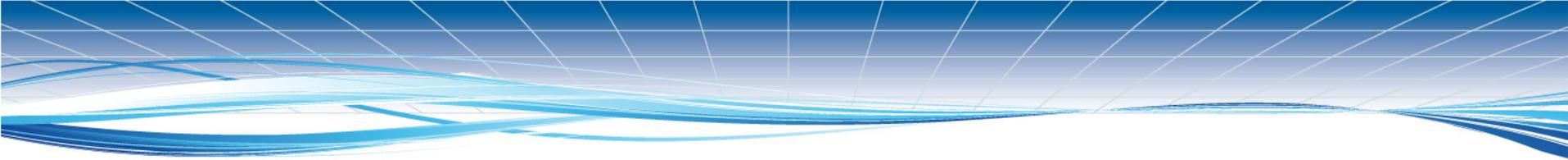
- SC a basso livello di intervento non significa necessariamente a basso rischio
- Rispetto alla tempistica proposta inizialmente per la valutazione (10 giorni) sono state accordate timelines di valutazione standard (45gg)
- Non definito un livello minimo di evidenza richiesto (es. risultati positivi pubblicati da studi almeno di fase II)
- Questa classificazione potrebbe creare contenziosi e carico di lavoro addizionale per gli SM, nell' argomentare con il Promotore sulla classificazione *low intervention trial*
- *Vantaggi: semplificazione copertura assicurativa, monitoraggio e tracciabilità del farmaco ridotte*



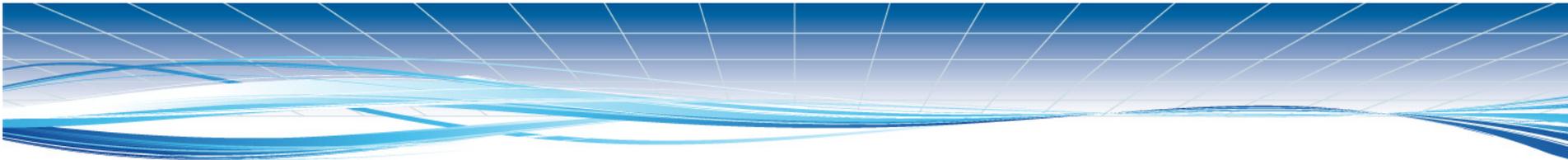
Considerazioni conclusive

- Necessità di tracciare gli usi off-label con un DB centrale o regionale per non perdere i dati di efficacia e sicurezza, oltre che di spesa
- Necessità di sperimentazioni cliniche mirate per arrivare a conclusioni definitive su usi off-label anche consolidati ma privi di valutazioni adeguate di B/R
- Rischio che le Aziende non proseguano lo sviluppo clinico o non chiedano la negoziazione del prezzo ad AIFA una volta che il farmaco è inserito nelle liste della Legge 648/1996
- Perdita di “potere negoziale” del Comitato Prezzi&Rimborso una volta che il farmaco è inserito in 648 (possibili richieste di extra sconti per prezzo maggiore pagato in 648)
- Necessità di rivedere la normativa in particolare nei casi di malattie rare e ultra-rare (in parte recepita con nuovo DM 7.9.2017), nelle cure palliative, in pediatria
- Gli studi clinici Low intervention CT previsti dal Regolamento 536/2014 sono nati proprio dalla necessità rappresentata in ambito oncologico e pediatrico di studi sia profit che no-profit sulla valutazione degli usi off-label





Molte grazie dell'attenzione!



06.59784527

d.gramaglia@aifa.gov.it

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA