



Ministero della Salute

"Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relative ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché la direttiva 2003/94/CE», e successive modificazioni, e, in particolare, l'articolo 158, comma 10, che prevede che con decreto del Ministro della salute, da adottarsi entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, tenuto conto anche delle linee guida EMEA per l'uso compassionevole dei medicinali, sono stabiliti i criteri e le modalità per l'uso di medicinali privi di AIC in Italia, incluso l'utilizzo al di fuori del riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato nel paese di provenienza e l'uso compassionevole di medicinali non ancora registrati. Fino alla data di entrata in vigore del predetto decreto ministeriale, resta in vigore il decreto ministeriale 8 maggio 2003, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 173 del 28 luglio 2003»;

Visto il decreto del Ministro della sanità 11 febbraio 1997, recante «Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 27 marzo 1997, n. 72, e successive modificazioni;

Visto il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, recante «Recepimento delle linee guida dell'UE di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 18 agosto 1997 n. 191, supplemento ordinario n. 162;

Visto il decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante «Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria», convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;

Visto il Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani;

Visto il decreto del Ministro della salute 18 maggio 2001, n. 279, recante «Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1 lettera b) del decreto legislativo 29 Aprile 1998, n. 124», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 12 luglio 2001 n. 160, supplemento ordinario n. 180/L;

Visto il decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003, recante "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 28 luglio 2003, n. 173;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, recante «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico», e, in particolare, l'articolo 13, e successive modificazioni;

Visto il Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali, e, in particolare, l'articolo 83;

Viste le Linee Guida EMA "Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) N. 726/2004" (Doc. Ref: EMEA/27170/2006), adottate per facilitare e accrescere nei pazienti l'accesso ai programmi di uso compassionevole nell'Unione Europea, oltre che aumentare la trasparenza in termini di trattamenti disponibili, e favorire un comune approccio riguardante le condizioni d'uso, di distribuzione e la popolazione target per l'uso compassionevole di medicinali non ancora autorizzati;

Visto il Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione del 29 marzo 2006, relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo di applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio;

Vista la legge 27 dicembre 2006, n. 296, recante «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007)» e, in particolare, l'articolo 1, comma 796, lettera z), che impedisce il ricorso a un medicinale di cui non è autorizzato il commercio ("off-label") a carico del Servizio Sanitario Nazionale con carattere diffuso e sistematico;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, recante «Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali» e, in particolare, il Capo III;

Visto il Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento CE n. 726/2004;

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'articolo 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'articolo 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'articolo 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'articolo 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'articolo 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 per i

Medicinali Orfani -COMP); lista del Centro Nazionale malattie rare dell'Istituto Superiore di 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'articolo 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;
- 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'articolo 1 è richiesto dai soggetti di cui all'articolo 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'articolo 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'articolo 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'articolo 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'articolo 1 deve essere previamente sottoposta, da uno dei medici di cui all'articolo 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 del 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.
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.

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 provocarne una precoce interruzione d'ufficio, tenuto conto di quanto previsto dall'articolo 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'articolo 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 all'azienda che ha fornito il medicinale utilizzato ai sensi del

presente decreto, secondo le 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 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 SET. 2017

IL MINISTRO
Enrica Lorenzin
Enrica Lorenzin

parte del Comitato etico, non necessita di ulteriore approvazione da parte di AIFA. Si ricorda tuttavia che, a tutela della sicurezza dei pazienti, AIFA può intervenire in qualsiasi momento in modo restrittivo, sospendendo o vietando l'impegno del medicinale. E' più frequente che, in caso di uso compassionevole su base nominale e non all'interno di un programma di uso terapeutico, possano crearsi situazioni di dubbio: in questi casi è sempre possibile rivolgersi ad AIFA tramite l'indirizzo usocompassionevole.rsc@aifa.gov.it.