



**DOCUMENTO DI CONSENSO DEL GRUPPO DI STUDIO DEI FARMACISTI  
OSPEDALIERI DELLA RETE ONCOLOGICA  
DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA**

**BASI SCIENTIFICHE, ECONOMICHE ED  
ORGANIZZATIVE PER LA SCELTA DI FARMACI CON  
CARATTERISTICHE ANALOGHE**

<b>STATO DELLA REVISIONE</b>			
<b>N.</b>	<b>Data/Anno</b>	<b>Modifiche</b>	<b>Autori</b>
01	2025	Revisione	Boni Massimo, Buffa Elena e Grande Elisabetta
00	2023	Prima emissione	Componenti Gruppo di Lavoro 2023

**Gruppo di Studio Farmacisti Ospedalieri**

***Coordinatori:*** Boni Massimo, Buffa Elena e Grande Elisabetta

***Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento Anno 2023:***

Albini Elisa Maria Erina, Amato Cristina, Bellero Marco, Borrione Silvia, Buffa Chiara, Castellino Loredana, Elia Assunta, Foglio Federico, Giolito Marina, Marini Sara Francesca, Masucci Simona, Nada Cinzia, Nanni Daniela, Pace Jessica, Pronsati Stefano, Scaldaferrì Matilde, Toffano Anna Maria



## INDICE

<b>Introduzione</b>	<b>Pag.3</b>
<b>INQUADRAMENTO NORMATIVO</b>	<b>Pag.4</b>
<b>Il regime di fornitura</b>	
<b>La classe di rimborsabilità</b>	
<b>La presenza o meno di note AIFA</b>	
<b>L'obbligo di prescrizione attraverso il registro di Monitoraggio AIFA</b>	
<b>L'inclusione del principio attivo/indicazione nell'elenco dei farmaci Innovativi</b>	
<b>Inclusione nell' elenco dei farmaci autorizzati ai sensi della Legge 648/96</b>	
<b>Possibilità di usufruire di una delle modalità di accesso precoce al farmaco:</b>	
<b>    Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (noto come uso-compassionevole) - (D.M. 7 settembre 2017)</b>	
<b>    Fondo Nazionale AIFA (Legge 326/2003 - "Fondo 5%")</b>	
<b>    Uso non ripetitivo di terapie avanzate</b>	
<b>DATI EPIDEMIOLOGICI</b>	<b>Pag.12</b>
<b>LINEE GUIDA E LETTERATURA</b>	<b>Pag.12</b>
<b>DATI DI EFFICACIA</b>	<b>Pag.16</b>
<b>DATI DI SICUREZZA E FARMACOVIGILANZA</b>	<b>Pag.17</b>
<b>COSTI E STRUMENTI DI CONTENIMENTO</b>	<b>Pag.24</b>
<b>TABELLA COMPARATIVA PER LA SCELTA DI FARMACI CON CARATTERISTICHE ANALOGHE</b>	<b>Pag.32</b>
<b>GLOSSARIO</b>	<b>Pag.34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</b>	<b>Pag.35</b>



## Introduzione

Sempre di più vengono immessi in commercio farmaci con procedure accelerate (fast track) e con caratteristiche analoghe a farmaci già in commercio.

L'attuale legislazione europea non favorisce la possibilità di valutarne i reali benefici, perché per l'approvazione di un nuovo farmaco vengono richieste solo tre caratteristiche: "qualità, efficacia e sicurezza" il che vuol dire che spesso il farmaco viene autorizzato, senza confronti diretti con altri farmaci con le stesse indicazioni cliniche. Diversa sarebbe la situazione se la legge prescrivesse: "qualità, efficacia, sicurezza e valore terapeutico aggiunto". Un gruppo di esperti della rivista *Prescrivere* [1] ha valutato l'efficacia clinica dei farmaci approvati in Europa negli anni 2008-2017. Il risultato non è entusiasmante perché su 943 farmaci e indicazioni terapeutiche esaminati, solo 58 rappresentavano, per ragioni diverse, un reale progresso terapeutico, mentre 662 erano classificati come inutili o non accettabili. Inoltre, 223 prodotti rimanevano in attesa di giudizio perché il loro rapporto beneficio-rischio era ancora difficilmente valutabile. Un recente studio svedese ha preso in esame i farmaci che hanno avuto accesso alla rimborsabilità tra il 2010 ed il 2020, con mediocri evidenze in termini di OS e qualità della vita, allo scopo di valutare se le successive esperienze real life di utilizzo avessero portato ad un miglioramento di OS e QoL. Delle 22 indicazioni terapeutiche esaminate, per 7 ad un follow up mediano di 6,6 anni, è stato rilevato un effettivo miglioramento delle evidenze, mentre in tutti gli altri casi, anche l'utilizzo nella pratica clinica ha confermato lo scarso beneficio derivante dagli studi registrativi. [2].

Importante sarebbe riuscire a valutare il "valore terapeutico aggiunto" e quindi i farmaci che sulla base dell'evidenza scientifica rappresentino un reale vantaggio rispetto a quelli già disponibili.

Il presente documento di consenso si propone quindi di supportare il clinico a reperire le informazioni per orientare la scelta terapeutica, in un contesto di sostenibilità economica.

Per la valutazione di un nuovo farmaco, il GdS ha preso in considerazione i seguenti punti:

1. Inquadramento normativo
2. Dati epidemiologici
3. Linee guida e Letteratura
4. Dati di efficacia



5. Dati di sicurezza e farmacovigilanza
6. Costi
7. Strumenti di contenimento dei costi

## 1. INQUADRAMENTO NORMATIVO

Nell'ambito della valutazione di un nuovo trattamento occorre *in primis* verificare se l'indicazione per cui il farmaco vuole essere prescritto è registrata in Italia, ovvero rientra nel Riassunto delle caratteristiche del Prodotto RCP (*in label*).

In tal caso il farmaco è prescrivibile, ma occorre consultare la Gazzetta Ufficiale ([www.gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it)), e/ o i rispettivi *link* e/o delle banche dati disponibili (es. Codifa accessibile dal sito BVS Piemonte) ed appurare:

### a. Il regime di fornitura:

identifica la modalità con cui un farmaco può essere dispensato, con o senza ricetta del medico, in farmacia, in ospedale o in strutture ad esso assimilabili.

Fornitura	Tipologia di farmaci	Classe di rimborsabilità
OTC (Over The Counter) = da banco	Medicinali non soggetti a prescrizione medica, che possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico	C-bis
SOP (Senza Obbligo di Prescrizione)	Medicinali non soggetti a prescrizione medica ma non da banco	C
RR (Ricetta Ripetibile)	Medicinali soggetti a prescrizione medica	A, C o H
RNR (Ricetta Non Ripetibile)	Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta	A, C o H
RMR (Ricetta Ministeriale a Ricalco)	Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (tabella IIA e farmaci dell'allegato III bis)	A, C o H
RRL (Ricetta Ripetibile Limitativa)	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa di centri ospedalieri o di specialisti	A, C o H
RNRL (Ricetta Non Ripetibile Limitativa)	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, di centri ospedalieri o di specialisti	A, C o H
OSP	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa	H o C



	e utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabili	
USPL	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati dalla CTS	H o C

**b. La classe di rimborsabilità:**

determina se il medicinale è rimborsabile dal SSN. In Italia esistono quattro fasce di rimborsabilità:

- classe "A": comprende i farmaci essenziali e per le malattie croniche il cui costo è a carico dello Stato. I medicinali che rientrano in questa fascia sono dunque gratuiti anche se, a seconda delle normative regionali, può essere previsto un ticket di compartecipazione alla spesa a carico del cittadino.
- classe "C": tutti gli altri farmaci non appartenenti alla fascia "A" e "H". La spesa per i farmaci di fascia C è a totale carico del cittadino. In pratica, per criterio residuale, in questa fascia vengono inseriti i farmaci che curano patologie di lieve entità o, comunque, non considerati essenziali o salvavita. Rientrano in questa classe i medicinali che hanno indicazioni approvate in RCP dall' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ma con determina di non rimborsabilità di AIFA
- classe "H": comprende i farmaci che, per caratteristiche farmacologiche, per modalità di somministrazione, per innovatività o per altri motivi di salute pubblica sono dispensabili negli ospedali (o per conto di questi nelle farmacie) o somministrabili negli ambulatori specialistici. E' possibile che non tutte le indicazioni siano rimborsabili (vedi classe "C").
- classe "C-nn": nel novembre 2012, con la conversione in legge del Decreto Balduzzi, è stata prevista questa nuova categoria. Si tratta di farmaci già approvati dall'EMA, ma non ancora negoziati da AIFA ai fini della rimborsabilità SSN.

La Regione Piemonte ha dato indicazioni sull'uso dei medicinali in C-nn con la nota prot. n. 12612 del 7.3.2023 poiché l'impiego di tali medicinali, talvolta offerti in cessione da diverse ditte farmaceutiche al prezzo simbolico di 1 €, può favorirne l'uso al di fuori delle condizioni limitative e rappresenta un'anticipazione arbitraria delle regole di rimborsabilità definite dall'AIFA, unico organo regolatorio competente. Tale nota definisce che:



- la prescrizione e la dispensazione di tali farmaci deve essere attentamente valutata per singolo caso, supportata da idonea documentazione scientifica e clinica presentata dal medico specialista e opportunamente validata dalla Direzione Sanitaria dell'Azienda del Centro Prescrittore che prenderà in carico il paziente;
- il trattamento deve essere indispensabile, non vi deve essere alternativa terapeutica e deve essere a carattere d'urgenza;
- al fine di consentire alla Regione di monitorare i consumi dei farmaci in classe C-nn, per le motivazioni sopra esposte, è necessario inviare al Settore Farmaceutico la documentazione afferente le decisioni adottate.

**c. La presenza o meno di note AIFA:**

sono lo strumento regolatorio che definisce le indicazioni terapeutiche per le quali un determinato farmaco è rimborsabile a carico del SSN. Le note (consultabili al link:

<https://www.aifa.gov.it/elenco-note-aifa>) possono essere introdotte in tre casi:

- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

Attraverso le Note l'AIFA individua, tra tutte le indicazioni per le quali il farmaco è autorizzato, quelle per cui il SSN si fa carico di rimborsare la spesa in un'ottica di sanità pubblica, orientando in questo modo le scelte terapeutiche verso una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d'uso.

Le Note AIFA rappresentano quindi lo strumento regolatorio volto a garantire un uso appropriato dei medicinali, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle evidenze presenti in letteratura, senza tuttavia interferire con la libertà di prescrizione del medico.



#### **d. L'obbligo di prescrizione attraverso il registro di Monitoraggio AIFA:**

la piattaforma dei Registri di monitoraggio dell'AIFA è un sistema informatico che rende possibile l'accesso alle cure con modalità omogenee su tutto il territorio nazionale. Questo avviene attraverso il controllo dell'appropriatezza prescrittiva. Il sistema, co-gestito con le Regioni, consente inoltre la programmazione e l'utilizzo dei farmaci sottoposti a monitoraggio sul territorio, controllandone la spesa. L'Ufficio Registri di monitoraggio gestisce tutta la parte regolatoria e scientifica propedeutica all'implementazione online dei Registri. I Registri di monitoraggio hanno una molteplicità di funzioni ma essenzialmente sono una modalità amministrativa di controllo che non può interferire con la cura del paziente.

I Registri e i Piani terapeutici *web based* dei medicinali sottoposti a monitoraggio AIFA sono consultabili al link <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1> e raggruppati in tre tabelle:

- Attivi: quelli *online* sulla piattaforma *web*
- In arrivo: quelli che verranno implementati sulla piattaforma *web*
- Chiusi: quelli con monitoraggio terminato

Nella scelta e nell'impostazione del piano di cura del paziente è importante valutare la presenza di accordi negoziali (MEA), ovvero:

- accordi di condivisione del rischio basati sull'*outcome*: es. *Payment by result*: rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica di tutti i fallimenti terapeutici oppure *Risk sharing*: sconto applicabile esclusivamente ai pazienti che non rispondono al trattamento;
- accordi di carattere finanziario (*Financial based schemes*): es. *Cost sharing*: sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento.

Per l'applicazione dei MEA è necessario rispettare le tempistiche precise di rivalutazione, di richiesta e dispensazione del farmaco e di chiusura del trattamento, da monitorare con il farmacista.



a. **L'inclusione del principio attivo/indicazione nell'elenco dei farmaci Innovativi.**

La definizione di innovatività, la sua valutazione e il conferimento dello *status* di medicinale innovativo spettano all'AIFA e alla sua Commissione Tecnico Scientifica CTS. Tale *status* presuppone la valutazione di tre elementi basilari: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta di innovatività.

Al link <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi> è disponibile l'elenco aggiornato dei medicinali che possiedono il requisito dell'innovatività terapeutica piena o condizionata, ai sensi dell'articolo 10, comma 2 della Legge n. 189/2012, come definito dall'art.1 comma 1 dell'accordo Stato Regioni del 18 novembre 2010 (Rep. Atti n.197/CSR).

Tale elenco:

- rappresenta i prodotti innovativi che devono essere resi immediatamente disponibili agli assistiti, anche senza il formale inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali (PTOR);
- include il riferimento alla Gazzetta Ufficiale in cui è pubblicato, per ogni singola specialità, l'inserimento nell'elenco in relazione all'indicazione per la quale è previsto il rimborso a carico del SSN;
- include il dettaglio dei prodotti con piena innovatività che quindi hanno accesso al Fondo farmaci innovativi oncologici e non oncologici (art. 1, commi 402, 403 e 404, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e ss.mm.ii).
- include il **report di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività**, per indicazione terapeutica, secondo quanto disposto dalla Determina AIFA n.1535/2017.

**Se l'indicazione per cui il farmaco vuole essere prescritto non rientra nell' RCP (in label), occorre verificare se rientra in una delle seguenti casistiche:**

- **Inclusione nell' elenco dei farmaci autorizzati ai sensi della Legge 648/96**

La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del SSN, previo parere della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, nei seguenti casi:



- 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.

- in presenza di un'alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014):
  - per medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco (consultabile al [link https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96](https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96) nella sezione "Lista farmaci 648/96") 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 restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

A partire dal 2007 l'elenco della 648/96 è stato integrato da una apposita sezione che comprende i medicinali che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate in base a un uso consolidato supportato da dati di letteratura, nel trattamento di patologie nell'adulto e nella popolazione pediatrica per le quali manca un'alternativa terapeutica autorizzata (consultabile al [link https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96](https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96) nella sezione "Lista farmaci ad uso consolidato"). Sono i cosiddetti allegati alla legge 648/96.

- **Possibilità di usufruire di una delle modalità di accesso precoce al farmaco:**

In alcuni casi in Italia è consentito l'accesso gratuito a 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. Sono tre le modalità di accesso precoce al farmaco:

**1. Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (noto come uso-compassionevole) - (D.M. 7 settembre 2017):**

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

Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione (Art. 83 comma 2 del Regolamento CE 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004 GU L 136 del 30.4.2004).

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

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

Al link <https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole> è disponibile l'elenco degli usi compassionevoli autorizzati nonché la spiegazione della modalità con cui procedere per la richiesta di autorizzazione di usi nominativi.

**2. Fondo nazionale AIFA (Legge 326/2003 - "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.

Le modalità di richiesta di accesso al fondo sono descritte al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/fondo-nazionale-aifa>.



Possono essere inclusi nel fondo AIFA 5%:

- medicinali per malattie rare e gravi richiesti per singoli casi su base nominale in condizione di urgenza;
- assenza di valida alternativa terapeutica in una condizione di bisogno terapeutico massimo importante;
- medicinali/indicazioni per i quali siano disponibili dati di efficacia pubblicati relativi a studi di fase II o, nel caso di malattie rare, evidenze di analogia rilevanza, e che rappresentano, a giudizio del richiedente, una opportunità di cura per il singolo paziente per cui viene effettuata la richiesta, valutata in base alle condizioni cliniche, lo stadio e la rapida progressione della malattia;
- diniego e/o impossibilità di inserire il paziente in un programma di uso terapeutico o di studio clinico.

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.

Dal 01/07/2022 l'AIFA ha predisposto il servizio online "Gestionale Fondo 5%" per la presentazione delle richieste di accesso al Fondo AIFA 5% e delle relative domande di rimborso, accessibile al [link https://servizionline.aifa.gov.it/](https://servizionline.aifa.gov.it/).

È necessario effettuare richiesta di attivazione dell'utenza tramite il portale dei servizi on-line.

### **3. 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.

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

**L'esclusione del farmaco/indicazione richiesto da tutte le casistiche precedentemente descritte, rende il farmaco non rimborsabile. In questo caso occorre valutare la possibilità di prescriberlo "off-label" ai sensi della legge 94/98 (ex legge Di Bella).**

È possibile accedere al trattamento con un medicinale regolarmente in commercio ma per un' indicazione diversa da quella per cui è stato autorizzato (Legge 94/98 art.3, comma 2 ex Legge Di Bella), anche in presenza di alternative terapeutiche regolarmente autorizzate. In questo caso la terapia è però a carico del paziente o a carico dell'azienda sanitaria in caso di ricovero.

Le disposizioni in tema di interventi in materia sanitaria, introdotte con la Legge n° 244 del 24.12.07 (Finanziaria 2008), disciplinano in maniera specifica l'impiego "off-label" dei medicinali in possesso di AIC ministeriale, restringendo il campo di applicazione sia della precedente Finanziaria (Legge 296/06, art. 1 comma 796 , lettera Z), sia della normativa che in precedenza lo regolava (Legge n° 94/98), con l'intento di ottimizzare a livello nazionale l'appropriatezza prescrittiva e di contenere la spesa associata ai farmaci utilizzati al di fuori delle indicazioni autorizzate.

La normativa citata ed i suoi aggiornamenti non precludono in modo categorico l'impiego off-label dei medicinali ma perseguono l'obiettivo di prevenirne l'abuso ed i rischi per la salute del cittadino, evitandone il ricorso indiscriminato senza l'adeguata verifica da parte delle Agenzie Regolatorie e /o gli organismi locali preposti al controllo.



La normativa vigente richiede che siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Ai fini della rimborsabilità devono sussistere contemporaneamente le seguenti condizioni:

- assenza di valida alternativa terapeutica;
- indispensabilità e insostituibilità della terapia.

Dal punto di vista pratico, la richiesta di autorizzazione all'uso off label deve essere indirizzata alla Commissione Farmaceutica Interna dell'Azienda di riferimento, secondo le modalità stabilite da ogni singola commissione.

L'impiego di un trattamento off label richiede la redazione dell'assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore e la firma del consenso informato da parte del paziente.

## **2. DATI EPIDEMIOLOGICI**

La stima del numero di pazienti potenzialmente eleggibili ad un trattamento farmacologico oggetto di valutazione è un esercizio complesso, che prevede sia l'utilizzo di registri di patologia sia altre fonti di dati, ad esempio studi clinici, epidemiologici, indagini sul campo, report HTA prodotti da agenzie specializzate, raccomandazioni di linee guida, pareri degli esperti, ecc.

Molto spesso le indicazioni autorizzate per ogni nuovo farmaco fanno riferimento a specifiche caratteristiche della patologia e dei pazienti; tali informazioni non sono quasi mai direttamente recuperabili attraverso una sola fonte e per il loro recupero è spesso necessario un approccio multidisciplinare.

In sintesi:

- Trattandosi di farmaci oncologici, il dato di partenza è quello dei nuovi casi annui (casi incidenti) di tumore di sede specifica; quasi sempre questo dato viene direttamente ricavato da un Registro Tumori (ad es. per il registro italiano Registro-tumori.it o i numeri del cancro su [www.aiom.it](http://www.aiom.it)), se disponibile. Tale dato deve poi essere rapportato all'intera Regione, se del caso, o comunque alla popolazione per cui si desidera stimare il numero di pazienti candidabili al farmaco oggetto di HTA.
- Successivamente si possono utilizzare le informazioni di altre fonti (ad esempio valutazioni di altre Aziende Sanitarie) per stimare il numero di pazienti con le specifiche caratteristiche della patologia e



cliniche (es. presenza o meno di particolari mutazioni, stadio clinico del tumore, performance status dei pazienti ecc.).

- Si consiglia infine di valutare le stime prodotte in modo multidisciplinare con professionisti del Servizio Sanitario Regionale di riferimento rispetto alla specifica patologia tumorale e allo specifico farmaco in valutazione.

### 3. LINEE GUIDA E LETTERATURA

#### **Linee guida:**

Le linee guida cliniche sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo sistematico, con lo scopo di assistere gli operatori sanitari nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche, devono essere riconosciute dal Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) ([Legge Gelli n. 24 del 8-03-2017](#)) e possono non coincidere con le indicazioni terapeutiche autorizzate e rimborsate.

Linee guida	Italiane:	AIOM <a href="https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/">https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/</a>
	Europee:	ESMO <a href="https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic">https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic</a>
	Mondiali:	ASCO <a href="https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines">https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines</a> <a href="https://ascopubs.org/jco/special/guidelines">https://ascopubs.org/jco/special/guidelines</a> NCCN <a href="https://www.nccn.org/guidelines/category_1">https://www.nccn.org/guidelines/category_1</a>

Nella produzione di linee guida, sempre più organizzazioni nazionali ed internazionali (AIFA, AIOM, NICE, NCCN, Cochrane, etc) hanno deciso di adottare il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) per valutare la qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni. È quindi importante saper “leggere” i risultati di un’analisi condotta con tale metodica [3].

Il metodo GRADE è costituito da un percorso esplicito a più fasi che devono essere seguite rispettando la sequenzialità proposta:



1. Definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione.
2. Individuazione di tutti gli *outcome* relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza da critica a non rilevante per una adeguata valutazione dell'intervento specifico.
3. Ricerca delle fonti ed estrazione dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione.
4. Sintesi delle prove di efficacia per singolo outcome.
5. Valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome.
6. Valutazione della qualità globale delle prove.
7. Sintesi del bilancio tra benefici e rischi attribuibili all'intervento.
8. Formulazione della raccomandazione.
9. Definizione della forza della raccomandazione.

Attraverso questo percorso il metodo GRADE valuta due componenti essenziali: la **qualità complessiva dell'insieme delle prove** (cioè il grado di fiducia con cui si giudica la causalità di una associazione) e la **forza della raccomandazione**.

a) **Qualità delle prove: la declinazione in 4 livelli definiti dal GRADE è stata integrato dall'AIOM con i seguenti significati [4]:**

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili



#### **b. Forza della raccomandazione:**

La forza delle raccomandazioni esprime **l'intensità** con la quale l'intervento oggetto del quesito viene raccomandato.

- **Raccomandazione forte:** i benefici sono chiaramente maggiori dei rischi (**positiva**) o viceversa (**negativa**)
- **Raccomandazione debole:** i benefici e i rischi si bilanciano o sono incerti.

Spesso la forza delle raccomandazioni è associata ad espressioni standard:

“si raccomanda l'utilizzo” - raccomandazione positiva forte

“si potrebbe utilizzare” - raccomandazione positiva debole

“non si dovrebbe utilizzare” - raccomandazione negativa debole

“non si deve utilizzare” - raccomandazione negativa forte.

#### **In sintesi con l'approccio GRADE:**

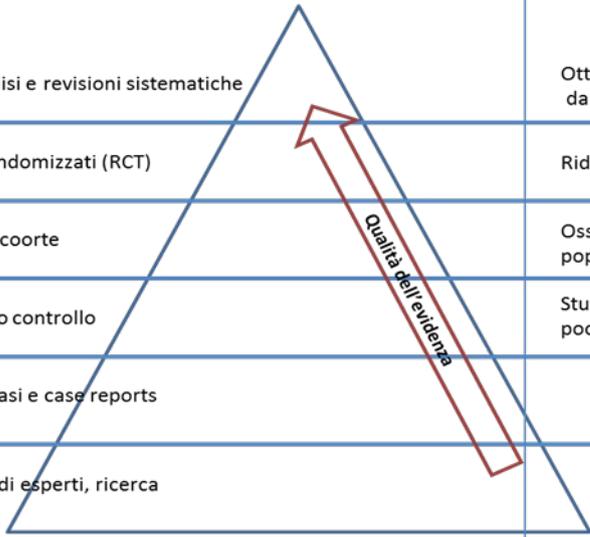
- la forza delle raccomandazioni non dipende più unicamente dal tipo di studio, per cui se la raccomandazione si poggia su uno studio randomizzato controllato, la raccomandazione è più forte, se lo studio è non randomizzato, la raccomandazione è debole. Questa equivalenza viene superata e si parla di qualità dell'evidenza, del *body of evidence*;
- la raccomandazione non dipende solo dalle evidenze, ma anche dalla disponibilità delle risorse e dalle aspettative e dalle preferenze espresse dal paziente;
- l'efficacia deve sempre essere valutata in relazione agli esiti, ai risultati che si vogliono ottenere e a quanto quell'esito è critico. Non esiste, in altre parole, un'efficacia determinabile in senso assoluto.

#### **Letteratura:**

Nella consultazione delle fonti è opportuno seguire i principi dell'Evidence Based Medicine (EBM) per un'analisi critica. David L. Sackett, considerato il padre del metodo, l'ha definita “L'uso esplicito e coscienzioso delle migliori prove scientifiche nel prendere decisioni nella pratica medica”.

Basandosi sulla piramide delle evidenze sotto illustrata, è sempre opportuno procedere prima con la ricerca di revisioni sistematiche e meta-analisi e successivamente di singoli trial clinici.

	Obiettivi	Vantaggi	Svantaggi
Metanalisi e revisioni sistematiche	Ottenere una sintesi da diversi studi	Alta qualità Valutazione critica	Pochi studi
Studi randomizzati (RCT)	Ridurre i bias	Alta validità interna	Tempi, costi, etica
Studi di coorte	Osservare una popolazione omogenea	Progettazione prospettica	Lunghi Follow-up
Studi caso controllo	Studiare casi poco frequenti	Campioni poco numerosi	Alta probabilità di bias
Serie di casi e case reports			
Opinioni di esperti, ricerca			



Negli studi clinici, devono sempre essere valutati con attenzione:

- il disegno dello studio;
- rischio di bias o distorsioni che portano ad ottenere un quadro della realtà non corrispondente al reale. Le principali distorsioni sono: la distorsione da selezione, quando nello studio sono inclusi pazienti non rappresentativi o vengono confrontati gruppi costituiti da pazienti con caratteristiche diverse. La distorsione da rilevazione, che porta ad avere dati sbagliati, non riproducibili e non accurati; per ridurre questo tipo di bias, è meglio scegliere studi di efficacia in cui si ricorre al doppio cieco;
- inconsistenza o eterogeneità degli studi, che può dipendere da differenze cliniche nei diversi trials (partecipanti, interventi, outcome) o differenze metodologiche (disegno e qualità). In questi casi, i risultati degli studi non sono mai statisticamente uguali e sovrapponibili tra loro. Per questo motivo, le caratteristiche dei partecipanti, del trattamento/intervento, della modalità di conduzione dello studio devono essere il più possibile omogenei tra loro;
- trasferibilità dei dati (tra diverse popolazioni di pazienti);



- imprecisione (es.: pochi eventi).

Inoltre, nel valutare la qualità delle prove, è opportuno tenere conto dei possibili conflitti di interesse (studi con alle spalle sponsor commerciali hanno maggiori probabilità di avere risultati positivi rispetto a quelli sponsorizzati da enti senza scopo di lucro).

Principali *database* di libero accesso dalla Biblioteca virtuale del Piemonte (BVS):

- Cochrane library: database di revisioni sistematiche;
- Embase database biomedico, farmacologia, tossicologia;
- Uptodate: pratica clinica, informazioni sui farmaci, interazioni farmacologiche;
- PubMed: ricerca pubblicazioni.

#### 4. DATI DI EFFICACIA

L'efficacia di un trattamento è la capacità di indurre i benefici clinici desiderati ed è misurabile con gli endpoint degli studi. Nel 1996 la società americana di oncologia clinica (ASCO) ha diviso gli endpoint in due categorie: quelli che testimoniano l'attività di un trattamento contro il cancro (ad esempio la risposta obiettiva e la sua durata) e quelli che rappresentano un beneficio per il paziente (la sopravvivenza la qualità di vita e la tossicità).

I dati di efficacia sono espressi in termini di:

OS = Overall survival durata della sopravvivenza globale

QoL= Quality of Life qualità di vita

ORR = Objective Response Rate tasso di risposta con le sue sotto categorie CR Complete Response, pCR Pathological Complete Response, PR Partial Response, SD Stable Disease, PD Progression Disease.

DFS = Disease Free Survival sopravvivenza libera da malattia. È uno degli endpoint più complessi in oncologia, fa infatti riferimento al tempo che intercorre dal trattamento alla recidiva della malattia. Di solito utilizzato nel setting adiuvante, in studi che devono stabilire se offrire il trattamento precocemente rispetto al momento della ricaduta, offra un beneficio clinico.



PFS= Progression Free Survival sopravvivenza libera da progressione di malattia

TTP = Time To Progression Tempo al primo segno di progressione della malattia

HR = “hazard ratio” è il rapporto tra due *hazard rate* quello del trattamento ed il controllo. HR rappresenta la possibilità che si verifichi un evento (morte, ricaduta ecc.). Un valore di  $HR < 1$  è a favore del trattamento.

I parametri statistici da tenere in considerazione per una corretta interpretazione dei dati sono:

- l'IC95%: intervallo di confidenza, intervallo di valori entro il quale sarebbe compreso il 95% dei risultati, cioè è la probabilità che il vero valore ricada all'interno dell'intervallo. Più un campione è numeroso, più l'intervallo è ristretto.
- P o *p-value*: esprime la significatività statistica. Di solito  $p \leq 0.05$  o a 0.01 significa che esiste al massimo il 5 o 1% di possibilità che il risultato sia dovuto al caso.

## 5. DATI DI SICUREZZA E FARMACOVIGILANZA

La comparazione e valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci a confronto può essere eseguita attraverso quattro livelli di indagine:

- a) Consultazione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- b) Consultazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- c) Consultazione di Banche Dati di sospette reazioni avverse ai medicinali
- d) Consultazione della letteratura scientifica a disposizione

### a) Consultazione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Il primo livello di indagine consiste nella consultazione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun farmaco in esame.



L'RCP raccoglie le informazioni fondamentali sull'efficacia, la sicurezza, l'uso clinico, le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni d'impiego del medicinale emerse durante la valutazione scientifica delle procedure autorizzative.

Gli RCP di tutti i medicinali autorizzati in Italia sono consultabili attraverso la Banca Dati dei Farmaci, cui si può accedere dal sito web dell'AIFA o mediante l'app *AIFA Medicinali*. Per i soli farmaci approvati con procedura centralizzata gli RCP denominati EPAR (European Public Assessment Reports)\_Product Information sono inoltre accessibili dal sito web dell'EMA.

Si indicano di seguito i link per la consultazione:

RCP [Home | Banca Dati Farmaci dell'AIFA \(agenziafarmaco.gov.it\)](#)

EPAR Product Information [Medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Gli RCP presentano un modello predefinito di inserimento delle informazioni contenute (versione 10.3 del 09/2022); Il profilo di sicurezza è descritto nella sezione 4 "Informazioni cliniche" → paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati".

#### Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

In tale paragrafo sono descritte le reazioni avverse a farmaci (ADR) osservate nei trial clinici e sono riportate in base alla classificazione MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) per sistemi e organi e alle relative categorie di frequenza, e all'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Dopo aver effettuato la consultazione, si procede con la compilazione di una tabella di confronto, al fine di identificare le differenze di sicurezza dei farmaci a confronto, in termini di frequenza e gravità delle ADR indicate.



Specialità medicinali a confronto	ADR molto comuni	ADR comuni	ADR non comuni	ADR rare	ADR di grado G3	ADR di grado G4
FARMACO A						
FARMACO B						

### Memorandum: definizione e classificazione delle reazioni avverse ai farmaci

Secondo il Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE la reazione avversa al farmaco (ADR) è definita come “Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”. Importante sottolineare che tale definizione comprende anche tutti gli eventi avversi causati da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Oltre alla formulazione di una definizione di ADR condivisa a livello internazionale, al fine di categorizzare gli eventi avversi, sono state proposte numerose classificazioni basate su diversi criteri: tipologia, gravità, frequenza, prevedibilità e attribuzione di causalità delle ADR; due di queste sono le classificazioni principalmente impiegate nella descrizione delle reazioni avverse ovvero la classificazione per severità e la classificazione per frequenza.

### Classificazione delle ADR in base alla gravità

Le reazioni avverse ai farmaci possono essere classificate secondo il grado di severità (o gravità). Per severità si intende la rilevanza di una condizione clinica. Generalmente si utilizza la classificazione e la standardizzazione proposte dal Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 6.0.

Grado	Descrizione clinica della severità dell’ADR
1	Lieve; asintomatico o lievi sintomi; solo osservazione clinica o diagnostica; non è indicato un intervento specifico
2	Moderata; indicato intervento minimo, locale e non invasivo; evento che comporta una limitazione delle ADL (Activities of Daily Living) strumentali età correlate
3	Grave o significativo sotto un punto di vista clinico, ma non

	immediatamente pericoloso per la vita; indicata l'ospedalizzazione o il prolungamento del ricovero; invalidante; limitativo delle ADL relative alla cura della persona
4	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
5	Morte correlata alla ADR
<p>Un punto e virgola nella descrizione del grado significa "oppure"</p> <p>ADL (Activities of Daily Living) strumentali della vita quotidiana, quali preparare il pasto, fare la spesa, acquistare vestiti, gestire il denaro ecc</p> <p>ADL relative alla cura della persone quali alimentarsi autonomamente, vestirsi, lavarsi, non essere costretti a letto.</p>	

### Classificazione delle ADR in base alla frequenza

La definizione della frequenza con cui le ADR vengono rilevate nella popolazione esposta ne permette la classificazione secondo questo criterio. La frequenza è definita dal rapporto tra il numero di casi osservati e il numero dei soggetti esposti. La scala impiegata per determinare la frequenza è quella proposta dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) ed è riportata di seguito:

Categorie di frequenza	Frequenza percentuale	N° casi/N° esposti (frequenza assoluta)
<b>Molto frequente o comune</b>	≥ 10%	≥ 1/10
<b>Frequente o comune</b>	≥ 1%- <10%	≥ 1/100, < 1/10
<b>Infrequente o non comune</b>	≥ 0,1%- < 1%	≥ 1/1.000, <1/100
<b>Rara</b>	≥ 0,01%- < 0,1%	≥ 1/10.000, <1/1.000
<b>Molto rara</b>	< 0,01%	< 1/100.000



## **b) Consultazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza**

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci. Alla RNF afferiscono i Centri Regionali di Farmacovigilanza, ovvero strutture di Farmacovigilanza, riconosciute dalle Regioni di appartenenza, che partecipano quale parte integrante, in modo stabile e continuativo, alle attività del sistema nazionale di farmacovigilanza, facente capo all'AIFA;

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Piemonte (CRFV) è stato istituito con DGR n.4 -3733 del 03/09/2021 e con D.D. 1342 del 17/09/2021 presso il Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica dell'Assessorato alla Sanità e Welfare.

Al fine di implementare le informazioni relative al profilo di sicurezza indicate in RCP, è possibile effettuare la ricerca delle sospette reazioni avverse segnalate a livello nazionale dei farmaci in esame; pur rappresentando un solo sospetto, le segnalazioni costituiscono un'importante fonte di informazioni, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di farmaci. Tali dati possono essere richiesti, previa consultazione del responsabile locale di farmacovigilanza, al Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Piemonte. Vengono riportati i contatti del CRFV Regione Piemonte:

Sede presso ASL Città di Torino:

-Ufficio Gestione delle segnalazioni, Monitoraggio, Analisi dei segnali, Raccolta dati di Farmacovigilanza Regionale

Via Silvio Pellico 28 10125 Torino

Tel. 011-6540258-259

Email:

[crfv\\_monitoraggio@ascittaditorino.it](mailto:crfv_monitoraggio@ascittaditorino.it)

## **c) Consultazione di Banche Dati di sospette reazioni avverse ai medicinali**

### **Premessa**

È bene tener presente che si tratta di sospette reazioni avverse, cioè di eventi clinici osservati in seguito all'uso di un medicinale, ma non necessariamente causati da esso; pur rappresentando un solo sospetto le



segnalazioni costituiscono un'importante fonte di informazioni, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di farmaci.

Le informazioni pubblicate su queste Banche Dati riguardano le associazioni sospette che riflettono le osservazioni e i pareri dei segnalatori. La valutazione scientifica del rapporto causa-effetto tra un medicinale e un effetto riscontrato fa parte del continuo monitoraggio dei benefici e dei rischi di un medicinale e tiene conto di numerosi altri fattori come le condizioni di salute e l'anamnesi del paziente.

Le segnalazioni di effetti indesiderati presenti in queste banche Dati non rappresentano tutte le informazioni disponibili riguardanti i rischi di un medicinale e non devono essere usate esclusivamente per valutare il profilo di sicurezza del farmaco.

#### —EUDRAVIGILANCE EMA (European Medicines Agency)

EudraVigilance è la banca dati europea per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali che sono autorizzati, o che sono oggetto di studio attraverso trial clinici.

Le segnalazioni sono trasmesse direttamente a EudraVigilance per via elettronica dalle autorità regolatorie nazionali, dalle aziende farmaceutiche titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali e/o dagli sponsor degli studi clinici.

I dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse per singolo medicinale sono presenti nel database di Eudravigilance (accesso dal link correlato riportato di seguito).

[Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci \(adrreports.eu\)](https://adrreports.eu)

La ricerca in tale Banca Dati prevede che:

- 1) per i farmaci autorizzati attraverso la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando il nome del farmaco o il nome del principio attivo.
- 2) per i farmaci non autorizzati con la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando solo il nome del principio attivo.



### —VIGIBASE\_WHO (World Health Organization)

VigiBase è un database internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). È il più grande archivio di dati sulla sicurezza dei farmaci al mondo. Tale database contiene i ICSR (Individual Case Safety Report) provenienti dai Centri degli Stati membri partecipanti iscritti al programma internazionale di monitoraggio dei farmaci dell'OMS.

La consultazione è permessa solo ai Centri iscritti al programma.

### —FAERS\_FDA (Food and Drug Administration)

Il FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) è un database che contiene segnalazioni di eventi avversi, segnalazioni di errori terapeutici e reclami sulla qualità del prodotto con conseguenti eventi avversi che sono stati presentati alla FDA. Il database è progettato per supportare il programma di sorveglianza della sicurezza post-marketing della FDA per farmaci e prodotti biologici terapeutici.

La struttura informatica della banca dati FAERS è conforme alle linee guida internazionali per le relazioni sulla sicurezza pubblicate dalla Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH E2B). Gli eventi avversi e gli errori terapeutici sono codificati utilizzando i termini MedDRA.

I dati FAERS sono disponibili al seguente link: [FDA Adverse Event Reporting System \(FAERS\) Public Dashboard | FDA](#)



**FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard**

The FAERS Public Dashboard is a highly interactive web-based tool that will allow for the querying of FAERS data in a user friendly fashion. The intention of this tool is to expand access of FAERS data to the general public to search for information related to human adverse events reported to the FDA by the pharmaceutical industry, healthcare providers and consumers.

In response to the COVID-19 pandemic, FDA launched the FAERS Public Dashboard for COVID-19 emergency use authorization (EUA) products. The COVID-19 EUA FAERS Public Dashboard provides weekly updates of adverse event reports submitted to FAERS

Content current as of: 10/22/2021

Regulated Product(s) Drugs

#### d) Consultazione della letteratura scientifica a disposizione

La ricerca delle informazioni relative alla sicurezza (da letteratura primaria: studi clinici o secondaria: revisioni sistematiche, HTA report, meta analisi) comincia con la consultazione delle banche dati bibliografiche elettroniche specializzate nel settore biomedico. Le banche dati Pubmed, EMBASE, Cochrane Library vengono usualmente indagate per questa tipologia di ricerca. Gli atti di conferenze, tesi, studi in corso, studi non pubblicati (letteratura grigia) rappresentano un'importante fonte di studi che non viene generalmente pubblicata sulle normali riviste scientifiche ed indicizzata nelle principali banche dati. L'identificazione della letteratura grigia è abbastanza difficoltosa e generalmente richiede la ricerca manuale su riviste scientifiche, atti di convegni, ricerche in internet, ecc.

La consultazione della letteratura scientifica richiede un impiego di risorse e di tempo che, talvolta, non sono sostenibili; per tale motivo vi è la possibilità di formulare il quesito di ricerca al Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco del Piemonte (CRDF). Quest'ultimo è stato istituito formalmente a settembre del 2021 (DGR n. 4-3733 del 03/09/2021) e svolge la propria attività in sinergia con il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) per ambiti ed iniziative correlati alla gestione del farmaco e all'attività tecnico-scientifica per quanto attiene l'informazione sui farmaci a livello regionale.

Il Centro si pone lo scopo di fornire un'informazione indipendente e critica in materia di farmaci che viene rivolta anche ai professionisti operanti nelle strutture del Servizio Sanitario Regionale (ovvero ASL e AOU). Il Centro risponde a quesiti scientifici posti in merito alla sicurezza dei farmaci, basandosi su documenti regolatori ufficiali (e.g. EMA, AIFA) e sulla letteratura scientifica peer-reviewed. È possibile dunque inviare la domanda di quesito clinico all'indirizzo e-mail [farmaci.piemonte@uniupo.it](mailto:farmaci.piemonte@uniupo.it).

Link CRFV: [Centro regionale di Farmacovigilanza \(farmacovigilanza-piemonte.it\)](http://Centro regionale di Farmacovigilanza (farmacovigilanza-piemonte.it))



### **Riepilogo:**

Le principali fonti di dati da consultare per redigere questa sezione di confronto e valutazione di sicurezza sono: l'EPAR disponibile dal sito EMA (o l'RCP disponibili dalla Banca Dati dei Farmaci) e le pubblicazioni scientifiche degli studi registrativi.

In aggiunta possono essere approfondite valutazioni scientifiche di tutti i dati disponibili (provenienti da segnalazioni di sospette reazioni avverse, da studi clinici ed epidemiologici, dalla letteratura scientifica pubblicata) al fine di implementare le conoscenze relative ai profili di sicurezza dei farmaci in esame.

## **6. COSTI E STRUMENTI DI CONTENIMENTO**

I progressi in ambito oncologico e la disponibilità di nuovi farmaci più potenti e selettivi hanno contribuito ad una riduzione dei tassi di mortalità e di conseguenza ad un aumento dell'aspettativa di vita. Nell'attuale contesto e con l'implementazione di terapie innovative si ha la necessità di misurare la sostenibilità economica al fine di garantire cure omogenee a tutti i pazienti tramite l'identificazione di appositi indicatori che restituiscono il valore del farmaco anche in termini di risparmio e costi evitati per il SSN migliorando il percorso e la presa in carico del paziente

La spesa farmaceutica ospedaliera dovrebbe rispettare il tetto programmatico del 6,86% del finanziamento statale al sistema sanitario. Ogni anno invece si registra uno sfioramento di questo tetto.

Alcuni strumenti di contenimento della spesa possono essere rappresentati da:

- a) Valutazione dell'innovatività
- b) Dati di Real World
- c) Valutazioni HTA
- d) Presenza del farmacista nel GIC
- e) Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (noto come uso-compassionevole) - (D.M. 7 settembre 2017) (vedi pag 9):



### a) Valutazione dell'innovatività

La valutazione strutturata dell'innovatività sulla base del bisogno insoddisfatto, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle prove e la pubblicazione del documento di valutazione da parte della CTS di AIFA rappresentano un'importante strumento di governance nelle politiche del farmaco, includendo esiti rilevanti nella prospettiva del paziente.

Il posizionamento di un "nuovo" farmaco e la definizione di "innovativo" o "non innovativo" nell'ambito delle strategie terapeutiche deve considerare i vantaggi clinici insieme ai costi e la sostenibilità per il SSN.

I possibili esiti della valutazione sono:

- riconoscimento dell'innovatività piena, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189).;
- riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale), che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189). Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata sarà obbligatoria almeno una rivalutazione a 18 mesi dalla sua concessione.
- mancato riconoscimento dell'innovatività.

L'innovatività non viene riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come "Scarso" o "Assente", oppure di una qualità delle prove giudicata "Bassa" o "Molto bassa"

Esempio n. 1. Nivolumab ca gastrico



Sebbene la maggiore efficacia sia stata dimostrata su end-point clinicamente rilevanti (OS e PFS), il valore terapeutico aggiunto di Nivolumab in questa indicazione può essere considerato MODERATO in considerazione dell'entità del beneficio clinico (delta 3,1 mesi), che non si riflette neppure in un beneficio in termini di qualità della vita verosimilmente a motivo dell'aggravio di tossicità.

Non si può riconoscere l'innovatività a Nivolumab in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze bassa. Per i farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, nella valutazione della qualità delle prove si deve tener conto della oggettiva difficoltà di condurre studi clinici gold standard e di adeguata potenza. In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, sarà possibile, da parte della CTS, attribuire l'innovatività anche sulla base di prove di qualità "Bassa" o esprimere esito negativo, spesso per la valutazione della qualità delle prove per la tendenza in atto sugli studi clinici registrativi (approvazioni accelerate, studi non randomizzati, ...).

#### **b) Dati di Real world**

Sono uno strumento utile per monitorare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi trattamenti successivamente alla loro approvazione accelerata o condizionata e alla verifica delle prove raccolte nella fase post marketing

Dopo la fase registrativa bisogna continuare a studiare il profilo rischio-beneficio dei farmaci tramite

- segnalazioni (farmacovigilanza)
- studi osservazionali (farmacoepidemiologia)
- descrizione dell'uso dei farmaci (farmacoutilizzazione)

I dati Real Life servono per orientare la scelta terapeutica verso l'appropriatezza in un contesto di sostenibilità.

Le fonti REAL WORLD DATA (RWD) sono

- le cartelle cliniche che raccolgono informazioni anagrafiche, anamnestiche, farmacologiche, di patologia;



- i registri di patologia e monitoraggio che sono osservazionali e spesso prospettici e descrivono lo schema di trattamento analizzandone l'appropriatezza;
- i database amministrativi che hanno finalità economiche.

I dati per la REAL WORLD EVIDENCE ( RWE) possono essere ottenuti attraverso studi osservazionali appositamente disegnati, o raccolti analizzando le informazioni contenute ad es. nelle cartelle elettroniche ospedaliere.

La RWE serve:

- ai regolatori per capire quanto un farmaco sia sicuro
- ai pagatori ed ai decisori per la verifica della sostenibilità economica
- ai professionisti sanitari

### **c) Valutazione HTA**

La valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment, HTA) è un processo multidisciplinare che riassume le informazioni riguardanti gli aspetti di carattere medico, sociale, economico ed etico relativi all'utilizzo di una tecnologia sanitaria in maniera sistematica, trasparente, imparziale e affidabile. Il suo scopo è quello di fornire informazioni per lo sviluppo di politiche sanitarie sicure ed efficaci che siano centrate sul paziente e cerchino di ottenere il massimo valore. Malgrado i suoi obiettivi legati alle politiche, il processo di HTA deve sempre fondarsi saldamente sulla ricerca e il metodo scientifico.

Quando si considera la HTA nell'ambito dei prodotti medicinali, è utile sapere in che modo vengono autorizzati i farmaci e avere una conoscenza basilare del ciclo di vita di un prodotto, come pure dei processi che conducono a un'autorizzazione all'immissione in commercio. È utile inoltre sapere in che modo si inserisce la HTA nei piani di copertura assicurativa o di rimborso, in funzione del paese.

Per garantire un vasto accesso ai trattamenti necessari per i pazienti, spesso è necessario che il prodotto sia coperto da un'assicurazione o dal sistema sanitario nazionale. Ciò significa che il prodotto può essere inserito nell'apposito elenco nazionale dei farmaci rimborsati, oppure nella copertura assicurativa.

Allo stesso tempo, questi pagatori istituzionali devono gestire l'accesso a trattamenti innovativi nell'ambito di un budget limitato. In ragione di tali limiti, i pagatori vogliono essere certi che stanno sostenendo un esborso per nuove tecnologie che offrono miglioramenti effettivi in termini di risultati per il paziente. È a



questo punto che entra in gioco la HTA, in quanto il suo ruolo fondamentale è quello di determinare il valore terapeutico aggiunto della nuova tecnologia (in termini di risultati sanitari per i pazienti) rispetto agli standard di cura del momento.

Come punto di partenza, è utile conoscere le organizzazioni che rivestono il ruolo principale in questo processo. In Europa, sono vari gli organismi responsabili della valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) farmaceutiche e non farmaceutiche. La struttura, il funzionamento, il mandato e gli approcci di questi organismi variano in funzione dei diversi sistemi sanitari e delle differenti strutture politiche in cui operano.

Tra gli esempi degli organismi di HTA per la valutazione farmaceutica in Europa vi sono:

- Inghilterra – NICE- <https://www.nice.org.uk/>
- Francia – Haute Autorité de Santé (HAS) – <http://www.has-sante.fr>
- Germania – Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) – <https://www.g-ba.de/>
- Scozia – Scottish Medicines Consortium (SMC) – [scottishmedicines.org.uk/Home](http://scottishmedicines.org.uk/Home)
- Svezia – Tandvårds Och Läkemedelsförmånsverket (TLV) – [tlv.se/In-English/in-english/](http://tlv.se/In-English/in-english/)

Esistono due componenti principali della HTA: la valutazione e la stima.

#### HTA: la valutazione

I processi di HTA riguardanti il farmaco iniziano tipicamente con la presentazione da parte di un'azienda del fascicolo contenente le informazioni pertinenti a un organismo di HTA. Di regola, questo fascicolo include le evidenze dettagliate relative alla sicurezza e all'efficacia della nuova tecnologia, come pure il "vantaggio clinico aggiunto", in altre parole un confronto tra l'efficacia clinica del nuovo prodotto e lo standard di cura esistente (il comparatore).

Alcuni sistemi di HTA in Europa stimano anche l'impatto che può generare il nuovo prodotto sul budget del sistema sanitario (una valutazione dell'impatto budgetario) o l'efficacia del farmaco rispetto ai suoi costi sul sistema (ad esempio, un'analisi costo-efficacia o una valutazione economica). Non tutti i sistemi in Europa riconoscono la stessa importanza all'analisi costo-efficacia, ma tutti si concentrano sul beneficio clinico aggiunto.

I componenti più comuni di un fascicolo di domanda, anche detto "presentazione", sono:



- **Popolazione di pazienti target:** la popolazione specifica da prendere in considerazione per la copertura (determinata dall'indicazione completa per la quale è stata ottenuta la licenza o un sottogruppo che ne fa parte).
- **Onere della malattia:** noto anche come "esigenza insoddisfatta" o "esigenza terapeutica". Può essere una misura del numero di persone affette da una particolare malattia per le quali i trattamenti esistenti sono inadeguati. Può includere il numero di nuove diagnosi di una malattia, o i costi a carico della società o di un governo che rappresentano le persone interessate. Può anche includere aspetti maggiormente qualitativi riguardanti l'onere della malattia e i trattamenti al momento disponibili per i pazienti.
- **Descrizione del farmaco:** una descrizione del farmaco, come funziona, il metodo di somministrazione (per es., iniezione, compressa), dove viene somministrato ai pazienti (per es., in una struttura ospedaliera, in una comunità, al pronto soccorso o a domicilio), con quale frequenza e il relativo utilizzo adeguato nella terapia insieme ad altri interventi e farmaci.
- **Efficacia clinica:** in medicina l'efficacia clinica indica un effetto terapeutico positivo. Se ne viene stabilita l'efficacia, è probabile che un intervento sia almeno altrettanto buono quanto gli altri interventi disponibili con cui è stato confrontato. Per quanto riguarda i termini efficacia sperimentale ed efficacia reale, l'efficacia sperimentale misura il grado di funzionamento di un trattamento in studi clinici o di laboratorio, mentre l'efficacia nel contesto reale si riferisce al funzionamento del trattamento nella pratica medica.
- **Efficacia relativa:** si tratta della portata degli effetti benefici di un intervento rispetto a quelli negativi, in circostanze ideali, rispetto a uno o più interventi alternativi.
- **Valutazione economica e rapporto costo-efficacia:** nel contesto della farmacoeconomia, il rapporto costo-efficacia viene studiato tramite l'osservazione dei risultati di diversi interventi misurando un singolo esito, di solito in unità "naturali" (ad esempio, gli anni-vita guadagnati, le morti e gli attacchi cardiaci evitati o i casi individuati). Interventi alternativi vengono poi confrontati in termini di costi per unità (naturale) di efficacia al fine di stabilire se hanno un buon rapporto costi-benefici. Questo aiuta i responsabili decisionali a decidere in che modo allocare le limitate risorse sanitarie.



- **Impatto budgetario:** i costi su un arco temporale specifico, relativi a un determinato budget sanitario, piuttosto che al budget globale di un paese. Questo presuppone che vi siano dati epidemiologici e protocolli di trattamento solidi, oltre all'assorbimento e al dislocamento dei trattamenti attuali.
- **Caratteristiche innovative:** una valutazione dei potenziali vantaggi dell'utilizzo del farmaco oltre al vantaggio clinico aggiunto (come ad esempio la convenienza per i pazienti offerta da una modalità di somministrazione differente, come pure altre caratteristiche che possono migliorare l'aderenza alla terapia con conseguenti miglioramenti dei risultati clinici e/o della qualità della vita).
- **Disponibilità di alternative terapeutiche:** una descrizione delle alternative disponibili per trattare la malattia. Si può trattare o meno di un altro farmaco.
- **Considerazioni relative all'equità:** una valutazione di come l'adozione di nuove terapie potrebbe ripercuotersi sulle misure di imparzialità nell'ambito del sistema sanitario. Per esempio, la terapia porterà maggiori benefici alle persone socialmente o economicamente svantaggiate?
- **Impatto sulla salute pubblica:** un esame di come la nuova terapia potrebbe produrre un maggiore impatto sulla salute pubblica. Ad esempio, una nuova terapia per il trattamento dell'HIV/AIDS può ridurre il tasso di trasmissione dell'HIV nell'ambito di una comunità.

La maggior parte degli organismi di HTA ha elaborato delle linee guida per le aziende al fine di rendere coerente questo processo e creare confronti imparziali. In ogni caso, le linee guida variano da paese a paese e possono essere disponibili sui siti Web della maggior parte degli organismi di HTA, inoltre possono essere utili per spiegare in che modo vengono assunte le decisioni in merito ai nuovi farmaci.

I fascicoli vengono esaminati dagli organismi di HTA direttamente o attraverso collaboratori del mondo accademico. Alcuni organismi di HTA conducono revisioni indipendenti delle prove cliniche ed economiche al fine di ridurre i conflitti di interesse.

#### HTA: la stima

Dato che il processo decisionale relativo al rimborso di una nuova tecnologia sanitaria può essere controverso, l'approccio migliore è quello di separare la valutazione delle evidenze dalla stima e dal processo decisionale. Tipicamente, gli organismi che si occupano della stima fondano le proprie



raccomandazioni sul risultato della valutazione delle evidenze, come pure su altri elementi, come le politiche sanitarie locali, i valori e la testimonianza dei pazienti.

In linea generale, i processi di HTA portano alla decisione di inserire o non inserire in elenco la nuova tecnologia per il rimborso nell'ambito di un sistema assicurativo (l'elenco include prodotti medicinali rimborsabili nel quadro di un regime pubblico di assicurazione malattia), ovvero di raccomandarlo per l'uso nell'ambito del servizio sanitario nazionale garantito dal gettito delle imposte. Si può optare a favore dell'inserimento in un elenco o della raccomandazione per l'uso del farmaco in condizioni limitate (ad esempio per una popolazione più piccola di pazienti affetti da malattie più gravi).

Il successivo aspetto di grande rilievo spesso è costituito da una o più osservazioni di carattere economico. Quasi tutte le agenzie di HTA considerano l'impatto budgetario (la somma totale che in ragione dell'utilizzo del nuovo farmaco andrà ad aggiungersi al budget del sistema sanitario nell'arco di un determinato periodo). Questa deve essere una cifra di bilancio netta: deve quindi dedurre i risparmi che possono generarsi altrove nell'ambito del sistema sanitario a seguito dei benefici associati al nuovo farmaco (ad esempio, un minor numero di ricoveri causati da eventi avversi gravi).

Alcuni organismi di HTA hanno adottato un quadro etico che consente a un più vasto gruppo di stakeholder di effettuare la revisione delle loro raccomandazioni. Ciò permette di appellarsi ad aziende, medici e pazienti che possono essere ingiustamente colpiti da una raccomandazione falsata, distorta o imprecisa.

Di rado gli organismi di HTA sollecitano il parere dei pazienti riguardo agli aspetti problematici posti dal processo decisionale al momento di definire le priorità in ambito sanitario. Ad esempio, nel Regno Unito NICE conta su un Consiglio dei cittadini che si avvale di una giuria composta da cittadini per fornire giudizi di valore sociale che possano fornire informazioni ai comitati responsabili delle stime di NICE. L'elenco riportato di seguito indica nel dettaglio alcune delle problematiche in merito alle quali si è espresso il Consiglio dei cittadini.

Il Regolamento UE 2021/2282, che sarà in vigore dal 2025, mirerà ad armonizzare la valutazione clinica, relativa alle procedure di HTA dei paesi membri, con l'obiettivo di accelerare e rendere omogeneo l'accesso alle tecnologie sanitarie. In un'ottica di recepimento efficace della regolamentazione, le competenze degli interlocutori coinvolti nel processo di HTA locale saranno preziose per colmare i gap individuati e ripensare ai processi esistenti.

I seguenti punti riassumono i benefici per l'Italia e per la UE a cui tende l'applicazione del Nuovo Regolamento Europeo HTA:



- velocizzare l'accesso dei pazienti alle tecnologie maggiormente innovative;
- permettere alle aziende di programmare con maggiore sicurezza le attività di ricerca e sviluppo e le relative risorse da allocare;
- assicurare che l'HTA sia praticata da tutti i Paesi dell'UE;
- uniformare metodi e procedure nella valutazione di efficacia e sicurezza di farmaci e dispositivi medici (prendendo a riferimento metodi elaborati nelle joint action di EUnetHTA).

#### **d) Presenza del farmacista nel GIC**

Con Delibera della Giunta Regionale 28/12/2022 n. 31-6377 “ Approvazione del nuovo regolamento del centro accoglienza e servizi (CAS) del Gruppo Intradisciplinare Cure (GIC) e dei percorsi di salute diagnostico-terapeutico-assistenziali (PSDTA), nell'ambito della Rete Oncologica Piemonte e della Valle d'Aosta e della Rete interregionale di oncologia ed onco-ematologia pediatrica”.

Il regolamento del polo oncologico prevede l'istituzione del gruppo interdisciplinare cure (GIC).

I GIC sono composti da medici di diverse specializzazioni (oncologi, radioterapisti, chirurghi, specialisti d'organo), più altre figure di supporto (farmacisti, psicologi, infermieri)

Questo team multidisciplinare ha lo scopo:

- di integrare le conoscenze delle varie figure professionali
- garantire la qualità dell'assistenza al paziente
- discutere collegialmente i casi
- definire e applicare un iter terapeutico univoco nel rispetto delle linee guida e sulla base di protocolli approvati e condivisi
- inserire il paziente in protocolli sperimentali regolarmente approvati
- assicurare la comunicazione con il paziente e con i suoi familiari.

**TABELLA COMPARATIVA PER LA SCELTA DI FARMACI CON CARATTERISTICHE ANALOGHE**

<b>INFORMAZIONI</b>	<b>FARMACO 1</b>	<b>FARMACO 2</b>
Nome Commerciale		
Principio attivo		
Dosaggio confezionamento		
Forma farmaceutica		
Indicazioni terapeutiche		
Sotto-popolazioni/Target molecolari		
Posologia		
Rimborsabilità (Si/No)		
Fascia di rimborsabilità		
Innovatività si no (verificare report di accettazione o di rifiuto)		
Esito innovatività		
Registro Aifa (Si/No)		
Accordi negoziali o Finanziari		
L648/96 (Si/No)		
Stima dei pazienti da trattare		
<b>Valutazione efficacia</b>		
OS		
ORR		
PFS		
DFS		
TTP		
HR		
QOL		



Identificazione di popolazione target		
<b>Valutazione sicurezza</b>		
Studi registrativi		
Metanalisi e revisioni sistematiche		
Segnalazioni farmacovigilanza		
<b>COSTI</b>		
Costo unitario		
Costo/ciclo		
Costo/trattamento		
<b>STRUMENTI DI CONTENIMENTO DELLA SPESA</b>		
HTA		
Dati interni/Dati real world		
Restrizioni alla prescrivibilità		
Disponibilità di usi terapeutici o sperimentazioni cliniche		
Possibilità di accesso Fondo Aifa 5%		
Possibilità di accesso al Fondo Farmaci Innovativi		

## Glossario

RCP	<p>Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) è un documento approvato dall’AIFA o dalla Commissione Europea e costituisce parte integrante del provvedimento di AIC del medicinale. Contiene le informazioni fondamentali sull’efficacia, la sicurezza, l’uso clinico, le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni d’impiego del medicinale emerse durante la valutazione scientifica delle procedure autorizzative.</p> <p>Poiché ogni farmaco nel corso della sua vita è soggetto a modifiche - sia pure con frequenza variabile – l’RCP è documento “dinamico” che viene costantemente aggiornato. L’aggiornamento può essere richiesto direttamente dall’azienda titolare dell’AIC (ad esempio a seguito di una nuova segnalazione di sicurezza) o dalle Autorità competenti Europee e/o nazionali, in quanto entrambe le parti sono tenute a monitorare continuamente la sicurezza e l’efficacia dei medicinali in commercio.</p> <p>L’RCP è destinato principalmente agli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri) e pertanto utilizza un’appropriata terminologia medico scientifica. Affinché un medicinale possa essere utilizzato in modo sicuro ed efficace, l’RCP deve contenere le seguenti informazioni: denominazione del medicinale e sua composizione, patologie per cui è indicato, dose raccomandata e modalità di somministrazione (distinte per fasce di età e per specifici sottogruppi di pazienti), controindicazioni, avvertenze e precauzioni d’uso (es. uso in gravidanza e/o durante l’allattamento), eventuali interazioni con altri medicinali, effetti sulla capacità di guidare veicoli, effetti indesiderati, meccanismo d’azione ed altro.</p> <p>In Italia sono consultabili attraverso la Banca Dati dei Farmaci, cui si può accedere dal sito web dell’AIFA, o mediante un’applicazione per dispositivi mobili.</p> <p>Per i soli farmaci approvati con procedura centralizzata gli RCP e i FI sono inoltre accessibili dal sito web dell’EMA e della Commissione Europea (“Registro dei medicinali</p>
-----	--

	<p>per uso umano dell'Unione Europea”).</p> <p>E' possibile reperirlo su Banche Dati (Codifa, Farmadati) e se autorizzato con procedura centralizzata sul sito di EMA.</p>
Regime di fornitura	<p>Il regime di fornitura identifica la modalità con cui un farmaco può essere dispensato, con o senza ricetta del medico, in farmacia, in ospedale o in strutture ad esso assimilabili. La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA stabilisce il regime di fornitura tenendo in considerazione le problematiche relative alla sicurezza d'uso (appropriatezza prescrittiva) del medicinale. La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA stabilisce il regime di fornitura tenendo in considerazione le problematiche relative alla sicurezza d'uso (appropriatezza prescrittiva) del medicinale.</p>
FI	<p>Foglietto Illustrativo - il foglio illustrativo (FI) e le etichette di un medicinale sono documenti approvati dall'AIFA o dalla Commissione Europea e costituiscono parte integrante del provvedimento di AIC del medicinale. Il FI è destinato al paziente e descrive, in un linguaggio chiaro e facilmente comprensibile, le informazioni contenute nel RCP per l'impiego sicuro e corretto del medicinale. Poiché il FI si rivolge a un pubblico eterogeneo dal punto di vista del livello di scolarizzazione e sociale, prima della sua approvazione deve essere opportunamente testato per verificarne la leggibilità.</p>
AIC	<p>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.</p> <p>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.</p>



Le procedure autorizzative previste dalla normativa europea sono:

- procedura nazionale
- procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata
- procedura centralizzata
- importazione parallela

### **BIBLIOGRAFIA - SITOGRAFIA**

1. Garattini S. “Asimmetria nella valutazione di benefici e rischi dei farmaci” – Scienza in rete – 29/07/2019
2. Gabriella Chauca Strand et al. Cancer Drugs Reimbursed with Limited Evidence on Overall Survival and Quality of Life: Do Follow Up Studies Confirm Patient Benefits - Clinical Drug Investigation (2023) 43:621–633
3. L.Amato,E.Parmelli,M.Davoli. Il Metodo GRADE - Il pensiero Scientifico Editore ed. 2017
4. Linee Guida AIOM 2012 Appendice: Aggiornamento raccomandazioni terapeutiche in campo oncologico: Introduzione alla metodologia GRADE e proposte di adattamento alle esigenze AIOM