

C(nn) e uso compassionevole: due approcci per l'early access. Proposte per una migliore gestione

Alberto Bortolami¹, Irene Marzona², Paolo Stella³, Valentina Acciai⁴, Vito Ladisa⁵, Massimo Medaglia²

¹Regione Emilia-Romagna - Italy

²Dephaforum s.r.l., Milan - Italy

³Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, Regione Puglia - Italy

⁴Market Access Ipsen, Milan - Italy

⁵IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan - Italy

C(nn) and compassionate use: two approaches for early access. Proposals for a better management

Introduction: To ensure access to drugs prior to their marketing authorization and/or reimbursability, but outside of clinical trials, two modes of early drug access have been implemented: C(nn) and compassionate use (CU). The C(nn) class of drugs includes drugs in class C that have not yet been negotiated (nn) and allows the company to make available a drug that is authorized but whose Price & Reimbursement is still under negotiation with AIFA; CU, on the other hand, is applied in the absence of viable therapeutic alternatives in life-threatening patients and allows the use of drugs that have not yet been authorized.

Methods: This paper highlights some problematic aspects of regional pharmaceutical policies regarding early access drugs, which emerged in the context of a multi-stakeholder working group and proposes resolving guidelines.

Results: Referring to C(nn) drugs, the absence of guidance at the central level is currently responsible for great heterogeneity in commercial agreements, in the guidelines adopted by Regions and in the way prescribing centers are selected. Regarding CU, although the regulations are better defined, critical issues were highlighted and addressed, particularly that of therapeutic continuity. The discussion among experts led to the definition of: (i) organizational guidelines, such as the need for common criteria for defining prescribing centers, (ii) contractual guidelines between pharmaceutical and health care companies, and (iii) guidelines aimed at ensuring therapeutic continuity, with the goal of ensuring rapid and equal access to medicines in each Region.

Keywords: Early access, Pharmaceutical policies

Introduzione

In Italia, esistono molteplici strumenti regolatori di Early Access Program (EAP), che offrono ai pazienti affetti da patologie a elevato bisogno clinico insoddisfatto l'opportunità di poter accedere precocemente, qualora il medico curante lo ritenga appropriato, a un farmaco ancora non autorizzato o a un farmaco autorizzato ma per un impiego clinico diverso rispetto a quanto autorizzato. Si tratta, perlopiù, di normative nazionali quindi specifiche del nostro Paese, alcune delle quali si sono rivelate all'avanguardia.

La frammentazione della normativa ha tuttavia creato una grande complessità, nonché una differenziazione di casi, riferimenti legislativi e approcci economici, che appaiono

spesso di difficile comprensione e gestione da parte di tutti gli stakeholder coinvolti.

Gli EAP sono quindi programmi che garantiscono meccanismi etici e controllati di accesso ai farmaci, al di fuori dello spazio di sperimentazione clinica e prima della loro autorizzazione all'immissione in commercio e/o della reimborsabilità e sono rappresentati dai seguenti atti normativi:

- Legge 648/96
- Legge 94/98 (c.d. Legge di Bella)
- DL 219/2006 (c.d. uso nominale)
- DM 7 settembre 2017 (c.d. uso compassionevole)
- Legge 326/2003 (c.d. Fondo 5%)
- DM 16/01/2015 "Hospital exemption"
- Decreto 11/02/1997 per l'importazione di medicinali dall'estero
- C-nn (Decreto legge 13 settembre 2012, n. 158 - c.d. Decreto Balduzzi)

Questo lavoro si focalizza sulla C(nn) fascia C non negoziata e sull'uso compassionevole (CU) (DM 7.9.17), che

Received: January 16, 2025

Accepted: May 13, 2025

Published online: June 10, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Massimo Medaglia

email: m.medaglia@dephaforum.it



costituiscono due diverse modalità di accesso “precoce” al farmaco, qui sotto descritte.

Il CU consente, per pazienti affetti da malattie gravi o rare che si trovino in pericolo di vita e quando, a giudizio del medico, non esistono valide alternative terapeutiche, l’utilizzo di un farmaco non ancora autorizzato e sottoposto a 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. In caso di malattie rare e di tumori rari devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di Fase I, già conclusi e che abbiano documentato l’attività e la sicurezza del medicinale.

La classe di farmaci in C(nn) è stata istituita con la Legge 189/2012 (Legge Balduzzi) con l’obiettivo di consentire l’immediata disponibilità di un prodotto in attesa della negoziazione di prezzo e rimborso (P&R) di AIFA. La collocazione di un medicinale in classe C(nn) è determinata dalla pubblicazione del relativo provvedimento nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana (GU), che riporta la/e confezione/i autorizzata/e, il numero di AIC delle confezioni interessate e il regime di fornitura, individuato con parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), ora CSE (comprensivo

degli eventuali specialisti autorizzati alla prescrizione). In attesa dell’esito della procedura negoziale di P&R da parte di AIFA, l’azienda farmaceutica titolare dell’AIC può decidere se commercializzare o meno il farmaco. Qualora decida di farlo, è tenuta a comunicare obbligatoriamente ad AIFA il prezzo *ex-factory* o, quando applicabile, il prezzo al pubblico del medicinale, che diviene così acquistabile. L’eventuale acquisto da parte delle Aziende Sanitarie avviene quindi prima che AIFA si sia espressa sulla rimborsabilità a carico del SSN e senza che siano stati definiti il prezzo SSN e le eventuali altre condizioni negoziali e/o limitazioni alla prescrizione (sconti, eventuali MEA, registri di monitoraggio, note limitative, centri e specialisti autorizzati alla prescrizione).

La mancanza di indicazioni a livello centrale rende l’eterogeneità degli eventuali accordi commerciali, l’adozione di linee di indirizzo regionali, nonché la scelta dei centri prescrittori importanti criticità e ciò sollecita una riflessione su come rendere omogeneo ed equo l’accesso ai farmaci in C(nn) a livello intraregionale (1,2).

Le caratteristiche delle due differenti forme di Early Access previste dalle norme nazionali sono sintetizzate nella Tabella 1.

TABELLA 1 - Caratteristiche distintive di due tipologie di Early Access previste dalle norme nazionali: Fascia C(nn) e Uso Compassionevole

	Fascia C(nn)	USO Compassionevole
Forma di accesso	Post-commercializzazione ma pre-rimborsabilità	Pre-commercializzazione
Norma di riferimento	Legge 189/2012 (Legge Balduzzi)	DM 7.9.17
Alternativa terapeutica	N/D	Assente
Consenso informato	NO	SI
Documentazione scientifica a supporto	NO	SI
Assunzione di responsabilità del medico	NO	SI
Costi	Non a carico del SSN	A carico dell’azienda farmaceutica

Obiettivo

Il Forum sulle politiche farmaceutiche regionali (Roma, 14 e 15 marzo 2024) è stato organizzato da Dephaforum e coordinato da Giovanna Scroccaro (Regione Veneto) e Massimo Medaglia (Dephaforum). Hanno partecipato in qualità di consulenti soggetti istituzionali (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, e referenti dei Servizi Farmaceutici Regionali), farmacisti ospedalieri e dei servizi farmaceutici territoriali, rappresentanti di farmacie di comunità, referenti di imprese farmaceutiche, rappresentanti di associazioni di pazienti e di tutela dei diritti dei cittadini ed esperti nel campo dell’economia, della politica e della legislazione sanitaria.

L’obiettivo del Forum è quello di discutere e confrontarsi su alcuni aspetti delle politiche farmaceutiche regionali e su come le stesse possano essere migliorate per poter consentire un accesso rapido, appropriato, equo e sostenibile ai farmaci in ogni singola Regione.

Nello specifico la tematica dell’equità dell’accesso, della sostenibilità e della garanzia della continuità terapeutica dopo il rimborso SSN sia nell’ambito dei C(nn) che dei CU è stata discussa nel corso del Gruppo di Lavoro dal titolo “Come uniformare a livello regionale l’accesso ai farmaci di fascia C/C(nn) e uso compassionevole”. Si rimanda alla fine dell’articolo per l’elenco dei professionisti che hanno contribuito alla discussione su questa specifica tematica.

Metodi

Il presente articolo riporta le conclusioni e le proposte del Gruppo di Lavoro (GdL) citato sopra.

L’indagine è stata condotta nell’ambito di un seminario tematico organizzato con l’obiettivo di elaborare raccomandazioni e proposte per uniformare, a livello regionale, l’accesso ai farmaci di fascia C/C(nn) e all’uso compassionevole.



Il seminario si è articolato in tre fasi principali:

1. **Sessione introduttiva** – Nella prima mattinata, è stata presentata una relazione introduttiva che ha fornito spunti di riflessione sulla tematica in esame, delineando il contesto normativo e le principali criticità riscontrate nell'accesso ai farmaci di fascia C/C(n) e nei programmi di uso compassionevole.
2. **Lavoro del gruppo di studio** – Nel pomeriggio e nella mattinata successiva, il Gruppo di Lavoro (GdL), composto da diversi esperti del settore, ha condotto un'analisi approfondita delle problematiche emerse.
3. **Elaborazione e approvazione delle proposte** – Sulla base delle discussioni e degli spunti emersi, il GdL ha formulato una serie di raccomandazioni e proposte operative, che sono state successivamente approvate dall'intero gruppo presente.

La metodologia adottata nel definire le raccomandazioni è stata quella del consenso tra professionisti, al fine di garantire un confronto multidisciplinare, condividendo le strategie per ottimizzare l'accesso ai farmaci e promuovere una maggiore equità nella gestione delle risorse farmaceutiche a livello regionale.

Spunti di riflessione per il Gruppo di Lavoro

Per orientare la discussione del GdL, sono stati forniti alcuni spunti di riflessione relativi alle principali problematiche nell'accesso ai farmaci di fascia C/C(n) e all'uso compassionevole. I temi chiave individuati sono stati i seguenti:

- **Equità dell'accesso** nelle due iniziative di accesso precoce.
- **Valutazione dell'impatto economico** di tali iniziative per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).
- **Garanzia della continuità terapeutica** dal momento dell'accesso precoce fino alla disponibilità regionale del farmaco, considerando l'inserimento nei prontuari terapeutici e l'individuazione dei centri di riferimento per la prescrizione.

Oltre a queste riflessioni generali, il GdL ha esaminato criticità più specifiche:

- **Uso compassionevole (CU):**
 - Disomogeneità nei requisiti documentali richiesti dai Comitati Etici e nei tempi di espressione del parere.
 - Complessità nella tracciabilità dei farmaci in un contesto non sperimentale.
 - Discontinuità nell'identificazione dei centri prescrittori in programmi di *expanded access*, che talvolta non vengono successivamente riconosciuti come centri prescrittori dopo la Determina di Prezzo e Rimborso (P&R).
 - Scarso utilizzo dei dati raccolti a livello regionale come fonte di evidenza *real-life* su sicurezza, durata ed efficacia dei trattamenti.
 - Eterogeneità dei pareri dei Comitati Etici.

EMA fornisce raccomandazioni sui programmi di uso compassionevole (*Compassionate Use Program*, CUP) attraverso

il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), ma queste non creano un quadro giuridico. I CUP sono coordinati e implementati dagli Stati Membri, che stabiliscono le proprie regole e procedure (3). Da un'analisi della letteratura (4) è emerso che i CUP sono i più diffusi in tutti gli Stati Membri e UK. Le uniche soluzioni strutturate sono quelle di Francia (ATU e successivamente AP) e Italia (Legge 648/96 e Fondo Nazionale 5%). Belgio, Grecia (per solo uso nominale), Paesi Bassi e Spagna prevedono modalità che possono essere finanziate direttamente dal sistema sanitario pubblico, anche se questo avviene raramente (5).

• **Farmaci classificati in C(n):**

- Difficoltà per le Regioni in Piano di Rientro nel sottoscrivere accordi su farmaci non ancora rimborsati, in quanto esclusi dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).
- Necessità di monitorare l'utilizzo e di raccogliere dati di esito (rischio/beneficio) per supportare il processo negoziale.
- Mancata possibilità di compensazione interregionale, poiché i farmaci in C(n) non possono essere inclusi nel Testo Unico della mobilità sanitaria.
- Problemi di gestione dei farmaci equivalenti e biosimilari in fascia C(n).
- Disallineamento tra le indicazioni rimborsate in Italia e quelle autorizzate da EMA.
- Restrizioni di utilizzo imposte da AIFA.
- Disomogeneità di linee d'indirizzo regionali. A oggi le Regioni Veneto, Emilia Romagna, Campania e Toscana hanno elaborato documenti regionali.

Questi spunti hanno rappresentato la base per il lavoro di analisi e proposta del GdL, che ha sviluppato raccomandazioni operative volte a superare le criticità emerse.

Considerazioni e proposte del Gruppo di Lavoro per i farmaci in C(n)

Con riferimento alla Fascia C(n), il GdL ha concordato che può rappresentare un'importante opportunità di accesso anticipato, rispetto alla formalizzazione delle condizioni di P&R, che è rilevante nel caso di un farmaco con unmet medical need elevato, valore terapeutico importante e in un contesto di tempi di accesso non programmabili. Nel caso invece di farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica e di farmaci già esistenti sul mercato e per i quali non si intravede un valore terapeutico aggiunto, l'inserimento in C(n) può configurarsi come un'opportunità di risparmio per la Regione, qualora il farmaco sia proposto dall'azienda produttrice al prezzo simbolico di 1 €, ma non possono essere trascurati gli effetti distorsivi sul mercato.

Sotto il profilo organizzativo/di processo, il GdL ha proposto che, in assenza di indicazioni a livello centrale:

- sia definita una linea di indirizzo a livello regionale per la gestione dei farmaci in C(n) prendendo ispirazione da quelle già definite in alcune Regioni, con l'indicazione di requisiti minimi per la stipula dei contratti con le imprese e che

- siano definiti i criteri per la definizione dei centri prescrittori.

Il GdL inoltre sottolinea come sia fondamentale valutare l'impatto organizzativo, con una stima del numero di pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento e una valutazione delle complessità generate dalla modalità di somministrazione. Inoltre, la raccolta dei dati di dispensazione, distribuzione, utilizzo e spesa dei farmaci in C(nn), a oggi non disponibili, sarebbe utile in vista anche della rimborsabilità del farmaco, al fine della programmazione della spesa.

Per quanto riguarda il ruolo delle Aziende Sanitarie è stato suggerito che le stesse stipulino i contratti, secondo le linee di indirizzo regionali, verifichino l'appropriatezza prescrittiva, raccolgano i dati circa l'utilizzo del farmaco che forniranno alle Regioni e infine valutino la sostenibilità dei trattamenti.

Dal canto loro, le imprese farmaceutiche dovrebbero essere coinvolte con l'obiettivo di fornire dati utili alla programmazione a livello regionale e di Azienda Sanitaria, comunicando (quando disponibili) i dati epidemiologici e il numero di trattamenti disponibili in C(nn).

Nello specifico, per quanto riguarda gli aspetti contrattuali, il GdL ha proposto che:

a) In caso di fornitura alle strutture SSN al prezzo di cessione comunicato ad AIFA:

- Impegno da parte dell'**azienda farmaceutica titolare dell'AIC**, qualora all'esito della negoziazione con AIFA il prezzo negoziato sia **inferiore** a quello in C(nn), di prevedere sistematicamente un payback e di restituire all'Azienda Sanitaria la differenza dei costi sostenuti.
- Impegno da parte dell'**azienda farmaceutica titolare dell'AIC**, qualora all'esito della negoziazione con AIFA il farmaco venga rimborsato dal SSN secondo criteri di eleggibilità più restrittivi rispetto a quanto previsto dall'indicazione EMA oppure qualora il farmaco venga classificato in classe C, di garantire la fornitura del farmaco per i pazienti esclusi dalla rimborsabilità e precedentemente avviati al trattamento per almeno 12 mesi, in attesa di ulteriori sviluppi negoziali o di switch a una terapia alternativa rimborsata.

b) In caso di fornitura alle strutture SSN al prezzo di cessione simbolico di 1 €:

- Impegno dell'**azienda farmaceutica titolare dell'AIC**, all'esito della negoziazione con AIFA, di fornire il farmaco alle stesse condizioni economiche precedentemente concordate sino alla pubblicazione del provvedimento di individuazione dei centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco in regime di SSN e comunque **per una durata non superiore a 90 giorni dalla data di pubblicazione della Determina AIFA di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale**, al fine di garantire la continuità terapeutica dei pazienti precedentemente avviati al trattamento, e a 60 giorni per i farmaci orfani.
- Inserimento nel contratto di una clausola che, qualora all'esito della negoziazione con AIFA il farmaco venga rimborsato dal SSN secondo criteri di eleggibilità più restrittivi rispetto a quanto previsto dall'indicazione EMA, preveda l'impegno da parte dell'**azienda farmaceutica**

titolare di AIC a garantire la fornitura del farmaco per i pazienti esclusi dalla rimborsabilità e precedentemente avviati al trattamento, alle stesse condizioni economiche concordate con AIFA fino a eventuale rivalutazione clinica.

- Qualora all'esito della negoziazione con AIFA il farmaco venga classificato in classe C è necessario che negli accordi venga prevista una clausola in cui l'**azienda farmaceutica titolare di AIC** si impegni a garantire la fornitura del farmaco alle stesse condizioni economiche precedentemente concordate, al fine di consentire la continuità terapeutica dei pazienti precedentemente avviati, secondo le necessità indicate dal medico prescrittore.

Il GdL ha infine affrontato il tema dell'uso di farmaci in C(nn) nelle Regioni in Piano di Rientro, identificando due possibili soluzioni al problema evidenziato sopra, vale a dire che tali Regioni non possono fornire prestazioni extra-LEA: prevedere accordi al prezzo di una cessione simbolica (1 euro) o consentire a tali Regioni di acquistare farmaci in C(nn) come deroga alla regola secondo cui non possono erogare prestazioni extra LEA.

Considerazioni e proposte del Gruppo di Lavoro per i farmaci in CU

Con riferimento al CU, il GdL, pur concordando sul fatto che la normativa sia ben definita, ha individuato ambiti di miglioramento.

Un primo suggerimento è che i dati disponibili presso le Aziende Sanitarie (almeno il numero di pazienti inclusi nei programmi di CU per farmaco e indicazione terapeutica) siano resi disponibili, o almeno comunicati semestralmente, alle Regioni.

Rispetto al tema della continuità terapeutica, il GdL ha raccomandato che le imprese si impegnino, nella dichiarazione di disponibilità alla fornitura del medicinale, a consentire l'utilizzo del farmaco giacente in scorta presso la struttura sanitaria alla data di chiusura del CU e ad assicurare il medicinale:

- per un arco temporale di almeno 12 mesi nel caso in cui l'indicazione rimborsata sia più restrittiva rispetto ai criteri di eleggibilità dei pazienti arruolati nel CU o il farmaco venga classificato in Fascia C/C(nn);
- per un massimo di 90 giorni dalla data di pubblicazione in GU e per un massimo di 60 giorni per i farmaci orfani a seguito del rimborso e nel caso in cui l'indicazione rimborsata sia corrispondente ai criteri di eleggibilità del programma di CU.

Considerazioni e proposte del Gruppo di Lavoro per i farmaci in Fascia C

Come indicato sopra, il GdL ha affrontato anche il tema dei farmaci in Fascia C di gestione ospedaliera. La discussione si è riferita ai farmaci per i quali non si è raggiunto un accordo negoziale di P&R o l'impresa stessa chiede l'inserimento in Fascia C, escludendo quindi intere classi di farmaci allocate

in C per scelta strategica dei decisori istituzionali (per esempio, le benzodiazepine o i mezzi di contrasto). La rimborsabilità di tali farmaci in ambito ospedaliero è in generale decisa dalle Commissioni Terapeutiche Aziendali e la loro copertura finanziaria può essere garantita dalle tariffe vigenti per le prestazioni di ricovero o ambulatoriali.

Il GdL propone che un farmaco di Fascia C, per il quale non si sia raggiunto un accordo negoziale di P&R (e quindi non nel caso in cui l'azienda abbia richiesto espressamente la non rimborsabilità) e a cui venga riconosciuto un valore terapeutico importante, sia inserito in Lista 648 al massimo per 12 mesi, in attesa di una ri-sottomissione del Dossier di P&R con dati aggiornati.

Conclusioni

L'accesso a farmaci C(nn) o CU consente:

- ai pazienti di accedere anticipatamente all'innovazione farmacologica;
- alle aziende farmaceutiche di accelerare l'esperienza clinica e di creare una coorte di pazienti utilizzatori;
- alle Regioni/Aziende Sanitarie di garantire alternative terapeutiche indispensabili e, in caso di offerte a prezzo simbolico per farmaci C(nn), di supportare la sostenibilità finanziaria del SSN.

Il GdL ha concluso che l'estrema variabilità regionale nell'accesso ai farmaci in fascia C(nn) e CU debba essere superata, con l'obiettivo di rendere equo a tutti i pazienti l'accesso al farmaco. In questo contesto l'ambito a livello regionale meno normato e quindi più soggetto a maggiore "variabilità" è quello dei farmaci in classe C(nn).

Le raccomandazioni indicate dal GdL, suggerendo indicazioni operative condivise tra Regioni, vogliono proporre azioni di miglioramento gestionale e organizzativo, a vantaggio sia del SSN che dei pazienti, la cui realizzazione, in assenza di indicazioni a livello centrale, consentirebbe di uniformare l'attuale panorama per l'accesso precoce ai farmaci in Italia.

Acknowledgements

Si ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro "Come uniformare a livello regionale l'accesso ai farmaci di

fascia C/C(nn) e uso compassionevole", che, nell'ambito del Forum, hanno condiviso le raccomandazioni qui presentate: R. Banfi Regione Toscana, A. Bianchi GSK, L. Bolognese Astrazeneca, R. Chimirri Otsuka, M. Colani Bayer, F. D'Elia Advanzpharma, G. Di Donato Pfizer, U. Draetta Galapagos Alfasigma, M.E. Filippini Abbvie, F. Fiore Novartis, F. Gelmini Boehringer-Ingelheim, A. Giovanzana Teva, V. Ladisa IRCC Istituto Tumori Milano, E. Livoti Regione Liguria, L. Lombardozzi Regione Lazio, F. Mazza Farminindustria, R. Pala Menarini, M. Pani IRCCS Policlinico Gemelli Roma, M. Panzera Viatris, F. Perrone Alexion, B. Rebesco Regione Liguria, S. Sansone Servier, D. Settesoldi AIFA, A. Sharifi Eli Lilly, F. Venturini AO Padova, F. Zocchi Almirall.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This study received no grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Popoli P, Giuliani G, Cavaliere A, Jommi C Accesso precoce ai farmaci: una proposta di riforma per il Servizio Sanitario Nazionale Glob Reg Health Technol Assess 2024 Jun 17:11:148-153. [CrossRef PubMed](#)
2. ISPOR. Report Early Access ISPOR. Early Access Program: tra criticità e proposte per il futuro. 2023. [Online](#) (Accessed January 2025)
3. Jommi C, Pantellini F, Stagi L, Verykiou M, Cavazza M. The economic impact of compassionate use of medicines. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):1303. [CrossRef PubMed](#)
4. Jommi C, Pantellini F, Giuliani G, Cavazza M. The Economic Impact of 14 Compassionate Use Programs for Medicines in Italy, in the Perspective of the National Health Service. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2024;11(1):115-123. [CrossRef PubMed](#)
5. Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract.* 2023;16(1):67. [CrossRef PubMed](#)