

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. 'uso compassionevole'), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.1/9

<b>POS/CT1/002</b>	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. 'uso compassionevole'), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label
<b>Revisione</b>	00
<b>Descrizione modifiche</b>	Prima stesura
<b>Data prima emissione</b>	23/10/2023
<b>Data entrata in vigore</b>	24/10/2023
<b>Redazione</b>	Segreteria tecnico-scientifica Comitato Etico Locale Catania I Dott.ssa Lucia Gozzo  <hr/> Dott.ssa Daniela Cristina Vitale 
<b>Revisione</b>	Dott. Giuseppe Menta 
<b>Approvazione</b>	Presidente del Comitato Etico Prof. Filippo Drago 

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. ‘uso compassionevole’), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.2/9

## Sommario

2	Scopo e campo di applicazione.....	3
3	Riferimenti.....	3
4	Termini, definizioni e abbreviazioni.....	3
5	Modalità operative per l’uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. ‘uso compassionevole’) .....	4
5.1	Generalità.....	4
5.2	Richiesta farmaci a uso compassionevole.....	5
6	Modalità operative per l’uso di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE .....	7
7	Modalità operative per la richiesta di uso off label di un medicinale .....	8
8	Allegati.....	9

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. ‘uso compassionevole’), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.3/9

## 2 Scopo e campo di applicazione

Scopo della presente istruzione operativa è quello di descrivere le procedure necessarie per:

- la richiesta di farmaco/i sottoposto/i a sperimentazione clinica (cosiddetto ‘uso compassionevole’), da utilizzarsi secondo quanto previsto dal DM 07/09/2017 e
- la richiesta di autorizzazione all’uso di dispositivi medici privi di marcatura CE previsto dall’art. 11 comma 9 del D. Lgs. 137/2022 per il trattamento di singoli pazienti a scopo compassionevole, in casi eccezionali di necessità ed urgenza e in assenza di valide alternative terapeutiche;
- il trattamento di singoli pazienti con medicinali impiegati al di fuori delle indicazioni e delle modalità di utilizzo previste dalla scheda tecnica (uso off-label).

## 3 Riferimenti

- DM 07/09/2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”
- D. Lgs. 137/2022 Disposizioni per l’adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio, nonché per l’adeguamento alle disposizioni del regolamento (UE) 2020/561 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 aprile 2020, che modifica il regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici, per quanto riguarda le date di applicazione di alcune delle sue disposizioni ai sensi dell’articolo 15 della legge 22 aprile 2021, n. 53.
- Legge 94/98 ex Legge Di Bella;
- D.A. 2679/09 (GURS 24/12/2009) recante “Modalità operative per l’impiego ed erogazione dei medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate (off-label) per casi specifici.

## 4 Termini, definizioni e abbreviazioni


**CEL CT1:** Comitato Etico Locale Catania 1

**DM:** Dispositivo Medico

**GMP:** *Good Manufacturing Practices*

**Malattia rara:** malattia la cui prevalenza non superi la soglia di cinque casi su diecimila persone (5/10.000), e sia inclusa in una delle seguenti liste di riferimento: lista EMA (collegata ai pareri espressi dal Comitato medicinali orfani - COMP); lista del Centro nazionale malattie rare dell’Istituto Superiore Sanità.

**Programma di Uso Terapeutico:** impiego di medicinali nell’ambito dell’uso compassionevole in più

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. 'uso compassionevole'), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.4/9

pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti.

**STS:** Segreteria Tecnico-Scientifica

**Tumori rari:** tumori con incidenza inferiore a 6/100.000/anno.

**Uso Terapeutico Nominale:** impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per un singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito.

## 5 Modalità operative per l'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. 'uso compassionevole')

### 5.1 Generalità


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

La richiesta di autorizzazione a tale uso è possibile solo quando vengono rispettate le seguenti condizioni:

- il medicinale è già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali in corso o conclusi di fase III o solo nei **casi particolari di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II** che diano dati sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
- il medicinale è provvisto di Certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP);
- in caso di malattie rare o tumori rari devono essere disponibili **studi clinici sperimentali almeno di fase I**, già conclusi o che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione e agli effetti farmacodinamici del medicinale.

La richiesta può essere fatta per:

- un singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici per uso nominale o all'interno di programmi di uso terapeutico;
- pazienti che hanno precedentemente partecipato ad una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. ‘uso compassionevole’), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.5/9

terapeutica anche a conclusione dello studio clinico.

La richiesta può essere presentata:

- dal medico per il singolo paziente non trattato nell’ambito di studi clinici, per uso nominale o nell’ambito di programmi di uso terapeutico;
- da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
- dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato ad una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un’indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione dello studio clinico;
- in caso di malattie rare o tumori rari, la richiesta di medicinali, per i quali sono disponibili solo studi clinici sperimentali di fase I, è presentata dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla Regione per il trattamento delle malattie rare o il centro clinico appartenente alla Rete nazionale dei tumori rari.

Le disposizioni di cui al presente punto non si applicano ai medicinali di terapia avanzata, per i quali trova applicazione il decreto del Ministro della salute 16 gennaio 2015, recante «Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva».

## 5.2 Richiesta farmaci a uso compassionevole


La richiesta deve essere sottoposta alla valutazione del CEL CT1 inviando all’indirizzo email [celct1@policlinico.unict.it](mailto:celct1@policlinico.unict.it) la seguente documentazione (Elenco 3):

a. **Modulo di richiesta al Comitato Etico di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica e dichiarazione di assunzione di responsabilità (Allegato 1).**

b. **Protocollo – Relazione clinica del paziente**

Devono essere presenti ed adeguatamente documentati TUTTI i seguenti elementi come previsto dal DM 07/09/2017 (art.4 comma 1):

- Motivazione clinica della richiesta;
- Schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta;
- Specificare i trattamenti farmacologici effettuati dal paziente e l’assenza di valide alternative terapeutiche tra i medicinali in commercio (es. per inefficacia, resistenza, intolleranza);
- Dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all’efficacia;
- Grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le sole malattie e tumori rari, la sussistenza almeno di un

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. ‘uso compassionevole’), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.6/9

comune meccanismo d’azione che renda prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il medicinale.

La relazione clinica del paziente dev’essere dettagliata e il medico, oltre ad indicare le motivazioni che hanno portato alla richiesta del farmaco, deve specificare lo stato clinico del paziente, il motivo del carattere di urgenza, e ogni altra informazione ritenuta utile ai fini della valutazione.

- c. **Scheda/modalità di raccolta dati (CRF)**
- d. **Dichiarazione di disponibilità dell’azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale** (Allegato 2 - Facsimile)
- e. **Foglio informativo e Modulo di consenso per il paziente** (Allegato 3 - Facsimile), costituito dalle seguenti parti:
  - Foglio informativo relativo all’uso compassionevole e Modulo di consenso
  - Informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali (*Da compilarsi solo nel caso in cui la ditta non abbia già provveduto a fornire il modulo informativo sul trattamento dei dati personali*).
- f. **Scheda tecnica o Investigator’s Brochure del farmaco o Letteratura** che riporti almeno uno studio in cui è stato somministrato il farmaco in oggetto a pazienti comparabili a quelli cui si intende somministrare lo stesso farmaco.


Tutti gli allegati sono disponibili anche sulla pagina web istituzionale dell’AOU Policlinico “G. Rodolico – San Marco” alla sezione Comitato Etico

(<https://www.policlinicorodolicosanmarco.it/azienda/organizzazione/comitato-etico-catania-1.aspx>).

Per essere inserite in valutazione in una riunione ordinaria le richieste devono pervenire almeno 1 giorno lavorativo prima della riunione.

In caso di richiesta in urgenza motivata dal medico richiedente e quindi fuori dalle riunioni ordinarie, la STS verificata la completezza della documentazione, di concerto col Presidente, invia tramite e-mail il materiale ai Componenti del CEL che dovranno esprimere parere per via telematica entro 48 ore da ricevimento della documentazione.

La STS, ricevuto il parere da parte dei Componenti, in numero almeno pari alla metà più uno, redige e invia la lettera protocollata del parere riportando i Componenti che hanno espresso parere favorevole e la data di invio della documentazione a firma del Presidente del CEL CT1, al medico richiedente e, per conoscenza, al competente Servizio di Farmacia.

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. 'uso compassionevole'), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.7/9

Successivamente, la STS trasmetterà all'Ufficio Sperimentazione Clinica dell'AIFA per via telematica all'indirizzo di posta elettronica [usocompassionevole@aifa.gov.it](mailto:usocompassionevole@aifa.gov.it) il parere, corredato dalla relativa documentazione, entro tre giorni dalla data nella quale è stato emesso.

Il CEL, per il rilascio dell'approvazione dei casi di Uso Compassionevole con Medicinale, chiede che venga garantita la fornitura gratuita fino alla rimborsabilità e comunque fino a che l'Azienda Sanitaria abbia avuto il tempo di approvvigionarsene.

Tutte le richieste di uso compassionevole ricevute saranno registrate in apposito registro con numero progressivo.


## **6 Modalità operative per l'uso di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE**

La richiesta di autorizzazione all'uso di dispositivi medici per i quali le procedure di valutazione di conformità non sono state espletate o completate, per il trattamento di singoli pazienti a scopo compassionevole, in casi eccezionali di necessità ed urgenza, deve essere presentata al CEL CT1 a mezzo email all'indirizzo [celct1@policlinico.unict.it](mailto:celct1@policlinico.unict.it).

Si riporta di seguito la documentazione necessari ai fini della richiesta:

- Lettera di richiesta del dispositivo privo di marchio CE e dichiarazione assunzione di responsabilità del medico (Allegato 4);
- Dichiarazione che contenga la descrizione del dispositivo medico e della sua azione principale (Allegato 4);
- Relazione del medico firmata, datata e recante il timbro della struttura di appartenenza con le iniziali del paziente, sesso, età, contenente la descrizione del caso clinico e della dichiarazione che allo stato attuale non esiste un dispositivo medico marcato CE compatibile con le indicazioni del caso né eventuali altre alternative. In tale relazione devono essere descritti i vantaggi derivanti dall'utilizzo del dispositivo sul/sulla paziente in questione;
- Una scheda che riporti lo schema del trattamento e gli eventuali trattamenti concomitanti, la durata del trattamento, le procedure per monitorare il paziente durante il trattamento e la descrizione dei criteri per l'eventuale sospensione;
- articoli di letteratura scientifica relativi al dispositivo in esame se disponibili;
- informazioni su eventuali autorizzazioni in Paesi extraeuropei (Allegato 4);
- Modulo di informazione al paziente e modulo per l'acquisizione del consenso informato personalizzati (Allegato 5);
- Lettera di richiesta del dispositivo privo di marchio CE al fabbricante;
- Dichiarazione di impegno del fabbricante a fornire gratuitamente il dispositivo.

Lo sperimentatore dovrà attendere che il CE autorizzi l'uso nominale/compassionevole e inviare specifica

	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. 'uso compassionevole'), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.8/9

richiesta al Ministero della Salute secondo quanto riportato nell'Allegato 6 e, nel caso di firma autografa sarà necessario allegare anche la fotocopia del documento di riconoscimento del firmatario.

Qualora il tempo necessario per acquisire il parere non sia compatibile con l'urgenza della richiesta, può essere trasmessa al Ministero una dichiarazione del medico da cui risulti tale urgenza e che è stata presentata istanza di parere al Comitato Etico.

Si allegano alla presente anche un documento che riporta i criteri adottati per valutare la sussistenza delle condizioni che consentono di rilasciare autorizzazioni per l'uso a scopo compassionevole di dispositivi medici redatto dal Ministero della Salute (Allegato 7)

Tutte le richieste di usi in casi eccezionali di dispositivi medici saranno registrate in apposito registro con numero progressivo.

## **7 Modalità operative per la richiesta di uso off label di un medicinale**

Per l'uso off-label dei medicinali ai sensi della Legge 94/98 (art.3, comma 2 - ex Legge Di Bella), inteso come uso al di fuori delle indicazioni e delle modalità di utilizzo previste dalla scheda tecnica, ai sensi di quanto riportato nell'Allegato A del D.A. 2679/09 (GURS 24/12/2009), i Direttori Sanitari delle Aziende Sanitarie, responsabili del procedimento, possono avvalersi del Comitato Etico quale organo consultivo.


La richiesta di avvio del trattamento può essere autorizzata solo nel caso in cui siano presenti tutte le seguenti condizioni:

- assenza di valida alternativa terapeutica;
- singolarità del caso;
- impossibilità di richiedere il farmaco ai sensi del D.M.07/09/2017 (uso compassionevole);
- diniego e/o impossibilità di inserire il paziente in uno studio clinico;
- impiego conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e disponibilità di dati di sperimentazioni cliniche almeno di fase II, sufficienti per formulare un parere favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto (da allegare per esteso alla richiesta);
- assunzione di responsabilità da parte del medico proscrittore.

Qualora, pertanto, il responsabile del procedimento necessiti del parere del CT CT1, lo stesso potrà essere rilasciato solo dietro presentazione di richiesta motivata per singolo paziente. In particolare, è obbligatorio inviare:

- lettera di richiesta di valutazione a firma del Direttore Sanitario che richiede il parere del CE CT1;
- relazione clinica (datata e firmata dal clinico richiedente) che riporti nel dettaglio la storia clinica, incluse le eventuali terapie farmacologiche effettuate in precedenza e l'impossibilità di praticare altri trattamenti, ove disponibili;
- modulo di richiesta debitamente compilato, datato e firmato dal medico richiedente (Allegato 8);



	<b>Procedura Operativa Standard</b>	POS/CT1/002 rev.00
	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (c.d. 'uso compassionevole'), di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e uso off-label	Data redazione: 04/10/2023 pag.9/9

- articoli di letteratura (*in extenso*): ai fini della valutazione delle richieste è necessario inviare bibliografia completa riguardante studi clinici almeno di fase II a supporto dell'efficacia e sicurezza del trattamento richiesto per la condizione clinica specifica; non saranno accettati studi retrospettivi e/o *case report/case series* se non adeguatamente motivati (per esempio per la rarità della patologia); non saranno ritenuti validi, inoltre, documenti parziali (studi incompleti, *abstract*) e non riguardanti strettamente il trattamento proposto per indicazione, posologia e associazioni.

Le richieste dovranno essere trasmesse mediante email all'indirizzo email [celct1@policlinico.unict.it](mailto:celct1@policlinico.unict.it).

La STS, ricevuto il parere da parte dei Componenti, in numero almeno pari alla metà più uno, redige e invia la lettera protocollata del parere riportando i Componenti che hanno espresso parere favorevole e la data di invio della documentazione a firma del Presidente del CEL CT1, al Direttore Sanitari dell'Azienda di riferimento che ha richiesto il parere.

Qualunque variazione relativa alla gestione delle terapie autorizzate, incluse il mancato avvio del trattamento per ragioni cliniche o eventuali interruzioni, dovranno essere comunicate tempestivamente al CEL CT1.

In caso di richiesta in urgenza, motivata dal medico richiedente e quindi fuori dalle riunioni ordinarie, la STS verificata la completezza della documentazione, di concerto col Presidente, invia tramite e-mail il materiale ai Componenti del CEL che dovranno esprimere parere per via telematica entro 48 ore da ricevimento della documentazione.

## 8 Allegati

**Allegato 1:** Modulo di richiesta al Comitato Etico di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica e dichiarazione di assunzione di responsabilità

**Allegato 2:** Facsimile Dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale

**Allegato 3:** Facsimile Foglio informativo e Modulo di consenso per il paziente

**Allegato 4:** Lettera di richiesta al Comitato Etico per l'uso di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE e assunzione di responsabilità del medico

**Allegato 5:** Modulo di informazione al paziente e modulo per l'acquisizione del consenso informato per l'uso di dispositivi medici in casi eccezionali privi di marcatura CE

**Allegato 6:** Modulo di richiesta al Ministero della Salute

**Allegato 7:** Criteri di valutazione per l'uso a scopo compassionevole di dispositivi medici redatto dal Ministero della Salute

**Allegato 8:** Modulo di richiesta farmaci off-label