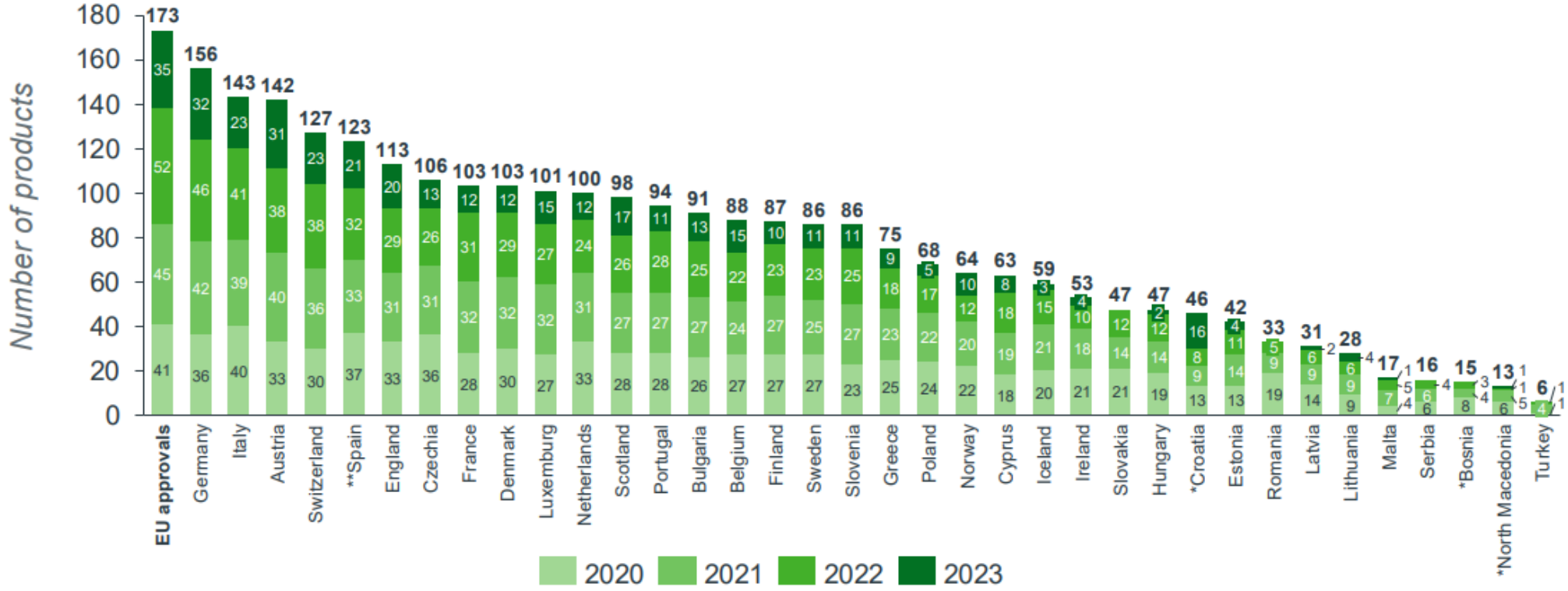
ESTENSIONE DI INDICAZIONI ED ACCESSIBILITÀ TRAMITE LA L. 648/96

CATERINA DONATI
SS Laboratorio di Farmacia Oncologica
Irccs IRST "Dino Amadori" Meldola

TASSO E TEMPI DI ACCESSO DEI FARMACI

Total availability by approval year (2020-2023)

The **total availability by approval year** is the number of medicines available to patients in European countries as of 5th January 2025 (for most countries this is the point at which the product gains access to the reimbursement list†), split by the year the product received marketing authorisation in Europe.

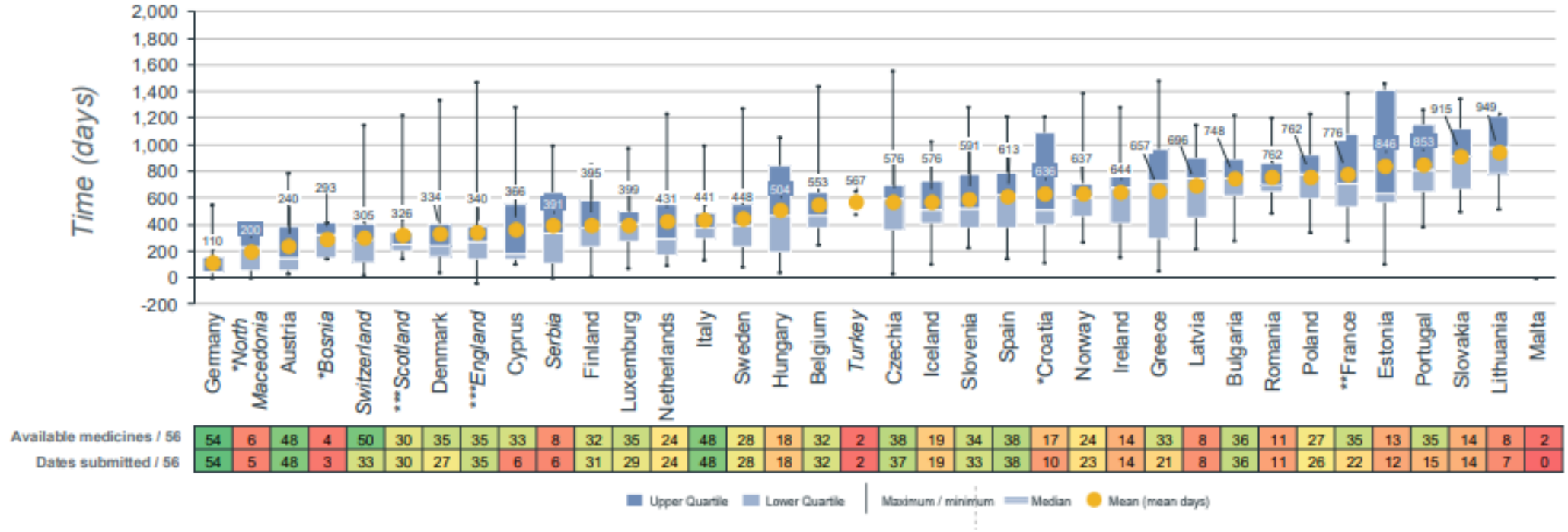


EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2024 Survey

TASSO E TEMPI DI ACCESSO DEI FARMACI

Oncology time to availability (2020-2023)

The **time to availability** is the days between marketing authorisation and the date of availability to patients in European countries (for most this is the point at which products gain access to the reimbursement list†). The marketing authorisation date is the date of central EU authorisation in most countries, except for countries shown in italics where local authorisation dates have been used. Data is correct to 5th January 2025.



EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2024 Survey

ACCESSO ANTICIPATO, ACCESSO PRECOCE (EARLY ACCESS)

Accesso ai farmaci per malattie rare ai sensi della Legge 648, fondo AIFA 5% e D.M. 7 settembre 2017

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche cosiddette di "nicchia" che si riferiscono a bisogni clinici insoddisfatti e che rappresentano per la medicina una sfida e un obiettivo assistenziale. Ed è proprio in questa posizione di nicchia che si inseriscono a livello normativo la Legge n. 648/96, il Fondo Nazionale e l'uso compassionevole.

Agenzia Italiana del Farmaco

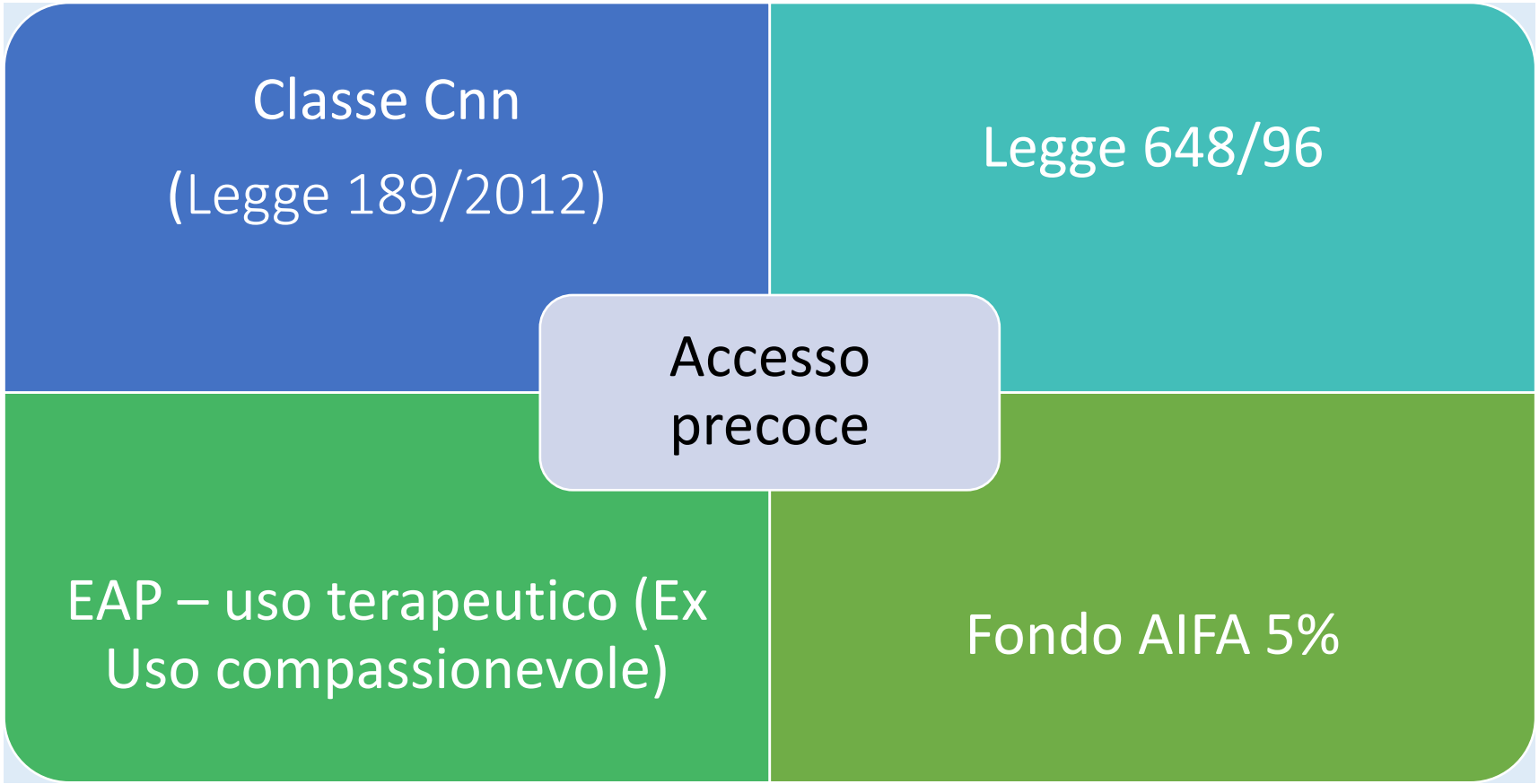
AIFA

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e all'interno delle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Qualsiasi monitoraggio del consumo di medicinali non può prescindere dall'analisi dei profili di appropriatezza d'uso dei medicinali attraverso l'individuazione di indicatori idonei a sintetizzare sia le scelte prescrittive del medico, sia le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente.

Dove troviamo le indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace?

ACCESSO ANTICIPATO, ACCESSO PRECOCE (EARLY ACCESS)



Legge 94/98
(L. Di Bella)

Legge 648/96

Questa legge prevede la possibilità di erogare, **a carico del Servizio Sanitario Nazionale** (SSN), farmaci in due casi e con specifiche caratteristiche, previo parere della Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE) di AIFA

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
NB: 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 una **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.

Legge 648/96

Chi può inviare la richiesta di inserimento?

- Associazioni dei malati; Società scientifiche; Aziende Sanitarie/ospedaliere; Università; Clinici
  Su indicazione della CSE di AIFA.

Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Area Pre-Autorizzazione

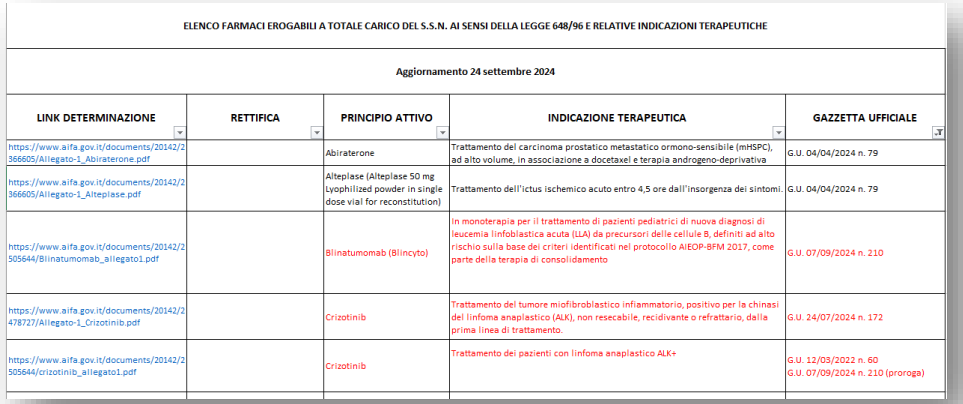
- PARERE NON VINCOLANTE

CSE

- PARERE VINCOLANTE

CdA dell'Agenzia

- valuta l'impatto sulla spesa farmaceutica e delibera in merito alla rimborsabilità o meno del singolo medicinale



ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE 648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Aggiornamento 24 settembre 2024

LINK DETERMINAZIONE	RETTIFICA	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2366605/Allegato-1_Abiraterone.pdf		Abiraterone	Trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC), ad alto volume, in associazione a docetaxel e terapia androgeno-deprivativa	G.U. 04/04/2024 n. 79
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2366605/Allegato-1_Alteplase.pdf		Alteplase (Alteplase 50 mg Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution)	Trattamento dell'ictus ischemico acuto entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi.	G.U. 04/04/2024 n. 79
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2505644/Blinatumomab_allegato1.pdf		Blinatumomab (Blincyto)	In monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di nuova diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, definiti ad alto rischio sulla base dei criteri identificati nel protocollo AIEOP-BFM 2017, come parte della terapia di consolidamento	G.U. 07/09/2024 n. 210
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2478727/Allegato-1_Crizotinib.pdf		Crizotinib	Trattamento del tumore miofibroblastico infiammatorio, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), non resecabile, recidivante o refrattario, dalla prima linea di trattamento.	G.U. 24/07/2024 n. 172
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2505644/crizotinib_allegato1.pdf		Crizotinib	Trattamento dei pazienti con linfoma anaplastico ALK+	G.U. 12/03/2022 n. 60 G.U. 07/09/2024 n. 210 (proroga)

Fonte: ***Legge 648/1996 | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it)***

Legge 648/96

Trasmissione all'AIFA e all'assessorato alla Salute i seguenti dati:

- Età e sesso
- Data d'inizio del trattamento
- Decorso clinico secondo i parametri individuati nel provvedimento di inserimento
- Eventi avversi
- Data e causa dell'eventuale interruzione del trattamento
- Data dell'eventuale conclusione del piano terapeutico

Condizioni generali per la prescrizione

- Consenso informato scritto del paziente dal quale risulti che lo stesso è consapevole della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica proposta.
- Piano terapeutico e prescrizione da parte di strutture specializzate ospedaliere o universitarie o di istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.
- Dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

Comunicazioni dati di spesa

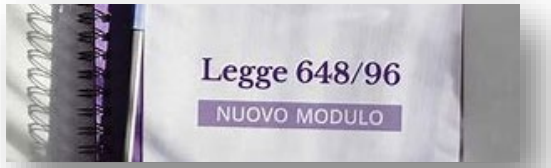
- I dati relativi alla spesa dei medicinali inseriti in elenco devono essere comunicati dalle strutture interessate agli assessorati alla salute della Regione di competenza, che devono trasmetterli ad AIFA

Uso consolidato

- 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.

Fonte: ***Legge 648/1996 | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it)***

Legge 648/96 – un po' di numeri



143 principi attivi

179 indicazioni

Farmaci oncologici	Ematologia	Onco-ematologici pediatrici
• 41 principi attivi • 120 indicazioni	• 39 principi attivi • 60 indicazioni	• 33 principi attivi • 44 indicazioni

Fonte: ***Legge 648/1996 | Agenzia Italiana del Farmaco (agg. 24 Ottobre 2025)***

Uso terapeutico (uso compassionevole)

DM 7 SETTEMBRE 2017 (“USO COMPASSIONEVOLE”)
Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017: disciplina l’uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (abrogando il DM 8 maggio 2003 sugli usi compassionevoli.

Per uso terapeutico di un farmaco sottoposto a sperimentazione clinica (uso compassionevole) si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell’Azienda farmaceutica di:
- farmaci non autorizzati soggetti a sperimentazione clinica
- medicinali provvisti dell’autorizzazione all’immissione in commercio, per indicazioni diverse da quelle autorizzate
- medicinali autorizzati in altri Paesi, ma non ancora disponibili sul territorio nazionale

Quando è possibile ricorrere al cosiddetto “uso compassionevole” 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
- a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche,

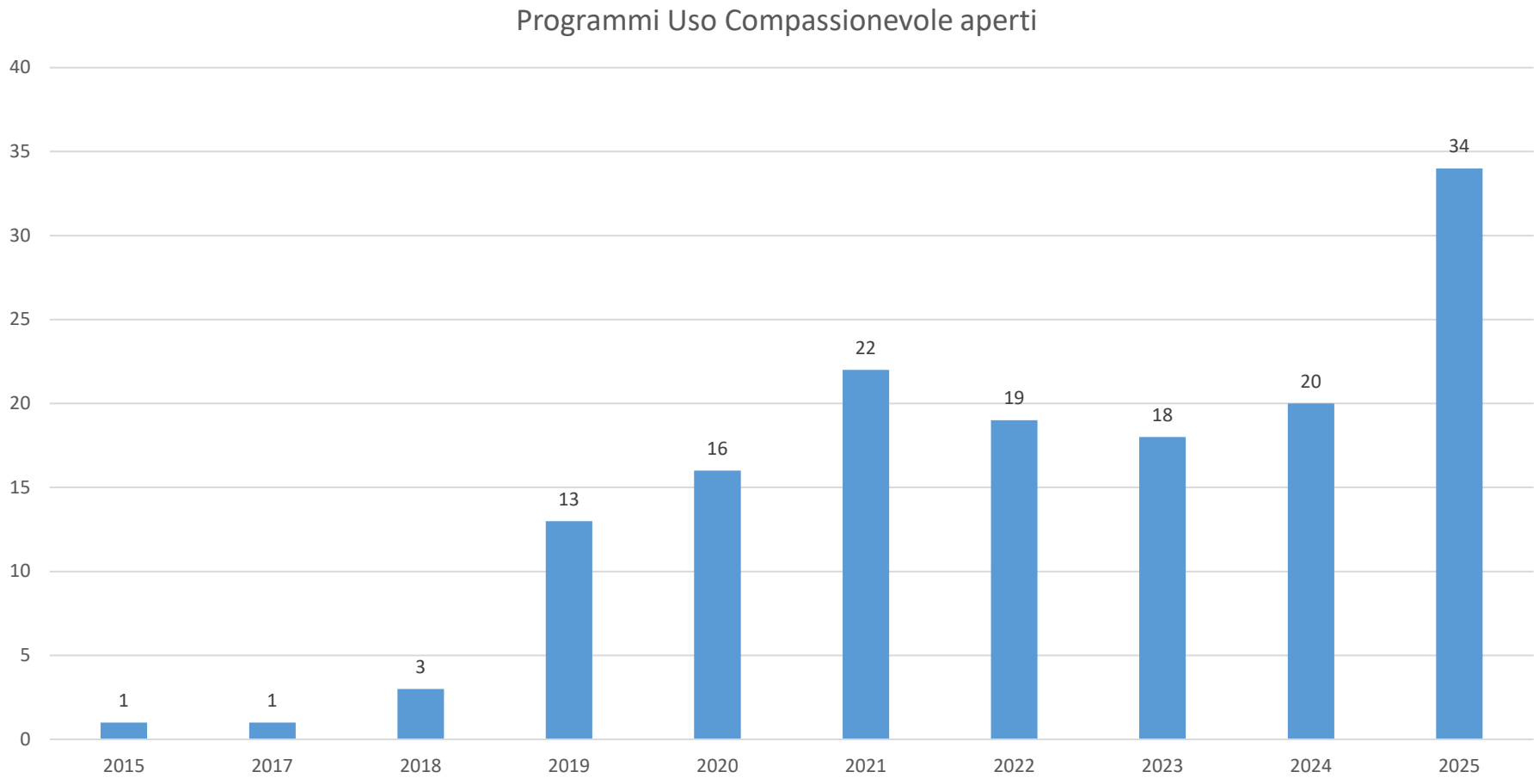
oppure,
- nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica

oppure,
- ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell’ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

Oppure
- In caso di revoca dell’AIC (per garantire la continuità terapeutica (Es. [illegible])

Uso terapeutico (uso compassionevole)

Programmi uso compassionevole/anno (Fonte: AIFA Novembre 2025)



Uso terapeutico (uso compassionevole)

Clinical Drug Investigation
https://doi.org/10.1007/s40261-024-01381-z

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

The Early Access and the Potential Cost Savings by the Compassionate Use of Onco-haematological Drugs: Results from the Italian Study Compass-O

Irene Dell'Anno · Leonardo Dondi · Immacolata Esposito · Annamaria Mascolo · Annalisa Capuano · Giulia de Marchi, et al. *[full author details at the end of the article]*

Accepted: 2 July 2024
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2024

Studio: 7 U.F.A. in Italia
Periodo: 2016-2021
783 Autorizzazioni
Risparmio SSN: circa 400.000.000€*
Accesso anticipato medio: 514 giorni

Risparmio ipotetico:
- Non tiene conto di eventuali scontistiche al prezzo Ex-factory
- Studio solo su 7 UFA
- Dati sono sottostimati

Fondo AIFA 5%

Il fondo AIFA 5% rappresenta un fondo nazionale istituito dalla **legge n.326 del 2003** per l'impiego, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

A seguito dell'istituzione di questo fondo, da parte di AIFA, **le aziende farmaceutiche sono tenute a versare un contributo pari al 5% del proprio fatturato annuo**, al netto delle spese del personale addetto. **Il 50% della somma versata viene poi stanziato da AIFA per la costituzione del fondo nazionale.**

Tabella 5.2.13 Numero di richieste di accesso al fondo e numero di effettivi accessi ottenuti nell'anno 2024

Anno	Numero di pazienti che hanno presentato richiesta per l'accesso al fondo AIFA		Numero di pazienti che hanno avuto risposta positiva alla richiesta di accesso al fondo AIFA	
	con malattia rara	con tumore raro	con malattia rara	con tumore raro
2024	404	229	196	104

Fonte: Area Pre-Aautorizzazione AIFA

Fonte: AIFA rapporto nazionale 2024

In caso di urgenza, le strutture ospedaliere possono decidere autonomamente di avviare percorsi di terapia che i clinici ritengono più adeguati, facendo anche riferimento a fondi ospedalieri o regionali dedicati alla copertura di tali regimi terapeutici, in attesa di ricevere eventualmente un rimborso da parte di AIFA.

Si desidera quindi chiarire che l'avvio del trattamento non necessita di alcuna autorizzazione preventiva da parte di AIFA, essendo tale autorizzazione relativa esclusivamente al rimborso del costo sostenuto dall'Azienda ospedaliera o dalla Regione, secondo i limiti riportati nel preventivo approvato.

Classe C non negoziata (Cnn)

Il **Decreto Legge 158/2012**, successivamente integrato e modificato dalla **Legge 189/2012 ("Legge Balduzzi")**, permette alle aziende farmaceutiche di **commercializzare un farmaco nel territorio italiano** autorizzato con procedura centralizzata, **prima di avere negoziato il prezzo presso AIFA.**

Aziende sanitarie
Aziende Ospedaliere
IRCCS

Criticità. La classificazione Cnn, nata con l'intento di rendere immediatamente disponibile un farmaco dopo l'approvazione in Europa, nei fatti spesso si è tradotta in un ostacolo all'accesso.
Non prevedendo il rimborso da parte del SSN, l'acquisto del farmaco è a totale carico del cittadino o delle singole strutture ospedaliere o ASL.

Cnn 1€

Legge 94/1998

Il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, perché queste modalità sono state valutate nella fase di sperimentazione del farmaco. Si definisce **off label** l'impiego, nella pratica clinica, di farmaci già registrati, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del prodotto autorizzato da EMA (nel caso di procedure centralizzate), ovvero una prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione, dosaggi differenti da quelli indicati nella scheda tecnica.

La legge 94/1998 (detta anche "Legge Di Bella") **consente** la prescrizione da parte di un medico, sotto la sua esclusiva e diretta responsabilità, di medicinali regolarmente in commercio, per uso al di fuori delle condizioni di registrazione, per un paziente che:

- Si ritiene non possa essere trattato utilmente con farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o via di somministrazione
- Abbia dato il suo consenso ad essere trattato

Al fine di somministrare un farmaco "al di fuori" delle indicazioni autorizzate per un uso personalizzato e in casi eccezionali, è necessario che:

- Il medico prescrivente si assuma la responsabilità della prescrizione
- Il medico ottenga il consenso informato del paziente che dovrà assumere la terapia
- L'impiego della terapia prescritta sia noto e conforme a lavori pubblicati su riviste scientificamente accreditate in campo internazionale e con una elevata rilevanza scientifica

Tabella riassuntiva

Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003 (Fondo AIFA 5%)	Legge 94/98 (Off label)	D.M. 7/9/2017 (Uso terapeutico)	Cnn
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Si*	Non esplicitato	Si	Si	No
Consenso informato del paziente	Si	Non esplicitato	Si	Si	No
Documentazione scientifica a supporto	Pubblicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	Relazione clinica del paziente	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi	Pubblicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	No
Assunzione di responsabilità del medico	Si	Si	Si	Si	No
Tipo di richiesta	Per indicazione	Nominale	Nominale	Per indicazione o nominale	Non specificato (se Cnn 1€ decide azienda)
Contribuente al costo della terapia	Regioni	AIFA	Azienda (in caso di ricovero) o cittadino	Casa farmaceutica	Casa farmaceutica se Cnn 1€
Vantaggi	Utilizzo in SSN di farmaci non autorizzati o indicazioni/associazioni/posologia non autorizzate	Nuova prodecura informatizzata	Accesso tempestivo (48-72 ore)	Garantire continuità terapeutica Costo a carico dell'Azienda produttrice	Costo a carico dell'Azienda se Cnn 1€
Limiti/svantaggi	Tempi (1-2 mesi)	Nuova prodecura informatizzata	Costo terapia a carico della Struttura sanitaria/paziente	Gestione farmaco per singolo paziente	Gestione del farmaco

Nel mondo

Paese	Agenzia regolatoria	Programma	Caratteristiche
USA	FDA	Expanded Access Program (EAP)	Permette ai pazienti con malattie croniche o in pericolo di vita, per i quali non sono disponibili alternative terapeutiche, di accedere a un farmaco sperimentale al di fuori dagli studi clinici
FRANCIA	Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des Produits de Santé	Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)	Permette l'utilizzo di farmaci non ancora approvati e non soggetti a sperimentazione clinica per il trattamento di malattie gravi o rare per le quali non esiste un'alternativa terapeutica adeguata. Può essere di coorte se l'utilizzo è destinato a gruppi o sottogruppi di pazienti trattati e monitorati secondo criteri definiti in un protocollo terapeutico; sia la prescrizione che la fornitura sono limitate agli ospedali, che negoziano direttamente le condizioni iniziali di "tariffazione gratuita" con l'azienda e il rimborso completo è fornito dal sistema sanitario nazionale. L'ATU nominativo è riferito al singolo paziente e riguarda farmaci il cui rapporto efficacia/sicurezza è ritenuto favorevole alla specifica condizione
GERMANIA	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV)	Consente la distribuzione di farmaci non ancora autorizzati, con trattative di rimborso valutate caso per caso
UK	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	Early access to medicines scheme (EAMS)	Permette l'accesso a farmaci non ancora autorizzati per il trattamento di condizioni potenzialmente letali o gravemente debilitanti in presenza di evidente unmet medical need. L'agenzia regolatoria valuta il rapporto benefici/rischi del farmaco che viene completamente rimborsato

Perché conoscere e valutare l'utilizzo di questi strumenti?

- Etici
- Economici
- Legali

Ruolo delle Società Scientifiche

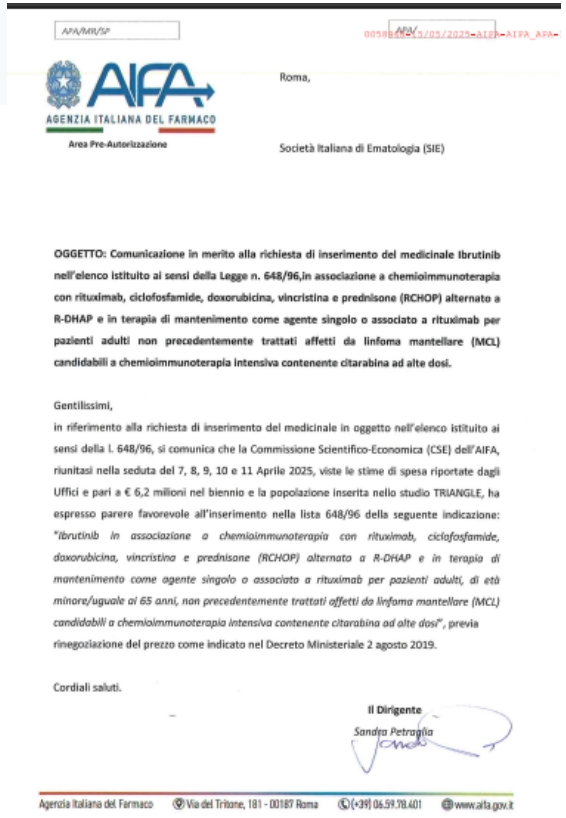
Società Italiana di Ematologia

ASSOCIAZIONE NEWS FORMAZIONE ISCRIZIONI E RINNOVI LINEE GUIDA SIE MODULISTICA PRESS CONTATTI PRIVACY

Nota in merito alla richiesta di inserimento del medicinale ibrutinib nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96

Gentili Soci,

siamo lieti di condividere con voi la nota in allegato ricevuta da AIFA relativa all'inserimento del medicinale ibrutinib nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96, in associazione a chemioimmunoterapia con [illegible] e prednisone (RCHOP) alternato a R-DH e in terapia di mantenimento come agente singolo o associato a rituximab per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma mantellare (MCL) candidabili a chemioimmunoterapia intensiva contenente citarabina ad alte dosi.



AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Area Pre-Autorizzazione

Roma,

Società Italiana di Ematologia (SIE)

OGGETTO: Comunicazione in merito alla richiesta di inserimento del medicinale ibrutinib nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96,in associazione a chemioimmunoterapia con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (RCHOP) alternato a R-DHAP e in terapia di mantenimento come agente singolo o associato a rituximab per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma mantellare (MCL) candidabili a chemioimmunoterapia intensiva contenente citarabina ad alte dosi.

Gentilissimi,
in riferimento alla richiesta di inserimento del medicinale in oggetto nell'elenco istituito ai sensi della l. 648/96, si comunica che la Commissione Scientifico-Economica (CSE) dell'AIFA, riunitasi nella seduta del 7, 8, 9, 10 e 11 Aprile 2025, viste le stime di spesa riportate dagli Uffici e pari a € 6,2 milioni nel biennio e la popolazione inserita nello studio TRIANGLE, ha espresso parere favorevole all'inserimento nella lista 648/96 della seguente indicazione: *"ibrutinib in associazione a chemioimmunoterapia con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (RCHOP) alternato a R-DHAP e in terapia di mantenimento come agente singolo o associato a rituximab per pazienti adulti, di età minore/uguale ai 65 anni, non precedentemente trattati affetti da linfoma mantellare (MCL) candidabili a chemioimmunoterapia intensiva contenente citarabina ad alte dosi"*, previa rinegoziazione del prezzo come indicato nel Decreto Ministeriale 2 agosto 2019.

Cordiali saluti.

Il Dirigente
Sandra Petraglia

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

caterina.donati@irst.emr.it