

Early access secondo la legge 648: una review per il clinico

Valentina Drago, Federica Giuffrida

SCF Market Access & Regulatory Affairs, Catania - Italy

Early access according to Law 648: a review for the clinician

Law 648 has been introduced in Italy in 1996. It allows early access and off label use of novel drugs that fulfill important unmet medical needs. Despite being live for almost twenty years, there are still several areas where the clinician does not have sufficient confidence for a proper use of the opportunities created by Law 648. In this review we describe the main points that a clinician should be aware of when demanding permission to use new drugs according to law 648. Roles and responsibilities of the prescribing centers and the individual physicians are illustrated and discussed in a Q&A format that clarifies some of the more complex scenarios that a physician may face in the use of Law 648. This should help the clinicians in fostering a proper use of this important pathway for early access of novel, innovative drugs in Italy.

Keywords: Informed consent, Early access, Law 648, Off-label

Introduzione

Il settore farmaceutico è caratterizzato da un tasso di innovazione in grado di cambiare velocemente il panorama terapeutico, ma purtroppo tale dinamismo non riguarda anche i tempi di accesso. Infatti, il lasso di tempo dall'autorizzazione di un nuovo medicinale alla sua effettiva disponibilità sul mercato è spesso dilatato, e ciò rischia a volte di rendere la terapia non più innovativa.

L'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) ha presentato i dati del Patients W.A.I.T. (*Waiting to Access Innovative Therapies*), analisi condotta al fine di valutare i tempi di accesso dei medicinali nei singoli Stati europei, nel periodo 2018-2021. I dati ottenuti dimostrano una forte variabilità nei tempi di accesso tra i vari Paesi europei, intesi come i tempi che intercorrono dall'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) all'accesso al paziente, risultando in media di 517 giorni (1).

È quindi evidente che il *time-to-market* è un problema che riguarda, anche se in misura differente, tutti i Paesi europei, ed è per questo che le Autorità Regolatorie hanno messo in atto degli strumenti regolatori di *early access*, finalizzati non tanto ad accelerare, quanto ad anticipare l'accesso sul mercato di determinati medicinali che rispondono a importanti *unmet medical needs*, letteralmente "bisogni terapeutici non soddisfatti".

Si tratta quindi di particolari processi regolatori finalizzati a rendere disponibile ai pazienti una terapia che possa rappresentare una speranza di cura per patologie orfane di trattamento o che presentano terapie non risolutive. Tale situazione può riguardare:

- malattie rare e orfane di cura;
- pazienti *non-responder*;
- pazienti in pericolo di vita;
- patologie oncologiche in stadio avanzato, prive di farmaci specifici.

In Italia, diversi sono i meccanismi di *early access* applicabili, con differenti peculiarità ma con un comune obiettivo: rendere disponibile il farmaco prima del termine del canonico processo autorizzativo. Accanto all'accesso precoce, un altro strumento a cui si ricorre, in assenza di alternative terapeutiche, è l'uso *off-label*, che si riferisce all'uso di un farmaco al di fuori della scheda tecnica approvata.

In questo contesto, la legge 648/96 rappresenta lo strumento più "ambito", in quanto prevede la possibilità di accedere al farmaco *off-label* o non ancora approvato a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

L'obiettivo di questa *review* è di esplorare le caratteristiche della legge 648/96, identificando criteri e modalità di richiesta, incluse le responsabilità del richiedente.

Perché si ricorre alla legge 648/96?

Le legge del 23 dicembre 1996 n. 648 (2) è contemporaneamente uno strumento di *early access*, vale a dire di accesso precoce, che di utilizzo *off-label*, due percorsi con un unico scopo: permettere l'erogazione di determinati medicinali privi della specifica indicazione, a carico del SSN, che rispondono a importanti *unmet medical needs* e che possono

Received: December 19, 2023

Accepted: December 19, 2023

Published online: December 29, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Drago, PharmD, PhD
SCF Market Access & Regulatory Affairs
Via del Bosco, 222-Catania - Italy
valentinadrigo@essecieffe.it



quindi rappresentare una speranza di cura per patologie prive di una valida alternativa terapeutica.

L'erogazione ai sensi della legge 648/96 permette l'inserimento del farmaco all'interno della lista dedicata (la lista 648/96) e la sua erogazione a carico del SSN su tutto il territorio nazionale.

L'inserimento in lista 648/96 è però subordinato al parere positivo dell'AIFA, che ha il compito di valutare le richieste avanzate e di determinarne l'approvazione, a cui segue un provvedimento *ad hoc* dell'Agenzia e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale. I medicinali rimangono inseriti in lista fino al permanere delle condizioni che ne hanno determinato l'inserimento e, in ogni caso, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

Quali sono i requisiti che il medicinale deve possedere per avanzare una richiesta di inserimento in lista 648/96?

Per poter avanzare una richiesta di inserimento in lista 648/96 e quindi poter utilizzare il farmaco a carico del SSN, è prima di tutto necessario che il medicinale risponda a determinati requisiti.

In assenza di una valida alternativa terapeutica, è possibile richiedere l'inserimento in lista 648/96 per prodotti medicinali che soddisfino uno dei seguenti criteri:

- medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia;
- medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica, che presentano dati provenienti da studi conclusi, almeno di fase II;
- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

In realtà, grazie all'articolo 3 della legge 79/2014 (3), è possibile avanzare una richiesta di inserimento in lista 648/96 anche in presenza di un'alternativa terapeutica per medicinali autorizzati e utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Chi può avanzare la richiesta e come?

La richiesta può essere avanzata da clinici, associazioni di pazienti, società scientifiche, aziende sanitarie/ospedaliere e università. L'inclusione dei medicinali nell'elenco può avvenire anche su indicazione di AIFA. Rimangono di fatto escluse le aziende farmaceutiche.

Il richiedente deve compilare il dossier dedicato, disponibile nella sua versione aggiornata del 22 marzo 2021, sul sito istituzionale di AIFA (4) (dove è possibile anche visionare l'elenco dei farmaci in 648/96, costantemente aggiornato), e trasmetterlo esclusivamente per via telematica all'indirizzo dedicato 648.fondo5@aifa.gov.it. (Fig. 1)

Il modulo deve essere compilato su carta intestata del richiedente e debitamente datato e firmato; la richiesta può essere firmata anche da più di un richiedente.

Nel caso di accoglimento della richiesta di inserimento in elenco 648/96 da parte di AIFA, la pubblicazione della relativa Determina in Gazzetta Ufficiale sancisce la possibilità di utilizzare il prodotto medicinale su tutto il territorio nazionale da parte di tutti gli specialisti interessati, alle condizioni specificate in Determina:

- indicazioni terapeutiche approvate ai sensi della legge 648/96;
- criteri di inclusione e di esclusione della popolazione di pazienti interessata al trattamento;
- periodo di prescrizione a totale carico del SSN;
- piano terapeutico;
- monitoraggio clinico;
- altre condizioni da osservare.

Il dossier presenta una struttura organizzata in 11 sezioni, che devono essere obbligatoriamente compilate, da dove si deve evincere il razionale scientifico alla base della richiesta, che tenga conto della gravità della patologia e dell'assenza di valide alternative terapeutiche, e i dati a supporto di tale richiesta, derivanti dalla letteratura scientifica o da studi clinici in corso, almeno con fase II conclusa.

Un aspetto fondamentale che è stato introdotto con l'aggiornamento del modulo a oggi in vigore, e che rappresenta una *conditio sine qua non*, è che il richiedente deve preventivamente chiedere all'azienda farmaceutica proprietaria del medicinale in oggetto la disponibilità a concedere gratuitamente il prodotto ai sensi del Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017, attraverso quindi la procedura dell'"uso compassionevole" o "nominale" (5). Inoltre, è obbligatorio che le comunicazioni intercorse tra richiedente e azienda farmaceutica vengano allegare al dossier di richiesta.

AIFA richiede anche di fornire informazioni sul prezzo del medicinale e una stima del costo del farmaco per confezione, eventuale ciclo di trattamento e costo annuo, necessarie per stimare la spesa a carico del SSN; per tale motivo è importante identificare la popolazione a cui si fa riferimento, indicando criteri di esclusione e numerosità della *target population*, così come le caratteristiche del piano terapeutico da applicare. Quest'ultimo rappresenta un documento necessario per la prescrizione del farmaco.

Quali sono gli adempimenti dei centri prescrittori?

Per ciascun paziente trattato con un farmaco in lista 648/96, devono essere trasmessi all'AIFA e all'Assessorato alla Salute della Regione di competenza 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

Inoltre, all'Assessorato alla Salute devono essere trasmessi anche i dati relativi alla spesa derivante dai medicinali

DOSSIER DI RICHIESTA INSERIMENTO MEDICINALE AI SENSI DELLA LEGGE 648/96
<p>Medicinale <i>Indicare principio attivo e denominazione medicinale</i></p>
<p>Indicazione terapeutica per la quale si richiede l'inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96 <i>Indicare indicazione terapeutica in maniera dettagliata</i></p>
<p>Stato autorizzativo del medicinale in Italia e all'estero <i>Indicare se il medicinale è autorizzato in Italia o all'Estero e in caso affermativo indicare la tipologia di autorizzazione e le relative indicazioni terapeutiche. Indicare anche l'azienda produttrice o fornitrice</i></p>
<p>Regime di rimborsabilità del medicinale in Italia <i>Indicare la classe di rimborsabilità del medicinale (H, C, Cnn...)</i></p>
<p>Malattia Rara <input type="checkbox"/>SI <input type="checkbox"/>NO <i>Indicare se la malattia per cui si sta richiedendo l'inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96 è rara. Per malattie rare si intendono tutte le malattie con una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000, ai sensi del Regolamento CE n. 141/2000</i></p>
<p>Farmaco orfano per l'indicazione. <input type="checkbox"/>SI <input type="checkbox"/>NO Se SI, "Numero di designazione del medicinale orfano":</p>
<p>Farmaco orfano per un'indicazione differente da quella proposta <input type="checkbox"/>SI <input type="checkbox"/>NO</p>
<p>Richiedente e struttura di appartenenza <i>Indicare il nome del richiedente insieme a recapito telefonico e mail. La richiesta può essere presentata da clinici, associazioni di pazienti, società scientifiche, Aziende Sanitarie/ospedaliere, Università</i></p>
<p>Disponibilità dell'Azienda farmaceutica a fornire gratuitamente il medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017 <i>Richiedere preventivamente all'azienda farmaceutica la possibilità di fornitura del medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017, sia nell'ambito di un programma di uso compassionevole sia per uso nominale, e riportare la risposta fornita dall'azienda. Deve essere allegata alla richiesta la comunicazione intercorsa con l'azienda farmaceutica. Tale informazione deve essere fornita obbligatoriamente all'atto della presentazione di domanda di inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96</i></p>
<p>Relazione di carattere scientifico sulla patologia <i>Descrizione della patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica, identificando la popolazione eleggibile al trattamento proposto</i></p>
<p>Disponibilità di alternative terapeutiche autorizzate in Italia per la medesima indicazione <i>Indicare eventuali alternative terapeutiche autorizzate e rimborsate in Italia, incluse alternative rimborsate mediante l'inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96. Nel caso della presenza di alternative terapeutiche, riportare le motivazioni che giustificano il <i>place in therapy</i> del trattamento proposto rispetto alle altre terapie disponibili e autorizzate. Inoltre, indicare se l'inserimento è legato a motivazioni di economicità come previsto dall'art. 3 della legge 79/2014</i></p>
<p>Razionale a supporto del trattamento proposto <i>Fornire il razionale e i dati clinici disponibili a supporto della richiesta. Inserire un summary che descriva in maniera complessiva e sintetica le evidenze disponibili e poi descrivere individualmente gli studi di fase II o III, pubblicati, indicando per ciascuno di essi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • criteri di eleggibilità e di esclusione • disegno di studio e trattamento • numerosità dei pazienti nello studio • endpoint • risultati
<p>Piano terapeutico <i>Indicare dosaggio, durata della terapia, criteri di inclusione, criteri di esclusione e parametri di monitoraggio clinico nel corso del trattamento proposto</i></p>
<p>Informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso per l'indicazione proposta <i>Indicare se sono in corso studi clinici per l'indicazione proposta. Indicare anche ulteriori studi in corso pertinenti per l'indicazione che prevedano l'impiego anche di altri farmaci</i></p>
<p>Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale <i>Indicare la stima della popolazione attesa in Italia su base annuale</i></p>
<p>Stima di spesa per il trattamento proposto <i>Fornire le seguenti informazioni:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Executive Summary 2. Costo del farmaco per confezione e per ciclo di trattamento in base alla posologia proposta 3. Costo annuo previsto per paziente 4. Costo totale previsto a carico del SSN su base annuale 5. Stima impatto SSN rispetto ad alternative già disponibili o a medicinali autorizzati in Italia per la medesima indicazione

Fig. 1 - Dossier di richiesta inserimento di un medicinale ai sensi della legge 648/96.

inseriti nell'elenco 648/96, che a sua volta li comunicherà all'AIFA ogni tre mesi.

La mancata ricezione dei dati comporterà una rivalutazione dell'opportunità di mantenere il medicinale all'interno della lista.

E' necessario un consenso informato?

L'erogazione del farmaco in lista 648/96 è subordinata alla presenza e alla firma del consenso informato che riveste un ruolo fondamentale in questa procedura: informare il paziente sui rischi e sui benefici del trattamento (rendendolo consapevole dell'incompletezza dei dati relativi alla sicurezza e all'efficacia del farmaco), che, firmando il consenso informato, li accetta.

Il consenso informato è comunque necessario ogni volta in cui si ricorra all'uso *off-label*, che non è confinato ai farmaci autorizzati ai sensi della legge 648/96. Infatti, quest'ultima ne sancisce l'erogazione a carico del SSN.

È comunque possibile ricorrere all'uso di un farmaco per un'indicazione diversa da quella approvata secondo la legge 94/98 (art. 3, comma 2, ex legge Di Bella) (6), ma, in questo caso, l'erogazione è a carico del paziente o della struttura sanitaria, in caso di ricovero. Inoltre, a differenza della legge 648/96, che prevede l'erogazione dei medicinali inclusi in elenco per tutti i pazienti eleggibili, in questo caso l'uso *off-label* è su base nominale, da praticarsi solo per il singolo paziente identificato.

In ogni caso il medico e il paziente assumono due ruoli fondamentali: da un lato il medico si assume la responsabilità che quel determinato utilizzo presenti un rapporto rischio-beneficio accettabile, a fronte di evidenze scientifiche non sempre robuste; dall'altro, il paziente si assume la responsabilità di accettare il trattamento anche se privo di autorizzazione.

AIFA non fa riferimento a uno specifico modello di consenso informato che si deve seguire nell'ambito della legge 648/96; in generale, si dovrebbe tenere conto di quanto previsto dalle "linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche", messe a disposizione dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (7). Il documento fornisce indicazioni utili sulla modalità di raccolta del consenso informato tali da rendere il paziente libero e informato, attraverso un'informazione chiara e di facile comprensione, evitando il ricorso a un linguaggio tecnico. L'obiettivo è di rendere consapevole il paziente su due aspetti fondamentali: tipologia di intervento ed eventuali rischi attesi e inattesi.

Come riportato dal documento di indirizzo, i requisiti fondamentali del consenso informato sono:

- l'offerta di un'informazione circostanziata da parte del personale di ricerca;
- la cura della relazione tra personale di ricerca e potenziale partecipante;
- la comprensione dell'informazione;
- la libertà decisionale e la capacità decisionale.

Inoltre, all'interno del documento è possibile trovare degli esempi di modulo di consenso informato, costruiti sulla base della tipologia di pazienti a cui ci si deve riferire, che risultano essere utili come Linee Guida, anche se riferiti alla conduzione di sperimentazioni cliniche.

La redazione del dossier per l'inserimento in elenco 648/96 richiede la valutazione di diversi aspetti. Il medico richiedente è tenuto a fare un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, perché sua è la responsabilità dell'uso *off-label*.

Quali sono i punti chiave per il clinico?

I punti cardine che il richiedente deve attenzionare quando si parla di legge 648/96 sono:

- assenza di alternative terapeutiche;
- gravità della patologia per la quale si richiede l'inserimento in elenco;
- se il farmaco è ancora oggetto di sperimentazione clinica, questo deve aver concluso almeno gli studi di fase II;
- firma del consenso informato da parte del paziente;
- trasmissione all'AIFA dei dati sui pazienti trattati;
- prova della richiesta preliminare di disponibilità dell'azienda titolare dell'A.I.C. a concedere l'uso compassionevole del prodotto;
- identificazione del numero di pazienti che trarrebbero beneficio dall'uso del farmaco su tutto il territorio italiano.

La possibilità di ricorrere a farmaci *off-label* o ancora in corso di sperimentazione clinica, attraverso la legge 648/96, rappresenta un prezioso strumento regolatorio per fare fronte a particolari e importanti *unmet needs*, che in alternativa non potrebbero essere affrontati. Ci sono però degli aspetti procedurali che potrebbero essere migliorati, come la possibilità di rendere pubblici i dati di utilizzo e di monitoraggio dei farmaci in lista e la necessità di stabilire la tempistica di valutazione da parte di AIFA, perché in queste particolari situazioni il fattore "tempo" riveste un ruolo fondamentale.

Disclosures

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

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

Bibliografia

1. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. 2023. [Online](#) (Accessed December 2023)
2. Legge 23 dicembre 1996, n. 648, Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536. GU Serie Generale n.300 del 23-12-1996. [Online](#) (Accessed December 2023)
3. Legge 16 maggio 2014, n. 79, Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36. GU Serie Generale n.115 del 20-05-2014. [Online](#) (Accessed December 2023)
4. Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA). Legge 648/1996. [Online](#) (Accessed December 2023)
5. Decreto 7 settembre 2017. GU Serie Generale n.256 del 02-11-2017. [Online](#) (Accessed December 2023)
6. Testo coordinato del Decreto-Legge 17 febbraio 1998, n. 23. (GU Serie Generale n.105 del 08-05-1998). [Online](#) (Accessed December 2023)
7. Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA). Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, 2020 Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche. [Online](#) (Accessed December 2023)

