



# **PRESCRIVIBILITA' DEI FARMACI: NORME ED UNIFORMITA' D'APPLICAZIONE**

**ACI CASTELLO (CT), 13 GENNAIO 2017**

**Prescrivibilità dei farmaci di cui alla legge 648/96**

***Silvana Mansueto***

# Uso off-label dei farmaci



- Si definisce *off label* l'impiego, nella pratica clinica, di farmaci già registrati, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute, ovvero una prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione, dosaggi differenti da quelli indicati nella scheda tecnica
- Si tratta di molecole ampiamente conosciute e utilizzate secondo schemi e linee guida ufficiali, ma per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo di farmaci autorizzati all'immissione in commercio dal Ministero della Salute o dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)
- I tre requisiti fondamentali dell'uso off-label di un farmaco sono:
  - assenza di alternative terapeutiche per il paziente
  - documentazione scientifica pubblicata su riviste qualificate
  - consenso informato scritto del paziente previa informazione dei benefici e dei rischi connessi



## Nicchie terapeutiche

L'attività del medico non si esaurisce all'ordinaria prescrizione di specialità medicinali nelle indicazioni, vie o modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio.

Esistono aree terapeutiche cosiddette di "nicchia" che riguardano bisogni clinici insoddisfatti, *unmet medical need*, per il trattamento di

- ✓ malattie rare
- ✓ pazienti in condizioni gravi con scarse opzioni terapeutiche
- ✓ pazienti in situazioni in pericolo di vita
- ✓ pazienti *non-responders* alle terapie standard
- ✓ popolazioni di pazienti poco studiate nei *clinical trials*



## Legge 648/96

Una delle modalità per poter utilizzare un medicinale per un'indicazione non autorizzata (**a carico del Servizio Sanitario Nazionale**) è quella prevista dalla Legge 23/12/96 n. 648 (Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996) di conversione del decreto-legge 21/10/96 n. 536 (G.U. n. 300 del 23 dicembre 1996).

# Legge 648/96: i principi della norma



La norma stabilisce all'art. 1, comma 4 della Legge 648/96 che, qualora **non esista valida alternativa terapeutica**, possono essere erogate a carico del SSN alcune tipologie di medicinali anche al di fuori delle indicazioni autorizzate purché inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) conformemente alle procedure ed ai criteri a suo tempo adottati dalla CUF (Commissione Unica del Farmaco). Le tipologie di farmaci indicati nella norma sono le seguenti:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non sul territorio nazionale
- medicinali non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica
- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

# Accesso alle terapie per le malattie rare



In Italia, un paziente che rientra nell'ambito delle sopracitate «nicchie terapeutiche» può avere accesso alle terapie necessarie attraverso diversi strumenti legislativi. La procedura di autorizzazione centralizzata, con modalità standard o condizionata, rappresenta la principale regola di accesso; in alternativa, per mancanza di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco indicato per una malattia rara, il paziente può accedere al medicamento attraverso una delle seguenti procedure:

- La legge 648/96 che consente l'utilizzo del farmaco, per una particolare patologia in tutto il territorio nazionale;
- La Legge 326 del 2003, art. 48 (fondo AIFA), il D.M. 8 maggio 2003 (uso compassionevole) e la Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella) che, differentemente dalla Legge 648, disciplinano la prescrizione del farmaco sul singolo paziente, su base nominale.

# Accessibilità al farmaco: quando coesistono legge 648 e uso compassionevole



Dabrafenib: in associazione al trametinib, trattamento dei pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.

- Dabrafenib inserito nella lista 648 e trametinib fornito attraverso programma uso compassionevole fino all'autorizzazione in Italia dell'uso dell'associazione

Modifica registro dabrafenib per includere l'uso in combinazione

*Novembre 2015: vemurafenib+cobimetinib*

# Provvedimento CUF 20/07/2000



Tali procedure sono contenute nel Provvedimento CUF 20/07/2000 (G.U. n. 219 del 19/09/2000 con E.c. su G.U. n. 232 del 4/10/2000)

***“Istituzione dell’elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN”.***

Al fine dell’inserimento in elenco i medicinali:

- devono rappresentare una valida alternativa terapeutica per la patologia proposta (L. 648/96. Art.1, comma 4);
- devono essere disponibili risultati di studi clinici di fase II

(LEGGE 24 Dicembre 2007, n. 244 – Finanziaria 2008 Art.2, comma 349)

*<< Ai fini delle decisioni da assumere ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, la Commissione tecnico-scientifica della Commissione unica del farmaco, valuta, oltre ai profili di sicurezza, la presumibile efficacia del medicinale, sulla base dei dati disponibili delle sperimentazioni cliniche già concluse, almeno di fase seconda.>>*



## Come si ottiene l'inserimento?



In pratica, l'autorizzazione è concessa dopo attenta valutazione della documentazione a supporto della richiesta di inserimento, che deve comprendere:

- Una relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
- Il numero di soggetti interessati al trattamento (sul territorio nazionale)
- Il completamento favorevole di studi clinici di fase 1 e 2 (per l'indicazione richiesta)
- La descrizione del piano terapeutico proposto
- L'ammontare previsto della spesa derivante dall'impiego proposto
- Lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed all'estero con indicazioni dell'azienda produttrice o fornitrice



## La legge 648/96 come risorsa

L'obiettivo di questa legge è quindi quello di consentire l'erogazione a totale carico del SSN di medicinali inseriti in un apposito elenco,

La legge 648/96 è stata emanata per garantire un'opportunità di cura su base scientifica a malati con patologie gravi e/o invalidanti che non disponessero di valide alternative terapeutiche.

Una volta che un medicinale è stato inserito nell'elenco della 648, può essere prescritto a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti da quella particolare patologia individuata nel Provvedimento, ratificato dalla CUF, venendosi così a configurare quasi una sorta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) temporanea.



## Liste di farmaci off label inseriti nella Legge 648/96

A partire dalla determinazione 29 maggio 2007 (G.U. n. 129 del 6/6/07), e, successivamente, con quella del 16 ottobre 2007 (G.U. n. 254 del 31/10/07) e 9 dicembre 2008 (G.U. n. 1 del 2/1/09), per finire con quella del 18 maggio 2011 (G.U. n. 118 del 23/05/11), nell'elenco della 648/96 è stata introdotta una nuova sezione per i farmaci impiegati off-label.

In tale sezione sono riportate le liste di quei medicinali di uso consolidato, sulla base dei dati di letteratura, nel trattamento dei tumori solidi dell'adulto, nel trattamento dei tumori pediatrici, nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche, nel trattamento di patologie Neurologiche, nel trattamento correlato ai trapianti, e, infine, radiofarmaci utilizzati per indicazioni, appunto, anche differenti da quelle previste dal provvedimento di AIC.



AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco



### Attività

- > [Registrazione](#)
- > [Sicurezza](#)
- > [Ispezioni](#)
- > [Negoziazione e rimborsabilità](#)
- > [Consumi e spesa farmaceutica e attività HTA](#)
- > [Informazione scientifica](#)
- ▼ **Sperimentazione e ricerca**
  - [Attualità](#)
  - [Attività](#)
  - [Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali](#)
  - [Percorsi formativi](#)
  - **Normativa di riferimento**
  - [Ricerca e sviluppo](#)
- > [Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio](#)
- > [Rapporti internazionali](#)
- > [Affari amministrativi](#)
- > [Centro studi](#)
- > [Farmaci falsificati, illegali e rubati](#)
- > [Terapie avanzate](#)
- > [Amministrazione Trasparente](#)

## Normativa di riferimento - Sperimentazione clinica

- ▶ [Uso speciale dei farmaci ai sensi della Legge 648/96](#)
- ▶ [Legge 94/98](#)
- ▶ [Farmaci off label \(L. 648/96\)](#)
- ▶ [Malattie rare](#)
- ▶ [Uso Speciale dei Farmaci ai sensi del DM 8/5/2003 così detto anche uso compassionevole](#)
- ▶ [Sperimentazione clinica dei medicinali](#)

Data aggiornamento: novembre 2014

## Legge 648/96

La 648 del 23 Dicembre 1996 è una legge che consente di erogare a carico del S.S.N, previo parere della CUF (ora Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA - CTS):

*quando non vi è alternativa terapeutica valida*

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

*quando vi è alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014)*

- 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.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche e i riferimenti della G.U. in cui trovare i provvedimenti/determinazioni di inclusione completi.

**Modalità di accesso e indicazioni per chi utilizza i medicinali della L. 648/96**

**Richiesta di inserimento farmaco in lista 648**

**Provvedimento CUF (20/07/2000)**

**Lista 648/96 (in rosso i farmaci orfani e i farmaci utilizzati per le malattie rare - Aggiornamento: 09 gennaio 2017)**

- File ODS
- File CSV rilasciato con licenza CC-BY (Limiti al riutilizzo di dati personali)

**Lista Farmaci Malattie Rare (Aggiornamento: 09 gennaio 2017)**

- File ODS
- File CSV rilasciato con licenza CC-BY (Limiti al riutilizzo di dati personali)

**Liste Farmaci ad uso consolidato**

- Lista farmaci Oncologia adulti (Allegato 1 - aggiornamento luglio 2016)
- Lista farmaci Ematologia (Allegato 3 - aggiornamento luglio 2016)
- Lista farmaci Neurologia (Allegato 4 - aggiornamento febbraio 2016)
- Lista farmaci Trapiantologia (Allegato 5 - aggiornamento gennaio 2016)
- Lista radiofarmaci e diagnostici (Allegato 6 - aggiornamento settembre 2014)
- Lista farmaci antivirali (Allegato 7 - aggiornamento dicembre 2014)
- Lista farmaci patologie cardiache (Allegato 8 - aggiornamento gennaio 2017)

### Attività

- > [Registrazione](#)
- > [Sicurezza](#)
- > [Farmaci falsificati, illegali e rubati](#)
- > [Ispezioni](#)
- > [Negoziazione e rimborsabilità](#)
- > [Consumi e spesa farmaceutica](#)
- > [Informazione indipendente](#)
- > **Sperimentazione e ricerca**
  - [Attualità](#)
  - [Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali](#)
  - [Risposte ai quesiti più frequenti](#)
  - [Fase I](#)
  - **Legge 648/96**
    - [Fondo AIFA 5%](#)
    - [Farmaci ad uso compassionevole](#)
    - [Normativa di riferimento](#)
    - [Ricerca indipendente](#)
    - [Terapie avanzate](#)
    - [Portale RSC](#)
- > [Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio](#)
- > [Rapporti Internazionali](#)
- > [Affari amministrativi](#)
- > [Qualità delle procedure e Controllo di gestione](#)
- > [Amministrazione Trasparente](#)

## Determine

- Determina AIFA 29 maggio 2007
- Determina AIFA 16 ottobre 2007
- Determina AIFA 9 dicembre 2008
- Determina AIFA 18 maggio 2011
- Determina AIFA 27 luglio 2011 di rettifica alla Determinazione 18 maggio 2011
- Determina AIFA 20 maggio 2013 (Creazione lista n. 7)
- Determina AIFA 14 marzo 2014 (Creazione lista n. 8)
- Determina AIFA 30 giugno 2014 (Allegato n. 5)
- Determina AIFA 17 luglio 2014 (Allegato n. 4)
- Determina AIFA 3 settembre 2014 (Rettifica Allegato n. 4)

## Liste Farmaci pediatrici ad uso consolidato

- Lista farmaci Oncologia pediatrica (Allegato 2 - aggiornamento aprile 2011)
- Lista farmaci pediatrici cardiovascolari (aggiornata a gennaio 2010)
- Lista farmaci pediatrici antifettivi (aggiornata a dicembre 2010)
- Lista farmaci pediatrici anestetici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici gastrointestinali (aggiornata a luglio 2016)
- Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici dermatologici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico (aggiornata a luglio 2016)
- Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio (aggiornata a luglio 2012)

## Determine

- Determina AIFA 20 gennaio 2010
- Determina AIFA 18 gennaio 2011
- Determina AIFA 27 luglio 2012

**Comunicato** sull'ambito di applicazione dell'art.1, comma 4, D.L. 536/96, convertito dalla legge 648/96.

## Contatti

E-mail: [648.fondo5.rsc@aifa.gov.it](mailto:648.fondo5.rsc@aifa.gov.it)



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

Aggiornamento 9 gennaio 2017

LINK DETERMINAZIONE	RETTIFICA	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/diaminopir_allxsito.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/diaminopir_allxsito.pdf</a>		3,4 diaminopiridina base	Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.	G.U. 31/01/12 n. 25
<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/purinethol_allxsito.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/purinethol_allxsito.pdf</a>		6-mercaptopurina (6-MP)	Pazienti affetti da malattia di Crohn con indicazione al trattamento immunosoppressivo con azatioprina (pazienti steroide-dipendenti/resistenti/intolleranti), ma che abbiano sviluppato intolleranza a tale farmaco.	G.U. 27/12/11 n. 300
<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filef2d2.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filef2d2.pdf</a>	<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filec685.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filec685.pdf</a>	Acido cis-retinoico	Trattamento adiuvante del neuroblastoma stadio 3° e 4° ad alto rischio, con remissione di malattia dopo chemioterapia e terapia chirurgica	G.U. 19/9/00 n. 219 Errata corrige 04/10/00 n. 232
<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_file3698.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_file3698.pdf</a>	<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_file0e57.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_file0e57.pdf</a>	Adalimumab (Humira)	Trattamento di pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad Artrite Idiopatica Giovanile, che abbiano dimostrato intolleranza o resistenza al trattamento con infliximab.	G.U. 07/02/07 n. 31 G.U. 19/04/07 n. 91 (rettifica)
<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecadb.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecadb.pdf</a>		Adenosin-deaminasi (Adagen)	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi	G.U. 03/03/99 n. 51
		Alteplase (Actilyse)	Trattamento dei pazienti con ictus ischemico acuto di età superiore agli 80 anni	G.U. 22/04/2016 n. 94
<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/anagrelide.pdf">http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/anagrelide.pdf</a>		Anagrelide	Terapia di prima linea della trombocitemia essenziale in pazienti di età inferiore ai 40 anni.	G.U. 04/03/14 n. 52

## Legge n. 79 16 maggio 2014



Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale. (14G00090)

(GU n.115 del 20-5-2014)

"4-bis. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati 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. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni"».

Il primo farmaco a beneficiare di questa disposizione è stato Avastin



## CRONISTORIA DEL CASO AVASTIN-LUCENTIS

### Maggio 2007

**AIFA** (Agenzia italiana del farmaco) **autorizza l'uso off label di Avastin** attraverso la sua inclusione negli elenchi della legge 648/1996 per la **maculopatia essudativa** e il **glaucoma neovascolare**, in quanto può costituire, per questa patologia, una valida alternativa terapeutica; nello stesso mese autorizza la commercializzazione in Italia di Lucentis assegnandogli la classe di rimborsabilità C.

### Dicembre 2008

AIFA stabilisce il passaggio dalla classe C alla classe H di **Lucentis**. Vengono però esclusi dalla concedibilità a carico del Servizio sanitario nazionale i pazienti con visus <2/10 e quelli che richiedono un trattamento al secondo occhio.

### Marzo 2009

**AIFA esclude dalla legge 648 i nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età** (DMLE), in quanto esistono per quest'indicazione farmaci approvati in applicazione del comma 796 lettera z della Finanziaria 2007. Rimangono "in legge 648" due indicazioni marginali: la maculopatia non correlata all'età, il glaucoma neovascolare.

### Ottobre 2012

In seguito all'aggiornamento del foglietto illustrativo di Avastin (SPC) deciso da EMA (European Medicines Agency), in cui si stigmatizza la controindicazione all'uso intravitreale per il bevacizumab (Avastin) e si segnala il rischio di eventi avversi in seguito all'uso intravitreale, **AIFA dispone:**

- la rimozione delle residue indicazioni dalla lista di cui alla legge 648/96 per gli usi ancora previsti per Avastin (maculopatia non correlata all'età, glaucoma neovascolare);
- la predisposizione di un sistema di monitoraggio specifico e raccolta dati sui pazienti che passeranno dall'uso intravitreale di Avastin ad altro trattamento per la DMLA;
- la richiesta alle Regioni di dati di sicurezza rilevati con l'uso intravitreale di Avastin.





Roma, 18 ottobre 2012

A tutti gli Assessorati Regionali alla Sanità

Agli Assessorati alla Sanità delle Province autonome di Trento e Bolzano

**OGGETTO:** Comunicato AIFA riguardante l'uso intravitreale *off label* della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab), a seguito della modifica del paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotta dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Ferma restando l'esclusione dell'Avastin® (bevacizumab) dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge n. 648/96, si fa presente che per gli usi off-label di questo prodotto i medici, alla luce delle considerazioni svolte al precedente paragrafo, sulla base della propria valutazione e responsabilità, potranno comunque, in applicazione della legge n. 94/1998 (c.d. Legge Di Bella), prescrivere il suddetto farmaco.

**Uso intravitreale *off label* della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab):  
modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotte  
dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)  
dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA).**

L'Agencia Italiana del Farmaco richiama l'attenzione degli operatori sanitari (medici e farmacisti) coinvolti nel trattamento dei pazienti con il farmaco per uso intravitreale Avastin® (bevacizumab) sulle modifiche/integrazioni apportate al paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto da parte del CHMP mediante decisione EMA/H/C/000582-II/0044 del 30 agosto 2012. La modifica introdotta riguarda il riferimento alle segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEFG.

Al fine di garantire la sicurezza dei pazienti trattati, AIFA raccomanda ai medici di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per ogni utilizzo del farmaco, informando i pazienti sui possibili rischi legati al trattamento, in particolar modo per quello intravitreale.



La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 26 e 27 settembre 2012, acquisiti i citati aggiornamenti provenienti dal CHMP (EMA), ha disposto:

- la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti;
- la predisposizione di un sistema di monitoraggio specifico e raccolta dati sui pazienti che passeranno dall'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) ad altro trattamento per la degenerazione maculare;
- la richiesta alle Regioni di dati sulle reazioni avverse locali e sistemiche rilevate con l'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab).

Pertanto le Regioni saranno invitate ad acquisire i dati di *follow up* relativi ai pazienti per cui è stato impiegato il medicinale Avastin® (bevacizumab) fuori indicazione (compreso l'utilizzo nel contesto di quanto previsto dalla Legge 648/96) e sottoporre gli stessi all'AIFA entro il termine del 31 dicembre 2012

## Avastin nella lista dei farmaci di uso consolidato per la degenerazione maculare senile



Comunicato stampa 366

10/06/2014

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, nel corso nella seduta del 9 e 10 giugno, si è espressa a favore dell'inserimento di bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ai sensi della legge 648/96, per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età (AMD).

Il parere della CTS dell'AIFA è stato espresso alla luce delle richieste avanzate dalle Regioni Veneto ed Emilia Romagna per l'inserimento di bevacizumab nella lista della legge 648/96 (lista classica) per la degenerazione maculare legata all'età, visto il parere del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in merito al profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci Avastin e Lucentis (sezione V seduta del 15 aprile 2014) e la nuova regolamentazione sull'uso off-label dei farmaci (DL 20 marzo 2014 convertito in Legge n. 79 del 16 maggio 2014).

La CTS ha accolto la richiesta per l'utilizzo del farmaco nell'indicazione non registrata, individuando all'unanimità una serie di condizioni indispensabili a tutela della salute dei pazienti:

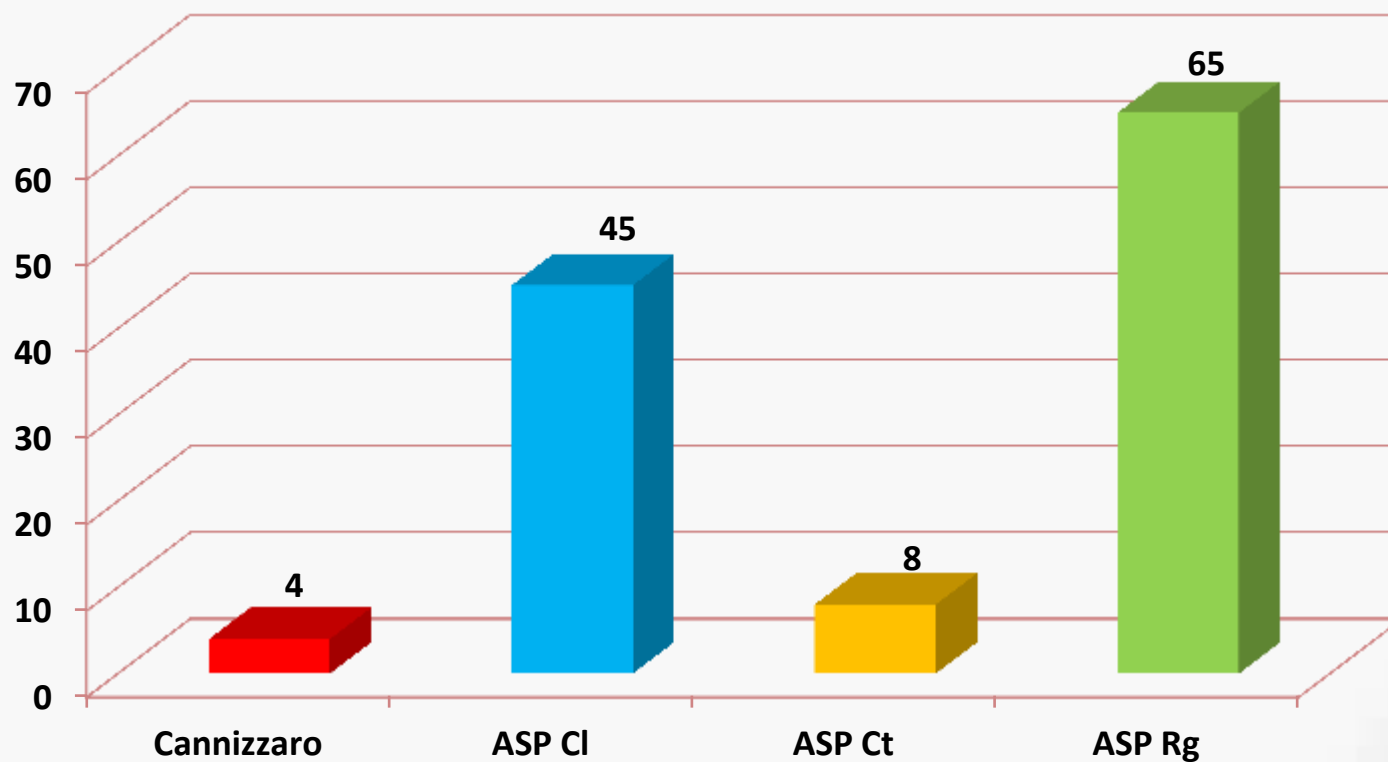
- il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale dovrà essere effettuato, per garantirne la sterilità, esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione;
- la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;
- la somministrazione del farmaco potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato, che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppure ad un costo più elevato a carico del SSN;
- l'attivazione di un registro di monitoraggio a cui sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

La CTS si riserva di assumere ogni diversa valutazione a seguito dell'analisi dei dati raccolti attraverso gli strumenti di monitoraggio attivati o di ogni ulteriore evidenza scientifica che dovesse rendersi disponibile.

# Pazienti in trattamento per degenerazione neovascolare essudativa correlata all'età con Avastin ai sensi della Legge 648/96 (Determinazione n. 622/2014)



Regione Sicilia 2014-2016



# Legge 648/96: modalità operative



Le modalità di per la prescrizione di medicinali in accordo alla Legge 648/1996 sono specificate nel provvedimento CUF 20 luglio 2000, che prevede il rilevamento e la trasmissione dei dati di monitoraggio, l'acquisizione del consenso informato scritto, il rilevamento e la trasmissione dei dati relativi alla spesa

La prescrizione è effettuata presso strutture specializzate, ospedaliere o universitarie o istituti di cura a carattere scientifico

È necessario utilizzare, per la trasmissione all'AIFA, le schede predisposte per i parametri clinici ed i dati di spesa

La dispensazione avviene tramite il Servizio Farmaceutico avviene in forma diretta attraverso le Aziende Ospedaliere o attraverso le ASP di residenza dei pazienti

# Adempimenti dei Centri Prescrittori



I prescrittori devono rilevare e trasmettere i dati di monitoraggio clinico

L'articolo 4 riporta che i medicinali inseriti in elenco verranno monitorati mediante l'istituzione, da parte della struttura prescrittrice (unità operativa), di appositi registri nel rispetto delle indicazioni riportate nei singoli provvedimenti di inserimento.

Ogni 3 mesi per ciascun paziente verranno trasmessi in AIFA ed all'Assessorato della Sanità i seguenti dati:

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

La mancata ricezione dei dati comporterà una rivalutazione dell'opportunità di mantenere il medicinale nell'elenco.





<b>MEDICINALE</b>													
INDICAZIONE TERAPEUTICA													
STRUTTURA PRESCRITTRICE	CITTA'												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Scheda inizio trattamento</td></tr> <tr><td>Scheda di controllo trimestrale</td></tr> <tr><td>Data inizio terapia</td></tr> <tr><td>Data controllo trim.</td></tr> </table>	Scheda inizio trattamento	Scheda di controllo trimestrale	Data inizio terapia	Data controllo trim.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">Iniziali paziente</td> <td style="width: 10%;">M</td> <td style="width: 30%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>F</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr><td>Data di nascita</td></tr> <tr><td>Età</td></tr> </table>	Iniziali paziente	M	<input type="checkbox"/>		F	<input type="checkbox"/>	Data di nascita	Età
Scheda inizio trattamento													
Scheda di controllo trimestrale													
Data inizio terapia													
Data controllo trim.													
Iniziali paziente	M	<input type="checkbox"/>											
	F	<input type="checkbox"/>											
Data di nascita													
Età													
INDICATORE 1													
INDICATORE 2													
INDICATORE 3													
INDICATORE 4													
INDICATORE 5													
INDICATORE 6													
INDICATORE 7													
INDICATORE 8													
INDICATORE 9													
INDICATORE 10													
EVENTI AVVERSI													
FINE TERAPIA SOSPENSIONE TERAPIA DATA	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center;">CAUSA</td> <td style="width: 70%;"></td> </tr> </table>	CAUSA											
CAUSA													
OSSERVAZIONI													

# Importanza del monitoraggio clinico



La permanenza negli elenchi della 648 è temporanea. Quando si raccolgono dati sufficienti di efficacia e sicurezza si potrebbe procedere con l'estensione di indicazione .

Il Monitoraggio clinico di un farmaco, utilizzato ai sensi della Legge 648/96 è pertanto fondamentale anche se molto spesso i dati non vengono trasmessi.

Gli eventi avversi che dovessero verificarsi nell'ambito del trattamento, non possono essere distinti dalle altre segnalazioni.

Non esiste infatti un campo della scheda ADR che faccia riferimento all'uso dei farmaci ai sensi della legge 648/96, bensì esclusivamente all'uso in regime di off-label. C'è un campo che si potrebbe utilizzare denominato «uso speciale» ma include anche i farmaci utilizzati secondo uso compassionevole



# **Il Monitoraggio clinico viene molto spesso sottovalutato anche se.....**

La mancata ricezione di tali dati da parte dell'AlFA, comporterà una rivalutazione dell'opportunità di mantenere il relativo medicinale nell'elenco.

# Farmaci in 648 sottoposti a registro di monitoraggio



PATOLOGIA	FARMACO	N° TRATTAMENTI AVVIATI
AMILOIDOSI IN I LINEA - 648	VELCADE	21
AMILOIDOSI SECONDO L.648/96	REVLIMID	9
AMILOIDOSI SECONDO L.648/96	THALIDOMIDE	3
CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE SECONDO L.648/96	XALKORI	13
DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE ESSUDATIVA CORRELATA ALL'ETA' SECONDO L.648/96	AVASTIN	122
LINFOMA NON HODGKIN SECONDO L.648/96	MABTHERA	496
LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B SECONDO L.648/96	REVLIMID	73
LINFOMI MANTELLARI MCL RECIDIVATI REFRATTARI SECONDO L.648/96	REVLIMID	33
MIELOMA MULTIPOLO 648 (CON DESAMETASONE)	VELCADE	12
MIELOMA MULTIPOLO IN I LINEA - REGIME VTD SECONDO L.648/96	THALIDOMIDE	365
MIELOMA MULTIPOLO MANTENIMENTO SECONDO L.648/96	THALIDOMIDE	44
LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA SECONDO L.648/96	TRISENOX	REGISTRO WEB NON ATTIVO
SINDROME EMOLITICO UREMICA ATIPICA SECONDO L.648/96	SOLIRIS	REGISTRO WEB NON ATTIVO
SCLEROSI MULTIPLA SECONDO L.648/96	GILENYA	REGISTRO WEB NON ATTIVO
SCLEROSI MULTIPLA SECONDO L.648/96	TYSABRI	REGISTRO WEB NON ATTIVO

# Trattamenti chiusi per tossicità di farmaci in 648 sottoposti a registro di monitoraggio



FARMACO	PATOLOGIA	N. ADR	STRUTTURA	REPARTO
REVLIMID	LINFOMI MANTELLARI MCL RECIDIVATI REFRATTARI SECONDO L.648/96	1	AZ.OSP.UNIV.P.GIACCONE	EMATOLOGIA
REVLIMID	LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B SECONDO L.648/96	3	P.O. V. CERVELLO	EMATOLOGIA
THALIDOMIDE	MIELOMA MULTIPLO IN I LINEA - REGIME VTD SECONDO L.648/96	5	1 -P.O. SANT'ELIA (EX AO) 2 – P.O. Cervello 2 - AZ.OSP.UNIV.P.GIACCONE	EMATOLOGIA
THALIDOMIDE	MIELOMA MULTIPLO IN I LINEA - REGIME VTD SECONDO L.648/96	2	AZ.OSP.UNIV.P.GIACCONE	EMATOLOGIA
MABTHERA	LINFOMA NON HODGKIN SECONDO L.648/96	2	AZ.OSP.UNIV.P.GIACCONE	ONCOEMATOLOGIA



# Acquisizione del Consenso Informato

Lo specialista, secondo quanto riportato nell'art. 5 della legge 648/96, è tenuto inoltre ad:

- acquisire il consenso informato del paziente;
- evidenziare nella prescrizione che trattasi di medicinale utilizzato ai sensi della L. 648/96

## MODULO DEL CONSENSO INFORMATO

Il modulo del consenso informato viene redatto in duplice copia. Il testo da sottoporre al paziente, scritto in termini chiari e facilmente comprensibili, deve contenere:

- generalità del paziente;
- nome e qualifica del medico prescrittore;
- recapito cui fare riferimento in caso di emergenza;
- impegno da parte del medico ad informare il paziente di eventuali nuovi dati relativi alla terapia;
- nome del medicinale o specialità medicinale, modalità di somministrazione, dosaggio, durata del trattamento;
- se trattasi di medicinale autorizzato alla commercializzazione all'estero od autorizzato in Italia per indicazione terapeutica diversa oppure in sperimentazione;
- la incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica corrispondente alla patologia del paziente;
- i potenziali benefici ed i rischi prevedibili.

# Adempimenti della Farmacia



La dispensazione dei medicinali prescritti ai sensi della L. 648/96 avviene esclusivamente in forma diretta tramite il Servizio di Farmacia delle strutture prescrittrici, oppure tramite il Servizio di Farmacia dell'ASP di residenza del paziente.

Per quanto concerne la trasmissione dei dati di spesa si fa presente che:

L'invio dovrà essere effettuato entro e non oltre l'ultimo giorno del mese successivo alla scadenza di ogni trimestre, via fax o per mail al Servizio 7 Farmaceutica dell'Assessorato della Salute.

- Le schede di tutti i presidi dovranno pervenire mediante l'invio di un unico file che riporti i dati dell'intera Azienda poiché non saranno accettati i dati disaggregati per singolo presidio.
- Dovranno essere riportati soltanto i dati relativi ai principi attivi utilizzati esclusivamente per le indicazioni terapeutiche previste dall'elenco dei farmaci erogabili ai sensi della legge 648/96.
- Le schede da compilare dovranno riportare l'indicazione terapeutica per esteso e conforme a quella riportata nella determinazione AIFA di inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96.





# Finalità della Legge 648/96



## La legge 648/96:

- rappresenta una chance terapeutica su base scientifica per patologie gravi e/o invalidanti che non dispongono di alternative valide;
- è rivolta a tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti da quella particolare patologia individuata nel Provvedimento CUF;
- non è rivolta al singolo soggetto;
- non è un uso compassionevole;
- precorre, su base scientifica, i tempi burocratici necessari per registrare medicinali innovativi o nuove indicazioni terapeutiche per medicinali già registrati;



Regione Siciliana

...a, è costituita in Regione  
...la del...



Posta Elettronica Certificata

Area Riservata

Solo testo

Alta visibilità

ASSESSORE

[Home](#) | [Strutture regionali](#) | [Assessorato regionale della salute](#) | [Dipartimento per la pianificazione strategica](#) | [Servizio 7](#) | [medicinali erogabili ai sensi della L. 648/96](#)

Assessore

Uffici di diretta  
collaborazione

Comunicati Stampa

STRUTTURA

Dirigente Generale

Unità di Staff

Nuovo assetto  
organizzativo

Aree e Servizi

Sede

Dipartimento per le attività  
sanitarie e osservatorio  
epidemiologico

INFORMAZIONI

Atti di interpello

Amministrazione  
trasparenteTrasparenza, Valutazione  
e MeritoSoggetto titolare del potere  
sostitutivoComitato Unico di  
GaranziaTariffari - DRG - Prestazioni  
specialistiche


Ufficio Relazioni con il

## Medicinali erogabili ai sensi della L. 648/96

 [inserimento everolimus in elenco del 28-12-2016 \(Dimensione documento: 1813174 bytes\)](#)


 [esclusione octreotide per ipotensione ortostatica dall'elenco del 28-12-2016 \(Dimensione documento: 906424 bytes\)](#)

 [esclusione octreotide per fistole pancreatiche dall'elenco del 28-12-2016 \(Dimensione documento: 924901 bytes\)](#)

 [esclusione octreotide per diarrea secretoria dall'elenco del 28-12-2016 \(Dimensione documento: 982933 bytes\)](#)

 [modifica determina inserimento EBPM in gravidanza \(Dimensione documento: 1220820 bytes\)](#)

 [rettifica determina inserimento mitomicina C in elenco del 26-10-2016 \(Dimensione documento: 365528 bytes\)](#)

 [aggiornamento allegato 1-esclusione lanreotide per tumori neuroendocrini in fase evolutiva in pazienti non sindromici \(Dimensione documento: 939424 bytes\)](#)

 [annullamento inserimento in elenco dexrazoxano del 22-09-2016 \(Dimensione documento: 950516 bytes\)](#)

 [inserimento palivizumab in elenco del 21-09-2016 \(Dimensione documento: 1973988 bytes\)](#)

Approvazione rinnovo prot 3600 del Line Bru Josc.doc è cambiato  
Hai modificato Approvazione rinnovo prot 3600 del 29.01.2016 immunoglobuline Bru  
Josc.doc nel tuo Desktop

# CONCLUSIONI



La prescrizione in off-label, al di là del rispetto delle leggi che la regolano, è anche un problema di ordine etico;

La prescrizione in off-label di un farmaco, in alcune situazioni cliniche selezionate, può rappresentare una preziosa opportunità, talvolta questa è l'unica terapia possibile del paziente.

L'uso diffuso ed indiscriminato del farmaco off-label, per il quale non è stata accertata “efficacia” e/o “sicurezza”, può sottoporre inutilmente il paziente a possibili imprevedibili danni

Spetta sempre e comunque al medico curante la scelta dell'utilizzo di un farmaco in off-label che, secondo “scienza e coscienza”, sotto la sua diretta responsabilità, dopo aver informato adeguatamente il paziente e averne ottenuto il consenso

**GRAZIE**

