Stati Generali delle Malattie Rare

LA LEGGE 648/96:
MODELLO EUROPEO DI SANITÀ PUBBLICA DA PERFEZIONARE

Tarantino Domenico - SIFO

Sala delle Colonne di Palazzo Marini
Roma, 10 maggio 2012

Parte prima
DIRITTI E DOVERI DEI CITTADINI

TITOLO II
RAPPORTI ETICO-SOCIALI

Art. 32.
La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.
Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

Come?

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ETICHETTATTURA

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Dlgs 219/2006

Alle indicazioni terapeutiche ed ai dosaggi analizzati negli studi clinici



Prima del 1998, la materia era regolata dal principio generale della **responsabilità professionale**: *il medico era libero di prescrivere ogni medicinale, per risolvere qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per la salute del paziente*.

D.L. 21.10.1996, n. 536, convertito in L. 23.12.1996, n. 648

Il D.L. 21.10.1996, n. 536 recante "*Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*", convertito nella L. 23.12.1996, n. 648 **introduce per la prima volta nel nostro ordinamento la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazione terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria**.

Provvedimento CUF (COMMISSIONE UNICA FARMACO) 17.01.1997

Ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco della L. 648/96

D.M. 11 febbraio 1997

Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero" ha dato attuazione all'art. 25, comma 7, D.lgs. n. 178/1991, stabilendo la regolamentazione per **l'importazione sul territorio nazionale**, su richiesta del medico, dei prodotti autorizzati in un Paese estero ma non in Italia purché vi siano esigenze particolari che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato ed in mancanza di valida alternativa terapeutica.

Provvedimento CUF del 20 luglio 2000

Istituito (ai sensi della L. n. 648/96) l'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN. Detto elenco (sulla base di istanze avanzate secondo le modalità suindicate) è periodicamente integrato e/o modificato dall'autorità regolatoria (AIFA).

Legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (Legge Di Bella)

"…Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità"

"… in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, ***impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata****, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale".*
"… in nessun caso il ricorso … del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del SSN …"

D.M. 8 maggio 2003

"Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica" ha, infine, regolamentato il cd. "**uso compassionevole**", assicurando in tal modo ai pazienti l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici.
Il D.M. prevede che un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero (**purché oggetto di sperimentazioni favorevolmente concluse di fase terza o, in casi particolari, di fase seconda**) possa essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica *"… qualora non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita …"*.

Legge 27.12.2006, n. 296 (Finanziaria del 2007)

Dispone che la fattispecie prevista dalla cd. Legge Di Bella all'art. 3 comma 2 *"… non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari,* ***assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio****, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento …"*.
Al riguardo, giova precisare, come chiarito anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che **la citata disposizione normativa non preclude in modo categorico l'impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate ma persegue l'obiettivo di prevenire l'abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche** a rischio della salute del cittadino, evitando così l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza adeguata verifica di indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie.

Normativa - 3

Legge 24.12.2007, n. 244

L'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è consentito solo nello ambito di sperimentazioni cliniche, mentre è viceversa **vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad hoc**.

in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia:

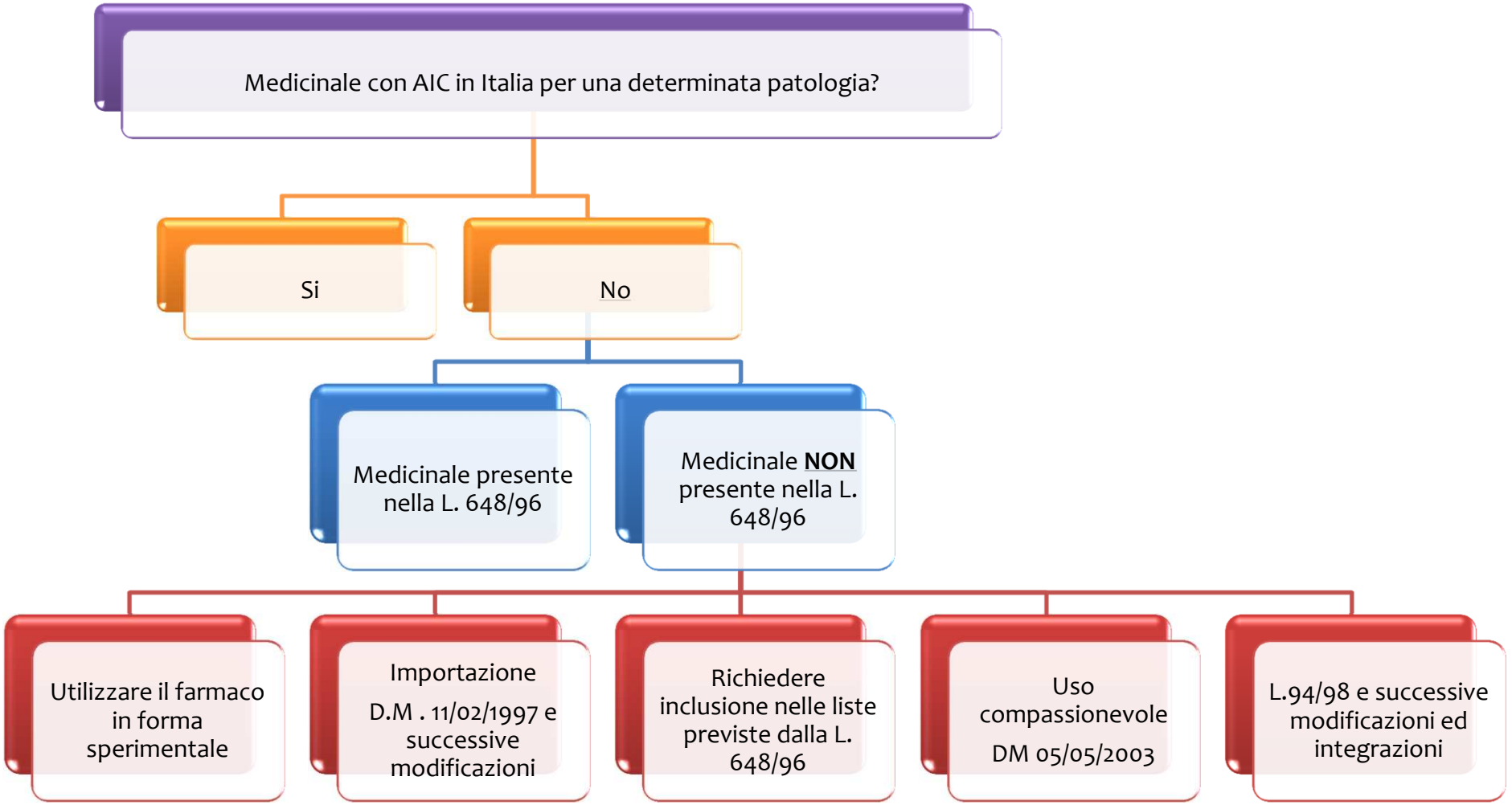
- un medicinale di cui non è autorizzato il commercio, quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di **fase seconda**;

-un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art 1. comma 4, del decreto legge 21 ottobre 1996, n.536 convertito dalla legge 23 dicembre 1996 n.648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di **fase seconda**;

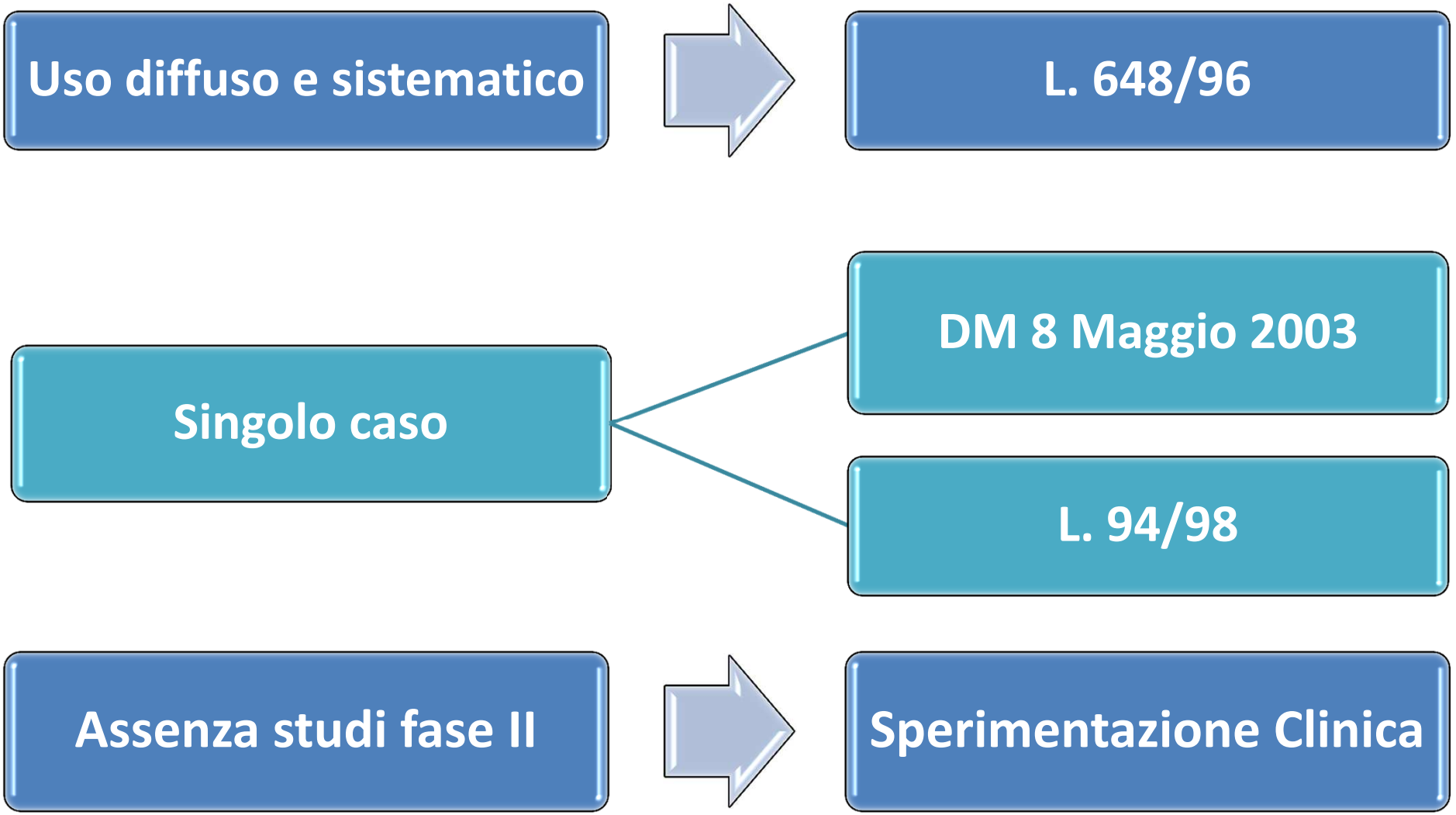
L'elemento nuovo rispetto agli anni passati è che qualsiasi somministrazione off label, per essere lecita, deve riferirsi alla sperimentazione del farmaco, almeno di fase II, ossia il farmaco deve essere, senza dubbio, plausibile, sicuro ed efficace, così come dimostrato nella fase II di qualsiasi sperimentazione; in altre parole da ora in poi se un sanitario vuole somministrare un farmaco non autorizzato per quell'indicazione clinica lo può fare solo se si sono eseguite sperimentazioni di fase II, ufficialmente accreditate. Prima era sufficiente la sussistenza di dati appropriati, condivisi, tangibili della letteratura.

A seguito della rivolta dei medici di medicina generale circa le restrizione poste proprio dalla Finanziaria 2007 all'utilizzo di farmaci prescritti Off Label, in data 8.02.2007 in risposta ad una interrogazione parlamentare è intervenuto l'allora Ministro Livia Turco, precisando che *"Con la legge finanziaria 2007 è stata limitata la possibilità di utilizzare, in ospedale, farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle per le quali sono stati registrati (off label), evitando così impieghi per i quali non è dimostrata alcuna efficacia terapeutica […]. Per questo il Ministro della Salute ha chiesto all'AIFA di stilare un elenco dei farmaci per i quali l'impiego 'off label' abbia una consolidata e comprovata base scientifica, allo scopo di garantire un loro definitivo riconoscimento ai fini prescrittivi anche per patologie originariamente non autorizzate (come previsto dalla legge n. 648/1996).*

...e quando il farmaco non c'è?



In sintesi


Uso diffuso e sistematico
L. 648/96
Singolo caso
DM 8 Maggio 2003
L. 94/98
Assenza studi fase II
Sperimentazione Clinica

Che cosa è la L. 648/96?

Consente di erogare a carico del S.S.N., quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA - CTS:

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale *(Un-licensed use);*
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica *(Compassionate use);*
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata *(Off label use).*

Elenco farmaci

Un elenco (aggiornato a marzo 2012) riepilogativo dei medicinali con le relative indicazioni terapeutiche e i riferimenti della G.U. in cui trovare i provvedimenti/determinazioni di inclusione completi.

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

(Aggiornato a marzo 2012)

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
3,4 diaminopiridina base	Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.	G.U. 31/01/12 n. 25
6-mercaptopurina (6-MP)	Pazienti affetti da malattia di Crohn con indicazione al trattamento immunosoppressivo con azatioprina (pazienti steroido-dipendenti/resistenti/intolleranti), ma che abbiano sviluppato intolleranza a tale farmaco.	G.U. 27/12/11 n. 300
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
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)
Adenosin-deaminasi (Adagen)	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi	G.U. 03/03/99 n. 51
Afamelanotide	Trattamento della Protoporfiria Eritropoietica (EPP)	G.U. 15/05/10 n. 112
Bevacizumab (Avastin)	- Trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età, - trattamento del glaucoma neovascolare.	G.U. 28/05/07 n. 122 G.U. 16/03/09 n. 62 (modifica) G.U. 17/11/10 n. 269 (II modifica)
Biotina	Deficit multiplo di carbossilasi nelle due forme: deficit di biotinidasi, deficit di olocarbossilasi sintetasi	G.U. 10/02/01 n. 34
Bortezomib (Velcade)	In combinazione con desametasone per il trattamento dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo refrattario/recidivato.	G.U. 22/06/09 n. 142
Ciclosporina A	Nefrite lupica	G.U. 20/12/99 n. 297
Cinacalcet cloridrato	Trattamento dell'ipercalcemia indotta da iperparatiroidismo secondario nei pazienti portatori di trapianto renale.	G.U. 20/07/11 n. 167
crisantaspasi (Erwinase)	Trattamento di pazienti in età pediatrica affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) che non tollerino il trattamento di prima linea con pegaspargasi.	G.U. 31/01/12 n. 25
D-penicillamina	Terapia del Morbo di Wilson	G.U. 20/06/11 n. 141
D-penicillamina	Terapia della cistinosi/cistinuria, in tutti i casi in cui si ritenga indispensabile l'impiego di tale farmaco, in alternativa o in associazione con altri presidi terapeutici compatibili.	G.U. 20/07/11 n. 167
D-penicillamina	Terapia delle intossicazioni professionali, accidentali o terapeutiche da piombo ed oro. Test di Ohlsson per la diagnosi dell'intossicazione da piombo.	G.U. 20/07/11 n. 167
Eculizumab (Soliris)	Trattamento dell'emolisi intravascolare dei pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che non abbiano ricevuto in precedenza trasfusioni.	G.U. 12/12/08 n. 290 G.U. 05/01/09 n. 3 (rettifica)
Eculizumab (Soliris)	Terapia della Sindrome Emolitica Uremica (SEU) atipica	G.U. 20/06/11 n. 141
Epoetina alfa e beta	-Sindromi mielodisplastiche (MDS) -Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)	G.U. 10/03/00 n. 58
Idebenone	Trattamento della miocardiopatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich.	G.U. 9/05/09 n. 106
Idrossiurea	Trattamento di pazienti con beta talassemia non trasfusione-dipendente e con sindromi falcemiche che presentino una sintomatologia grave e/o invalidante	G.U. 9/06/06 n. 132
Infliximab (Remicade)	Trattamento di pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad Artrite Idiopatica Giovanile.	G.U. 07/02/07 n. 31 G.U. 19/04/07 n. 91 (rettifica)
Interferone alfa-2b ricombinante	Micosi fungoide	G.U. 14/04/03 n. 87

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
Interferone alfa ricombinante (2a e 2b)	Particolari emangiomi che per sede e/o dimensione compromettano strutture vitali o determinino complicazioni che mettono in pericolo di vita.	G.U. 10/10/97 n. 237 G.U. 02/03/99 n. 50 (proroga)
Interferone alfa ricombinante (2a e 2b)	Forme refrattarie della malattia di Behçet	G.U. 10/10/97 n. 237 G.U. 21/04/99 n. 92 (proroga)
Interferone alfa ricombinante (2a e 2b)	Trattamento della trombocitemia essenziale per i pazienti non candidabili ai trattamenti ora disponibili sul mercato	G.U. 28/05/07 n. 122
Interferone alfa ricombinante (2a e 2b)	In monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV.	G.U. 14/11/09 n. 266
Interferone gamma-1b umano ricombinante	Fibrosi polmonare idiopatica	G.U. 15/06/00 n. 138
Istamina dicloridrato	Terapia di mantenimento nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta in prima remissione trattati contemporaneamente con interleuchina-2.	G.U. 17/02/11 n. 39 G.U. 09/01/12 n. 6 (proroga)
Lamivudina	Profilassi della recidiva di epatite HBV correlata dopo trapianto di fegato, in pazienti HBV-DNA positivi prima del trapianto, in associazione con Ig G specifiche.	G.U. 19/9/00 n. 219 Errata corrige 04/10/00 n. 232
Lamivudina	Profilassi della riattivazione dell'epatite B in portatori inattivi di HBsAg in corso di terapia immunosoppressiva e di soggetti HBsAg-negativi e anti-HBc positivi candidati a terapie fortemente immunosoppressive, in quanto a rischio significativo di epatite B occulta passibile di riattivazione. Profilassi dell'epatite B in riceventi di trapianto epatico da donatori HBsAg negativi e anti-HBc positivi.	G.U. 29/4/10 n. 99
L-Arginina	Patologie conseguenti a difetti enzimatici del ciclo dell'urea	G.U. 02/03/99 n. 50 G.U. 10/03/00 n. 58 (passaggio da cloridrato a "base libera")
Lenalidomide (Revlimid)	Trattamento di pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5q- associata o meno ad altre anomalie cromosomiche.	G.U. 11/11/08 n. 264 G.U. 7/12/10 n. 286 (Proroga)
Levocarnitina	Terapia dell'aciduria organica e difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi.	G.U. 7/12/10 n. 286
Metotrexato	Trattamento medico della gravidanza ectopica	G.U. 21/01/08 n. 17
Mexiletina (Mexitil)	Nelle malattie neuromuscolari, per il trattamento delle miotonie distrofiche e non distrofiche da alterazione della funzione del canale del cloro o del sodio.	G.U. 28/08/2010 n. 201
Micofenolato mofetile (Cell-Cept)	Malattia "trapianto verso ospite", nella forma sia acuta che cronica, resistente o intollerante al trattamento di 1ª e 2ª linea, dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.	G.U. 19/9/00 n. 219 Errata corrige 04/10/00 n. 232
Mitotane (Lysodren)	Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico)	G.U. 05/09/00 n. 207
Octreotide acetato	Diarrea secretoria refrattaria da sindrome dell'intestino corto e da pregressi interventi chirurgici sullo stomaco.	G.U. 14/06/99 n. 137 G.U.15/07/05 n.163 (modifica)
Octreotide	Ipotensione ortostatica grave in disfunzioni generalizzate del Sistema Nervoso Vegetativo	G.U. 15/06/00 n. 138
Octreotide acetato	Fistole pancreatiche	G.U. 08/05/01 n. 105 G.U.15/07/05 n.163 (modifica)
Octreotide nella formulazione a rilascio prolungato	Angiomatosi non suscettibile di altri trattamenti farmacologici e/o di asportazione chirurgica	G.U. 24/03/01 n. 70
Ribavirina	Terapia della recidiva da HCV in pazienti già sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia cronica C, in combinazione con interferone alfa ricombinante o peghilato o in monoterapia se esistono controindicazioni o intolleranza agli interferoni.	G.U. 20/12/99 n. 297 G.U. 13/04/11 n. 85 (rettifica)

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
Ribavirina	Terapia dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da virus dell'epatite C, in combinazione con gli interferoni peghilati, nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia che necessitano di terapia trasfusionale.	G.U. 08/09/09 n. 208 G.U. 09/01/12 n. 6 (proroga)
Siero antilinfocitario di cavallo (ATGAM®)	Terapia dell'aplasia midollare acquisita, anche denominata anemia aplastica, dopo fallimento di trattamento con siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline).	G.U. 26/11/11 n. 276
Tafamidis meglumine	Trattamento orale dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTR) nei pazienti adulti con polineuropatia sintomatica.	G.U. 22/01/11 n. 17
Terlipressina	Trattamento della sindrome epatorenale in pazienti con cirrosi epatica, in associazione alla somministrazione di albumina umana.	G.U. 29/4/10 n. 99
Tetraidrobiopterina	Iperfenilalaninemia da carenza congenita di 6-piruvoiltetraidropterina-sintetasi.	G.U. 02/12/98 n. 282
Tiopronina	Cistinuria in associazione all'alcalinizzazione delle urine.	G.U. 06/04/01 n. 81
Tireotropina alfa (Thyrogen)	Somministrazione post-tiroidectomia in pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (CDT) in terapia ormonale soppressiva (THST) per il trattamento con iodio radioattivo (131I) delle lesioni secondarie loco-regionali e a distanza iodio-captanti, che presentino una delle seguenti condizioni: a) Incapacità di raggiungere adeguati livelli di TSH (valori superiori a 30 µUI/ml) da stimolazione endogena per condizioni cliniche concomitanti (ad ex. ipopituitarismo primario o secondario, metastasi funzionanti); b) gravi condizioni cliniche potenzialmente aggravate dall'ipotiroidismo iatrogeno: • anamnesi positiva per ictus o TIA • franca cardiomiopatia (classe NYHA III o IV) • severa insufficienza renale (stadio 3 o superiore) • disturbi psichiatrici gravi (depressione grave, psicosi).	G.U. 20/07/11 n. 167
Trientine dicloridrato	Trattamento del Morbo di Wilson per i pazienti per i quali la D-penicillamina sia inefficace, insufficientemente efficace, non tollerata o controindicata.	G.U. 03/11/99 n. 258 G.U. 09/05/08 n. 108 (modifica) G.U. 20/07/11 n. 167 (ulter. modif.)
Valganciclovir	Trattamento "pre-emptive" dell'infezione da CMV in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o di cellule staminali emopoietiche.	G.U. 04/10/07 n. 231 G.U. 21/01/08 n. 17 (modifica)
Zinco solfato	Morbo di Wilson in pazienti non candidabili o non rispondenti al trattamento con zinco acetato.	G.U. 10/03/00 n. 58 G.U. 23/04/08 n. 96 (modifica) G.U. 03/05/08 n. 103 Errata corrige

I requisiti

	L. 94/98	L. 648/96	DM 11/2/97	DM 8/5/03
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Si	Si	Si	Si
Consenso informato del paziente	Si	Si	Si	Si
Documentazione scientifica a supporto	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale	Risultati studi di fase II (per farmaci in sperim.)	-	Studi di fase III, o di fase II in casi particolari
Assunzione responsabilita' del medico	Si	Non esplicitato	Si	Si
Trasmissione dati di monitoraggio	-	Al Ministero e alla Regione	-	Notifica all'AIFA e alla Regione

Uso off label

Non è raro che vengano prescritti ed erogati a carico del SSN farmaci "off label“:

- **Risperidone:** in pazienti pediatrici (il farmaco non andrebbe somministrato in pz < 5 anni);
- **Flutamide:** uso "off label" scoperto in seguito alle numerose segnalazioni di reazioni avverse anche gravi, a volte con esito infausto (epatiti), in donne alle quali la flutamide era stata prescritta per l'irsutismo o l'alopecia;

In uno studio americano fatto sulla prescrizione di farmaci di comune impiego, si scopre che l'uso di questi farmaci è per il **21% in off-label**; mentre il **73%** (di queste prescrizioni) **non è supportato da forti evidenze scientifiche di efficacia e/o sicurezza**.

Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. ***Arch Intern Med. 2006*** *May 8;166(9):1021-6*

In oncologia l'uso off-label dei farmaci è stato stimato raggiunga anche il 50%, o anche di più del totale delle prescrizioni.

American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. ***J Clin Oncol 2006****; 24: 3206–3208*
Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. ***Lancet Oncol. 2008*** *Nov;9(11):1102-7*
Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. ***Support Care Cancer 2004****; 12: 302–305*

L'off-label è particolarmente diffuso in pediatria, soprattutto in oncologia pediatrica.

Conroy S. et al. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. ***Ann Oncol 2003****; 14: 42–47*

Criticità

Sicurezza per il paziente, ***consenso informato*** e ***responsabilità del medico*** sono i cardini dell'impiego dei farmaci off label;

1. In Italia per l'uso dei farmaci off label non sono ancora disponibili **linee guida specifiche**;
2. Il medico è lasciato solo, in termini di responsabilità, di fronte alla decisione di usare farmaci off label, rendendo più difficoltoso l'accesso alle terapie;
3. I pazienti devono essere **informati** dettagliatamente di tutte le conseguenze di un trattamento off label;
4. Difficoltà a far rispettare le **procedure di monitoraggio** (che richiedono relazioni periodiche sull'andamento clinico dei casi);
5. Tendenza ad incoraggiare l'uso off-label dei farmaci, al di fuori della loro indicazione approvata, per motivi di bilancio;
6. Aggiornamento delle liste della L.648/96

Il Farmacista ospedaliero

Farmacista

- Attività regolatorie
- Attività cliniche

Attività

- Percorso terapeutico del paziente gestito con moderne tecnologie informatiche
- Collaborazione interattiva nel percorso del farmaco fra competenze multiprofessionali

Percorso

- Rilevare gli usi off label
- Mettere in evidenza le opportunità favorendo, nei casi in cui non ci sono alternative terapeutiche, la scelta di un farmaco supportato comunque da dati di letteratura
- Rilevare e monitorare le eventuali reazioni avverse
- Garantire una informazione dettagliata al paziente sulle conseguenze di un trattamento off label

GRAZIE PER LA CORTESE ATTENZIONE



Allegato 1: PROVVEDIMENTO 20/07/2000

Il modulo del consenso informato viene redatto in duplice copia su carta intestata della struttura presso la quale il paziente è in terapia. Il testo da sottoporre al paziente, scritto in termini chiari e facilmente comprensibili, deve contenere:

- generalità del paziente;
- norme 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.

Il modulo del consenso informato deve inoltre essere:

- datato e firmato personalmente dal paziente;
- datato e firmato personalmente dal medico prescrittore;

Oppure in casi particolari:

- datato e firmato dal rappresentante legalmente valido, in caso di minori o pazienti non in grado di intendere e di volere;
- datato e firmato da un testimone imparziale, se il paziente, pur in grado di intendere e volere, è impossibilitato a firmare ma capace di manifestare la propria volontà.

Con la firma, il testimone attesta il consenso del paziente.

Una copia del modulo così redatto e firmato rimarrà allegata alla documentazione clinica del paziente, mentre l'altra verrà consegnata al paziente stesso o, se del caso, al suo rappresentante legalmente valido.

PROVVEDIMENTO 31/01/2001

Ministero della Sanità – Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Monitoraggio degli indicatori clinici dei medicinali erogati dal SSN ai sensi della Legge 648/96

MEDICINALE	
Indicazione terapeutica	
Struttura prescrittrice	Città

Scheda inizio trattamento		Iniziali paziente		M	
Scheda di controllo trimestrale		Data di nascita		F	
Data inizio terapia		Età			
Data controllo trim.					

Indicatore 1	
Indicatore 2	
Indicatore 3	
Indicatore 4	
Indicatore 5	
Indicatore 6	
Indicatore 7	
Indicatore 8	
Indicatore 9	
Indicatore 10	

Eventi avversi NB: tale segnalazione non sostituisce la segnalazione spontanea delle ADR secondo il Dlvo 44/97

Fine terapia		causa	
Sospensione terapia			
Data			

Osservazioni

Estero

Stati Uniti:

La legge americane non regola direttamente la prescrizione dei farmaci da parte dei medici. Pertanto agendo nell'interesse del paziente, il medico può prescrivere qualunque medicinale approvato dalla FDA, anche per un uso off-label.

I produttori non possono commercializzare e/o promuovere l'utilizzo off-label dei loro medicinali per indurre le vendite.

Cina:

Il sistema giuridico in Cina è molto più rigido, i medici possono prescrivere farmaci solo in conformità con il loro uso approvato. In caso di violazione i medici rischiano un richiamo formale, la sospensione del certificato di pratica da sei mesi ad un anno, o la revoca del certificato.

Lo stesso vale anche per i farmacisti.

Europa:

La prescrizione dei farmaci off-label dipende dalle leggi dei singoli Stati membri

I produttori non possono promuovere l'utilizzo off-label dei loro medicinali

Uno sguardo all'estero

Nazione	Off-label	Uso compassionevole	Uso non autorizzato	Farmacovigilanza	Note
Canada	Parte della pratica clinica	Autorizzazione preventiva	Autorizzazione preventiva	-	-
Stati Uniti	Si	Sponsor sottomette un IDE (Investigational Device Exemption)	Si	-	-
Giappone	No	No	No		E'possibile condurre studi clinici su farmaci non approvati o su applicazioni off-label di farmaci approvati
Europa					
U.K.	Parte della pratica clinica	In accordo con normativa europea	-	-	-
Svizzera	Non soggetto a regolamentazione	Autorizzazione preventiva	No	-	Presente database con raccomandazioni ed indicazioni dettagliate
Austria	Si, se il trattamento autorizzato non funziona (responsabilità del medico)	-	Si, se il trattamento autorizzato non funziona	ADR	Possibile sempre se: • non disponibile alternativa autorizzata • il farmaco è importabile
Francia	-	-	-	-	L'utilizzo di medicinali: a. senza autorizzazione b. per patologie rare c. senza alternative approvate *French Public Health Code-Legge n.**92-1729***
Irlanda	-	Si autorizzazione ad importare un medicinale *named patient basis*	-	-	-

Alcuni esempi Off-label

L'utilizzo off label dei farmaci in **oncologia** è molto frequente, probabilmente piu' frequente che in altri settori. in Australia e' stato evidenziato come il 22% delle prescrizioni oncologiche siano off label.
Un esempio paradigmatico puo' essere quello della talidomide, il farmaco sedativo-ipnotico, tragicamente noto per i casi di malformazioni fetali, che è stato riscoperto in tempi recenti. Per i suoi effetti anti-angiogenici e antiinfiammatori, la talidomide e' stata prescritta off label in una serie di patologie oncologiche nelle quali ha dimostrato reale efficacia (mieloma multiplo, leucemia mieloide acuta, carcinoma renale, gliomi maligni, sarcoma di Kaposi) e patologie non neoplastiche (mielofibrosi, malattia "trapianto verso ospite", lupus eritematoso cutaneo, sindrome mielodisplastica.
Gli esempi di uso off label di farmaci in oncologia sono innumerevoli:
il taxotere nel tumore della prostata metastatico e nel tumore gastrico:
la fludarabina nei linfomi a basso grado di malignità pretrattati, nel linfoma non-Hodgkin e nel regime di condizionamento per trapianto allogenico di cellule staminali;
l'Irinotecano nel tumore gastrico,
la doxorubicina liposomiale pegilata nei linfomi cutanei e nel linfoma non-Hodgkin.
La Gemcitabina viene usata off label nei tumori avanzati della mammella e dell' ovaio.
Nel tumore colorettale in seconda linea, nel tumore gastrico avanzato, nel linfoma non-Hodgkin e nel tumore del pancreas viene impiegato ossaliplatino.
Il trastuzumab trova impiego nella terapia del tumore metastatico della mammella;
il topotecan viene usato nella leucemia mieloide acuta e nelle metastasi cerebrali;
il docetaxel nel tumore gastrico e della prostata.
Sono innumerevoli gli esempi di queste terapie off-label, in cui sono le schede tecniche a inseguire l' uso clinico, e non viceversa. Il fatto che tali usi burocraticamente impropri vengano effettuati in ambienti di altissima specializzazione, finalizzati alla cura di patologie estremamente gravi, ha tuttavia protetto finora i sanitari inadempienti.

Come si accede alla L. 648/96?

Provvedimento 20 luglio 2000

Art. 2: Richiesta inserimento

I medicinali vengono inseriti nell'elenco dalla Commissione su:

- propria iniziativa
- proposta di associazioni di malati
- società scientifiche
- aziende sanitarie
- università
- istituti di ricovero e cura a carattere scientifico

La documentazione a supporto della proposta di inserimento deve comprendere:

a) una relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
b) la descrizione del piano terapeutico proposto;
c) i dati indicativi sul costo del trattamento per paziente (mensile o per ciclo di terapia);
d) lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed all'estero con indicazioni dell'azienda produttrice o fornitrice;
e) la documentazione disponibile quale:

- pubblicazioni scientifiche;
- risultati di studi clinici di fase prima e seconda, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale;
- informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso

Art. 3: Inserimento

I medicinali vengono inseriti nell'elenco con provvedimento della Commissione che riporterà indicazioni relative a:

a) denominazione del medicinale;
b) indicazione terapeutica;
c) criteri di inclusione;
d) eventuali criteri di esclusione;
e) piano terapeutico;
f) eventuali condizioni particolari relative a prezzo, fornitura ecc.;
g) parametri per il monitoraggio clinico.

Come si accede alla L. 648/96? - 2

Art. 4: Monitoraggio

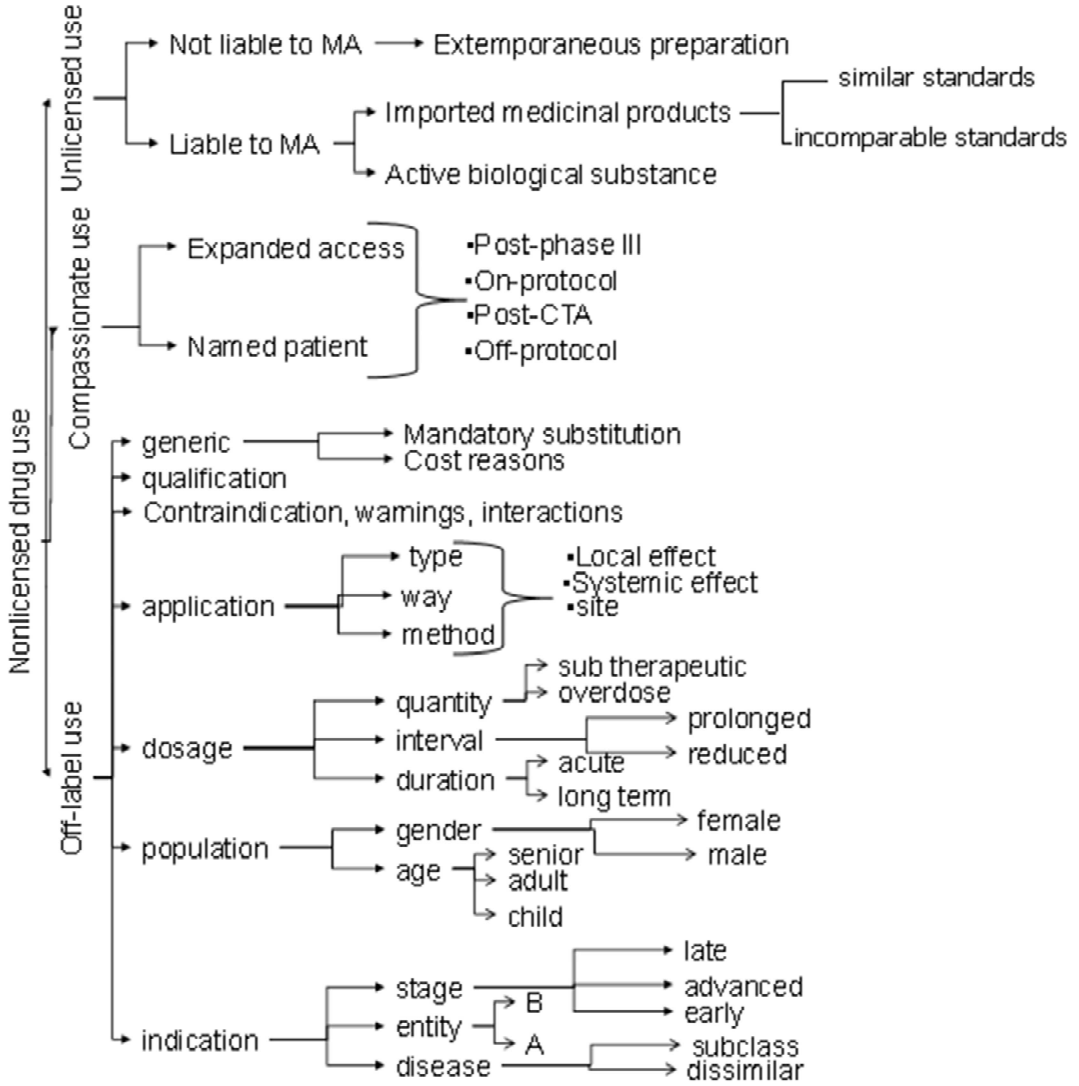
I medicinali inseriti in elenco verranno monitorati mediante l'istituzione, da parte della struttura prescrittrice (unità operativa), di appositi **registri** nel rispetto delle indicazioni riportate nei singoli provvedimenti di inserimento.
La struttura prescrittrice, ogni tre mesi, trasmetterà alla Commissione ed all'assessorato della sanità della propria regione una relazione ove siano indicati per ciascun paziente i seguenti dati:

- età e sesso;
- data di 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

Art. 5: Prescrizione

I medicinali inseriti in elenco saranno prescritti nel rispetto delle condizioni indicate per ciascuno di essi nel relativo provvedimento di inserimento e delle seguenti condizioni generali:
a) **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.
Il consenso informato verrà acquisito secondo le modalità indicate nell'**allegato 1** che fa parte integrante del presente provvedimento;
b) **piano terapeutico e prescrizione da parte di strutture specializzate ospedaliere od universitarie o di istituti di ricovero e cura a carattere scientifico**;
c) dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico della azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

Art. 6: Spesa


Nonlicensed drug use
Unlicensed use
Not liable to MA
Extemporaneous preparation
Liable to MA
Imported medicinal products
similar standards
incomparable standards
Active biological substance
Compassionate use
Expanded access
Named patient
•Post-phase III
•On-protocol
•Post-CTA
•Off-protocol
Off-label use
generic
Mandatory substitution
Cost reasons
qualification
Contraindication, wamings, interactions
application
type
way
method
•Local effect
•Systemic effect
•site
dosage
quantity
sub therapeutic
overdose
interval
prolonged
reduced
duration
acute
long term
population
gender
female
male
age
senior
adult
child
indication
stage
late
advanced
early
entity
B
A
disease
subclass
dissimilar

Il punto di vista

