

Prescrivere per indicazioni terapeutiche non autorizzate

Cosa dice la Legge 648/96?

Lo Stato tutela la salute pubblica avocando a sé ogni competenza in tema di medicinali, dalla produzione e immissione in commercio, sottoposte entrambe a specifica autorizzazione, al regime di fornitura, con previsione dell'obbligo o meno della ricetta medica, al monitoraggio delle reazioni avverse, tramite la rete di farmacovigilanza, fino ai provvedimenti di revoca o di ritiro dal mercato.

In questo processo, il provvedimento di autorizzazione e immissione in commercio di un medicinale nel territorio nazionale (Decreto di A.I.C. o di "registrazione") rappresenta lo strumento tramite il quale il Ministero della salute ne assicura la qualità, la sicurezza e l'efficacia terapeutica per le specifiche indicazioni.

Il decreto di registrazione costituisce per il medico il riferimento certo che ne legittima l'attività di prescrizione.

L'osservanza nell'atto prescrittivo delle indicazioni terapeutiche autorizzate è stato più volte ribadito nel corso degli anni e trova un più recente e forte richiamo nell' art. 3 della Legge n. 94 del 08.04.1998 di conversione del D.L. del 17.02.1998, più noto come "Decreto di Bella".

Lo stesso decreto peraltro, stabilendo modalità e criteri precisi, regola la possibilità per il medico di prescrivere farmaci anche per indicazioni o vie di somministrazione non registrate: in singoli casi, in assenza documentabile di alternative di cura, in presenza di letteratura scientifica accreditata che ne sostenga il razionale di utilizzo. Purché ciò avvenga sotto la diretta responsabilità del prescrittore, che ha il preciso obbligo di informare il paziente. Rimane per il medico l'impegno di accertarsi che l'informazione sia stata compresa dal paziente nelle sue declinazioni (eventuali alternative, possibili rischi associati alla terapia ecc.) e di acquisirne il consenso scritto.

Con tale previsione il decreto ha inteso tener conto dell'esistenza di farmaci efficaci per indicazioni terapeutiche non approvate per ragioni diverse .

Dal momento che l'ammissione dei medicinali alla concedibilità a carico del Servizio sanitario nazionale per una determinata indicazione terapeutica non può prescindere dall'averne attestato ufficialmente sicurezza ed efficacia di impiego, ne deriva che la prescrizione effettuata per indicazioni, o vie di somministrazione, non autorizzate non possa essere posta a carico del Servizio sanitario nazionale. Sarà ulteriore compito del medico pertanto informare il paziente che il costo della terapia sarà a suo carico.

Rappresenta invece un'eccezione alla regola descritta la possibilità, introdotta con la **Legge 23.12.1996, n. 648**, di prescrivere ed erogare a carico del Servizio Sanitario Nazionale **medicinali inseriti in un apposito elenco predisposto ed aggiornato periodicamente dalla CUF che comprende:**

- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia;
- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero;
- medicinali sottoposti a sperimentazione clinica a conclusione di studi clinici di fase seconda;

Il medico, grazie a questa normativa, può quindi disporre di un certo numero di medicinali, non inclusi nel Prontuario nazionale, concedibili per le indicazioni terapeutiche individuate dall'ente regolatorio, sulla base della documentazione disponibile, nei singoli provvedimenti di approvazione

Nella prescrizione il medico deve attenersi strettamente ai criteri di impiego indicati nei singoli provvedimenti e ai criteri **più generali previsti dalla normativa, che sono:**

- **Acquisizione del Consenso informato scritto del paziente**, redatto **in duplice copia**, dal quale risulti che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Salute ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia. Una copia, debitamente redatta e firmata, rimane allegata alla documentazione clinica del paziente, l'altra viene consegnata al paziente stesso o, se del caso, al suo rappresentante legalmente valido.
- **Prescrizione** dei medicinali, su Piano terapeutico, limitata alle strutture specializzate ospedaliere od universitarie o agli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico che provvedono alla fornitura diretta e gratuita del medicinale.

Lo scopo della normativa è quello di non privare particolari categorie di ammalati della possibilità di sperimentare farmaci non ancora approvati in Italia o per i quali esistono dati di efficacia non ancora sufficienti. nella previsione di una loro commercializzazione o di un ampliamento delle indicazioni terapeutiche registrate. .

Perché questo avvenga si rende necessario sottoporre tali farmaci ad un attento **monitoraggio** che consenta di raccogliere un numero di dati sufficienti a sostegno o meno della efficacia del trattamento. I medicinali dell'elenco sono **monitorati** mediante l'istituzione, da parte delle strutture prescrittrici, di appositi **Registri dei pazienti in trattamento**, nel rispetto delle indicazioni riportate nei singoli provvedimenti di inserimento. La struttura prescrittrice (U.O.) trimestralmente trasmetterà al Servizio farmaceutico, utilizzando apposito modulo, una relazione contenente:

- 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 P.T.

**ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE
648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE**
(Aggiornato a marzo 2009)

PRINCIPIO ATTIVO

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

Adalimumab(Humira – Abbott)

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 adenosin-deaminasi

G.U. 03/03/99 n. 51

Bevacizumab(Avastin)

Trattamento delle maculopatie essudative e essudative non correlate all'età

Trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età già in trattamento con bevacizumab

Trattamento del glaucoma neovascolare

G.U. 28/05/07 n. 122

G.U. 16/03/09 n. 62 (*modifica*)

Biotina

Deficit multiplo di carbossilasi nelle due forme: deficit di biotinidasi, deficit di olocarbossilasi sintetasi

G.U. 10/02/01 n. 34

Cetuximab(Erbitux – Merck KGaA)

Trattamento di carcinomi squamocellulari recidivanti e/o metastatici del distretto testa-collo, come terapia di prima linea in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile.

G.U. 12/12/08 n. 290

Ciclosporina A

Nefrite lupica G.U. 20/12/99 n. 297

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*)

Epoetina alfa e beta(Eprex - Epoetina alfa) Neorecormon - Epoetina beta)

Emoglobinuria parossistica notturna G.U. 11/03/98 n. 58

Epoetina alfa e beta (Eprex - Epoetina alfa) (Neorecormon - Epoetina beta)

Sindromi mielodisplastiche (MDS)

Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)

G.U. 10/03/00 n. 58

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

Idursulfase (Elaprase)

Trattamento di pazienti con mucopolisaccaridosi di tipo II (MPS II – Sindrome di Hunter)

G.U. 17/06/06 n. 139

Infliximab(Remicade – Schering Plough)

Trattamento di pazienti con uveite severa refrattariacorrelata 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

Interferone alfa ricombinanteRoferon-A (Roche) – 2aIntron-A (Schering-Plough) – 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 ricombinanteRoferon-A (Roche) – 2° Intron-A (Schering-Plough) – 2b

Forme refrattarie della malattia di Behçet

G.U. 10/10/97 n. 237

G.U. 21/04/99 n. 92 (proroga)

Interferone alfa ricombinanteRoferon-A (Roche) – 2 a Intron-A (Schering-Plough) – 2b

Trattamento della trombocitemia essenziale per ipazienti non candidabili ai trattamenti ora disponibili sul mercato

G.U. 28/05/07 n. 122

Interferone gamma-1b umanoricombinante (Imukin)

Fibrosi polmonare idiopatica

G.U. 15/06/00 n. 138

Lamivudina

Profilassi della recidiva di epatite HBV correlata dopotrapianto di fegato, in pazienti HBV-DNA positivi prima del trapianto, in associazione con Ig Gspecifiche

G.U. 19/9/00 n. 219

Errata corrige 04/10/00 n. 232

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 – Celgene Europe Limited)

Trattamento di pazienti anemici trasfusione- dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5 associato meno ad altre anomalie cromosomiche.

G.U. 11/11/08 n. 264

Metotrexato

Trattamento medico della gravidanza ectopica

G.U. 21/01/08 n. 17

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

Mifepristone Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica G.U. 03/03/99 n. 51

Mitomane (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(Longastatina) / (Sandostatina) / (Samilstin)

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(Rebetol)

Terapia della recidiva da HCV in pazienti già sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia cronica C

G.U. 20/12/99 n. 297

Tetraidrobiopterina Iperfenilalaninemia da carenza congenita di 6- piruviltetraidropterina-sintetasi

G.U. 02/12/98 n. 282

Tiopronina

Cistinuria in associazione all'alcalinizzazione delle urine

G.U. 06/04/01 n. 81

Trientine diidrocloreidrato

Morbo di Wilson in pazienti non candidabili o non rispondenti al trattamento con zinco acetato.

G.U. 03/11/99 n. 258

G.U. 09/05/08 n. 108 (modifica)

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