

I farmaci biologici nella legge 648/96

Walter Ageno

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Università dell'Insubria – Varese

EBPM e Legge 648/96: Inserimento delle EBPM nell'elenco dei medicinali per uso umano erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge 648

Position paper AIFA 2018

Secondo Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari
utilizzo di farmaci biosimilari nell'ambito della legge 648

Provvedimento 20 luglio 2000

Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96

Istituito un elenco di medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica **e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, da erogarsi a totale carico del SSN qualora non esista alternativa terapeutica**

Tali medicinali vengono inseriti in elenco direttamente da AIFA, o su iniziativa di Società scientifiche, università, aziende sanitarie, associazioni di pazienti.

Provvedimento 20 luglio 2000

Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96

I medicinali sono erogabili a totale carico del SSN nel rispetto delle seguenti condizioni:

- ✓ Verifica dei criteri di inclusione/esclusione
- ✓ Consenso informato scritto del paziente (dal quale risulti che è consapevole della incompletezza dei risultati nell'indicazione proposta)
- ✓ Piano terapeutico e prescrizione da parte di strutture specializzate ospedaliere o universitarie o istituti di ricovero e cura a carattere scientifico
- ✓ Dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico della ASL di residenza del paziente
- ✓ Istituzione, da parte della struttura prescrittrice, di un apposito registro; la struttura stessa trasmetterà, ogni 3 mesi, ad AIFA e all'Assessorato della sanità della propria regione una relazione che riporti informazioni sul paziente, sulla gestione della terapia e sul decorso clinico

Inserimento delle EBPM nell'elenco dei medicinali per uso umano erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge 23/12/1996 n.648 (GU 199 27/8/2012 - Determina 1316/2015 – Determina 998/2016)

	Enoxaparina	Nadroparina	Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio	X	X	X	no	no	no
Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli antivitamina K per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)	X	X	X	X	X	X
Utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA > 3)	X	X	X	X	X	X
Uso Pediatrico: Profilassi e terapia malattia tromboembolica venosa e arteriosa. Prevenzione delle occlusioni dei CV centrali e periferici e delle trombosi ad essi correlate	X	no	no	no	no	no

EBPM e 648: gravidanza

- ***Motivazione per la richiesta:***

Garantire, attraverso una profilassi anti-trombotica con EBPM per tutta la gravidanza e il puerperio, la sicurezza massima possibile alle donne ad alto rischio tromboembolico in presenza o meno di trombofilia o con aborti ripetuti e trombofilia.

Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)

Federico Lussana^{a,*}, Francesco Dentali^b, Rosanna Abbate^c, Ernesto d'Aloja^d, Armando D'Angelo^e,
Valerio De Stefano^f, Elena M. Faioni^a, Elvira Grandone^g, Cristina Legnani^h, Ida Martinelliⁱ,
Paolo Simioni^j, Daniela Tormene^j



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

Indicazione: profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio

Criteri di inclusione

- ✓ pregresso evento TE idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici (**profilassi**)
- ✓ pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili in presenza di documentata trombofilia acquisita o congenita (**profilassi**)
- ✓ 1 o + morti endouterine del feto (perdita fetale dalla 20° sett di gestazione di un feto morfologicamente normale) (**profilassi**)
- ✓ Precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterina e distacco di placenta sine causa (**profilassi**)
- ✓ Pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi
- ✓ Pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- ✓ Valvole cardiache meccaniche: fino alla fine del 1° trim e dalla 34° sett fino al parto; dalla 14° alla 34° sett secondo giudizio clinico e dopo condivisione con la paziente (**trattamento**)

Criteri di esclusione

- ✓ Aneuploidia fetale in gravidanze pregresse, malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso, cariotipo parentale anomalo, piastrinopenia (<50000/micromol), diatesi emorragiche note, allergia alle EBPM



Piano terapeutico: fino a 41 settimane circa

EBPM E 648: «Bridging therapy»

- **Utilizzo delle EBPM nella sospensione degli AVK per manovre chirurgiche e/o invasive (*bridging*)**

Motivo della richiesta

- Poter utilizzare le EBPM in queste condizioni per aumentare il più possibile la sicurezza dei pazienti ad alto-moderato rischio tromboembolico peri e post-procedurale



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

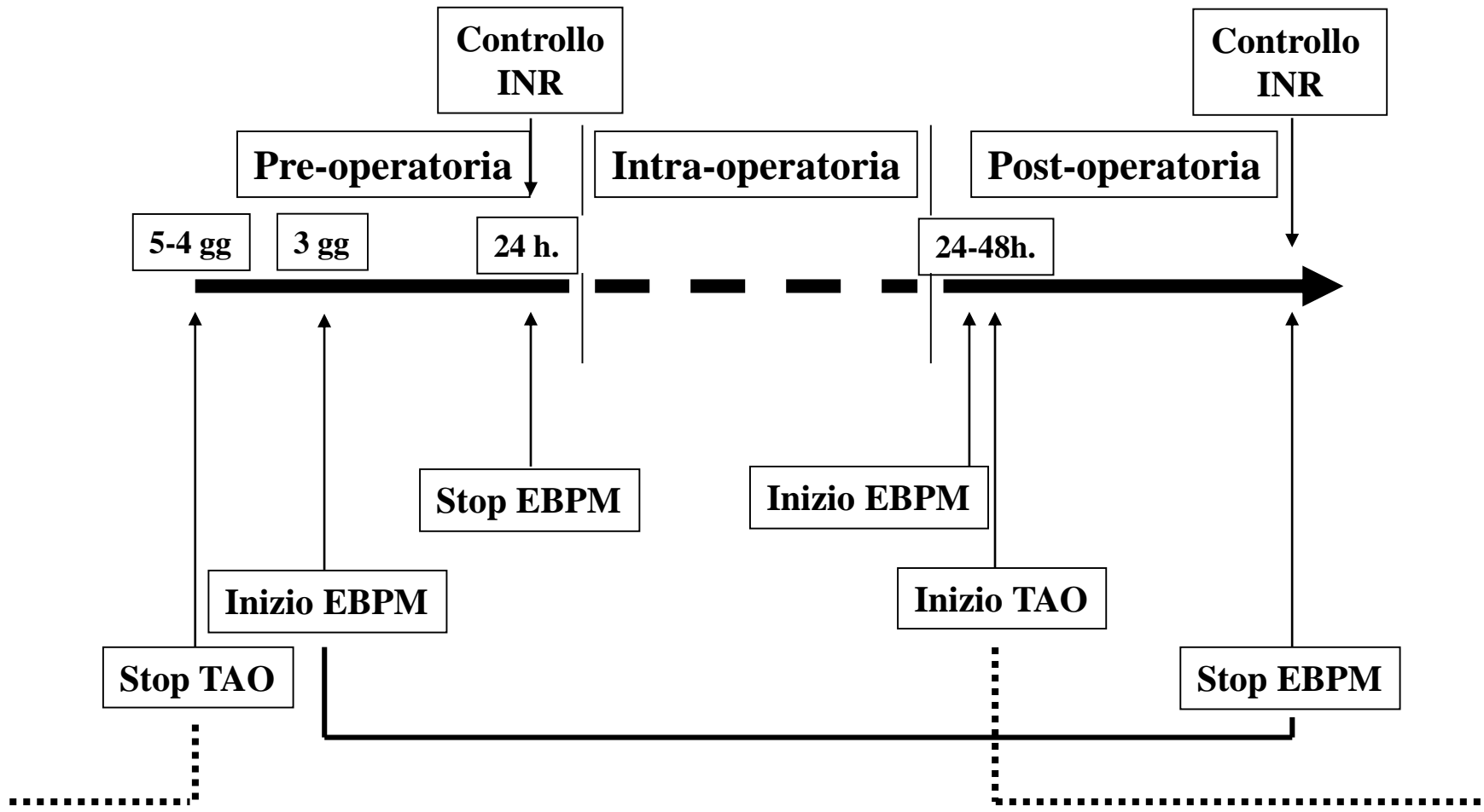
E' stato stimato che circa il 10% dei pazienti in terapia anticoagulante è sottoposto a procedure chirurgiche o invasive ogni anno: circa 250.000/anno negli Stati Uniti

Razionale per la bridging therapy

- Per eliminare o minimizzare effetto della terapia dicumarolica servono alcuni giorni
- Quando l'effetto è ridotto, se il rischio trombotico lo richiede, serve un anticoagulante a rapida azione e più breve emivita

- Per riprendere l'effetto della terapia dicumarolica servono alcuni giorni
- Nell'attesa, serve un anticoagulante a rapida azione che andrà somministrato a dosi proporzionate al rischio tromboembolico del paziente e con una tempistica adattata al rischio emorragico

Le fasi della “bridging therapy”



Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli antivitamina K per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)

Criteria di inclusione

pazienti a rischio basso, moderato o elevato di tromboembolismo

Criteria di esclusione

pz sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (es: procedure dermatologiche minori come escissione di tumori basali e squamosi, cheratosi attiniche e nevi, cataratta con anestesia topica (non retrobulbare), avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria (detartrasi), biopsie ossee)



Piano terapeutico: previsione fino a 10 gg, dosaggi profilattici o terapeutici a seconda del rischio tromboembolico

- rischio basso, moderato: dosaggio profilattico,
- rischio elevato: dosaggio subterapeutico (70% della dose terapeutica)

Secondo Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari (pubblicazione GU 8 maggio/2018)



Utilizzo di biosimilari
nell'ambito della
Legge n.648/1996

- ❑ La legge n.648/96 ha previsto che per il trattamento di una patologia per la quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica possono essere impiegati ed erogati a carico del SSN farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo *off label*) e per i quali siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.
- ❑ I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco, così come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 «Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge n.648/96)»

Secondo Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari *(pubblicazione GU 8 maggio/2018)*



Utilizzo di biosimilari
nell'ambito della
Legge n.648/1996

- Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso off-label, e quindi nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo off-label e sia, quindi, presente nel richiamato elenco, l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

Secondo Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari *(pubblicazione GU 8 maggio/2018)*



**Utilizzo di biosimilari
nell'ambito della
Legge n.648/1996**



- La CTS ha inoltre recentemente definito i «Criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla Legge n. 648/96 per le indicazioni per le quali è disponibile il rispettivo originatore».

Secondo Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari *(pubblicazione GU 8 maggio/2018)*



**Utilizzo di biosimilari
nell'ambito della
Legge n.648/1996**



- ❑ Tali criteri prevedono che, in accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'EMA per le indicazioni autorizzate, l'estrapolazione delle indicazioni off-label da un farmaco originatore al rispettivo biosimilare debba essere condotta comunque caso per caso e nel rispetto dei medesimi principi, che sono:
 - ✓ individuazione di tutti gli elementi del comparability exercise riguardanti qualità, preclinica e clinica utilizzati dall'EMA per dimostrare che tra i due farmaci non esistono differenze rilevanti che possano suggerire una modificazione del rapporto rischio/beneficio. Ciò dovrà essere valutato per tutte le indicazioni approvate direttamente o estrapolate da EMA. Si dovranno, ad es, valutare i dati e le conclusioni delle sezioni riguardanti la **farmacodinamica pre-clinica e clinica e l'immunogenicità**
 - ✓ verifica volta ad appurare se il meccanismo d'azione del farmaco nell'indicazione autorizzata e rimborsata ai sensi della legge n.648/96 sia riconducibile o meno a caratteristiche della molecola diverse da quelle valutate e approvate nel comparability exercise
 - ✓ verifica dell'assenza di specifiche tematiche di **sicurezza** legati all'indicazione in esame

Per particolari farmaci e particolari indicazioni può essere ritenuta necessaria la presenza di studi bridging (ad es quando il meccanismo d'azione nell'indicazione inserita nelle liste ai sensi della legge n.648/96 non è riconducibile a quello estrapolabile dall'EPAR del biosimilare)

Richieste di inserimento di biosimilari nell'ambito della legge 648/96

- ❑ Sulla GU del 29 dicembre 2017 è stata pubblicata la prima ufficializzazione dell'utilizzo di un biosimilare , **rituximab**, nelle indicazioni autorizzate e rimborsate in 648 per l'originator.
- ❑ I biosimilari devono seguire lo stesso percorso di un normale brand/originator (a differenza dei Generici per cui l'inserimento in 648 viene approvato in modo automatico)
- ❑ E' attualmente in valutazione presso la CTS il biosimilare di trastuzumab