

# 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
<b>Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio</b>	X	X	X	no	no	no
<b>Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli antivitamina K per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA &gt; 3)</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Uso Pediatrico: Profilassi e terapia malattia tromboembolica venosa e arteriosa. Prevenzione delle occlusioni dei CV centrali e periferici e delle trombosi ad essi correlate</b>	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<sup>a,\*</sup>, Francesco Dentali<sup>b</sup>, Rosanna Abbate<sup>c</sup>, Ernesto d'Aloja<sup>d</sup>, Armando D'Angelo<sup>e</sup>,  
Valerio De Stefano<sup>f</sup>, Elena M. Faioni<sup>a</sup>, Elvira Grandone<sup>g</sup>, Cristina Legnani<sup>h</sup>, Ida Martinelli<sup>i</sup>,  
Paolo Simioni<sup>j</sup>, Daniela Tormene<sup>j</sup>



## 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**

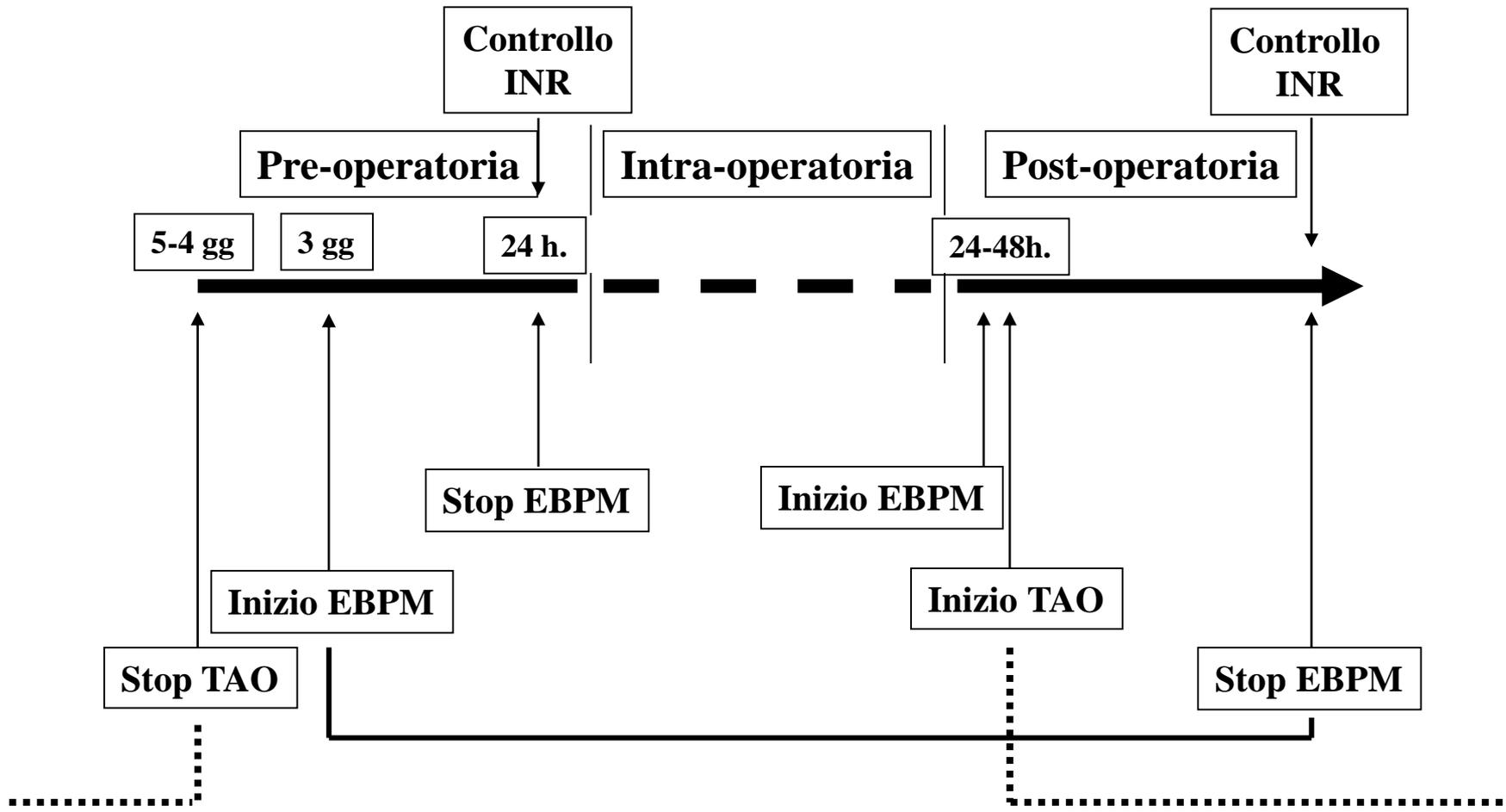
**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,  
9th ed: American College of Chest Physicians  
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

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