

PRESCRIZIONE DEI MEDICINALI OFF-LABEL NELL'AMBITO DELLA AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA GIULIANO ISONTINA

MATRICE DELLE REVISIONI

REVISIONE	DATA	DESCRIZIONE / TIPO MODIFICA	REDATTA	VERIFICATA	APPROVATA
			DA	DA	DA
00	01/09/18	Prima emissione	GRUPPO DI LAVORO L. Cavallo G. Felluga C. Furian G. Capparoni	SC FARMACIA AZIENDALE S. Visintin S. Dolce E. Blanco	DIRETTORE SANITARIO L. Di Stefano

1.	SCOPO E FINALITÀ	3
2.	AMBITO DI APPLICAZIONE	3
3.	ACRONIMI E DEFINIZIONI	3
4.	RESPONSABILITÀ'	4
5.	MODALITÀ OPERATIVE	5
5.1	PREMESSA	5
5.2	ATTIVITÀ OBBLIGATORIE E PROPEDEUTICHE ALLA PRESCRIZIONE OFF-LABEL	5
5.3	CONDIZIONI DI RIMBORSABILITÀ: PRESCRIZIONI A CARICO DEL SSN, DELLA DITTA PRODUTTRICE O DEL SSR	6
5.3.1	UTILIZZI IN OFF-LABEL GIÀ AUTORIZZATI A LIVELLO CENTRALE PER UN USO DIFFUSO E SISTEMATICO, INSERITI NELLA LEGGE 648/96 – A CARICO DEL SSN	6
5.3.2	USO TERAPEUTICO DI UN MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA AI SENSI DEL D.M. 7 SETTEMBRE 2017 – A CARICO DELLA DITTA PRODUTTRICE	7
5.3.3	UTILIZZO PER SINGOLI CASI – A CARICO DEL SSR	8
5.3.4	UTILIZZO PER SINGOLI CASI – PAZIENTI RESIDENTI FUORI REGIONE	9
5.4	MODALITÀ DI APPROVVIGIONAMENTO NEI CASI RIMBORSABILI	9
5.5	ULTERIORI INFORMAZIONI IMPORTANTI PER IL MEDICO PRESCRITTORE	10
5.5.1	MONITORAGGIO	10
5.5.2	RESPONSABILITÀ ERARIALE	10
5.5.3	SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA	10
5.6	RIFERIMENTI PER ULTERIORI INFORMAZIONI	11
5.7	FLOW CHART	12
6.	ARCHIVIAZIONE	13
6.1	GESTIONE DEI DOCUMENTI PROPRI DEL PROCESSO	13
6.2	DISTRIBUZIONE ED ACCESSIBILITÀ'	13
7.	RIFERIMENTI NORMATIVI, DOCUMENTAZIONE ALLEGATA	13
7.1	RIFERIMENTI NORMATIVI	13
7.2	ALLEGATI	13

1. SCOPO E FINALITÀ

La presente procedura ha l'obiettivo di garantire che i pazienti ricevano una terapia off-label in sicurezza e nel rispetto della normativa vigente nazionale e regionale.

2. AMBITO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica all'erogazione di farmaci off-label in regime di ricovero/day-hospital, ambulatoriale o al domicilio del paziente.

3. ACRONIMI E DEFINIZIONI

ASUGI: Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

AIC: Autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

CEUR: Comitato Etico Unico Regionale operante presso l'Ente per la Gestione Accentrata dei Servizi Condivisi

CTS: Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA

E.G.A.S.: Ente per la Gestione Accentrata dei Servizi Condivisi

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

SSR: Servizio Sanitario Regionale

Uso off-label di un medicinale: utilizzo di un medicinale in modalità non conformi a quanto previsto dalla scheda tecnica per ciò che concerne le indicazioni terapeutiche, il dosaggio, la frequenza di somministrazione, la popolazione di riferimento

Legge 648/96: legge che consente di erogare a carico del S.S.N, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA:

- **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

Studio di fase II: fase della sperimentazione clinica nella quale l'attività del farmaco viene testata in pazienti allo scopo di valutare la sicurezza dello stesso, lo schema posologico ideale e l'efficacia clinica nella patologia oggetto della sperimentazione.

4. RESPONSABILITÀ

Nella tabella sottostante sono evidenziati i ruoli delle diverse professionalità coinvolte nella gestione dell'uso off-label del farmaco.

Attività	Medico prescrittore	Farmacista SC Farmacia Unica Aziendale	Farmacista SS Area farmaceutica territoriale	Farmacista SS Area farmaceutica ospedaliera	Direttore Sanitario
Valutazione dell'assenza di alternative terapeutiche autorizzate, analisi delle evidenze documentate nella letteratura (presenza di studi di almeno fase II), acquisizione consenso informato del paziente	R				
Compilazione richiesta di fornitura farmaco off-label	R	C			
Ricezione della richiesta di fornitura del farmaco off-label e valutazione della sua completezza		R			
Verifica dei requisiti per l'erogazione del farmaco off-label a carico del SSR e invio della documentazione alla Direzione Sanitaria		R			
Autorizzazione all'erogazione della terapia off-label e comunicazione del parere alla SC Farmacia Unica Aziendale					R
Notifica esito al medico prescrittore		R			
Redazione della prescrizione	R				
Erogazione del medicinale			R	R	
Monitoraggio del trattamento	R				
Segnalazione di sospetta reazione avversa	R	C			
Raccolta e valutazione del follow-up periodico		R			
Formazione e aggiornamento procedure		R			
Archiviazione della documentazione		R		R	

R = Responsabile

C = Collaboratore

5. MODALITÀ OPERATIVE

5.1 PREMESSA

Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro farmaco prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata dall'AIFA. Le condizioni di utilizzo di un medicinale sono infatti quelle previste dal suo AIC e si basano su comprovati dati scientifici di efficacia e sicurezza.

Nella pratica clinica, in alcune circostanze, si presenta tuttavia la necessità di ricorrere ad un uso off-label dei medicinali secondo modalità non autorizzate dal punto di vista regolatorio e quindi non comprese nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). L'utilizzo di un medicinale può essere considerato off-label per: indicazione, via o modalità di somministrazione (es. dosaggio, frequenza, ...) e popolazione specifica di riferimento (es. pediatrica).

Da un punto di vista normativo la prescrizione di farmaci off-label è disciplinata a livello nazionale dalla legge 94/1998, detta "legge Di Bella", dalla legge 648/96, dal D.M. 7 settembre 2017 (farmaci per uso compassionevole) e da due leggi Finanziarie (del 2007 e del 2008).

In ambito regionale, la Regione Friuli Venezia Giulia ha definito modalità prescrittive e percorsi omogenei riportati nella DGR n.1590/2008 "Regolamentazione dei percorsi prescrittivi per l'erogazione a carico del SSR di medicinali utilizzati al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate e di trattamenti farmacologici a favore di pazienti affetti da patologie rare" aggiornato successivamente con il DGR 327/2010. Con tali deliberazioni, la Regione ha fornito indicazioni rispetto alle modalità di rimborsabilità a carico del SSR per farmaci off-label.

5.2 ATTIVITÀ OBBLIGATORIE E PROPEDEUTICHE ALLA PRESCRIZIONE OFF-LABEL

La richiesta di farmaci off-label può essere effettuata dal medico 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 quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori -di fase 2 e con esito favorevole- apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. Ad esempio, il ricorso all'off-label può avvenire nei casi in cui le terapie precedenti autorizzate siano risultate inefficaci o abbiano comportato la comparsa di serie reazioni avverse oppure nei casi in cui -pur con evidenze scientifiche molto favorevoli per efficacia, sicurezza ed economicità- nessun'azienda farmaceutica abbia avuto interesse alla registrazione dell'indicazione. Si invita, in ogni caso, ad un'attenta lettura della normativa prima di procedere alla prescrizione fuori indicazione.

Il medico deve avere la consapevolezza che la prescrizione avviene sotto la sua diretta responsabilità e, **prima dell'inizio della terapia (ma solo dopo aver accertato la possibilità di rimborso)**, deve aver cura di:

- informare in maniera completa il paziente rispetto ai vantaggi e agli svantaggi dell'opzione terapeutica proposta;
- accertarsi che questi abbia pienamente compreso e condiviso l'opzione terapeutica proposta;

- acquisire, per iscritto, il consenso dello stesso - esempi di consenso sono riportati nell'allegato 1. Il consenso deve, in ogni caso, essere redatto così da fornire l'informazione più autentica al malato;
- utilizzare un medicinale il cui impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. Per l'indicazione devono essere disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda.

Le sopra dette condizioni devono essere sempre soddisfatte, anche nei casi in cui il paziente si faccia carico della terapia. Per accedere alla fornitura gratuita del medicinale, si deve fare riferimento al paragrafo 5.3.

5.3 CONDIZIONI DI RIMBORSABILITÀ: PRESCRIZIONI A CARICO DEL SSN, DELLA DITTA PRODUTTRICE O DEL SSR

La Legge 94/98 stabilisce che l'onere economico del farmaco utilizzato off-label deve ricadere sull'assistito, previa debita informazione in proposito da parte del medico.

In taluni casi è però consentito il rimborso del farmaco attraverso vie diverse, per lo stratificarsi negli anni di misure nazionali o regionali. Le possibilità di utilizzo sono riportate di seguito, in ordine di probabile frequenza della casistica.

5.3.1 UTILIZZI IN OFF-LABEL GIÀ AUTORIZZATI A LIVELLO CENTRALE PER UN USO DIFFUSO E SISTEMATICO, INSERITI NELLA LEGGE 648/96 – A CARICO DEL SSN

Il medico che decide di utilizzare un farmaco per un'indicazione diversa da quella registrata, evitando l'onere a carico del paziente, deve in primo luogo verificarne la presenza negli elenchi redatti dall'AIFA ai sensi della L. 648/96.

Gli elenchi di tali farmaci sono consultabili nel sito dell'AIFA al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>

Qualora il medicinale e l'indicazione off-label rientrino in uno degli elenchi, il medico può effettuare direttamente la richiesta di fornitura per un paziente come descritto al punto **"5.4 MODALITÀ DI APPROVVIGIONAMENTO NEI CASI RIMBORSABILI"**.

Gli elenchi della L.648/96 possono essere integrati: un medico ha quindi la possibilità di formulare all'AIFA una proposta di ampliamento. La Direzione Sanitaria dell'ASUGI, previa valutazione del caso, può supportare il medico nella richiesta. La SC Farmacia Unica Aziendale può essere contattata per tutte le informazioni necessarie alla corretta predisposizione della pratica.

La richiesta deve in ogni caso comprendere:

- relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
- rationale e dati clinici (studi di fase I e II) a supporto del trattamento proposto;
- descrizione del piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia, criteri di inclusione ed esclusione);
- stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale;
- stima di spesa per il trattamento proposto;
- informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso.

Nelle more della risposta dell'AIFA, il medico può considerare il ricorso al del punto 5.3.3 "UTILIZZO PER SINGOLI CASI - A CARICO DEL SSR".

In caso di parere negativo da parte dell'AIFA, il medico può valutare l'ipotesi di produrre, lui stesso, delle evidenze scientifiche richiedendo l'avvio di una sperimentazione clinica al Comitato Etico Unico Regionale (CEUR) tramite il Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale, in accordo con il Regolamento aziendale per la conduzione degli studi clinici.

5.3.2 USO TERAPEUTICO DI UN MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA AI SENSI DEL D.M. 7 SETTEMBRE 2017 – A CARICO DELLA DITTA PRODUTTRICE

Un'altra possibilità di utilizzo off-label di medicinali è quella disciplinata dal D.M. 7 settembre 2017 – *"Disciplina all'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"*. Il provvedimento in questione prevede la possibilità di richiedere la fornitura all'azienda farmaceutica a titolo gratuito di:

- 1) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;
- 2) medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per indicazioni diverse da quelle autorizzate;
- 3) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale, ovvero non ancora commercializzati.

La richiesta si rende necessaria per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in che si trovino in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.

In ogni caso, la richiesta del medicinale secondo tale modalità può essere autorizzata qualora sussistano le seguenti condizioni:

- a) il medicinale è già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di **fase terza** o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di **fase seconda**;
- b) sono disponibili dati sulle sperimentazioni di cui sopra che siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
- c) i medicinali devono essere provvisti di certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP).

In caso di malattie rare o tumori rari, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

Operativamente il medico deve seguire le indicazioni previste dal vigente regolamento aziendale "Regolamento della Sperimentazione Clinica di Farmaci, Dispositivi Medici e degli Studi Osservazionali nell' ASUGI, cui si rimanda per i dettagli.

Da chi viene presentata la richiesta:

- **dal medico per il singolo paziente** non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico (*anche detto «expanded access program» cioè: impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti*)
- **da più medici** operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
- **dal medico o da gruppi collaborativi** per pazienti che hanno partecipato ad una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica.

La richiesta per l'impiego dei medicinali di cui al D.M. 7 settembre 2017 deve essere sottoposta, da uno dei medici di cui al paragrafo precedente, alla valutazione del CEUR che è mediata dal **Nucleo Ricerca Clinica Aziendale** (segreteria presso la SS Area Farmaceutica Territoriale). La documentazione deve comprendere:

- a) motivazione clinica della richiesta;
- b) schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta;
- c) grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le sole malattie e tumori rari, la sussistenza almeno di un comune meccanismo d'azione che renda prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il medicinale;
- d) dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia;
- e) modello di informazione al paziente;
- f) dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale;
- g) modalità di raccolta dati;
- h) dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico (**Allegato 2**).

Il CEUR trasmette digitalmente all'Agenzia italiana dei farmaci (AIFA) il proprio parere, corredato dalla relativa documentazione, entro tre giorni dall'adozione del parere stesso, per attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati sul territorio. L'AIFA, ove ne ravvisi la necessità per la tutela della salute pubblica, può intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l'impiego del medicinale di cui al presente decreto.

Per quanto non riportato nel presente paragrafo si rimanda ai chiarimenti in merito ai programmi di uso terapeutico e agli usi terapeutici nominali resi disponibili da parte di AIFA sul proprio portale al link <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/disciplina-dell%E2%80%99uso-terapeutico-di-medicinale-sottoposto-sperimentazione-clinica-01122017>

5.3.3 UTILIZZO PER SINGOLI CASI – A CARICO DEL SSR

Se le ipotesi dei punti 5.3.1 e 5.3.2 non sono percorribili, il medico può inoltrare una richiesta di rimborso per terapia off-label alla **SC Farmacia Unica Aziendale** all'indirizzo

farmacia.segreteria@asugi.sanita.fvg.it, compilando il modulo dedicato “*Richiesta rimborsabilità farmaci off label ai sensi della L. n. 94 dd. 08.04.1998 e della DGR 1590/08*” (**Allegato 3**).

Attenzione, in questo caso e in questa fase iniziale, l'ipotesi terapeutica non deve essere ancora comunicata al paziente, in modo da non ingenerare nel paziente stesso delle aspettative che potrebbero essere disattese a seguito della valutazione della letteratura derivante dal confronto tra medico e parte aziendale.

Alla domanda, firmata anche dal Responsabile dell'Unità Operativa, è necessario allegare:

- la letteratura scientifica “full-paper” a sostegno della richiesta (secondo la normativa, dati favorevoli di studi clinici almeno di fase II);
- la relazione clinica del paziente, riportando le precedenti terapie e le motivazioni che non consentono l'utilizzo delle terapie autorizzate (“*Relazione clinica per usi off-label di medicinali*” - (**Allegato 4**).

La SC Farmacia Unica Aziendale, ricevuta la proposta, verifica se sussistono i requisiti per l'erogazione del medicinale e inoltra la documentazione corredata di parere favorevole o meno alla Direzione Sanitaria per l'autorizzazione. Nel caso di pazienti residenti in ASUGI, l'esito dell'autorizzazione viene comunicato entro 5 giorni lavorativi dal ricevimento della documentazione al medico richiedente e alla SS Area Farmaceutica Territoriale oppure alla SS Area Farmaceutica Ospedaliera, a seconda che il paziente sia sul territorio o sia ricoverato. All'autorizzazione viene assegnato un **codice univoco aziendale** che sarà poi utilizzato dal medico per tutte le comunicazioni relative al caso.

Nel caso di pazienti regionali residenti fuori ASUGI, l'esito dell'autorizzazione viene comunicato entro 5 giorni lavorativi dal ricevimento della documentazione al medico richiedente e all'Azienda di residenza del paziente.

Il medico richiedente, solo dopo aver ricevuto l'autorizzazione alla terapia, offre l'opzione terapeutica al paziente, acquisisce per iscritto il consenso dello stesso e procede alla richiesta del farmaco secondo le modalità al punto 5.4. In caso di diniego il medico può comunque prescrivere la terapia off-label ma -mancando adeguati requisiti di efficacia terapeutica, essenzialità, e sostenibilità per il SSR- la spesa può solo essere sostenuta dall'assistito.

5.3.4 UTILIZZO PER SINGOLI CASI – PAZIENTI RESIDENTI FUORI REGIONE

Per i pazienti extra-regionali, la prescrizione di farmaci per uso off-label in regime ambulatoriale o per uso al domicilio del paziente può essere effettuata solo previo accordo con l'Azienda territoriale di residenza del paziente, che si farà carico dei relativi oneri economici o della dispensazione del farmaco.

5.4 MODALITÀ DI APPROVVIGIONAMENTO NEI CASI RIMBORSABILI

Una volta accertata/ottenuta l'autorizzazione alla rimborsabilità il medico attiva il percorso logistico per la fornitura. La modalità di richiesta del medicinale si differenzia a seconda dell'ambito di utilizzo.

Nel caso di **utilizzo ospedaliero** la richiesta nominativa deve pervenire tramite il **modulo di richiesta fuori pronto soccorso (Allegato 5)**. Tale modulo, interamente compilato e firmato, con la nota “*off-label DGR 1590/08 + n [dove n è il numero del codice univoco aziendale]*” oppure “*off-*

label 648/96" oppure "*off-label D.M. 07/09/17*", dev'essere inviato all'indirizzo farmaciamagrep.gomo@asugi.sanita.fvg.it. Nel caso di terapie intravitreali con bevacizumab è sufficiente la richiesta nominativa accompagnata dalla scheda AIFA.

Nel caso di *utilizzo* per un **paziente territoriale** la prescrizione, indicante il numero di confezioni, con la nota "*off-label DGR 1590/08 codice univoco aziendale*" oppure "*off-label 648/96*" oppure "*off-label D.M. 07/09/17*", deve essere consegnata al paziente. Il paziente ordinerà il farmaco secondo le modalità esplicitate nel sito aziendale alla voce:

► **MATERIALE INFORMATIVO** ► "Distribuzione diretta farmaci particolari" consultabile al seguente link:

https://asugi.sanita.fvg.it/it/strutture/direz_sanitaria/go_farmacia/go_area_farm_osp/farma_go_mf/index.html

5.5 ULTERIORI INFORMAZIONI IMPORTANTI PER IL MEDICO PRESCRITTORE

5.5.1 MONITORAGGIO

Nei casi rimborsati, il medico prescrittore deve effettuare un monitoraggio puntuale dell'andamento del trattamento per consentire eventuali approfondimenti da parte della Direzione Sanitaria e/o della SC Farmacia Unica Aziendale. L'obbligo di monitoraggio è assolto dalla compilazione del modulo di follow-up ("Follow-up off-label", **Allegato 6**), da trasmettere a fine terapia o alla fine di ogni anno solare nel caso di patologie croniche. Il modulo firmato deve essere inviato all'indirizzo: farmacia.segreteria@asugi.sanita.fvg.it

Il modulo deve essere allegato all'e-mail in formato zip (con password di accesso comunicata con e-mail separata) e nell'oggetto dell'e-mail si deve riportare la dicitura "OFF-LABEL FOLLOW UP" più il CODICE assegnato (es. "OFF-LABEL FOLLOW UP 999999").

In caso di interruzione del trattamento dovrà essere fornita tempestivamente una relazione clinica dettagliata alla Direzione Sanitaria.

Nel caso di terapie intravitreali con bevacizumab il monitoraggio è assolto dalla compilazione del Registro AIFA.

5.5.2 RESPONSABILITÀ ERARIALE

Ai sensi dell'art. 1 comma 796 della Legge Finanziaria del 2006, qualora un medico utilizzi un medicinale in off-label a carico del SSN o SSR, senza aver preventivamente ottenuto il consenso della Direzione Sanitaria aziendale, sarà segnalato per l'ipotesi di **danno erariale**.

5.5.3 SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

I medici e gli operatori sanitari, che nell'ambito della propria attività vengono a conoscenza di una qualsiasi sospetta reazione avversa nel caso in cui il medicinale sia usato ai sensi della legge 648/96 o del D.M. 7 settembre 2017 o di altri usi speciali, sono tenuti a inviare la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) e al CEUR tramite il Nucleo di Ricerca Clinica Aziendale. Al momento dell'inserimento della scheda nella RNF, il Responsabile aziendale di farmacovigilanza compila il campo "tipo segnalazione" scegliendo il valore "da studio" dal relativo menu a tendina e successivamente specificare che si tratta di "usi individuali".

Per la notifica della reazione avversa possono essere utilizzati i modelli, scaricabili dal portale AIFA (<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>) oppure direttamente dal sito www.vigifarmaco.it

5.6 RIFERIMENTI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

SC Farmacia Unica Aziendale

email: farmacia.segreteria@asugi.sanita.fvg.it

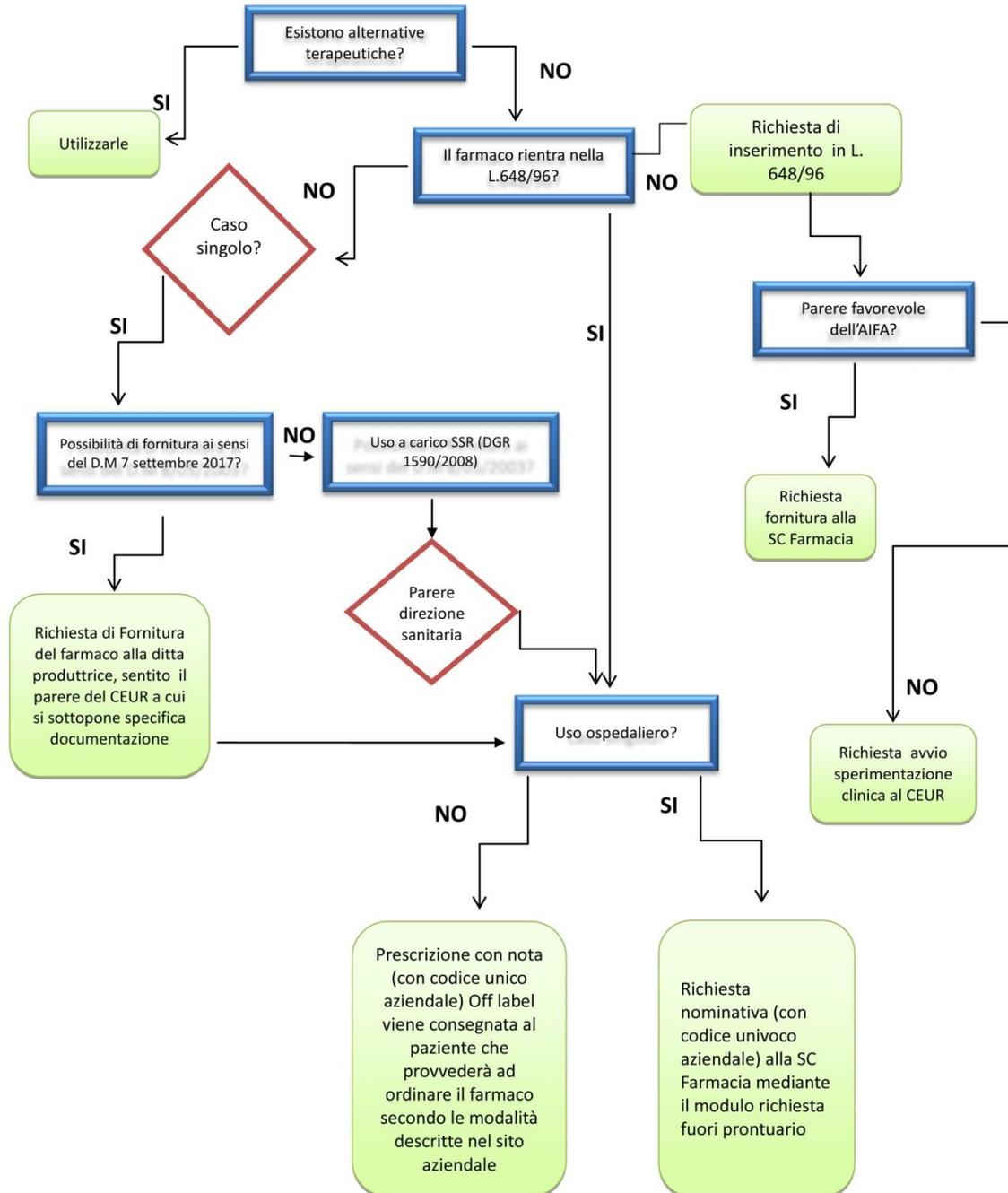
PEC: asugi@certsanita.fvg.it

Responsabile aziendale di Farmacovigilanza

email: farmaco.vigilanza@asugi.sanita.fvg.it

PEC: asugi@certsanita.fvg.it

5.7 FLOW CHART



6. ARCHIVIAZIONE

6.1 GESTIONE DEI DOCUMENTI PROPRI DEL PROCESSO

La documentazione generata dall'applicazione del presente protocollo è conservata presso la segreteria della SC Farmacia Unica Aziendale per quanto attiene l'autorizzazione al rimborso ai sensi della DGR 1590/08. Le richieste nominative di fornitura sono invece conservate presso la SS Area Farmaceutica Ospedaliera oppure presso la SS Area farmaceutica Territoriale a seconda del setting assistenziale.

6.2 DISTRIBUZIONE ED ACCESSIBILITA'

L'accesso al presente protocollo viene garantito dalla rete Internet e Intranet aziendale.

7. RIFERIMENTI NORMATIVI, DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

7.1 RIFERIMENTI NORMATIVI

- Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 - Conversione in legge del D.L. 21 ottobre 1996 n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996.
- Legge n. 94 dell'8 aprile 1998 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria ("legge Di Bella").
- Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 – Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.
- Chiarimenti in merito al decreto DM 7 settembre 2017 pubblicati sul sito AIFA.
- Legge n. 296 del 27 dicembre 2006 (Finanziaria 2007), art. 1 comma 796, titolo z.
- Legge n. 244 del 24 dicembre 2007 (Finanziaria 2008), art. 2 comma da 348 a 349.
- DGR n. 1590/2008 "Regolamentazione dei percorsi prescrittivi per l'erogazione a carico del SSR di medicinali utilizzati al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate e di trattamenti farmacologici a favore di pazienti affetti da patologie rare".
- DGR n. 327/2010 modificazione DGR 1590/2008.
- FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, pubblicate sul portale AIFA (aggiornamento maggio 2018).

7.2 ALLEGATI

- Allegato 1. **MOD_P28DS_01_00** Esempi modulo consenso informato.
- Allegato 2. **MOD_P28DS_02_00** Modulo Assunzione di responsabilità del medico (D.M. 7 settembre 2017).
- Allegato 3. **MOD_P28DS_03_00** Modulo Richiesta fornitura farmaci off-label ai sensi della L. n. 94 dd. 08.04.1998 e della DGR 1590/08.
- Allegato 4. **MOD_P28DS_04_00** Modulo Relazione Clinica per usi off-label di medicinali.
- Allegato 5. **MOD_P28DS_05_00** Modulo richiesta fuori prontuario.
- Allegato 6. **MOD_P28DS_06_00** Modulo Follow-up off-label.