

## ALLEGATO 2

### **Le condizioni per la legittimità delle prescrizioni “off label”**

Le indicazioni terapeutiche di un medicinale, così come le controindicazioni, la posologia, la via e modalità di somministrazione, eventuali avvertenze nell'uso ed altri elementi finalizzati ad assicurarne un impiego più appropriato e sicuro possibile, sono fissati da enti regolatori dopo valutazione dei risultati di studi clinici attuati in precedenza.

Tutto ciò è riportato nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo del medicinale, approvati con apposito provvedimento dell'autorità regolatoria (decreto di registrazione dell'EMA - Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco).

Purtuttavia, la prassi di prescrivere medicinali al di fuori dell'avallo regolatorio è largamente diffusa tra i medici, soprattutto in aree terapeutiche critiche quali quella oncologica, neurologia ed in pediatria.

Si ritiene opportuno – a tale proposito – effettuare un breve *excursus* della normativa in materia, al fine di comprendere appieno il contesto entro cui si inserisce il disposto di cui alla Legge 27.12.2006, n. 296, art. 1, comma 796, lett z).

#### **NORMATIVA**

Prima del 1998 valeva il principio generale della responsabilità professionale: il medico era libero di prescrivere qualsiasi medicinale, per qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per la salute del paziente. Valeva nel contempo la regola generale operante per ogni atto medico – e quindi anche per le prescrizioni di farmaci – e cioè che *“chiunque per imperizia, negligenza, ovvero per inosservanza di norme nello svolgimento della professione medica, cagiona ad altri lesioni, danni fisici o la morte, soggiace in sede penale a sanzioni restrittive della libertà personale, in sede civile ad obblighi risarcitori, in sede deontologica a sanzioni disciplinari”*.

L'attività curativa del medico viene reputata oggi pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente.

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

Il D.L. 21.10.1996, n. 536 “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 contesto normativo italiano la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria. L'art. 1, comma 4 della predetta Legge, infatti, dispone che **“...qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a**

*totale carico del SSN ...i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco..." (C.U.F.) "... conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa..."*;

#### Provvedimento CUF 17 gennaio 1997

Il sistema delineato dalla L. 648/96 è stato implementato dal Provvedimento CUF 17 gennaio 1997 che ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco, individuando nella stessa Commissione, nelle associazioni dei pazienti, nelle società scientifiche e negli organismi sanitari pubblici o privati i soggetti legittimati ad attuare la proposta ed a presentare la documentazione necessaria per consentire l'ammissione della specialità alla rimborsabilità.

Secondo il predetto Provvedimento CUF 17 gennaio 1997, la proposta di inserimento nell'apposito elenco di cui alla L. 648/96 deve riportare:

1. informazioni concernenti il tipo e la gravità della patologia da trattare;
2. l'inesistenza di valide alternative terapeutiche;
3. la descrizione del piano terapeutico proposto;
4. lo stato autorizzativo del medicinale in Italia e in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice;
5. la documentazione disponibile (pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici di fase 1 e 2, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso.

Una volta che i medicinali rispondenti ai requisiti suindicati abbiano ricevuto l'approvazione all'impiego da parte della CUF, restano iscritti nell'apposito elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno motivato l'inserimento nell'elenco stesso.

Il medico deve prescriberli nel rispetto delle condizioni per ciascuno di essi indicate nel relativo provvedimento di inserimento nell'elenco, dichiarando sulla ricetta l'assunzione di responsabilità del trattamento. Deve inoltre disporre del "consenso informato del paziente dal quale risulti che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Sanità ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia".

#### D.M. 11 febbraio 1997

Il D.M. 11 febbraio 1997 "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero" ha dato attuazione all'art. 25 comma 7 del D.lgs. 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 purchè 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

Con Provvedimento del 20 luglio 2000 la CUF (Commissione Unica del Farmaco) ha istituito - ai sensi della predetta L.648/96 - l'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN. Detto elenco - sulla base delle istanze avanzate secondo le modalità suindicate - viene periodicamente integrato e/o modificato dall'autorità regolatoria (A.I.F.A.).

Legge 8 aprile 1998 n. 94, di conversione del D.L. 17 febbraio 1998 n. 23 (Legge Di Bella)

Il principio generale su espresso secondo il quale l'attività curativa del medico viene reputata pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente è espressamente sancito dall'art. 3 comma 1 del D.L. 23/1998, convertito nella legge 94/1998 il quale recita testualmente: *“fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, 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”*.

E' bene precisare in proposito che, qualora si prescriva al di fuori delle regole fissate nella scheda tecnica, in caso di contenzioso giudiziario tra medico e paziente, spetta al prescrittore dimostrare terapeuticità e sicurezza d'impiego di un medicinale; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria né sulla casa produttrice del medicinale eventuali responsabilità civili o penali.

Il medesimo art. 3 della legge 94/1998 - dopo aver enunciato al comma 1 quale sia il criterio generale da adottare quale regola per la legittima prescrizione dei farmaci - al comma 2 si premura di precisare anche quale sia l'**eccezione** circoscrivendone gli ambiti e i limiti di applicazione: *“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 purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”*.

L'art. 3 comma 2 della L. 94/1998, quindi, delinea chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la “prescrizione off-label” dei farmaci, individuando le condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione.

Va sottolineato che l'art. 3 comma 4 della L. 94/1998 dispone che *“...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, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'art. 1, comma 4 del D.L. 21.10.1996, n. 536, convertito nella L. 23.12.1996, n. 648...”*.

Comunicato del Ministero della Salute del 04.07.2002

Con proprio Comunicato “Ambito di applicazione dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648” - pubblicato nella G.U. n. 155 del 04.07.2002 - il Ministero della Salute ha precisato che:

- esula dal campo di applicazione della L. 648/1996 il trattamento limitato a singoli pazienti, che rientrano invece nell'ambito di applicazione della L. Di Bella (art. 3, comma 2 L. 94/1998);
- l'impiego del medicinale a favore di un paziente ricoverato in una struttura pubblica o privata accreditata è a carico del Servizio Sanitario Nazionale, dal

momento che la tariffa di ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato

D.M. 8 maggio 2003

Il D.M. 8 maggio 2003 recante “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 - purchè 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...*”.

L’autorizzazione all’uso può essere rilasciata solo nei seguenti casi:

- a) medicinale che per la medesima indicazione sia oggetto di studi clinici in corso o conclusi di fase III o, in caso di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di fase II conclusi;
- b) i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull’efficacia e tollerabilità del medicinale;
- c) il protocollo terapeutico deve essere approvato dal Comitato Etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta;

#### **SITUAZIONE ATTUALE PRESCRIZIONI “OFF LABEL”**

Negli ultimi anni a causa dell’evoluzione rapida delle conoscenze – a volte più rapida dei tempi richiesti dall’Autorità regolatoria – si assiste frequentemente in diverse aree terapeutiche ad un uso “off label” dei farmaci.

Gli ambiti ove tale prassi viene riscontrata maggiormente sono quello pediatrico, oncologico e neurologico.

Al di là delle motivazioni che portano ad uso “off label” dei farmaci, la prescrizione dei medicinali al di fuori delle indicazioni terapeutiche riconosciute dall’Autorità regolatoria italiana, avviene attualmente in diverse fattispecie che possono essere qui riassunte:

- 1) farmaco il cui utilizzo avviene in ambiti terapeutici riconosciuti a seguito di sperimentazioni i cui risultati siano noti e pubblicati su riviste scientifiche di livello internazionale;
- 2) farmaco il cui utilizzo in nuovi ambiti terapeutici avviene quand’ancora gli studi siano in corso e non siano quindi disponibili i risultati definitivi sull’efficacia del trattamento;
- 3) farmaco già registrato presso l’EMEA ma che in Italia non ha ancora concluso l’iter registrativo e non è ancora stato pubblicato il decreto di A.I.C.;
- 4) farmaco prescritto sulla base di scelte arbitrarie del medico e non supportate da alcuna evidenza scientifica.

La Finanziaria 2007 – ed in particolare l’art. 1, comma 796, lettera z) - dispone che la fattispecie consentita 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...".*

E' opportuno precisare, come chiarito anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che la disposizione normativa suriportata - a completa garanzia del diritto alla salute dei cittadini - 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 l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza l'adeguata verifica delle indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie;

Si ritiene pertanto opportuno ribadire la sostanziale differenza tra il concetto di "off label" e quello di uso inappropriato di farmaci nel modo seguente:

1. farmaci utilizzati "off label" : ossia farmaci utilizzati al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate, ma nell'ambito di prescrizioni del tutto appropriate e con una evidenza di efficacia consolidata;
2. farmaci utilizzati in modo inappropriato: ossia farmaci utilizzati - in modo non sperimentale - al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate, in assenza di evidenza scientifica adeguata a supportare il loro uso nella pratica clinica;

Ad ogni buon fine si precisa che la non formalizzazione dell'indicazione terapeutica utilizzata spesso è legata alla mancata richiesta di una procedura registrativa da parte dell'azienda titolare dell'AIC, procedura che , in base alla vigente normativa in materia non può essere avviata "d'ufficio" dall'autorità regolatoria.

E' indispensabile, pertanto, trovare soluzioni tese ad evitare che tale omissione si ripercuota sul diritto al paziente di ottenere il trattamento necessario nell'ambito di prescrizioni appropriate e con una evidenza di efficacia consolidata.

Attesa la notevole diffusione del fenomeno - ed atteso il disposto di cui alla Finanziaria 2007 - appare necessario prevedere un'ipotesi di regolamentazione di tale prassi prevedendo una graduazione degli interventi ovvero la possibilità di autorizzare le prescrizioni "off label" a carico del S.S.N., a seconda del contesto in cui si inserisce detta prescrizione.

Lo scrivente Servizio Assistenza Farmaceutica, pertanto, propone a tale proposito degli *statement* al fine di circoscrivere dette prescrizioni in ambiti ben precisi.

- 1) La prescrizione di un farmaco al di fuori delle indicazioni registrate non può MAI essere riconosciuta ed autorizzata nei seguenti casi:
  - a. in presenza di un rischio di tossicità eccessiva;
  - b. in assenza di un possibile vantaggio per il paziente;
  - c. in prima linea;
  - d. in presenza di alternative terapeutiche;
  - e. prima che sia stato proposto ed autorizzato uno studio clinico per verificare l'efficacia del trattamento;
  - f. in caso di ipotesi di inserimento del paziente in uno studio clinico effettuato per verificare l'efficacia di quel trattamento;

mentre può essere autorizzata ove sussiste una ragionevole aspettativa di efficacia migliorativa rispetto alle terapie esistenti.

- 2) Fermo restando le competenze in merito del Comitato Etico per eventuali utilizzi off label nell'ambito di sperimentazioni cliniche, la prescrizione - e quindi la somministrazione - del farmaco al di fuori delle indicazioni registrate ed a carico del S.S.N. potrebbe essere riconosciuta ed autorizzata negli stessi casi in cui è autorizzato il cd. "uso compassionevole" - previa definizione dei percorsi operativi - ossia nei seguenti casi:
- a. il medicinale sia sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in un Paese estero;
  - b. non esista una valida alternativa terapeutica;
  - c. il trattamento deve essere destinato a condizione di malattia che ponga il paziente in pericolo di vita;
  - d. il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, solo in casi inerenti condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda;
  - e. i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
  - f. il protocollo terapeutico deve essere approvato dal comitato etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta.

PESCARA, li 23 maggio 2007

***Servizio Assistenza Distrettuale  
Assistenza Farmaceutica***

Il Dirigente  
(dr.ssa Stefania Melena)

sm/allegato 2 DGR off label.doc