



ALLEGATO A

Impiego di medicinali, nell'ambito del SSN, al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'immissione in commercio (Off-Label) – Definizione delle modalita' applicative a livello regionale

Il presente documento reca le disposizioni attuative dell'art. 1, comma 796, lettera z) della L. 27.12.2006, n. 296 in tema di impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale, cui devono attenersi le Aziende Sanitarie della Regione Abruzzo, per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate.

USO "COMPASSIONEVOL"

Tale uso è disciplinato dal D.M. 8 maggio 2003 recante "Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica".

Il decreto regola il cd. "uso compassionevole" assicurando in tal modo ai pazienti l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici.

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

1. il medicinale sia sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in un Paese estero;
2. non esista una valida alternativa terapeutica;
3. il trattamento deve essere destinato a patologia grave o rara ovvero a condizione di malattia che ponga il paziente in pericolo di vita;
4. 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;
5. i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
6. il protocollo terapeutico deve essere approvato dal comitato etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta.

USI "OFF LABEL" PER SINGOLI PAZIENTI

Tale uso è disciplinato dall'art. 3 comma 2 della Legge 8 aprile 1998 n. 94, di conversione del D.L. 17 febbraio 1998 n. 23.

1. Le Unità Operative delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo – al fine di ottenere l'autorizzazione a prescrivere e utilizzare farmaci in situazioni che non sono previste dalla scheda tecnica del prodotto quali, ad esempio:
 - ✓ usi in specifiche popolazioni di pazienti;
 - ✓ uso per indicazione, dosaggio, posologia, durata o via di somministrazione diversi rispetto a quelli autorizzati;

- sono tenute a presentare istanza alla Farmacia interna del P.O. ove insiste la U.O. seguendo l'iter descritto nell'**allegato A1**.

2. Per presentare istanza di autorizzazione ad uso extra-indicazione di un farmaco per uno specifico paziente dovranno contestualmente sussistere tutti seguenti requisiti:
- A. *singolarità del caso;*
 - B. *assenza di alternativa terapeutica con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione;*
 - C. *l'impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale;*
 - D. *regime di erogazione (ricovero ordinario o diurno o prestazione ambulatoriale);*
 - E. *assunzione di responsabilità del medico prescrittore;*
 - F. *dichiarazione di impegno all'acquisizione del consenso informato da parte del paziente ovvero esercente la patria potestà in caso di minore o tutore in caso di paziente interdetto o inabilitato;*
 - G. *dichiarazione di impossibilità di accesso al farmaco gratuitamente ai sensi del D.M. 8 maggio 2003.*

A tale proposito il medico richiedente dovrà presentare richiesta secondo la modulistica di cui all'**allegato B**.

3. Si precisa altresì che:
- ✓ in caso di paziente non ricoverato - e al di fuori delle ipotesi di cui alla L. 648/1996 - il trattamento non può essere a carico del SSR;
 - ✓ 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 Regionale, dal momento che la tariffa di ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato.
4. Modalità di presentazione dell'istanza in relazione all'ambito di somministrazione del farmaco richiesto:
- a) regime di ricovero ordinario o diurno;
 - b) regime ambulatoriale.

L'istanza redatta secondo quanto sopra riportato e utilizzando la modulistica di cui all'allegato B - corredata del richiesto parere del Servizio di Farmacia -, dovrà essere inviata:

- a) in caso di somministrazione in regime di ricovero ordinario o diurno, alla Direzione Sanitaria del Presidio ove insiste l'U.O. e alla Commissione Prontuario Ospedaliero aziendale;
- b) in caso di somministrazione in regime ambulatoriale:
 - alla Direzione Sanitaria della ASL ed alla Commissione Prontuario Ospedaliero aziendale, per paziente residente nella ASL stessa;
 - alla Direzione Sanitaria della ASL di residenza del paziente - al fine di ottenere l'autorizzazione alla somministrazione e quindi all'attivazione del File F - per paziente residente fuori ASL.

USI "OFF LABEL" DIFFUSI E SISTEMATICI

Gli ambiti ove tale prassi viene riscontrata maggiormente sono quello oncologico, pediatrico, ematologico 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 avvenga 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 avvenga 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 abbia ancora concluso l’iter registrativo e non sia 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.

L’Agenzia Italiana del Farmaco (A.I.F.A.) – con propria nota del 06.04.2007 (**All. 1**) e in ottemperanza a quanto richiesto nella nota del 12.02.2007 del Ministro della Salute – ha provveduto ad approvare una lista di farmaci oncologici con le relative indicazioni non autorizzate di uso corrente.

Le indicazioni non autorizzate riportate nella predetta lista sono “...sostenute da una consolidata pratica clinica e documentate a livello scientifico nei testi di riferimento della oncologia medica e presenti nelle linee guida nazionali ed internazionali in ambito oncologico...”.

Fermo restando i farmaci inseriti nella suddetta lista (**All. 1**) – e nelle more della emanazione da parte dell’ Agenzia Italiana del Farmaco di ulteriori elenchi relativi a farmaci utilizzati in altre aree terapeutiche – si ritiene necessario prevedere un’ipotesi di regolamentazione della prassi delle prescrizioni effettuate al di fuori degli ambiti registrati e autorizzati 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 e utilizzando gli stessi criteri utilizzati dall’Autorità Regolatoria centrale.

1. Le Unità Operative delle AA.SS.LL. della Regione Abruzzo, al fine di ottenere l’autorizzazione a prescrivere e utilizzare - in modo diffuso e sistematico - farmaci in situazioni che non sono previste dalla scheda tecnica del prodotto quali, ad esempio:
 - ✓ usi in specifiche popolazioni di pazienti;
 - ✓ uso per indicazione, dosaggio, posologia, durata o via di somministrazione diversi rispetto a quelli autorizzati;sono tenute a presentare regolare istanza – corredata della necessaria documentazione a supporto - alla Direzione Sanitaria dell’Azienda ove insiste la U.O. seguendo l’iter descritto nell’**allegato A2**.
2. Sono definiti, a tale proposito, degli *statement* – cui le UU.OO. interessate devono uniformarsi - al fine di circoscrivere dette prescrizioni in ambiti ben precisi:
 - a) la prescrizione di un farmaco - in modo diffuso e sistematico - al di fuori delle indicazioni registrate non può MAI essere riconosciuta ed autorizzata nei seguenti casi:
 - in presenza di un rischio di tossicità eccessiva;
 - in assenza di un possibile vantaggio per il paziente;
 - in prima linea;
 - in presenza di alternative terapeutiche;

- prima che sia stato proposto ed autorizzato uno studio clinico per verificare l'efficacia del trattamento;
- 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;

b) 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 in modo diffuso e sistematico al di fuori delle indicazioni registrate ed a carico del S.S.N. potrebbe essere riconosciuta ed autorizzata dalla Direzione Sanitaria Aziendale – previa valutazione della Commissione Prontuario Terapeutico Ospedaliero nei seguenti casi:

1. non esista una valida alternativa terapeutica;
2. i dati disponibili in letteratura siano sufficienti per formulare un giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto nelle condizioni di utilizzo proposte;
3. le indicazioni non autorizzate proposte sono *“...sostenute da una consolidata pratica clinica e documentate a livello scientifico nei testi di riferimento ... e presenti nelle linee guida nazionali ed internazionali ...”* del settore;

ovvero - negli stessi casi in cui è autorizzato il cd. “uso compassionevole” – previa definizione dei percorsi operativi – ossia:

4. il trattamento deve essere destinato a condizione di malattia che ponga il paziente in pericolo di vita;
5. 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;
6. i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
7. il protocollo terapeutico deve essere approvato dal comitato etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta;
8. il medicinale sia sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in un Paese estero.

A tale proposito il responsabile dell'U.O. che utilizza farmaci “off label” in modo diffuso e sistematico secondo protocolli definiti e consolidati, è tenuto a notificare gli stessi – purchè rispettino i criteri suindicati – alla Direzione Sanitaria Aziendale per l'approvazione temporanea ed alla Commissione Prontuario Ospedaliero al fine di ottenere la dovuta autorizzazione definitiva .

- 3.** Tutti i protocolli che non rispondano alle indicazioni della scheda tecnica – relativamente ad indicazione terapeutiche, via di somministrazione, dosaggio, durata della terapia – devono essere preventivamente autorizzati dalla Direzione Sanitaria Aziendale, sentita la Commissione Prontuario Ospedaliero.
- 4.** Tutti i protocolli - rispondenti ai criteri suindicati per usi di farmaci “off label” - autorizzati dalla Direzione sanitaria aziendale devono essere trasmessi al Servizio di Farmacia della A.S.L. per gli adempimenti del caso nonché al Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione Sanità al fine di una valutazione ed

eventuale inserimento - da parte della Commissione Regionale del Farmaco - nell'elenco regionale dei protocolli autorizzati per usi diffusi e sistematici di farmaci al di fuori delle condizioni di autorizzazione.

RESPONSABILITA' PER DANNO ERARIALE

Il Direttore di Unità Operativa è individuato quale responsabile dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui al presente allegato, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale.

Nella fattispecie il Direttore di Unità Operativa è individuato quale responsabile del danno erariale in caso di :

- ✓ applicazione di protocolli che prevedano uso diffuso e sistematico per indicazioni non registrate, che non siano stati preventivamente notificati alla competente Direzione Sanitaria Aziendale e da essa approvati;
- ✓ applicazione di protocolli per singoli pazienti per indicazioni non registrate, che non siano stati preventivamente notificati alla competente Direzione Sanitaria Aziendale e da essa approvati.

Fino alla data di entrata in vigore della deliberazione di Giunta regionale di approvazione del presente documento, tale responsabilità resta attribuita al Direttore Sanitario della A.S.L.