

Allegato A

Prescrizione, impiego ed erogazione di farmaci off-label

PREMESSA

L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per un medicinale viene rilasciata, dagli enti regolatori preposti, a seguito di valutazione favorevole della documentazione tecnico-scientifica relativa alle sperimentazioni cliniche condotte, in base alla quale viene delineato il profilo di efficacia e di sicurezza del farmaco e vengono definite tutte le caratteristiche e limitazioni del suo impiego, quali ad es. le indicazioni terapeutiche del medicinale stesso, la posologia, le controindicazioni, le modalità di somministrazione, eventuali avvertenze d'uso, ecc.

Nonostante le indicazioni suddette siano riportate sulla scheda tecnica del medicinale e sul foglietto illustrativo, spesso si assiste ad un uso off-label dei medicinali. Si definisce off-label l'impiego nella pratica clinica di farmaci già autorizzati all'immissione in commercio con apposito provvedimento dalle autorità regolatorie, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.

L'uso off-label riguarda molto spesso molecole conosciute e utilizzate da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio (uso diffuso e sistematico). Questa pratica è ampiamente utilizzata in vari ambiti della medicina quali, ad esempio, l'oncologia, la neurologia, la psichiatria e in campo pediatrico.

In generale l'uso off-label non è facilmente definibile in quanto coinvolge un ambito di casistiche difficilmente standardizzabili; tuttavia in ambito scientifico una prima distinzione è stata proposta:

1. uso "unlicensed", definito come l'impiego per es. di formulazioni diverse di farmaci già autorizzati, usi di nuovi farmaci resi disponibili mediante una licenza rilasciata al produttore, allestimento di galenici magistrali con forme farmaceutiche diverse da quelle già autorizzate per il principio attivo;
2. uso "off-label", definito come l'impiego del farmaco in situazioni non previste dalla scheda tecnica, quali ad es. l'uso in specifiche popolazioni di pazienti, l'uso per indicazioni, dosaggio, frequenza di somministrazione diverso da quello autorizzato.

La prescrizione di farmaci off-label è comunque consentita e disciplinata da un punto di vista normativo, sia per quanto riguarda l'utilizzo dell'off-label in caso di mancanza di alternative terapeutiche (Legge 08.04.1998, n. 94 – la cosiddetta legge Di Bella –; Legge 23.12.1996, n. 648; Decreto 08.05.2003) sia per quanto riguarda le implicazioni sulla spesa sanitaria per una eventuale responsabilità per danno erariale (Leggi Finanziarie 2007 e 2008).

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

L'impiego di medicinali al di fuori delle indicazioni terapeutiche è disciplinato a livello nazionale dalle seguenti disposizioni:

Legge 23.12.1996, n. 648

Consente di erogare a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per una determinata patologia, qualora non esista valida alternativa terapeutica, medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale, medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica oppure medicinali autorizzati per un'altra indicazione terapeutica. I medicinali che rientrano nelle tipologie suddette sono inseriti in un apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Recentemente l'AIFA ha aggiornato tale elenco con i farmaci impiegati nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto, dei tumori pediatrici, delle neoplasie e patologie ematologiche, di patologie neurologiche e nel trattamento correlato ai trapianti per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, ma di uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica.

Legge 08.04.1998, n. 94

Prevede la possibilità per il medico curante di prescrivere sotto la propria responsabilità, e previa acquisizione del consenso informato del paziente, in singoli casi, un medicinale per un'indicazione, una via o modalità di somministrazione diversa da quella autorizzata 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 apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e purché siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda (come aggiornato dalla Legge Finanziaria 2008). In nessun caso l'impiego di farmaci off-label ai sensi di questa legge può costituire riconoscimento del diritto del paziente all'erogazione dei medicinali a carico del SSN.

Decreto 08.05.2003

Prevede la possibilità di richiedere gratuitamente medicinali, sottoposti a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero, alla ditta produttrice per uso al di fuori della sperimentazione stessa quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita. In questi casi l'uso del medicinale può essere autorizzato qualora sussistano le seguenti condizioni:

- a. il medicinale è già oggetto per la medesima indicazione terapeutica, di studi clinici di fase terza o, nel caso in cui le condizioni di malattia pongano il paziente in pericolo di vita, di fase seconda;
- b. i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un parere favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

Il decreto stabilisce inoltre che la ditta possa fornire il farmaco solo sulla base di un protocollo che deve essere approvato dal comitato etico e notificato al Ministero della Salute.

Legge 27.12.2006, n. 296 (Finanziaria 2007)

L'art. 1, comma 796, lettera z) della Legge 27.12.2006, n. 296 chiarisce che le disposizioni di cui alla cosiddetta legge Di Bella non sono applicabili per erogare a carico del SSN terapie farmacologiche e interventi sanitari che, nell'ambito di presidi ospedalieri o di altre strutture, si configurino, 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 assumano carattere diffuso e sistematico.

Legge 24.12.2007, n. 244 (Finanziaria 2008)

L'art. 2, comma 348, della Legge 24.12.2007, n. 244 afferma che "in nessun caso il medico curante può

prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti è fatto divieto al medico curante di impiegare ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda".

Le disposizioni normative di cui sopra, tuttavia, possono non essere sufficienti a garantire un'adeguata assistenza farmaceutica, senza oneri a carico dei pazienti, nei casi in cui si renda necessario un trattamento off-label con un medicinale che:

- a. non è ancora stato inserito negli elenchi ai sensi della L. 648/96;
- b. non può essere richiesto ai sensi del D.M. 08.05.2003.

Pertanto, fermo restando il rispetto della normativa vigente per il trattamento dei pazienti con medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate, si ritiene necessario definire modalità prescrittive e percorsi omogenei sul territorio regionale, per assicurare l'accesso alle migliori cure disponibili evitando, allo stesso tempo, che i pazienti siano esposti a rischi a fronte di un beneficio incerto.

Di seguito sono descritte le modalità di prescrizione per farmaci off-label a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR) relativamente a:

1. uso diffuso e sistematico ovvero uso consolidato nella pratica clinica;
2. uso per casi specifici.

1. USO OFF-LABEL DIFFUSO E SISTEMATICO

Le unità operative delle strutture sanitarie regionali del SSR che intendano prescrivere e impiegare un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate per un uso diffuso e sistematico, provvedono a presentare un protocollo d'uso alla commissione per il Prontuario Terapeutico Aziendale (PTA) o di Area Vasta (PTAV), al fine di ottenere l'approvazione del protocollo stesso.

Nella richiesta dovranno inoltre essere indicati:

1. assenza di valida alternativa terapeutica;
2. tipologia di pazienti che possono beneficiare del trattamento
3. impossibilità di richiedere il farmaco ai sensi del D.M. 08.05.2003;
4. impiego conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e disponibilità di dati di sperimentazioni cliniche di fase seconda, sufficienti per formulare un parere favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto (da allegare alla richiesta);
5. consenso informato del paziente ovvero dell'esercente la patria potestà in caso di minore o del tutore in caso di paziente interdetto o inabilitato;
6. assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
7. regime di erogazione (ricovero ordinario, day hospital, prestazione ambulatoriale).

La commissione verifica se sussistono tutti i requisiti per l'approvazione del protocollo d'uso e inoltra il protocollo corredato dal relativo parere alla Direzione Sanitaria, che provvede all'autorizzazione.

Qualora la commissione per il PTA/PTAV ritenga che il protocollo non sia adeguatamente supportato da evidenze scientifiche e che quindi l'impiego off-label non si configuri come un uso consolidato, l'unità operativa potrà organizzare una sperimentazione clinica, nel rispetto della normativa vigente in materia, al fine di raccogliere dati sull'efficacia del trattamento off-label.

La Direzione Sanitaria comunica, entro 5 giorni dal ricevimento della documentazione da parte della commissione per il PTA/PTAV, il parere circa l'autorizzazione o meno del trattamento all'unità operativa richiedente e, per conoscenza, alla UO di farmacia della struttura e alla Direzione Centrale Salute e

Protezione Sociale (DCSPS). Al fine di avere un quadro riepilogativo a livello regionale, dovranno essere inviati alla DCSPS anche i protocolli su cui la commissione per il PTA/PTAV ha dato parere negativo. La Direzione Sanitaria qualora autorizzi un protocollo che preveda l'uso off-label diffuso e sistematico di un medicinale, provvede anche alla notifica del protocollo all'AIFA, ai sensi del Provvedimento 20.07.2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 648/96".

2. USO OFF-LABEL PER CASI SPECIFICI

Le unità operative delle strutture sanitarie regionali del SSR che intendano impiegare un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate per un caso singolo, provvedono a presentare richiesta alla UO di farmacia della struttura stessa.

Nella richiesta dovranno essere indicati:

1. assenza di valida alternativa terapeutica;
2. singolarità del caso;
3. impossibilità di richiedere il farmaco ai sensi del D.M. 08.05.2003;
4. impiego conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e disponibilità di dati di sperimentazioni cliniche di fase seconda, sufficienti per formulare un parere favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto (da allegare alla richiesta);
5. consenso informato del paziente ovvero dell'esercente la patria potestà in caso di minore o del tutore in caso di paziente interdetto o inabilitato;
6. assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
7. regime di erogazione (ricovero ordinario, day hospital, prestazione ambulatoriale);

La UO di farmacia verifica se sussistono tutti i requisiti per l'erogazione del farmaco off-label a carico del SSR e inoltra la documentazione corredata dal parere, favorevole o meno, alla Direzione Sanitaria, che provvede, entro 5 giorni dal ricevimento della documentazione, a comunicare il parere all'unità operativa richiedente e, per conoscenza, alla farmacia della struttura, che erogherà il medicinale.

Monitoraggio del trattamento farmacologico

Il medico prescrittore deve garantire un monitoraggio puntuale sull'andamento del trattamento per consentire eventuali approfondimenti da parte della Direzione Sanitaria e/o della commissione per il PTA/PTAV. Dovrà essere garantita un'opportuna informazione del trattamento in atto anche al medico curante.

In caso di interruzione del trattamento dovrà essere fornita tempestivamente una relazione clinica dettagliata alla Direzione Sanitaria e per i protocolli di uso sistematico e diffuso anche all'AIFA e alla DCSPS.

Modalità di erogazione

L'erogazione di farmaci off-label in regime di ricovero, day-hospital o prestazione ambulatoriale rimane a carico dell'azienda sanitaria che genera la prescrizione.

Per quanto riguarda invece i trattamenti che possono essere effettuati al domicilio del paziente, nel caso in cui l'accesso al centro prescrittore avvenga esclusivamente per il ritiro del farmaco, l'erogazione sarà effettuata direttamente dall'Azienda per i Servizi Sanitari di residenza del paziente. Anche in questo caso il medico prescrittore è responsabile a tutti gli effetti del trattamento e dovrà garantire un monitoraggio del paziente, per quanto concerne efficacia e tollerabilità del trattamento stesso.

Pazienti extra-regionali

Relativamente ai pazienti extra-regionali, la prescrizione di farmaci per uso off-label in regime ambulatoriale o per uso al domicilio del paziente potrà 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.