



LINEE DI INDIRIZZO DELLA REGIONE TOSCANA SULL'UTILIZZO DI FARMACI AL DI FUORI DELLE INDICAZIONI DI REGISTRAZIONE

PREMESSA

L'uso di terapie farmacologiche per indicazioni diverse da quelle autorizzate, il cosiddetto uso "off-label", non è facilmente definibile in quanto coinvolge una serie molto ampia di casistiche difficilmente standardizzabili. In ambito scientifico si sta tentando di procedere ad una definizione di tali usi; in letteratura numerose sono le pubblicazioni che hanno tentato di fornire una definizione del termine, distinguendo tali usi tra terapie farmacologiche "unlicensed" e "off-label". Gli usi "unlicensed" sono definiti come segue: a) gli usi di formulazioni diverse di farmaci autorizzati; b) usi di nuovi farmaci resi disponibili mediante una speciale licenza rilasciata al produttore; c) farmaci usati prima che venga fornita formale autorizzazione (fase preregistrativa); d) allestimento di galenici magistrali con forme farmaceutiche (per la medesima via di somministrazione) diverse rispetto a quelle già autorizzate per il principio attivo. Gli usi "off-label" sono definiti come segue: a) gli usi di farmaci in situazioni che non sono previste dalla scheda tecnica del prodotto; b) usi in specifiche popolazioni di pazienti (per esempio la popolazione pediatrica); c) uso per indicazione, dosaggio, frequenza di somministrazione, durata o via di somministrazione diversi rispetto a quelli autorizzati.

Inoltre l'utilizzo di farmaci off-label può essere ulteriormente classificato come:

- usi off-label diffusi e sistematici
- usi off-label per singolo paziente
- usi off-label per pazienti affetti da malattia rara

La normativa italiana di riferimento

Il decreto legge del 21 ottobre 1996 n. 536, convertito nella legge 23 dicembre 1996, n.648 [1] consente di erogare a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), qualora non esista valida

alternativa terapeutica, medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica per i quali siano disponibili risultati di studi clinici di fase II, medicinali da impiegare per un'indicazione diversa da quella autorizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Le modalità per richiedere l'erogazione di un farmaco secondo la legge succitata, è disciplinata dal provvedimento CUF del 20 luglio 2000 (ora Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA - CTS), il quale prevede, all'art. 2[2], che i medicinali fuori indicazioni terapeutica possano essere erogati a carico SSN previo parere favorevole dell'AIFA e su proposte avanzate dalla stessa CTS oppure da parte di associazioni di malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università o istituti di ricovero e cura a carattere scientifico. Pertanto, i medicinali che per una specifica indicazione acquisiscono parere favorevole, vengono ricompresi in un elenco disponibile sul sito di AIFA ed erogati a carico SSN fino ad eventuale determina AIFA di esclusione dallo stesso.

Il decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni dalla legge 8 aprile 1998, n. 94 (cosiddetta legge Di Bella)[3], disciplina le prescrizioni al di fuori delle indicazioni o vie di somministrazione o dosaggi previsti in scheda tecnica per il trattamento di singoli pazienti. In particolare l'art. 3, comma 2, prevede che *"in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata"*; tale impiego deve essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e deve essere sostenuto da *"dati favorevoli almeno di studi clinici di fase II"* secondo quanto disposto dalla legge n. 296 del 27 dicembre 2006 (Finanziaria 2007). [4]

Con comunicato pubblicato nella G.U.R.I. n.155 del 04.07.2002 [5], il Ministero della Salute stabiliva che in caso di paziente ricoverato in struttura pubblica o privata-accreditata, il trattamento di cui sopra fosse a carico SSN posto che la tariffa di ricovero risultasse comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato.

Il Ministero della Salute con decreto 8 maggio 2003 [6] *"Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"* nel regolamentare il cosiddetto "uso compassionevole", stabiliva, in particolare, che un medicinale prodotto in uno stabilimento farmaceutico e sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero potesse essere richiesto dallo specialista, in caso di pazienti in pericolo di vita, affetti da patologie gravi o malattie rare per i quali non esistano valide alternative terapeutiche, direttamente all'azienda produttrice per gli usi non rientranti tra quelli specifici oggetto di sperimentazione; in tal caso, lo specialista è tenuto ad assicurarsi la fornitura gratuita, ad uso nominale del farmaco, sulla base di un protocollo approvato dal Comitato Etico competente.

La sopracitata legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Finanziaria 2007)[4], nel circoscrivere all'art. 1, comma 796, lettera z), le possibilità dell'impiego del trattamento a carico SSN disciplinate dalla sopra richiamata "legge Di Bella" stabiliva altresì che: *"le Regioni provvedessero ad adottare entro il 28 febbraio 2007 disposizioni per le aziende sanitarie locali, per le aziende ospedaliere, per le aziende ospedaliere universitarie e per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla lettera z), anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale."*

Da evidenziare inoltre come AIFA abbia provveduto nel maggio del 2007 ad istituire una specifica sezione di farmaci erogabili ai sensi della Legge n. 648/1996 concernente i "*medicinali ad uso consolidato sulla base dei dati di letteratura scientifica*" che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate per alcune patologie correlate all'età adulta e all'età pediatrica; sezione sulla quale AIFA interviene periodicamente per i necessari aggiornamenti. [1]

MODALITA' OPERATIVE DI PRESCRIZIONE DI FARMACI PER USI OFF-LABEL

1 Prescrizione di un farmaco con uso off-label consolidato tramite legge 648/96[1]

Nel caso in cui manchi una valida alternativa terapeutica ed il medico individui un uso appartenente a tale categoria supportato da risultati positivi di fase II, lo stesso dovrà predisporre la richiesta, sottoscritta anche dal Responsabile dell'Unità Operativa, di inserimento del medicinale negli elenchi di cui alla Legge 648/96 che sarà inviata ad AIFA per il tramite della competente Direzione Sanitaria della Azienda sanitaria (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>)

Secondo quanto previsto dal provvedimento nota CUF del 20 luglio 2000, la richiesta dovrà essere corredata della seguente documentazione:

- 1) relazione scientifica sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
- 2) descrizione del piano terapeutico che si intende proporre;
- 3) dati sul costo del trattamento per paziente (mensile o per ciclo terapeutico);
- 4) stato autorizzativo del medicinale in Italia e all'estero con indicazioni della ditta produttrice o fornitrice;
- 5) documentazione scientifica disponibile a supporto (pubblicazioni, risultati favorevoli di studi clinici di fase I e II con riferimento alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni su sperimentazioni cliniche in corso, linee guida).

Solo successivamente alla pubblicazione dello specifico provvedimento adottato da AIFA di inclusione del medicinale in uno degli elenchi della legge in oggetto, il farmaco potrà essere prescritto dal medico ed erogato da parte della farmacia ospedaliera del centro prescrittore o dall'Azienda sanitaria di residenza del paziente a carico del SSN, Nelle more dell'adozione del provvedimento, il medico attiverà un protocollo sperimentale da sottoporre al Comitato Etico

competente oppure ricondurrà la sua richiesta ad un uso per singolo paziente secondo quanto riportato al punto 2

Qualora un medico utilizzasse protocolli che prevedano l'uso diffuso e sistematico di farmaci per indicazioni off-label senza aver informato la competente Direzione aziendale, sarà ritenuto direttamente responsabile del danno erariale.

Copia della richiesta inoltrata ad AIFA dovrà essere inviata al Settore Farmaceutico regionale (come previsto dalle norme vigenti: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>).

Qualora vi manchino gli studi di fase II, il medico, valutata l'incidenza della patologia, dovrà predisporre un protocollo di sperimentazione clinica da inoltrare al Comitato Etico di riferimento (Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004).[6]

2 Prescrizione di un farmaco con indicazione off-label per singoli pazienti utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile (Legge 94/98 c.d. "Di Bella")

Nella prescrizione off label di un farmaco che rientra nella fattispecie prevista dalla legge 94/98, ovvero se:

- sono disponibili dati favorevoli di studi almeno di fase II;
- si tratta di un caso singolo ed in assenza di una valida alternativa terapeutica;
- sono disponibili lavori scientifici pubblicati su riviste accreditate in campo internazionale;

Il medico dovrà predisporre una richiesta di autorizzazione ad uso off-label del farmaco ed esclusivamente per singoli casi, sottoscritta anche dal Responsabile di Unità Operativa, che dovrà essere inviata alla Farmacia Ospedaliera del centro prescrittore presso cui il medico opera. La Farmacia Ospedaliera, verificata la completezza della stessa e la sussistenza di tutti i requisiti di legge, la inoltrerà alla Direzione Sanitaria per il conseguente provvedimento autorizzativo.

I farmaci rientranti in tale fattispecie sono a carico dell'Azienda sanitaria che genera la prescrizione. Si sottolinea che non possono, pertanto, essere oggetto di compensazione. Tale disposizione è valida sia per l'intra che extra-regione.

Tuttavia, casi singoli ed eccezionali potranno essere oggetto di richiesta di autorizzazione alla compensazione tra Azienda erogante e USL di residenza del paziente.

La mancata autorizzazione alla compensazione da parte dell'USL di residenza del paziente non deve pregiudicare l'accesso al trattamento che deve essere comunque garantito dalla struttura

prescrittrice qualora il medico che ha in cura il paziente ritenga il trattamento indispensabile e supportato oltre che da valutazioni di ordine clinico anche da evidenze scientifiche, come previsto dalla normativa vigente.

La richiesta di attivazione di una terapia dovrà essere corredata della seguente documentazione:

1) una relazione dettagliata sul paziente che comprenda la patologia, il farmaco che si intende somministrare, il rationale d'uso, i benefici attesi, i possibili effetti indesiderati e in cui sia esplicitata l'assenza di valida alternativa terapeutica. Dovrà inoltre essere allegata la bibliografia a supporto.

2) dichiarazione di impossibilità di accedere al farmaco gratuitamente ai sensi del DM 8 maggio 2003, motivandone le cause[7];

3) dichiarazione di acquisizione del consenso informato del paziente che dovrà essere conservato in cartella clinica;

4) assunzione di responsabilità del medico.

L'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale potrà avvenire unicamente se il paziente è seguito in regime di ricovero o con prestazione di specialistica ambulatoriale.

Il medico prescrittore ha la responsabilità della presa in carico del paziente e del suo monitoraggio clinico; il medico, pertanto, dovrà fornire ad intervalli regolari alla Farmacia ospedaliera una relazione clinica dettagliata sugli esiti del trattamento, con una periodicità che dipenderà dal farmaco somministrato e dalla patologia, ma che non potrà in ogni caso superare i 6 mesi dall'inizio del trattamento. Tale relazione dovrà sempre e comunque coincidere con la dimissione e le visite di controllo.

Ciascuna Azienda sanitaria dovrà predisporre, al termine di ogni anno solare, una relazione da trasmettere al Settore farmaceutico regionale con le seguenti informazioni: principio attivo, nome specialità medicinale, numero di pazienti trattati, indicazione per cui si effettua l'uso off-label, numero di confezioni dispensate, spesa effettivamente sostenuta.

Ogni Azienda sanitaria dovrà definire delle procedure operative interne che, nel rispetto della legge 94/1998, garantiscano l'erogazione di farmaci off-label in situazioni di emergenza.

E' responsabilità della competente Direzione aziendale effettuare un attento e costante monitoraggio dell'impiego dei medicinali off-label.

Il Settore farmaceutico regionale renderà disponibile un supporto informatizzato per la richiesta, l'autorizzazione e la dispensazione dei farmaci di cui alla legge "Di Bella"; da tale momento il suddetto percorso dovrà essere effettuato esclusivamente attraverso l'uso del portale web.

[1] Legge 648: "Conversione decreto-legge 21 Ottobre 1996, n. 536, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica" 23 Dicembre 1996 - Ministero della Salute

[2] www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/det_091208.pdf

[3] decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni dalla legge 8 aprile 1998, n. 94 (cosiddetta legge Di Bella)

[4] n. 299, S.O. 27 dicembre 2006- Ministero dell'economia e delle Finanze -Legge 27 dicembre 2006, n. 296 - "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007)".

[5] GU n.155 S.G. 04 luglio 2002 Ministero della Salute-Comunicato "ambito di applicazione della L. 648/96"- oneri dell'impiego off label in regime di ricovero

[6] Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004

[7] G.U. n. 05 – Decreto ministeriale 8 maggio 1998 Ministero della Salute