

## Commissione Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale -PTOTR

### **Indicazioni procedurali per l'impiego Off label dei medicinali**

#### **Introduzione**

In Italia, l'impiego dei medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate, regolamentato dalla Legge n. 94/1998, è stato recentemente ridisciplinato con la Legge n. 296/2007, Art. 1, comma 796, lettera z (Legge Finanziaria 2007), che dispone il divieto dell'uso dei farmaci con modalità di prescrizione "off label" quando tale modalità prescrittiva assuma carattere diffuso e sistematico. Tale situazione ha generato un iniziale senso di smarrimento tra medici e farmacisti, basti pensare alle difficoltà in campo oncologico o pediatrico dove gli specialisti ricorrono per evidenti ragioni alla prescrizione "off label".

Off-label è definito l'uso di un farmaco in situazioni che, per patologia, popolazione, o posologia, sono diverse da quelle indicate nella scheda tecnica; pertanto per medicinale Off-label possiamo intendere un medicinale utilizzato:

- al di fuori delle indicazioni riportate in scheda tecnica;
- al di fuori delle vie o modalità di somministrazione;
- al di fuori delle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute;
- al di fuori dell'elenco predisposto dalla Commissione Unica del Farmaco (Legge 648/1996).

#### **Procedure per l'utilizzo**

Per l'utilizzo di farmaci in condizioni di Off-label si rende pertanto necessaria l'attivazione di un meccanismo di controllo dell'appropriatezza prescrittiva che coinvolge un team di professionisti chiamati a valutare i singoli casi tenendo conto della sfera scientifica, economica, etica e morale.

Di seguito sono riportate in modo schematico le modalità operative, con le relative note esplicative, da adottare per l'impiego e l'erogazione di medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate.

#### **Schede per la richiesta farmaci**

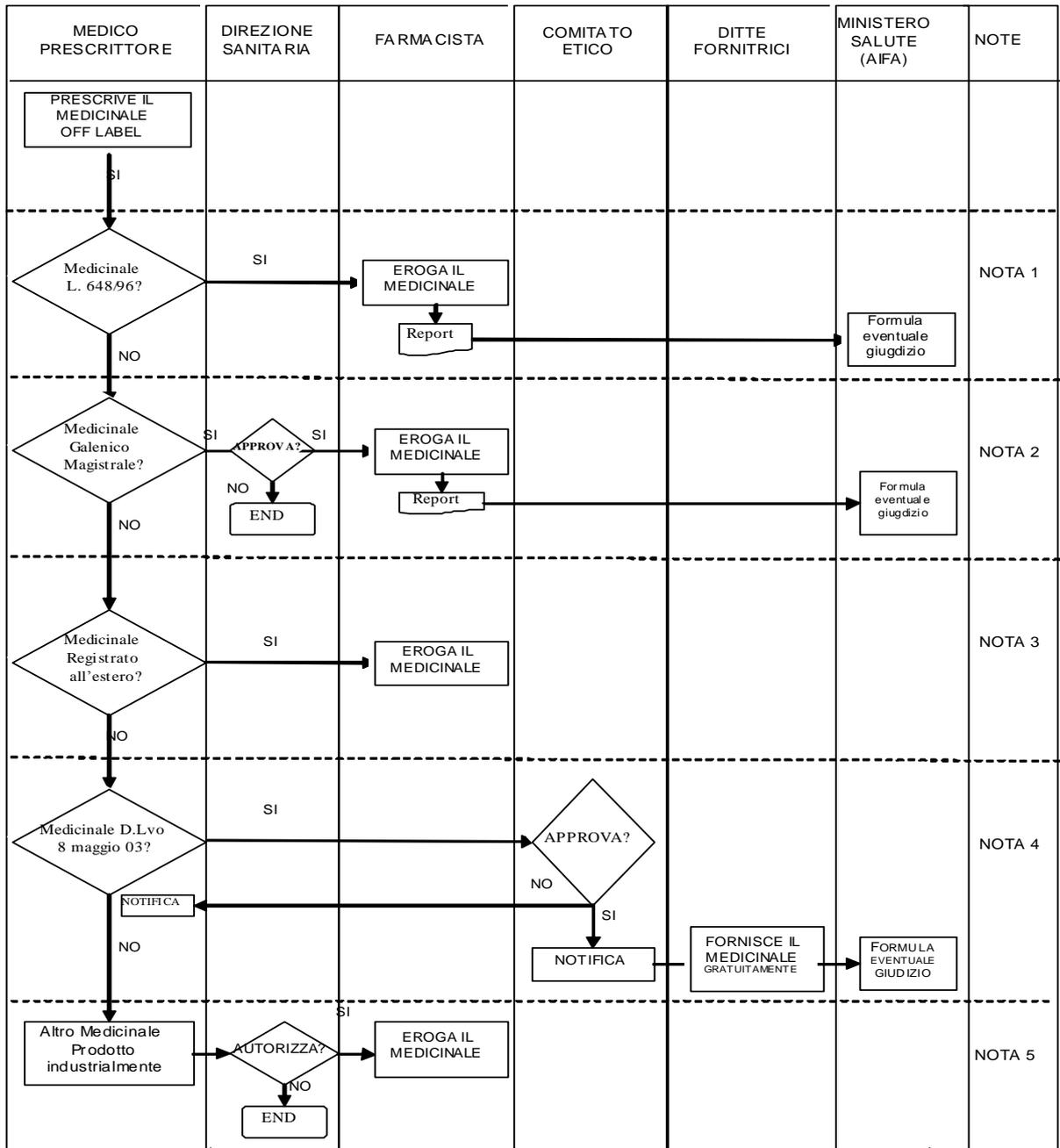
Il medico richiedente, assumendosi la responsabilità del trattamento - dell'uso dell'off-label del farmaco, dell'informazione al paziente e dell'acquisizione al consenso informato dello stesso, del monitoraggio del paziente durante il trattamento- compila la richiesta di farmaci off-label (**scheda 1 Per la richiesta di farmaci Fuori scheda tecnica - Fuori prontuario ospedaliero - Acquisti all'estero** e **scheda 2 Per la richiesta di farmaci Fuori scheda tecnica - Fuori prontuario ospedaliero - Acquisti all'estero per le terapie di lunga durata**) appresso riportate, con allegate la documentazione richiesta nelle stesse schede; tale documentazione prevede il consenso informato del paziente, l'assunzione di responsabilità diretta da parte del medico prescrittore, la documentazione scientifica comprovante l'efficacia del farmaco richiesto e una relazione medica attestante: la possibile risoluzione della patologia, il miglioramento della qualità di vita e/o l'allungamento della durata di vita attesa. Il farmacista, dopo aver esaminato la

documentazione allegata alla richiesta, elabora l'analisi dei costi della terapia ed esprime parere tecnico (favorevole o meno) alla fornitura del farmaco.

Il Direttore Sanitario della struttura, ospedaliera o territoriale, di appartenenza del Medico richiedente, avvalendosi eventualmente della consulenza della Commissione Terapeutica Aziendale o del Comitato Etico, autorizza o meno l'impiego fuori scheda tecnica del farmaco. Al medico richiedente, per le terapie di lunga durata, che non debbono essere tuttavia autorizzate per un periodo che superi i dodici mesi, si richiede una relazione in merito all'efficacia terapeutica del trattamento (Scheda 2). Una volta esaminata tale relazione, il Dir. Sanitario potrà decidere se revocare o meno l'autorizzazione concessa.

**Avvertenze finali**

Si ricorda l'attivazione, ove necessario, delle procedure vigenti in materia di Farmacovigilanza.



**Nota 1:**

Medicinale inserito nell'elenco di cui alla Legge 648/96: i medicinali inseriti negli appositi elenchi predisposti ed aggiornati a cura dell'AIFA di farmaci con uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto, nel trattamento dei tumori pediatrici, nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche, nel trattamento di patologie neurologiche e nel trattamento correlato ai trapianti. E' altresì presente **una nuova lista** ([Allegato 6](#)) relativa ai radiofarmaci con uso consolidato sulla base dei dati della letteratura scientifica.

- [Lista farmaci Oncologia adulti \(Allegato 1 - aggiornamento luglio 2011\)](#)
- [Lista farmaci Oncologia pediatrica \(Allegato 2 - aggiornamento aprile 2011\)](#)
- [Lista farmaci Ematologia \(Allegato 3 - aggiornamento aprile 2011\)](#)
- [Lista farmaci Neurologia \(Allegato 4 - aggiornamento luglio 2011\)](#)
- [Lista farmaci Trapiantologia \(Allegato 5 - aggiornamento aprile 2011\)](#)
- [Lista radiofarmaci \(Allegato 6 - aggiornamento aprile 2011\)](#)
- 

Dopo la lista di farmaci con uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, nel trattamento di **patologie cardiache pediatriche**, è ora disponibile la nuova lista di farmaci con uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, nel trattamento di **patologie infettive pediatriche**.

- 
- 
- [Lista farmaci pediatrici cardiovascolari \(aggiornata a gennaio 2010\)](#)
- [Lista farmaci pediatrici antinfettivi \(aggiornata a dicembre 2010\)](#)

possono essere utilizzati per indicazioni non registrate, con onere a carico del SSN, a condizione che vengano soddisfatti i requisiti di cui ai singoli provvedimenti autorizzativi pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale. Ad eccezione dei medicinali di cui ai citati Allegati I strutture prescrittrici sono tenute a trasmettere semestralmente all'AIFA i dati clinici relativi ai pazienti trattati, l'efficacia dei medicinali, gli eventi avversi verificatisi. I Servizi Farmaceutici dell' Azienda sono tenuti a trasmettere semestralmente all'Assessorato Sanità Regione Lazio i dati clinici relativi ai pazienti trattati e la spesa sostenuta.

## **Nota 2:**

Preparazione Magistrale (art. 5 Legge 94/98)

per qualsiasi via di somministrazione a base di principi attivi descritti nelle Farmacopie dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro paese dell'Unione Europea;

per solo uso orale a base di principi attivi diversi da quelli indicati nel precedente punto a) ma contenuti in prodotti non farmaceutici per uso orale, regolarmente in commercio in altri Paesi dell'Unione Europea.

Eccetto il caso in cui il Medicinale sia incluso negli elenchi della Determinazione AIFA del 29 maggio 2007 ( vedi Nota 1) <, il Medico prescrittore dovrà presentare richiesta, riportante dichiarazione:

di assunzione di responsabilità;

di mancanza di valida alternativa terapeutica;

che il medicinale è insostituibile e indispensabile per il trattamento;

e presenta in allegato:

rassegna della letteratura scientifica che documenti l'uso consolidato del farmaco conformemente a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni accreditate in campo internazionale;

consenso informato del paziente.

Tale richiesta è inviata alla UO Laboratorio Galenico Aziendale che, verificata la sussistenza di tutti i requisiti sopra descritti, appone la propria firma.

L'autorizzazione o meno al trattamento dovrà essere fornita dalla Direzione Sanitaria Aziendale, entro 5 giorni - con massimo di 7 giorni lavorativi, fatti salvi i casi di emergenza - dalla data dell'inoltro della documentazione da parte del Farmacista Dirigente alla Direzione Sanitaria. La Direzione Sanitaria si può avvalere della consulenza della Commissione Terapeutica Aziendale. Il Direttore Sanitario, qualora lo ritenga opportuno, delega per iscritto, al rilascio di detto N.O., il Direttore Medico di Presidio/Direttore di Distretto.

Acquisito il Nulla Osta finale, il Farmacista allestisce la preparazione estemporaneamente e invia semestralmente alla Direzione Sanitaria Aziendale e all'AIFA l'elenco di dette preparazioni Magistrali.

**Nota 3:**

Medicinale non registrato in Italia per le indicazioni richieste, ma registrato all'estero: Il Decreto Min. Sal 11/02/97 disciplina le modalità di importazione dei medicinali registrati all'estero. La normativa prevede che il medico, in base ad esigenze particolari, sotto la sua diretta responsabilità e in mancanza di valida alternativa terapeutica, possa prescrivere un farmaco registrato all'estero. I medicinali non in vendita in Italia e non inclusi nell'elenco della legge 648/96, sono a totale carico del cittadino tranne il caso in cui l'acquisto venga richiesto dalla struttura ospedaliera per l'impiego in ambito ospedaliero. In questo caso l'Azienda potrà far gravare le relative spese nel proprio bilancio.

**Nota 4:**

Medicinale di cui al D.Lvo 08/05/2003: disciplina il così detto "uso compassionevole" dei medicinali.

Un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in un paese estero, privo dell'Autorizzazione all'immissione in commercio, può essere richiesto all'impresa produttrice per l'uso al di fuori della sperimentazione clinica, quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di:

patologie gravi;

malattie rare;

condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

L'autorizzazione all'uso del medicinale può essere concessa per medicinali già oggetto di studi clinici sperimentali di fase III per quella indicazione terapeutica o, in caso di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di studi clinici sperimentali di fase II, già conclusi. I dati, inoltre, devono essere sufficienti per formulare un giudizio favorevole sul profilo di efficacia e di tollerabilità del medicinale.

Il Medico prescrittore trasmette la richiesta al Comitato Etico, sulla base di uno specifico Protocollo ai sensi del D.Lvo 08/05/03.

Il Comitato Etico, che opererà tramite procedura d'urgenza, formula il proprio parere.

In caso di approvazione, notifica detto protocollo:

al Medico prescrittore,

al Ministero della Salute

all'azienda produttrice.

Il medicinale è fornito gratuitamente dall'Azienda produttrice.

In caso di non approvazione formula parere negativo motivato e lo trasmette al Medico Prescrittore.

**Nota 5:**

Medicinale prodotto industrialmente non ricompreso nei casi di cui alle NOTE 2, 3 e 4:

La normativa nazionale e della Regione Lazio, vigente in materia ( art. 1 comma 796 lettera z Legge Finanziaria 2007 ( G. U. 299 del 27/ 12/ 2006); Circolare del Min Sal del 12/02/07, Nota R.L. Prot. 26696 del 7/3/07, legge 8 aprile 1998, n. 94) ribadisce che l'utilizzo di terapie farmacologiche al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio non deve rappresentare carattere diffuso e sistematico Individua responsabile del rispetto della norma, anche sotto il profilo della responsabilità per danno erariale, il Direttore Sanitario della struttura dove opera il medico prescrittore.

Le Modalità operative per la prescrizione ed erogazione dei medicinali prodotti industrialmente, non ricompresi nei casi di cui alle NOTE 1, 3 e 4 della presente Procedura, vengono di seguito descritte:

**PRESCRIZIONE:**

il Medico prescrittore dovrà presentare richiesta secondo modulistica predefinita ( Modulo 2) riportante dichiarazione:

- di assunzione di responsabilità;
- di mancanza di valida alternativa terapeutica;
- che il medicinale è insostituibile e indispensabile per il trattamento;

e presenta in allegato:

- rassegna della letteratura scientifica che documenti l'uso consolidato del farmaco conformemente a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni accreditate in campo internazionale;
- consenso informato del paziente.

La documentazione dovrà essere inviata al Servizio di Farmacia che verificherà la sussistenza di tutti i requisiti sopra descritti.

**NULLA OSTA FINALE:**

L'autorizzazione o meno al trattamento dovrà essere fornita dalla Direzione Sanitaria Aziendale, entro 5 giorni - con massimo di 7 giorni lavorativi, fatti salvi i casi di urgenza - dalla data dell'inoltro della documentazione da parte del Farmacista Dirigente alla Direzione Sanitaria Aziendale. La Direzione Sanitaria si può avvalere della consulenza della Commissione Terapeutica Aziendale. Il Direttore Sanitario, qualora lo ritenga opportuno, delega per iscritto, al rilascio di detto N.O., il Direttore Medico di Presidio/Direttore di Distretto.

**Scheda 1 per la richiesta di farmaci**  
**Fuori scheda tecnica - Fuori prontuario ospedaliero - Acquisti all'estero**

<b>Data richiesta</b>		Divisione – Day Hospital – Day Surgery	Medico Responsabile	Recapito telefonico/fax
<b>Paziente</b>	Nominativo	Sesso		Età
	Diagnosi	Fase Malattia		
	N° linee terapeutiche precedenti			
<b>Farmaco</b>	Nome Commerciale	Dosaggio		
	Molecola	Posologia		
	Fuori Scheda Tecnica	<input type="checkbox"/>	Cicli di terapia mensili richiesti	
	Fuori Prontuario	<input type="checkbox"/>	Cicli di terapia totali previsti	
	Non registrato in Italia	<input type="checkbox"/>		
<b>Allegati</b>	<input type="checkbox"/>	<u>Relazione medica attestante:</u>	<input type="checkbox"/>	possibile risoluzione patologia
			<input type="checkbox"/>	allungamento durata di vita attesa
			<input type="checkbox"/>	miglioramento qualità di vita
	<input type="checkbox"/>	Assunzione di responsabilità diretta da parte del medico prescrittore ( Responsabile Divisione –D.H. –D.S.)		
	<input type="checkbox"/>	Documentazione scientifica comprovante l'efficacia del farmaco richiesto		

Sezione 1 - Riservata al medico richiedente

<b>Farmaco</b>	Vista la documentazione allegata, si esprime parere tecnico alla fornitura del farmaco	<input type="checkbox"/>	Favorevole
		<input type="checkbox"/>	Non favorevole
	Costo unitario	€	
	Costo per un ciclo di terapia	€	
	Costo totale della terapia	€	

Sezione 2 - Riservata alla Farmacia

<b>Parere CTA</b>	Autorizzazioni	<input type="checkbox"/>	Positivo
	Parere della Commissione Terapeutica Aziendale	<input type="checkbox"/>	Negativo

**Note:**

<b>Dir. Sanitaria</b>	<b>Autorizzazione del Direttore Sanitario</b>		
		Data.....	Firma.....
	Si ricorda che il medico prescrittore è vincolato all'acquisizione del consenso informato del paziente		

Sezione 3 - Riservata alDir. Sanitario

<b>farmaco</b>	Quantità di farmaco distribuito dalla Farmacia:	
	N° dosi / confezioni	Costo €
	N° dosi / confezioni	Costo €

Sezione 4 - Riservata alla Farmacia

**Scheda 2** per la richiesta di farmaci

**Fuori scheda tecnica - Fuori prontuario ospedaliero - Acquisti all'estero**

**Per prosecuzione terapie di lunga durata**

<b>Data richiesta</b>		Divisione – Day Hospital – Day Surgery	Medico Responsabile	Recapito telefonico/fax
<b>Paziente</b>	Nominativo	Sesso		Età
	Diagnosi	Fase Malattia		
<b>Farmaco</b>	Nome Commerciale	Dosaggio		
	Molecola	Posologia		
	Cicli di terapia Fuori Scheda Tecnica -FST effettuati			
<b>Valutazione Efficacia Terapeutica</b>	Relazione Medica (allegata) attestante :	<input type="checkbox"/>	risoluzione patologia	
		<input type="checkbox"/>	allungamento durata di vita attesa	
		<input type="checkbox"/>	miglioramento qualità di vita	
<b>Parere CTA</b>	Vista la valutazione dell'efficacia della Terapia FST effettuata, la Commissione Terapeutica Aziendale	<input type="checkbox"/>	Si autorizza	
		<input type="checkbox"/>	Non si autorizza	
<b>Dir. Sanitaria</b>	<b>Autorizzazione Direttore Sanitario</b>			
			Data.....	Firma.....

Sezione 1 - Riservata al medico richiedente

Sezione 3 - Riservata al Dir. Sanitario