

**DIREZIONE REGIONALE PROGRAMMAZIONE SANITARIA, POLITICHE DELLA PREVENZIONE  
E SICUREZZA SUL LAVORO**

DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE 21 marzo 2008, n. 1223.

**Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale - PTOR edizione 2004, e recepimento delle indicazioni procedurali per al prescrizione «Off Label» dei medicinali.**

**IL DIRETTORE REGIONALE**

VISTA la D.G.R. n. 13 del 10.01.2006 avente per oggetto: “Commissione per Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale” – successivamente indicata come “Commissione”;

VISTO il Decreto del Presidente della Giunta Regionale del Lazio del 19.6.2006, n. 251 di “Nomina dei componenti della commissione per Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale”;

VISTA la D.G.R. n. 115 del 23.2.2006 di “Rettifica alla D.G.R. 10 gennaio 2006 n. 13 “Commissione per Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale”;

VISTO il decreto del Presidente della Giunta Regionale n. T0590 del 27.9.2007 avente per oggetto: “Decreto 251 del 19 giugno 2006 - Nomina dei componenti della Commissione per Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale – Sostituzione di due componenti”;

VISTA la Determinazione del Direttore del 13 luglio 2004, n.2795 “Aggiornamento Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale –PTOR edizione 2004”;

VISTA la Determinazione del 24 febbraio 2005, n. 747 e la Determinazione del 20 aprile 2005 n.1703, entrambi concernenti l’aggiornamento del PTOR -edizione 2004 di cui al punto precedente;

VISTA la determinazione n. 0969 del 16 marzo 2007 di “Integrazione del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale – PTOR edizione 2004”;

VISTA la determinazione n. 3465 del 15 ottobre 2007 di “Integrazione del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale – PTOR edizione 2004”;

CONSIDERATO che la “Commissione” nelle riunioni del 2 ottobre 2007 verbale n. 17, del 13 novembre 2007 verbale n. 18, dell’11 dicembre 2007 verbale n. 19, del 22 gennaio 2008 verbale n. 20 e del 21 febbraio 2008 verbale n. 21 e che i verbali di dette riunioni sono depositati agli atti presso gli uffici competenti della Direzione Regionale Programmazione Sanitaria Politiche della Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro, ha proposto alcune modifiche nonché l’inserimento di nuovi principi attivi al Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale – PTOR;

CONSIDERATO altresì che la “Commissione” nella riunione del 2 ottobre ha preso in esame le indicazioni procedurali per la prescrizione “*Off Label*” dei medicinali, di cui all’allegato al verbale n. 17.

RITENUTO, pertanto, necessario recepire le indicazioni fornite dall’apposita “Commissione”, come indicato nei verbali di cui sopra;

## DETERMINA

- Recepire quanto approvato dalla Commissione preposta all'elaborazione e aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale – PTOTR nelle riunioni del 2 ottobre 2007 verbale n. 17, del 13 novembre 2007 verbale n. 18, dell'11 dicembre 2007 verbale n. 19, del 22 gennaio 2008 verbale n. 20 e del 21 febbraio 2008 verbale n. 21.
- Recepire le indicazioni procedurali per la prescrizione “*Off Label*” dei medicinali, approvate nella riunione del 2 ottobre 2007 verbale n. 17, e riportate all'allegato B del presente provvedimento.
- I farmaci riportati nell'allegato A del presente provvedimento, di cui ne fa parte integrante, ove non espressamente indicato il parere non favorevole, sono inseriti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale edizione 2004 di cui alla determinazione del 13 luglio 2004 n. 2795 e successive determinazioni di aggiornamento.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e reso disponibile anche sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo [www.regione.lazio.it](http://www.regione.lazio.it) tra le “Ultime notizie”.

*Il direttore*  
CORREANI

## Elenco dei farmaci esaminati dalla Commissione PTOTR

Allegato A

Principio attivo	ATC	Via /modalità di somministrazione	Proposta della Commissione per l'inserimento	Note
PEGAPTANIB	S01LA03	INIETT.	NON Favorevole	
RANIBIZUMAB	S01LA04	INIETT.	Sospeso	
LANTANIO	V03AE03	CPR	Favorevole	
RANELATO STRONZIO	DI M05BX03	SOSP. ORALE	NON Favorevole	
CIPROFLOXACINA CLORIDRATO +IDROCORTISONE	S02CA03	GOCCE AURIC.	NON Favorevole	
EPOETINA DELTA	B03XA	INIETT. IN SIRINGA PRERIEMPITA	Favorevole	
DARUNAVIR	J05AE10	CPR	Favorevole	Esclusivamente a pazienti adulti fortemente pre-trattati che hanno fallito più di un regime terapeutico a base di IP, con documentata resistenza.
ACIDO CARBAGLUMICO	A16AA05	CPR	Favorevole	
TACROLIMUS	D11AX14	UNGUENTO	Favorevole	Terapia di seconda linea per pazienti intolleranti o non responders alle terapie convenzionali; prescrizione esclusiva da parte di specialisti per le patologie oggetto delle indicazioni d'uso autorizzate, con particolare attenzione ai pazienti in età evolutiva. Da non utilizzare in pazienti al di sotto di 2 anni.
IDROMORFONE CLORIDRATO	N02AA03	CPR	Favorevole	
PREGABALIN	N03AX16	CPS	NON Favorevole	

## Allegato B

### Commissione Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale -PTOTR

#### Indicazioni procedurali per la prescrizione “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.

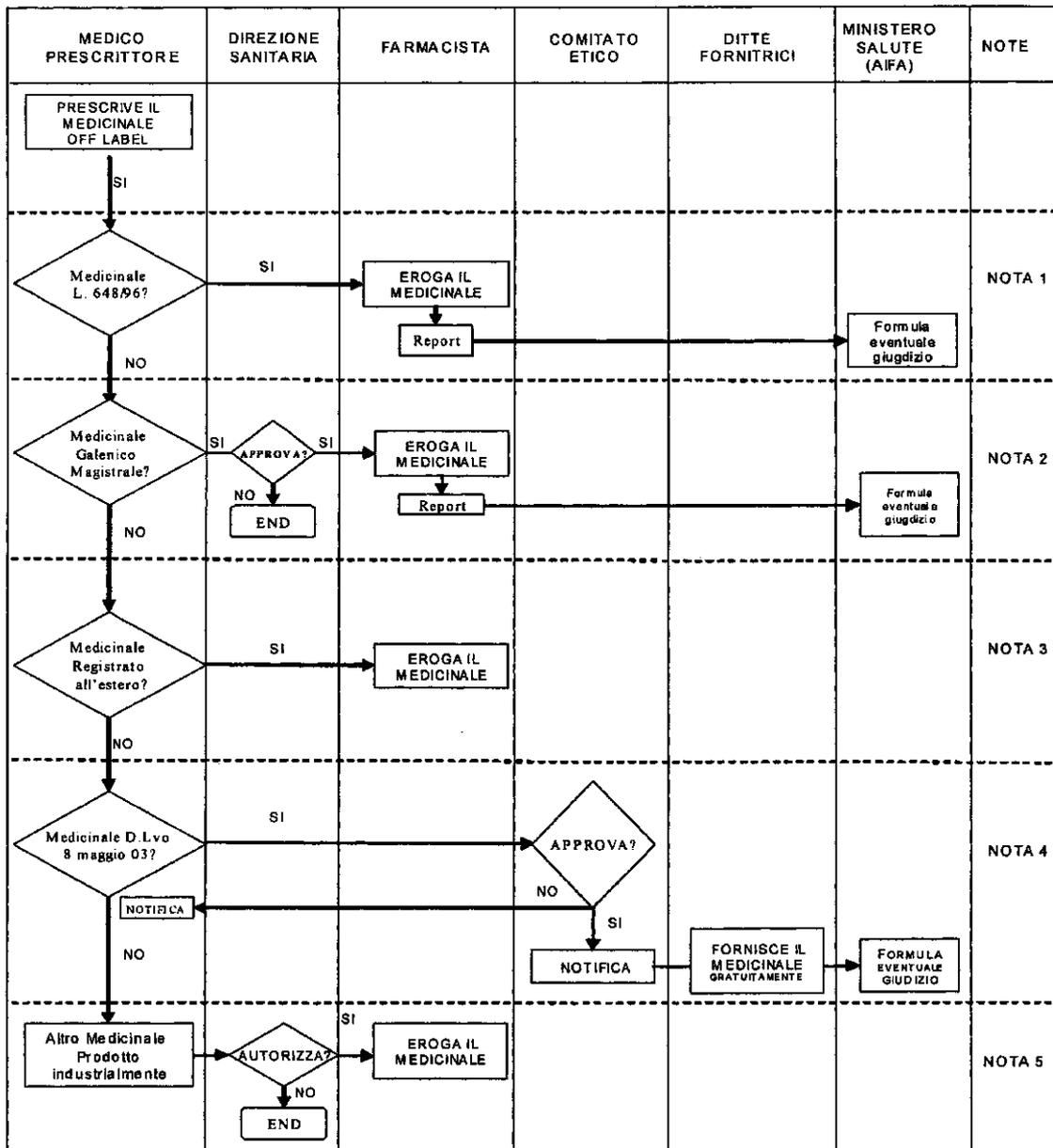
##### Schede per la richiesta farmaci

Le richieste di farmaci con indicazione “off label” vengono fatte utilizzando le due schede (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.

La Direzione Sanitaria, avvalendosi eventualmente della consulenza della Commissione Terapeutica Aziendale, 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 nell'apposito elenco predisposto ed aggiornato a cura dell'AIFA comprensivo degli Allegati 1, 2 e 3 < Allegato 1 ("Farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto per indicazioni anche differenti da quelle previste dal Provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio") – Allegato 2 (" Farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori pediatrici per indicazioni anche differenti da quelle previste dal Provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio") – Allegato 3 ( "Farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie ematologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal Provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio")> di cui alla determinazione AIFA del 27 maggio 2007 (vedi Allegato I alla presente Procedura, gli aggiornamenti sono scaricabili dal sito [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)), 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 1 – 2 e 3, le strutture prescrittrici sono tenute a trasmettere trimestralmente 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 trimestralmente all'AIFA e all'Assessorato Sanità Regione Lazio i dati relativi alla 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 <- Allegato 1 ("Farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto per indicazioni anche differenti da quelle previste dal Provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio") – Allegato 2 (" Farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori pediatrici per indicazioni anche differenti da quelle previste dal Provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio") – Allegato 3 ( "Farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie ematologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal Provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio") (vedi Allegato I alla presente Procedura, gli aggiornamenti sono scaricabili dal sito [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it))>, 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.

**AUTORIZZAZIONE**

**A) NULLA OSTA PRELIMINARE:**

In base al regime di somministrazione del farmaco tale istruttoria è inviata, a cura del Servizio di Farmacia, per l'approvazione preliminare :

**REGIME DI RICOVERO ORDINARIO/ DAY HOSPITAL:**

al Direttore Medico del Presidio Ospedaliero

**REGIME AMBULATORIALE/ TERRITORIO:**

alla Direttore del Distretto di appartenenza del paziente.

**B) 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 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 trimestralmente 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 Aziendale.

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.

#### **AUTORIZZAZIONE**

##### **A) NULLA OSTA PRELIMINARE:**

In base al regime di somministrazione del farmaco tale istruttoria è inviata, a cura del Servizio di Farmacia, per l'approvazione preliminare :

1. REGIME DI RICOVERO ORDINARIO/ DAY HOSPITAL:  
al Direttore Medico del Presidio Ospedaliero
2. REGIME AMBULATORIALE/ TERRITORIO:  
alla Direttore del Distretto di appartenenza del paziente.

##### **B) 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.

#### **ACQUISTO**

L'acquisto e la consegna del farmaco viene effettuata dalla Farmacia Ospedaliera per i pazienti in regime di ricovero o dal Servizio Farmaceutico Territoriale per i pazienti domiciliari, a seguito del Nulla Osta della Direzione Medica/Direzione Sanitaria del Distretto e della Direzione Sanitaria Aziendale.

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

Data richiesta		Divisione – Day Hospital – Day Surgery		Medico Responsabile	Recapito telefonico/fax
Paziente	Nominativo		Sesso		Età
	Diagnosi		Fase Malattia		
	N° linee terapeutiche precedenti				
Farmaco	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"/>			
Allegati	<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

Farmaco	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

Parere CTA	Autorizzazioni		<input type="checkbox"/>	Positivo
	Parere della Commissione Terapeutica Aziendale		<input type="checkbox"/>	Negativo
	Note:			
Dir. Sanitaria	<b>Autorizzazione del Direttore Sanitario</b>			
			Data.....	
			Firma.....	
Si ricorda che il medico prescrittore è vincolato all'acquisizione del consenso informato del paziente				
farmaco	Quantità di farmaco distribuito dalla Farmacia:			
	N° dosi / confezioni		Costo €	
	N° dosi / confezioni		Costo €	

Sezione 3 - Riservata al Dir. Sanitario

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**

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

Sezione 1 - Riservata al medico richiedente

Sezione 3 - Riservata al Dir. Sanitario