

Prescrizioni off-label in Medicina Interna: problematiche in causa

Off-label prescriptions in Internal Medicine: difficulties involved

S. Gambetti, A. Lupattelli, S. Ventura *

UO Farmacia Interna, Presidio Ospedaliero "Maggiore-Bellaria", AUSL di Bologna

KEY WORDS

Off-label drugs
Prescribing
Responsibilities
Legal consequences

Summary **INTRODUCTION** Concern about off-label prescriptions, that is to say prescriptions of a drug for therapeutic indications and utilisations not approved in the medicine data sheet, is growing up more and more among hospital clinicians. **AIM OF THE STUDY** The aim of this work is to increase the consciousness that falling back upon off-label prescriptions has to be applied just in case of a validated therapeutic option missing, and provided that there are clinical evidences supporting the benefits reached by the patient through the assumption of that drug. Furthermore, it requires the patient involvement, in fact he has to be correctly informed and has to declare his acceptance to be treated with that kind of drug. The off-label prescription responsibility belongs to the prescribing clinician. The costs of these prescriptions can not be ascribed to the SSN (Servizio Sanitario Nazionale), unless the subjects treated are in-patients in the hospital or in a day-hospital service. **METHODS** a) Understanding where the therapeutic indications arise and how to use medicines, on the basis of what is reported in the Summary of Product Characteristics (SPC) following the correspondent declaration for marketing authorization. b) Showing some examples of off-label utilisation. c) Evaluating the current legislation that regulates and supports the possibility or impossibility to prescribe off-label. **CONCLUSIONS** It is always better to use off-label drugs that are authorized: by Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), through the dynamic list of medicines included in the 648/96, by the Local Therapeutic Commission or by the Ethical Committee. The act of prescribing off-label drugs for out-patients has to be shared even with the patient's general practitioner, who is responsible for the same patient territorially, knows his medical history very well and the potential chronic therapy assumed. This is important for a proper evaluation of possible interactions and incompatibilities, and for a correct monitoring. In spite of its frequency in routine practice, off-label prescribing of medications is legal and should not be trivialised. Clinicians should be better informed about the potential legal consequences of off-label prescribing.

Definizione

In medicina si definisce "off-label" qualsiasi prescrizione non coerente con quanto previsto dalla scheda tecnica del relativo medicinale. La scheda tecnica, oggi ridenominata "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" (RCP), non è da confondere con il foglietto illustrativo (popolarmente

chiamato "bugiardino") contenuto all'interno della confezione del farmaco e destinato perlopiù all'informazione del paziente. Il RCP è quanto realmente autorizzato dalle agenzie regolatorie in base alla valutazione degli studi clinici condotti e contenuti nel dossier allegato alla richiesta di registrazione del farmaco, che l'industria produttrice è tenuta a presentare all'agenzia regolatoria responsabile dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

È off-label, quindi, ogni prescrizione e/o somministrazione che, non solo per indicazione terapeutica, ma anche per dosaggio, via di somministrazione, età e genere del paziente, frequenza e durata della somministrazione, non sia contemplata nel RCP [1].

* Corrispondenza:
Angela Lupattelli, Servizio Farmaceutico Ospedale Maggiore,
AUSL Bologna, I.go Bartolo Nigrisoli 2, 40133 Bologna,
e-mail: a.lupattelli@ausl.bo.it

Iter registrativo dei medicinali e “Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto”

Tutti i farmaci sono soggetti all’AIC rilasciata dalle competenti autorità sanitarie dell’Unione Europea o degli Stati membri. Tale autorizzazione viene concessa una volta che i dati relativi all’efficacia, alla sicurezza e alla qualità di ciascun medicinale siano stati attentamente valutati sulla base di linee guida armonizzate a livello comunitario. Le procedure di registrazione a cui le aziende produttrici di medicinali possono fare ricorso sono:

- la procedura nazionale;
- le procedure comunitarie.

La procedura nazionale ha per effetto la possibilità di commercializzare il farmaco autorizzato nel solo Paese in cui l’AIC è stata concessa. Con le procedure europee il farmaco può avere accesso a tutti i Paesi dell’Unione Europea seguendo due distinte modalità:

- la procedura centralizzata, che con un unico parere rilasciato direttamente dall’Agenzia Europea dei Medicamenti (EMA) consente l’immissione immediata in tutti i Paesi contemporaneamente;
- la procedura di mutuo riconoscimento, secondo cui, dopo il parere emanato da uno Stato Membro di Riferimento (RMS) a nome e per conto di tutti i Paesi interessati, il responsabile dell’AIC può chiedere a tutti gli altri Paesi l’estensione della commercializzazione.

Il carattere vincolante delle procedure autorizzative comunitarie si limita alla registrazione del farmaco e non riguarda i prezzi e la rimborsabilità, che rimangono materia di competenza delle singole autorità regolatorie nazionali: in Italia l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ha sostituito la Commissione Unica del Farmaco (CUF). È altresì opportuno considerare criticamente che anche la più autorevole registrazione centrale EMA non garantisce, per regolamento, la reale necessità o innovatività dei farmaci valutati e autorizzati. Basti pensare ai seguenti svantaggi:

- ogni autorizzazione non prevede, prima del rilascio, valutazioni critiche di confronto con i medicinali già disponibili e considerati i *gold standard* di terapia per la/le patologie in questione;
- sono ancora ammessi, per la registrazione dei medicinali, studi clinici di confronto con placebo anche in patologie in cui ciò è eticamente del tutto inaccettabile;
- non sempre viene effettuata un’accurata valutazione di sicurezza;
- l’EMA è finanziata in massima parte dalle stesse industrie che richiedono la registrazione dei farmaci.

Off-label

Quanto viene autorizzato nel RCP scaturisce direttamente dagli studi clinici presentati e valutati nel dossier di registrazione. Così, per esempio, le indicazioni per le quali il medicinale viene autorizzato corrispondono perlopiù ai criteri di inclusione degli studi clinici; la posologia deriva dai

dosaggi somministrati ai pazienti in studio e per i quali è stato dimostrato un beneficio clinico; la via di somministrazione è quella perseguita e dichiarata negli studi clinici ecc. Occorrerebbe qui aprire una parentesi alquanto critica per dimostrare che, a volte, il potere dei finanziatori supera di gran lunga quello dei benefici clinici dimostrati dalle evidenze. E così ritroviamo, chissà perché, tra le indicazioni registrate del gabapentin, l’indicazione estensiva nel “dolore neuropatico” di qualsiasi natura e causa, nonostante l’efficacia sia stata dimostrata solo in 3 casi di neuropatia, ben definiti dai criteri di inclusione nei relativi trial clinici randomizzati e controllati (*Randomized Controlled Trials*, RCT) di valutazione: neuropatia diabetica, neuropatia postherpetica, neuropatia associata a malattia neoplastica.

Ma se tutto è regolare e correttamente regolato dalle agenzie preposte, prescrivere un medicinale per un’indicazione non prevista in RCP significa utilizzarlo off-label in una patologia non autorizzata perché non sperimentata, o per la quale non ne è stata dimostrata l’efficacia. Prescrivere dosaggi non previsti in RCP, perché non testati negli RCT di registrazione, vuol dire fare un uso off-label ed esporre i propri pazienti a sperimentazioni non controllate. Prescrivere un antibiotico iniettabile per la pulizia topica di una ferita chirurgica, significa farne un uso off-label non autorizzato e di non comprovata efficacia, ma a rischio dimostrato di aumento di resistenza batterica. Prescrivere in età pediatrica un medicinale autorizzato perché sperimentato solo in pazienti adulti significa farne un uso off-label. E qualsiasi prescrizione off-label, oltre a non essere erogabile economicamente a carico del SSN (Servizio Sanitario Nazionale), rimane esclusiva responsabilità personale del medico prescrittore. In altri termini, se il medico, nel prescrivere un medicinale, non si attiene alle indicazioni terapeutiche, si assume la piena responsabilità, anche medico-legale, di qualsiasi effetto indesiderato derivasse al paziente [2].

Prescrizioni off-label in Medicina Interna

La prescrizione off-label è ampiamente diffusa e riguarda diversi ambiti della medicina, quali, in particolare, l’oncologia, la reumatologia, l’immunologia clinica, la neurologia, la psichiatria e la psicogeriatrics. In realtà la lista dei farmaci potenzialmente “off-label” è assai vasta e comprende farmaci anche di comune impiego. Da un’analisi effettuata nel 2001 sulle prescrizioni ambulatoriali di 3.500 medici negli Stati Uniti, per i farmaci campionati, sono stati individuati circa 150 milioni di prescrizioni off-label (21% dell’uso complessivo). L’utilizzo off-label era molto più comune per i farmaci cardiaci (46%, escludendo gli agenti ipolipemizzanti e antipertensivi), compresa la digossina (66%) e gli anti-convulsivanti (46%), mentre gabapentin (83%) e amitriptilina (81%) e antiasmatici (47-53%) erano i composti con la proporzione maggiore di impiego off-label tra i farmaci specifici. La maggior parte degli usi off-label menzionati aveva un supporto scientifico limitato o inesistente [3]. In uno studio recente sugli antipsicotici, effettuato in Italia, sui dati di

465.061 pazienti di 320 medici di medicina generale, la prescrizione off-label è risultata più elevata per gli atipici rispetto agli antipsicotici di prima generazione, con un'indicazione più frequente per gli atipici rappresentata dalla demenza senile (29,8% delle prescrizioni off-label) [4].

Due esempi eclatanti, per la medicina interna, sono costituiti dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e dagli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'approvazione di un'indicazione terapeutica vale solo per la molecola che ha dimostrato di essere efficace in quello specifico contesto. L'indicazione non può essere estesa a tutte le molecole appartenenti alla stessa classe terapeutica. Dal punto di vista teorico, data l'affinità tra molecole che possiedono lo stesso meccanismo d'azione, si potrebbe supporre che un'azione dimostrata con un farmaco possa essere ottenuta anche con uno simile; non può, però, essere accettata l'estensione automatica all'intera classe di un farmaco per una semplice proprietà "transitiva" [5]. Nel 2005 risultavano in commercio in Italia 14 ACE-inibitori, tutti approvati come antipertensivi, 10 per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, 5 per il trattamento del post-infarto miocardico acuto (IMA), 2 per il trattamento della nefropatia diabetica, 1 per il trattamento della nefropatia conclamata in soggetti non diabetici per rallentare la velocità di progressione dell'insufficienza renale e lo sviluppo di insufficienza renale terminale, e 1 per la prevenzione degli eventi cerebro-vascolari (indicazione, quest'ultima, peraltro non approvata in nessun altro Paese europeo). Attenendosi alle indicazioni riportate nella scheda tecnica, solo 5 ACE-inibitori dovrebbero essere usati per il trattamento dei pazienti in post-IMA; per gli altri non esistono dati che autorizzino l'impiego in tale patologia. Analogamente, non tutti i sartani in commercio sono autorizzati per la terapia dello scompenso cardiaco, ma solamente il candesartan, il losartan, il valsartan, non l'olmesartan, l'irbesartan, il telmisartan, l'eprosartan.

Viceversa, altri esempi in medicina interna relativi all'utilizzo off-label di farmaci hanno portato all'approvazione di nuove indicazioni. Per molti anni i beta-bloccanti sono stati controindicati nello scompenso cardiaco, mentre attualmente essi ne costituiscono un *gold standard* di trattamento. L'ultimo esempio è costituito dal nebevolo, solamente da poco tempo approvato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca [6].

Alcuni esempi di utilizzo off-label in medicina interna sono riportati nelle **Tabb. 1 e 2 [7-19]**.

Riferimenti legislativi

L'utilizzo di un farmaco per indicazioni o modalità d'impiego non autorizzate è possibile nel rispetto di alcune norme, che brevemente si riportano di seguito.

- Secondo il comma 2 dell'art. 3 del *Decreto Legge n. 23 del 17 febbraio 1998, coordinato con la Legge di Conversione n. 94 dell'8 aprile 1998*, «in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa in-

Tabella 1 Alcuni esempi di utilizzo off-label nell'ambito della Medicina Interna

- Inibitori di pompa protonica endovena in gastroprotezione o in emorragia digestiva, indicazioni non contemplate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
- Epoetine in anemia non secondaria a insufficienza renale cronica, chemioterapia antitumorale, trapianto di fegato o trattamento anti-HIV
- Ketorolac endovena prescritto al di fuori dell'analgesia postoperatoria o da coliche renali
- Ketorolac per os prescritto per più di 5 giorni per dolore di natura diversa da quello postoperatorio
- Inibitori della 5-fosfodiesterasi prescritti nell'ipertensione polmonare
- Antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina, clozapina, aripiprazolo) prescritti in varie forme di demenza e per la sedazione di pazienti privi di diagnosi di schizofrenia
- Antipsicotici (convenzionali e atipici) prescritti nel trattamento delle distonie, del tremore, delle ipercinesie, delle discinesie, delle sindromi coreiche e nel trattamento del singhiozzo incoercibile
- Acido neridronico prescritto al di fuori dell'osteogenesi imperfetta

formazione 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, 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».

In nessun caso, tuttavia, il ricorso del medico a tale modalità prescrittiva può costituire riconoscimento del diritto del paziente all'erogazione di medicinali a carico del SSN.

- Una seconda modalità per poter utilizzare un medicinale per un'indicazione non autorizzata è quella prevista dal *Decreto Legge n. 536 del 21 ottobre 1996, convertito dalla Legge 648 del 23 dicembre 1996* e successivi aggiornamenti. L'art. 1, comma 4, di tale Legge prevede che «qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale; i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata».

L'autorizzazione all'impiego (e alla rimborsabilità) di un medicinale in una delle condizioni sopra riportate è concessa dall'AIFA dopo valutazione di una richiesta supportata da «una relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica; la descrizione del piano tera-

Tabella 2 Altri esempi di potenziale utilizzo off-label in Medicina Interna

- Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e inibitori degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II
- Spironolattone nella terapia dell'irsutismo
- Metformina nella policistosi ovarica, nell'obesità e nella sindrome metabolica
- Fluoxetina nella terapia dell'obesità
- Colchicina nella pericardite acuta idiopatica e nella febbre mediterranea familiare
- Eritrocina a basse dosi nella gastroparesi *diabeticorum*
- Immunoglobuline endovena (IVIG) ad alte dosi per patologie diverse dalle immunodeficienze primitive o secondarie non previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) (per esempio, infezioni da HIV nell'adulto, asma, anemia aplastica, anemia emolitica autoimmune, *red blood cell aplasia*, neutropenia immunomediata, oftalmopatia di Graves, mixedema pretibiale, sclerosi multipla, trattamento delle poliradicolonevriti acute refrattarie alla plasmateresi ecc.)
- Fattore VII attivato (eptacog) in caso di emorragie intracraniche
- Gabapentin prescritto per emicrania, spasticità, sindrome delle gambe senza riposo, sindrome da astinenza da alcol, disturbo da deficit d'attenzione, disturbi del sonno
- Topiramato nella prevenzione dell'epilessia postchirurgica, nel trattamento della nevralgia del trigemino, nella sclerosi multipla, nel dolore neuropatico, nel disturbo bipolare, nei disturbi incontrollati del comportamento alimentare
- Venlafaxina e altri antidepressivi (per esempio, amitriptilina) nel trattamento di sindromi dolorose (dolore associato a depressione maggiore, fibromialgia, dolore postmastectomia)
- Antiepilettici convenzionali: carbamazepina nella depressione bipolare (indicazione recente in RCP solo per il valproato sodico) e nella terapia dei disturbi comportamentali delle demenze; oxcarbazepina nel dolore neuropatico
- Farmaci antiparkinsoniani (dopaminergici) nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (ropinirolo, pramipexolo)
- Farmaci biologici autorizzati per l'artrite reumatoide, quali gli anticorpi anti-fattore di necrosi tumorale (TNF) (infliximab, adalimumab), in varie patologie croniche immunomEDIATE, per le quali è stato ipotizzato il ruolo patogenetico del TNF- α : vasculiti, uveiti (indicazione prevista nella Legge 648/1996)
- Ciclosporina nella rettocolite ulcerosa
- Tamsulosina nell'incontinenza urinaria della donna
- Finasteride nell'alopecia
- Octreotide nel trattamento dei tumori gastrointestinali enterocromaffini "senza sindrome da carcinoide"

peutico proposto; i dati indicativi sul costo del trattamento; [...] la documentazione disponibile, quale: pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici [...], informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso». Va ricordato che la prescrizione di tali medicinali richiede come condizione necessaria il consenso informato scritto

del paziente, dal quale risulti che lo stesso è consapevole dell'incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione proposta.

Successivamente all'autorizzazione è previsto che tali medicinali siano inseriti in un apposito elenco, predisposto e periodicamente aggiornato dall'AIFA.

- Anche nella *Legge Finanziaria per il 2007, n. 296/2006*, per la prima volta compare il termine "off-label". Nell'art. 1, comma 796, è riportato: «z) La disposizione di cui all'art. 3, comma 2, del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio Sanitario Nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma *carattere diffuso e sistematico* e si configuri, 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. *Il ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali* [...] Le Regioni provvedono 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 all'individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla presente lettera, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale. Fino alla data di entrata in vigore delle disposizioni regionali di cui alla presente lettera, tale responsabilità è attribuita al direttore sanitario delle Aziende Sanitarie Locali, delle Aziende Ospedaliere, delle Aziende Ospedaliere Universitarie e degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico».

Successivamente alla Finanziaria per il 2007 è apparsa la *Nota del Dipartimento per l'Innovazione del Ministero della Salute dell'11 febbraio 2007*, che ricorda che gli usi off-label non riguardano la 648/96 e sollecita l'AIFA:

- a rivedere entro la fine di febbraio 2007 l'elenco dei farmaci della Legge 648/1996;
- a individuare ulteriori medicinali tra quelli in commercio che possano, a giudizio della Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA medesima, essere posti a carico del SSN per indicazioni diverse da quelle approvate quando manchino valide alternative terapeutiche;
- a pubblicare integralmente l'elenco aggiornato di detti farmaci, suddiviso in tre sezioni (farmaci in commercio utilizzabili con indicazioni diverse da quelle dell'AIC; farmaci innovativi autorizzati in Stati membri dell'Unione, ma non ancora in Italia; medicinali non autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica);
- a verificare le ragioni per le quali le aziende titolari dell'AIC, pur in presenza di un ampio uso off-label di un dato farmaco, non abbiano ritenuto di presentare domanda di estensione delle indicazioni terapeutiche.

È dei primi di giugno 2007 la pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* (GU) dell'elenco aggiornato della Legge 648/1996 e

la pubblicazione di utilizzo off-label autorizzato dall'AIFA a carico del SSN di molti medicinali oncologici per indicazioni terapeutiche non previste in RCP, ma per le quali esistono abbondanti evidenze cliniche di beneficio, in pazienti sia adulti sia pediatrici [20].

- Un'ulteriore possibilità di trattare un singolo paziente in caso sporadico ed estemporaneo con medicinale off-label è la presenza di studi sperimentali di fase III che abbiano già dimostrato il beneficio clinico del farmaco non ancora registrato con regolare AIC. Può essere perseguita, in tal caso, la procedura all'"uso compassionevole" autorizzata dal comitato etico, e il farmaco sarà fornito gratuitamente dalla ditta produttrice. Si riportano di seguito gli artt. 1 e 2 del *Decreto Legge dell'8 maggio 2003, "Uso compassionevole", pubblicato in GU n. 173, 28 luglio 2003.*

«1. Un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico [...] sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero, privo di AIC, può essere chiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita».

«2. L'autorizzazione all'uso del medicinale di cui all'art. 1 può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le seguenti condizioni: a) il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase III o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II; b) i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto».

Si riporta, a titolo esemplificativo, un algoritmo per poter meglio individuare i diversi casi e percorsi da seguire per l'autorizzazione a prescrizioni off-label in ambito ospedaliero (Fig. 1).

Conclusioni

Le problematiche che coinvolgono il medico prescrittore relativamente all'utilizzo di farmaci per indicazioni non autorizzate sono sia di natura medico-legale, sia di natura amministrativa.

Per quanto concerne la responsabilità medico-legale, il medico deve prescrivere un farmaco attenendosi alle indicazioni terapeutiche approvate, contenute all'interno del RCP. Qualora ritenga di dover utilizzare un farmaco off-label, occorre che faccia riferimento alla normativa sopra riportata. Per i pazienti ricoverati in regime di degenza o di day-hospital, per legge, la prescrizione off-label deve essere fornita a carico del SSN. In questi casi, per gli off-label a carattere diffuso e sistematico vale quanto previsto sopra. Per gli off-label a carattere assolutamente estemporaneo e urgente, in assenza di alternative percorribili e con medicinali che abbiano comunque evidenze cliniche a sup-

porto dell'indicazione che si ritiene di utilizzare, è possibile, di norma, la richiesta di autorizzazione estemporanea alla Commissione Terapeutica Locale/farmacia ospedaliera di riferimento contenente, sempre e comunque:

- la dichiarazione di acquisizione del consenso informato del paziente al trattamento con lo specifico farmaco;
- la dichiarazione scritta, sempre riportata nella relazione/riciesta di autorizzazione/fornitura all'uso off-label, che il medicinale sarà somministrato esclusivamente sotto la propria responsabilità personale, ovvero medico-legale.

Per quanto riguarda la responsabilità amministrativa, il medico può prescrivere medicinali per indicazioni comprese nel RCP, ma non previste dalle note AIFA [21], ovvero non concedibili a carico del SSN per le indicazioni fuori nota, ma il costo di tali terapie è a totale carico del paziente. Un esempio di tale utilizzo è rappresentato dalla prescrizione dell'octreotide nella profilassi delle complicanze postoperatorie conseguenti a interventi sul pancreas, quale la colangiopancreatografia retrograda endoscopica in corso di pancreatite acuta [22].

Bibliografia

- [1] Impiego clinico dei farmaci off label. Riflessioni sul Farmaco 2005;2:2-7.
- [2] Ministero della Salute. Direzione generale della valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza. Rispettare le indicazioni autorizzate. Boll Informazione Farmaci 2001;3:134-5.
- [3] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med 2006; 166(9):1021-6.
- [4] Trifirò G, Spina E, Brignoli O, Sessa E, Caputi AP, Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999-2002. Eur J Clin Pharmacol 2005;61(1):47-53.
- [5] Ministero della Salute. Direzione generale della valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza. Prescrizione dei farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate. Boll Informazione Farmaci 1999;1:35-9.
- [6] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26(3):215-25.
- [7] Barbui C, Danese A, Guaiana G, et al. Prescribing second-generation antipsychotics and the evolving standard of care in Italy. Pharmacopsychiatry 2002;35(6):239-43.
- [8] LaRoche SM, Helters SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. JAMA 2004;291(5):605-14.
- [9] Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. J Manag Care Pharm 2003;9(6):559-68.
- [10] Loder EW, Biondi DM. Off-label prescribing of drugs in specialty headache practice. Headache 2004;44(7):636-41.
- [11] Chen H, Deshpande AD, Jiang R, Martin BC. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia Medicaid population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14(9):629-38.
- [12] Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. Epileptic Disord 2004;6(2):57-75.

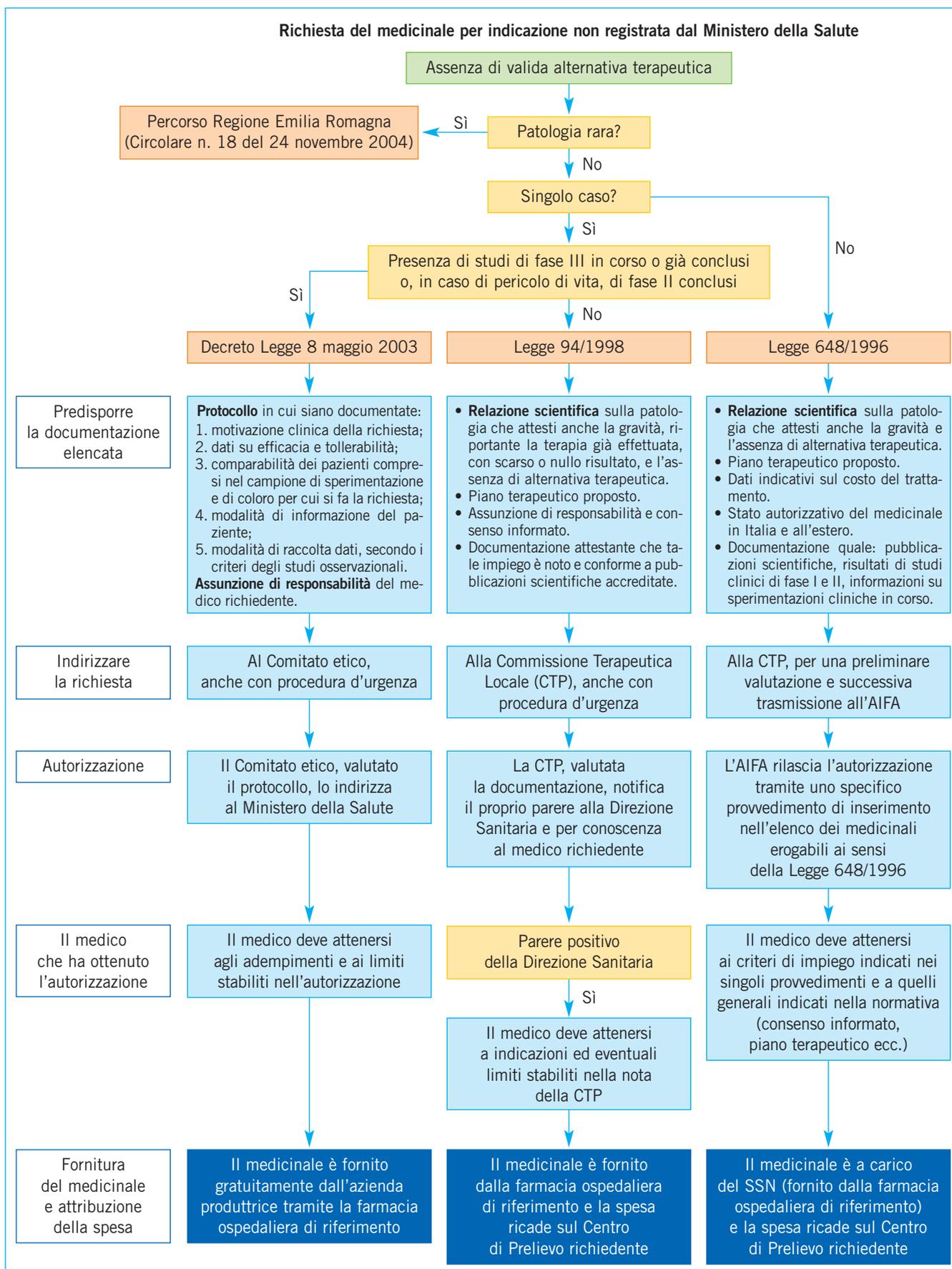


Figura 1 Esempio di flow-chart per l'autorizzazione ai diversi tipi di prescrizioni off-label

- [13] Stone KJ, Viera AJ, Parman CL. Off-label applications for SSRIs. *Am Fam Physician* 2003;68(3):498-504.
- [14] McElroy SL, Shapira NA, Arnold LM, et al. Topiramate in the long-term treatment of binge-eating disorder associated with obesity. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1463-9.
- [15] Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004;24(5):621-9.
- [16] Larkin M. Warner-Lambert found guilty of promoting neuron-tin off label. *Lancet Neurol* 2004;3(7):387.
- [17] Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(21):2167-79.
- [18] Taylor PC, Williams RO, Feldmann M. Tumour necrosis factor alpha as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Biotechnol* 2004;15(6):557-63.
- [19] http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.kml?target=&area_tematica=RICERCA&cache_session=true§ion_code=AIFA_ISR_SPERCLINICA_OFFLABEL
- [20] Ministero della Salute. Agenzia Italiana del Farmaco. Le note AIFA 2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Boll Informazione Farmaci* 2006;6:241-2.
- [21] Li ZS, Pan X, Zhang WJ, et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102(1):46-51.
- [22] Ministero della Salute. Direzione generale della valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza. Medicinali utilizzati in ambito nosocomiale e non inclusi nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero. *Boll Informazione Farmaci* 2000;2:44.

Appendice - Riferimenti normativi

1. Decreto Legge n. 178 del 29 maggio 1991: "Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali" (GU n. 139, 15 giugno 1991)
2. Legge n. 94 dell'8 aprile 1998: "Conversione in legge, con modificazioni, del DL 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria" (GU n. 86, 14 aprile 1998)¹
3. Ripubblicazione del testo del Decreto Legge n. 536 del 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 (GU n. 300, 23 dicembre 1996), recante "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996" (GU n. 11, 15 gennaio 1997)
4. Provvedimento della Commissione Unica del Farmaco di "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/96" (GU n. 219, 19 settembre 2000, con errata corrige in GU n. 232, 4 ottobre 2000). Questo provvedimento revoca il provvedimento CUF del 17 gennaio 1997 concernente la "Istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi del comma 4, art. 1 della Legge n. 648/96" e il provvedimento datato 3 giugno 1999 "Modificazione al provvedimento 17 gennaio 1997 concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi dell'art. 1, comma 4, della legge 23 dicembre 1996, n. 648" (GU n. 177, 30 luglio 1999)
5. Provvedimento della Commissione Unica del Farmaco relativo al "Monitoraggio clinico dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi dell'art. 1, comma 4, del DL 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648" (GU n. 70, 24 marzo 2001)
6. Comunicato concernente l'ambito di applicazione dell'art. 1, comma 4, del DL n. 536 del 21 ottobre 1996, convertito dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 (GU n. 155, 4 luglio 2002)
7. Decreto del Ministero della Salute dell'8 maggio 2003: "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (GU n. 173, 28 luglio 2003)²

¹ L'art. 3, comma 1, del DL n. 23 del 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni nella Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, recita testualmente: «Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità».

L'art. 3, comma 2, dello stesso DL recita testualmente: «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 una indicazione terapeutica o una modalità di somministrazione o di utilizzazione 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 il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già stata 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».

L'art. 3, comma 4, dello stesso DL recita testualmente: «In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del Decreto Legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648».

² In accordo con l'art. 1 del Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003, si definisce sperimentale «il medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico, autorizzato ai sensi dell'art. 3 del Decreto Ministeriale 11 febbraio 1997, sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero, privo dell'autorizzazione di cui all'art. 8 del Decreto Legislativo del 29 maggio 1991, n. 178».