

# Prescrizione dei medicinali: aspetti normativi

■ Mario Eandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Farmacologia clinica, Università di Torino

## ABSTRACT

Medications must be approved by AIFA or EMEA before they are allowed to be marketed in Italy. Once a drug is on the market, physicians may use it to achieve therapeutic goals other than those for which the drug was originally approved: this is referred to as off-label prescribing.

Off-label prescribing has become an ubiquitous part of mainstream medical practice and it's particularly common in oncology, paediatrics, and infectious disease. In Italy this practice is regulated by a specific normative who underlines the criteria for off-label prescription and gives a positive list of accepted in-hospital off-label uses. This article examines the Italian regulatory context concerning the prescription of off-label, from the so called "legge Di Bella" to the dispositions of "legge finanziaria 2007" and the most recent "legge finanziaria 2008". Its aim is to help the physician to understand his responsibilities and limitations in drug off-label use.

**Keywords:** off-label, legge finanziaria, normative aspects, Italian regulatory context

*Drug prescription: normative aspects*

*Pratica Medica & Aspetti Legali 2008; 2(1): 39-48*

## ■ INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, lo sviluppo delle scienze biomediche e delle moderne tecnologie farmaceutiche ha trasformato il farmaco da oggetto magico-rituale, utilizzato da medici e specialisti per trasferire il loro potere terapeutico ai pazienti, in uno strumento altamente tecnologico dotato di comprovata efficacia e sicurezza nella cura, prevenzione e diagnosi delle malattie.

I vecchi e gloriosi medicinali magistrali, prescritti dal medico e preparati dallo speziale secondo ricette selezionate nei secoli e codificate nelle Farmacopee Ufficiali, hanno lasciato il campo quasi totalmente ai moderni prodotti farmaceutici industriali, frutto di complesse e costose strategie di ricerca e sviluppo di nuove molecole e delle tecnologie chimico-farmaceutiche, farmacologiche e cliniche messe a punto per documentarne i profili di efficacia e sicurezza e per svilupparne la produzione industriale.

Parallelamente allo sviluppo tecnologico, l'accesso ai farmaci nell'era moderna ha subito notevoli cambiamenti, passando da un regime indirizzato e controllato quasi esclusivamente dal sapere del medico prescrittore e/o del farmacista preparatore e dispensatore a un regime indirizzato e controllato con crescente pervasività da organi regolatori nazionali e sovranazionali e dalle autorità politiche che hanno il compito di tutelare la salute dei cittadini e di fornire loro, o quanto meno garantire, un'adeguata assistenza sanitaria.

Negli ultimi anni la libertà, o meglio la discrezionalità, lasciata al medico di prescrivere i medicinali secondo scienza e coscienza è stata progressivamente limitata da norme restrittive e da divieti. Sotto il profilo etico e deontologico il prescrivere del medico è stato fatto corrispondere in modo sempre più stringente ad atti responsabili basati sull'evidenza delle prove di efficacia e di sicurezza, in ossequio ai criteri della cosiddetta *Evidence Based Medicine* (EBM) [Sackett et al, 1996].

Sul piano normativo, amministrativo e medico-legale sono stati fissati precisi paletti alla liceità di prescrivere medicinali industriali al di fuori dei criteri stabiliti dalle specifiche autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei singoli prodotti: in particolare il decreto legge n. 23/1998 (cosiddetto decreto Di Bella) e le leggi finanziarie 2007 e 2008 hanno introdotto sostanziali vincoli all'uso off-label dei prodotti medicinali.

In questo lavoro prendiamo in esame questa normativa, discutendone il significato e le conseguenze per i medici italiani, avendo presente l'intero corpo di norme che regolano la produzione, la commercializzazione e l'utilizzo dei moderni prodotti farmaceutici.

## ■ LA MODERNA NORMATIVA SUI PRODOTTI MEDICINALI

Le autorità politiche e gli organismi regolatori intervengono a tutelare i pazienti che assumono i farmaci predisponendo leggi e normative atte a garantire che i medicinali distribuiti corrispondano a requisiti di qualità, efficacia e sicurezza.

Scopo fondamentale delle Farmacopee Ufficiali e delle vigenti normative internazionali e nazionali sulla produzione e commercializzazione dei farmaci industriali è quello di garantire che il medicinale prodotto dal farmacista e quello prodotto dall'industria farmaceutica corrispondano a requisiti di qualità predefiniti a tutela della salute dei pazienti che ne fanno uso.

I medicinali magistrali, preparati di volta in volta dal farmacista su specifica ricetta predisposta dal medico o secondo formulari, devono corrispondere ai canoni di qualità codificati dalla Farmacopea Ufficiale e periodicamente aggiornati.

I medicinali prodotti in lotti di grandi dimensioni dall'industria farmaceutica, oltre a rispettare le norme della Farmacopea, devono corrispondere ai criteri di qualità indicati dalle *Good Manufacturing Practices* (GMP), un corpo di norme elaborate a livello internazionale e recepito dalle singole nazioni per garantire che la produzione industriale dei medicinali porti a un prodotto finito di qualità.

In Italia, ogni farmacista laureato e abilitato è autorizzato a preparare i medicinali magistrali nell'ambito della propria farmacia e a dispensarli ai pazienti. I prodotti farmaceutici industriali, al contrario, possono essere prodotti solo in officine autorizzate e ispezionate ogni due anni e la loro immissione in commercio tramite le farmacie territoriali e ospedaliere deve essere preventivamente autorizzata dalle autorità regolatorie a ciò preposte: in Italia è l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

A partire dal 1963 nei Paesi della Comunità Europea e quindi in Italia sono state introdotte nuove norme per la registrazione, produzione e commercializzazione dei prodotti farmaceutici industriali. Successivamente, la normativa farmaceutica europea è stata ripetutamente rivista e aggiornata armonizzandola con quelle degli Stati Uniti e del Giappone. Dal 21 giugno 2006, con la pubblicazione del D. L.vo n. 219 del 24 aprile 2006, è entrato in vigore anche in Italia il cosiddetto Codice Comunitario dei medicinali per uso umano che ridefinisce le diverse tipologie dei medicinali prodotti industrialmente, le procedure per l'AIC e tutte le altre norme collegate alla loro produzione, commercializzazione, importazione e utilizzo.

L'art. 1 (Definizioni) del suddetto decreto legislativo definisce prodotto medicinale:

1. «ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
2. ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica».

Il primo comma identifica i "medicinali per presentazione", mentre il secondo i "medicinali per funzione": nei medicinali moderni i contenuti dei due commi sono (o dovrebbero essere) integrati, dal momento che la rivendicazione di proprietà curative e profilattiche deve essere supportata da prove di efficacia e di tollerabilità.

## L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC) DEI MEDICINALI

Il Codice Comunitario, al Titolo III, Capo I, art. 6 (Estensione ed effetti dell'autorizzazione) del suddetto decreto legislativo 219/06 recita:

- «nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004;
- quando per un medicinale è stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni, sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1;

- il titolare dell'AIC è responsabile della commercializzazione del medicinale».

Attualmente i nuovi prodotti farmaceutici commercializzati in Italia possono ottenere l'AIC o dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), secondo procedure nazionali e di mutuo riconoscimento tra paesi della Comunità, o dall'Agenzia della Comunità Europea (EMA), secondo procedure europee centralizzate o decentralizzate. Le procedure nazionali sono comunque uniformate a quelle comunitarie per quanto riguarda criteri generali e procedure di valutazione. In commercio esistono ancora molti prodotti autorizzati in epoca precedente all'entrata in vigore delle norme comunitarie; alcuni di questi sono stati sottoposti a procedure di revisione delle AIC secondo norme più recenti. Le norme stabilite a livello europeo e recepite in Italia impongono che l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un prodotto medicinale sia condizionata dalla valutazione del rapporto rischio-beneficio attuato sulla base delle prove precliniche farmaco-tossicologiche e delle prove cliniche di efficacia e di tollerabilità per singole specifiche indicazioni. Le prove di tossicità a supporto delle domande di AIC devono essere eseguite secondo norme di *Good Laboratory Practice* (GLP) e quelle cliniche secondo norme di *Good Clinical Practice* (GCP) messe a punto a livello europeo e armonizzate per tutti i Paesi industrializzati.

L'AIC rilasciata è codificata nella scheda tecnica delle caratteristiche del prodotto (SPC), nella quale sono riportate, tra l'altro, le indicazioni autorizzate, le vie e modalità di somministrazione, le posologie ammesse, nonché le controindicazioni, le avvertenze e un insieme di informazioni utili per un corretto uso in sicurezza del prodotto.

Occorre sottolineare come le Agenzie del farmaco possano autorizzare esclusivamente le indicazioni terapeutiche richieste dalla ditta per il singolo prodotto sulla base di una valida documentazione delle prove di efficacia, mentre non possono autorizzare indicazioni non richieste. Ne consegue che non tutte le possibili o potenziali indicazioni di un prodotto sono ufficialmente autorizzate, ma solo quelle per le quali la ditta ha fatto richiesta. Occorre sottolineare come lo sviluppo clinico di un medicinale innovativo venga oggi attuato dalle aziende farmaceutiche secondo tappe successive, in funzione di complesse strategie di mercato. I nuovi antibiotici, ad esempio, vengono introdotti inizialmente sul mercato con un numero limitato di indicazioni mirate (es. infezioni delle vie respiratorie) scelte tra quelle potenziali: nuove indicazioni vengono successivamente richieste e autorizzate per infezioni trattabili con l'antibiotico (es. infezioni intra-addominali, infezioni della cute e tessuti molli, ecc.). Analogamente, un chemioterapico antitumorale viene dapprima introdotto per uno o due tipi di tumori (es. tumore della mammella) e quindi le indicazioni vengono ampliate ad

altri tumori (es. tumori del colon, tumori del polmone a non piccole cellule, ecc.). A differenza di ciò che accadeva alcuni decenni fa, l'autorizzazione di questi farmaci non può più essere generica (es. infezioni sensibili all'antibiotico) ma richiede che siano disponibili prove di efficacia e di tollerabilità per ogni singola specifica patologia.

Le aziende farmaceutiche generalmente scelgono di sviluppare prima le indicazioni più interessanti e più convenienti, tenendo conto della dimensione potenziale di pazienti da trattare e delle opzioni terapeutiche già disponibili. Le indicazioni per malattie rare sono spesso trascurate dalle aziende farmaceutiche per i costi e soprattutto le difficoltà delle prove cliniche necessarie: il riconoscimento dello status di *orphan drug* da parte dell'EMA comporta sensibili incentivazioni economiche per le aziende che sviluppano indicazioni per malattie rare.

Spesso accade che gruppi di ricerca indipendente, utilizzando un prodotto farmaceutico registrato, riescano a documentare effetti terapeutici significativi diversi da quelli autorizzati, comunicandone i risultati alla comunità scientifica. Ciò può indurre un uso consolidato del prodotto al di fuori delle indicazioni autorizzate, ossia un uso off-label. In questo caso la ditta produttrice potrebbe decidere di condurre nuove ricerche mirate e richiedere l'autorizzazione per questa nuova indicazione. Talvolta questo avviene, altre volte invece non avviene o per precise strategie aziendali di mercato, o per mancanza di convenienza o, ancora, per vincoli contrattuali con altre ditte licenziatricie della molecola. Talvolta accade che la ditta farmaceutica, per corrispondere a bisogni sanitari differenti e soprattutto a mercati differenziati, richieda due AIC separate per due prodotti costituiti dallo stesso principio attivo, ad ognuno dei quali viene attribuito un nome differente e soprattutto un'indicazione terapeutica differente. Ad esempio, in passato sono stati autorizzati due differenti prodotti a base di S-adenosil-metionina, uno per patologie epatiche e l'altro per la depressione. Un caso recente è quello del sildenafil, commercializzato come Viagra per il trattamento della disfunzione erettile e come Revatio per l'ipertensione arteriosa polmonare: nel primo caso il prodotto è a carico del paziente, mentre nel secondo è a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

### **REGIMI DI DISPENSAZIONE DEI MEDICINALI E CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ**

È compito delle agenzie nazionali stabilire il regime di dispensazione del singolo prodotto farmaceutico e l'eventuale classificazione per l'inserimento nei prontuari nazionali e per il rimborso da parte del SSN.

Il medicinale, in funzione del profilo di sicurezza o del grado di pericolosità e delle modalità d'uso, può essere dispensato dal farmacista secondo tre modalità alternative:

- direttamente al paziente come prodotto di automedicazione senza obbligo di ricetta medica;
- al paziente solo dietro presentazione di ricetta medica secondo vincoli più o meno stringenti (ricetta ripetibile, non ripetibile, speciale, ecc.);
- oppure può essere utilizzato solo in ambito ospedaliero o in strutture assimilabili, somministrato direttamente dal medico o da personale autorizzato.

I medicinali riservati all'uso ospedaliero vengono distinti in due classi principali indicate come OSP1 e OSP2: i primi non possono uscire dall'ospedale per problemi di sicurezza e modalità d'uso, mentre i secondi possono essere utilizzati anche a domicilio, o in strutture sanitarie extra-ospedaliere, nell'ambito di programmi di ospedalizzazione domiciliare. Tutti i farmaci antivirali per le infezioni da HIV sono classificati in OSP2 per garantire uno stretto controllo delle terapie che richiedono una gestione specialistica da parte di centri ospedalieri di infettivologia.

La classificazione OSP1 e OSP2 è attualmente in revisione da parte dell'AIFA per corrispondere alle indicazioni del Codice Comunitario e per correggere alcune incongruenze emerse soprattutto in alcune categorie di medicinali. Ad esempio, alcuni antibiotici per uso parenterale sono classificati come OSP1, altri come OSP2, altri ancora sono dispensabili dietro ricetta medica. Gli antibiotici classificati come OSP1, oltre a quelli classificati come OSP2, vengono frequentemente utilizzati a domicilio nell'ambito di programmi di assistenza domiciliare a gestione ospedaliera. In particolare la classificazione OSP2 ha soprattutto la funzione di consentire la possibilità di somministrare a domicilio farmaci in formulazioni orali. Nel caso della terapia antibiotica, ad esempio, voriconazolo e linezolid hanno, oltre alla formulazione endovenosa, anche quella orale: in questo caso la dimissione precoce e la prosecuzione della terapia orale a domicilio consentono di ridurre i costi di gestione sanitaria di questi pazienti e di migliorare la loro qualità di vita.

In Italia il SSN si fa carico dell'onere finanziario di tutti i farmaci consumati negli ospedali o in strutture assimilabili e classificati, ai fini del rimborso, in fascia H o anche in fascia C, nonché di tutti i farmaci distribuiti sul territorio classificati in fascia A. Il privato deve pagare i farmaci di automedicazione e quelli in fascia C usati in ambito extra-ospedaliero.

L'AIFA provvede a redigere e aggiornare periodicamente il Prontuario Farmaceutico Nazionale

(PFN), un elenco dei prodotti in fascia A e in fascia H rimborsati dal SSN. Inoltre, per alcuni prodotti, vengono rimborsate solo alcune indicazioni, quelle che corrispondono ai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e non tutte quelle autorizzate: lo strumento utilizzato in questo caso è quello delle Note AIFA.

Infine, è previsto che su appositi capitoli di bilancio del SSN possano essere rimborsati farmaci per indicazioni "orfane", ovvero per malattie rare, e anche farmaci per indicazioni non ancora autorizzate in Italia, limitatamente a quanto disposto dalla legge 648 del 1996. Si tratta di una legge importante che copre alcuni bisogni sanitari non soddisfatti dalle indicazioni autorizzate in Italia per i prodotti medicinali esistenti sul mercato e inseriti nel PFN. Infatti la legge 648/96 consente di erogare a carico del SSN, quando non vi sia alternativa terapeutica valida e previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA:

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco che, aggiornato periodicamente, riporta le indicazioni terapeutiche ammesse al rimborso e i riferimenti della Gazzetta Ufficiale (G.U.) in cui trovare i provvedimenti/determinazioni di inclusione completi (vedi portale AIFA, [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)). L'utilizzo del medicinale per le indicazioni approvate e inserite nella lista della legge 648/96 è vincolato a:

- rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico e informazioni relative a sospensioni del trattamento;
- acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale;
- rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

L'inserimento nella lista della legge 648/96 dovrebbe essere tendenzialmente a termine e sul piano formale non equivale all'autorizzazione di una nuova indicazione, sebbene venga riconosciuta una significativa utilità terapeutica potenziale del farmaco nella specifica indicazione ammessa al rimborso, sulla base di evidenze scientifiche di efficacia ottenute mediante ricerche cliniche almeno di fase II.

Complessivamente il SSN italiano copre circa il 70% della spesa farmaceutica totale, pur rispettando il mandato parlamentare di non superare il tetto massimo di spesa riservata alla farmaceutica fissato complessivamente al 16% del fondo per il finanziamento pubblico del SSN. L'obiettivo di contenere la spesa farmaceutica pubblica nazionale entro il tetto di spesa programmato annualmen-

te è stato raggiunto mediante una serie di manovre periodiche sui prezzi e sugli sconti obbligatori, l'adozione di meccanismi di ripiano degli sfondamenti a carico delle aziende farmaceutiche e delle regioni, l'adozione del sistema mirato di payback a carico delle aziende farmaceutiche, l'introduzione di vincoli alla rimborsabilità e all'accesso ai farmaci, e anche l'introduzione di divieti alla prescrizione off-label dei medicinali.

## LA PRESCRIZIONE DEI MEDICINALI

La prescrizione medica di un medicinale (definita nel D. L.vo n. 219 come «ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali») rappresenta uno dei momenti più qualificanti della professione medica, che più di ogni altro influisce sul rapporto medico-paziente, rivelando l'autorevolezza e la preparazione scientifica, la sensibilità clinica e umana, la correttezza deontologica ed etica del medico. Nella prescrizione di un medicinale, come in ogni altro nodo decisionale del suo operato, il medico è tenuto a ricercare il massimo beneficio e il minimo rischio per il suo paziente, avendo presente anche la compatibilità economica delle sue scelte e soprattutto il dovere di contribuire alla realizzazione di un sistema sanitario equo per tutti i potenziali pazienti.

Questi obiettivi, che in vario modo e secondo sensibilità correlate ai tempi storici sono sempre stati alla base della professione medica, un tempo venivano perseguiti affidando le scelte quasi esclusivamente alla discrezionalità del medico, confidando che nella sua autorevolezza di *magister* e nella sua onestà e sensibilità umana fossero riposte le migliori garanzie per il paziente.

Il prevalere del pensiero liberale e la progressiva affermazione del principio di autodeterminazione hanno profondamente minato il paternalismo dominante nella professione medica fino a non molti lustri fa. Parallelamente, l'enorme sviluppo tecno-scientifico delle scienze biomediche, registrato negli ultimi decenni, ha da un lato frammentato il sapere medico e dall'altro reso evidente l'inadeguatezza di un giudizio soggettivo, sebbene autorevole, nell'attribuire valore e significato alle innovazioni introdotte nella cura delle malattie. In questa radicale trasformazione, l'evoluzione della moderna medicina tecno-scientifica ha trovato un naturale approdo nella teoria e nella pratica della medicina basata sulle prove di efficacia (cosiddetta *Evidence Based Medicine*, EBM), capace di fornire valutazioni e indicazioni di scelte fondate sui risultati delle ricerche cliniche e ponderate con l'esperienza medica [Sackett et al, 1996].

L'esigenza di garantire qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti farmaceutici preparati industrialmente si è sposata alla perfezione con la logica e la prassi della EBM.

Da tutto ciò si può, dunque, derivare come in linea di principio la prescrizione di un medicinale non possa più essere lasciata al solo libero arbitrio del medico ma debba essere riportata nell'ambito delle scelte fondate su prove e su giudizi di rischio-beneficio costruiti su prove di efficacia e di sicurezza.

L'applicazione di questo criterio alla prescrizione di prodotti medicinali registrati porta, secondo un'interpretazione logica apparentemente forte, ad affermare che il medico dovrebbe utilizzare ogni prodotto esclusivamente per le indicazioni approvate, alle dosi approvate, per le vie e secondo le modalità approvate, come riportato nella scheda tecnica: ogni prescrizione o utilizzo del prodotto per indicazioni, posologie, vie di somministrazione o altre modalità non riportate nella scheda tecnica configura un uso off-label del medicinale che potrebbe comportare conseguenze di carattere amministrativo e medico-legale.

La classe medica non ha del tutto percepito pienamente la portata di questa rivoluzione e le relative implicazioni.

## IL DECRETO LEGGE SUL "CASO DI BELLA"

Il caso Di Bella, scoppiato una decina di anni fa, è stato uno dei più clamorosi esempi della pretesa di una certa mentalità medica d'altri tempi di rivendicare la totale libertà di prescrizione sulla semplice base di un'intuizione, magari geniale, ma non comprovata da prove affidabili. Inoltre, in quel contesto, veniva anche rivendicato il diritto alla cura gratuita. Nell'ambito di quegli eventi tumultuosi, il Ministro della Salute ha dovuto emanare un decreto legge complesso (decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in legge 8 aprile 1998, n. 94) che aveva lo scopo di riportare in un alveo di correttezza scientifica e istituzionale la "cura Di Bella" dei tumori.

È utile rileggere quasi per intero l'art. 3 (Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate) di questo decreto legge, tralasciando solo i commi 3 e 3bis che riguardano aspetti specifici della cura Di Bella:

1. «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;
2. 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, 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 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;

3. [...]
4. 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;
5. la violazione, da parte del medico, delle disposizioni del presente articolo è oggetto di procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233».

Il legislatore italiano ha, dunque, utilizzato il decreto legge n. 23/1998, emanato per riportare entro un ambito di razionalità e correttezza le pretese e le condotte irregolari dei medici che sostenevano la "cura Di Bella", come pretesto per introdurre nel nostro ordinamento giuridico il principio generale secondo cui il medico, quando prescrive un medicinale prodotto industrialmente, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e modalità di somministrazione previste dall'AIC.

Allo stesso tempo, il legislatore si è reso conto che un vincolo così estensivo alla prescrizione dei medicinali avrebbe potuto creare problemi, quanto meno per un certo numero di pazienti; pertanto ha provveduto a introdurre un correttivo all'indicazione generale di prescrivere i medicinali solo secondo "label", ovvero secondo i parametri fissati nella scheda tecnica autorizzata, e all'art. 3, comma 2, riconosceva 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, 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 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 altri termini, veniva ancora riconosciuta al medico la facoltà di prescrivere off-label un medicinale, ma a condizioni molto precise, mai prima così nettamente delineate, e cioè che non vi siano altri medicinali già autorizzati per quell'impiego specifico da attuare sul singolo paziente, che l'impiego off-label abbia comunque una base scientifica che lo giustifichi (non basta l'opinione né la semplice esperienza del medico) e che il paziente sia informato e abbia rilasciato un valido consenso scritto. Si noti come questo decreto consideri off-label l'uso di un prodotto medicinale industriale non solo quando l'indicazione è diversa da quelle autorizzate o da quelle non ancora autorizzate ma riconosciute rimborsabili dal SSN secondo la legge 648/96, ma anche quando la via di somministrazione o la modalità di somministrazione sono diverse da quelle autorizzate.

Il comma 4 dell'art. 3 chiarisce una delle motivazioni forti che ha ispirato tale decreto legge: la netta opposizione a caricare sul SSN il costo di terapie non ritenute valide scientificamente o addirittura ancora da sperimentare.

Nonostante il decreto Di Bella, al comma 5 dell'art. 3, prevedesse sanzioni disciplinari per i medici che avessero violato i divieti introdotti, la classe medica sottovalutò la portata generale del divieto introdotto con tale decreto e continuò a prescrivere off-label i medicinali in modo sistematico e diffuso, per lo più senza rispettare i tre criteri che rendono accettabile l'uso off-label, ovvero la mancanza di alternative terapeutiche, l'aver ottenuto un valido consenso informato e la disponibilità di una base scientifica internazionale sufficiente.

Alla base di tale diffusa trasgressione da parte dei medici vi sono probabilmente diverse motivazioni:

- aver interpretato, erroneamente, che l'applicazione della norma riguardasse solo i farmaci della cura Di Bella;
- la scarsa familiarità dei medici verso le norme prescrittive dei medicinali e la difficoltà di attuare momenti formativi su questi temi;
- la diffusa consuetudine di molti medici di prescrivere alcuni medicinali secondo tradizioni tramandate o secondo logiche personali spesso fantasiose e infondate;
- la necessità di prescrivere off-label in diverse situazioni cliniche perché non esistono ricerche adeguate a causa di vincoli etici (difficoltà/divieto di sperimentare su bambini) o della rarità delle malattie o della bassa remunerabilità del farmaco perché, ad esempio, fuori brevetto.

## ■ LA PRESCRIZIONE OFF-LABEL SECONDO IL DISPOSTO NELLA LEGGE FINANZIARIA 2007

La necessità di contenere la spesa farmaceutica pubblica entro il tetto annuale, prefissato al 16% del finanziamento del SSN italiano, ha fatto prendere coscienza della frequenza con cui molti farmaci venivano usati off-label contribuendo, secondo il legislatore, ad accrescere indebitamente lo sfondamento del tetto della spesa farmaceutica.

La legge finanziaria 2007 (legge 27/12/2006, n. 296) introduce, pertanto, una drastica limitazione alla prescrizione e all'uso off-label dei medicinali come previsto dal Di Bella e all'art. 1, comma 796, lettera z) recita: «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».

In altri termini, si afferma che il decreto Di Bella può consentire eccezionalmente l'uso off-label di un medicinale, caso per caso e alle condizioni indicate, ma non in modo indiscriminato secondo una prassi diffusa e sistematica.

Il disposto dell'art. 1, comma 796, lettera z) della legge finanziaria 2007, che aveva e ha il duplice scopo di richiamare i medici a un uso corretto e razionale dei medicinali e di contenere la quota di spesa farmaceutica indotta dall'uso off-label, ha creato il panico soprattutto tra i direttori generali delle ASL e ASO, in quanto ritenuti responsabili in solido degli eventuali indebiti oneri finanziari derivanti dal mancato rispetto di questo dispositivo.

Il Ministero della Salute, a seguito di richieste di chiarimenti da parte delle aziende interessate, ha dovuto emanare urgentemente una Nota (12 febbraio 2007) nella quale precisava la portata del disposto, fornendo interpretazioni e soluzioni pratiche al fine di continuare ad assicurare agli assistiti trattamenti indispensabili e appropriati alle loro specifiche condizioni patologiche ed evitare una generalizzata sospensione di impieghi off-label di medicinali regolarmente autorizzati.

L'AIFA veniva investita del problema e, su preciso incarico del Ministro della Salute, provvedeva a individuare una strategia generale condivisa per consentire l'uso off-label a carico del SSN dei medicinali industriali in commercio nei casi in

cui tale uso diffuso e consolidato sia giustificabile sulla base di dati scientifici adeguati, in mancanza di valide alternative terapeutiche. Per risolvere il problema aperto dalla legge finanziaria 2007 veniva proposto di utilizzare la legge 648/96 secondo un'interpretazione estensiva delle norme in essa contenute.

### ELENCHI DEI MEDICINALI AMMESSI AL RIMBORSO DEL SSN PER INDICAZIONI OFF-LABEL

La CTS dell'AIFA, supportata da alcuni tavoli tecnici di lavoro istituiti *ad hoc* con l'apporto di esperti afferenti a qualificate società scientifiche, ha elaborato alcuni elenchi di indicazioni off-label diffuse e sistematiche di prodotti d'uso consolidato in campo oncologico, ematologico, oncologico pediatrico, neurologico e trapiantologico. Altri settori terapeutici potranno essere presi in considerazione. Inoltre questo lavoro verrà aggiornato costantemente con revisioni periodiche semestrali. Sono state prese in considerazione le indicazioni non autorizzate di farmaci di uso consolidato che avessero una adeguata base scientifica documentata da studi clinici controllati, almeno di fase II, o da una prassi universalmente riconosciuta mediante l'inserimento in testi di riferimento o in linee guida. Sono stati esclusi i nuovi farmaci di recente introduzione.

Le indicazioni off-label identificate con tali criteri per i singoli farmaci sono state inserite nelle liste della legge 648/96 come «aggiunta di una specifica sezione concernente i medicinali che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate». Queste indicazioni, infatti, non richiedono la comunicazione all'AIFA prevista per le indicazioni contenute nell'elenco "classico" o "storico", istituito in applicazione della legge 648/96, «la cui vigenza resta del tutto impregiudicata».

Due successive determinazioni pubblicate in Gazzetta Ufficiale riportano l'elenco delle indicazioni off-label finora approvate e i relativi prodotti. Una prima Determinazione del 29 maggio 2007, pubblicata nel S.O. n.132 alla G.U. del 6 giugno 2007, ha inserito «in tre distinti allegati i farmaci con uso consolidato nel trattamento:

- dei tumori solidi nell'adulto;
- dei tumori pediatrici;
- delle neoplasie ematologiche

per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio».

Una seconda Determinazione del 16 ottobre 2007, pubblicata nel S.O. n. 221 alla G.U. del 31 ottobre 2007, ha provveduto a integrare e modificare due dei tre elenchi pubblicati nella prima Determina-

zione e ad aggiungere altri due elenchi di farmaci con uso consolidato:

- nel trattamento di patologie neurologiche;
- nel trattamento correlato ai trapianti.

L'elenco "storico" e quelli aggiunti nella specifica sezione relativi a queste due Determinazioni sono visionabili all'interno del sito dell'AIFA nella sezione "Normativa" della sperimentazione clinica.

## ■ LA PRESCRIZIONE OFF-LABEL SECONDO IL DISPOSTO NELLA LEGGE FINANZIARIA 2008

Nella legge finanziaria 2008 (legge n. 244 del 24 dicembre 2007) si è ritenuto di dover ribadire il principio sopra richiamato introdotto con il comma 796, lettera z) dell'art. 1 della legge finanziaria 2007 e di dover riaffermare il ruolo tecnico attribuito all'AIFA nella valutazione circa l'ammissibilità di indicazioni off-label al rimborso di farmaci da parte del SSN.

Nell'ambito del Titolo III: "Interventi sulle missioni. Missione 20. Tutela della salute", l'art. 82 (Disposizioni sulla spesa e sull'uso dei farmaci) della legge finanziaria 2008 recita:

- «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 sperimentazione clinica di fase seconda;
- ai fini delle decisioni da assumere ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, e dell'articolo 2, comma 1, ultimo periodo, del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, la Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco, subentrata

nelle competenze della Commissione Unica del Farmaco, valuta, oltre ai profili di sicurezza, la presumibile efficacia del medicinale, sulla base dei dati disponibili delle sperimentazioni cliniche già concluse, almeno di fase seconda».

A nostro avviso, la formulazione del divieto, riportata al comma 1 di detto articolo, pur non eliminando la facoltà che ha il medico di prescrivere medicinali off-label in singoli casi secondo il dispositivo del decreto Di Bella, risulta essere molto più netta ed estensiva delle precedenti e potrà creare non pochi problemi agli incauti medici sia sul piano amministrativo che sul piano giudiziario.

Desidero richiamare l'attenzione al fatto che, in base alla lettera di questo articolo della finanziaria 2008, «in nessun caso il medico curante può prescrivere» off-label in mancanza di risultati «favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda». Sebbene questo criterio sia contenuto entro una legge finanziaria e sia stato dettato dall'esigenza di garantire che la spesa farmaceutica pubblica corrisponda a logiche di razionalità terapeutica e di sostenibilità economica, il principio viene affermato in termini perentori come divieto che non può essere disatteso in nessun caso di prescrizione medica, a prescindere dalle conseguenze economiche e, soprattutto, in forza del richiamo alla necessità che la prescrizione off-label sia giustificata sul piano delle evidenze scientifiche. In altri termini, oltre alle possibili ripercussioni sul piano amministrativo, il medico che disattende tale principio potrebbe vedersi attribuire la responsabilità di aver agito con imprudenza e imperizia.

È importante richiamare l'attenzione dei medici su questo punto perché ritengo che vi siano ancora larghi settori della medicina in cui la prescrizione off-label viene attuata dal medico senza averne piena consapevolezza, essendo egli convinto di operare secondo razionalità scientifica nell'interesse del paziente.

Un caso emblematico è quello dei chemioterapici antitumorali, spesso utilizzati per indicazioni non approvate o sulla base di ipotesi scientifiche plausibili, ma non supportate da valide sperimentazioni cliniche o sulla spinta di istanze compassionevoli fortemente condizionate da fattori emotivi irrazionali, sebbene comprensibili. Le basi razionali farmacologiche sono importanti, anzi irrinunciabili, ma da sole non sono sufficienti a garantire che il chemioterapico abbia un profilo di efficacia e di sicurezza adeguato nei tumori che non sono stati direttamente oggetto di studi clinici adeguati. L'uso off-label sulla base delle basi razionali può essere giustificato in casi eccezionali, ma non può essere la regola.

I disposti del decreto Di Bella e delle leggi finanziarie 2007 e 2008 codificano questa logica nell'interesse primario del paziente e anche nella logica di rimborsare solo i farmaci che abbiano una vali-



da dimostrazione di efficacia e tollerabilità, o meglio di una corretta *place in therapy*.

Proprio per affrontare e risolvere questo annoso problema e riportare la chemioterapia antitumorale entro binari di appropriatezza prescrittiva, l'AIFA, supportata dal tavolo oncologico, ha provveduto in linea prioritaria a stilare, per ognuno dei chemioterapici d'uso consolidato, l'elenco delle indicazioni off-label riconducibili a una base documentale di scientificità e di evidenze cliniche: le indicazioni riportate nell'apposito elenco aggiuntivo della legge 648, pur rimanendo formalmente sempre off-label finché l'azienda farmaceutica non presenterà un'apposita domanda di ampliamento delle indicazioni, sono considerate valide sul piano dell'appropriatezza terapeutica e le relative prescrizioni vengono rimborsate dal SSN. Altre eventuali indicazioni off-label di chemioterapici antitumorali non comprese nel suddetto elenco sono soggette ai divieti e ai dispositivi sanzionatori previsti dalle leggi finanziarie 2007 e 2008.

Purtroppo, in molti settori della medicina, non solo in quello oncologico, non è sempre facile o possibile attuare ricerche cliniche per dimostrare l'efficacia e la tollerabilità di un farmaco in ogni possibile tipo di malattia. Uno dei motivi è la rarità delle malattie: questo vale anche quando patologie tutt'altro che rare, come i tumori e le infezioni, assumono connotazioni specifiche multiformi per sede, istologia, evoluzione clinica o altre caratteristiche, cosicché molte forme di tumore o molte infezioni sono di fatto eventi diversi e rari, ognuno dei quali dovrebbe essere studiato in funzione della sensibilità ai vari farmaci. Quando le malattie non sono rare vi possono essere altre barriere o difficoltà ad ottenere adeguate evidenze a supporto dell'efficacia e tollerabilità dei farmaci. È il caso delle terapie farmacologiche in pediatria o in geriatria, dove troppo spesso, finora, il farmaco è stato utilizzato semplicemente estrapolando i risultati di prove ottenute nell'adulto, senza considerare le specificità cliniche correlate all'età del paziente. Anche l'utilizzo di un farmaco a posologie diverse o per vie e modalità di somministrazione difformi da quelle autorizzate è un evento non raro soprattutto per alcune classi di farmaci. Nell'ambito degli antibiotici parenterali, ad esempio, non è raro il caso di schemi posologici diversi da quelli indicati nella scheda tecnica, con aumento della dose e allungamento dell'intervallo tra le dosi.

Queste posologie modificate spesso sono state appositamente studiate per rendere più razionale l'impiego dell'antibiotico e sono perciò giustificate sul piano scientifico: il medico che le adotta, tuttavia, deve essere consapevole che sta attuando un off-label e che pertanto deve seguire le procedure previste dal decreto Di Bella.

La somministrazione per via loco-regionale, intratissutale o intraparenchimale di un prodotto auto-

rizzato per la via endovenosa rappresenta un uso off-label che non sempre ha una adeguata base razionale né una sufficiente documentazione scientifica. Queste pratiche dovrebbero essere oggetto di specifiche ricerche controllate con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del farmaco somministrato per tali vie innovative.

## ■ CONCLUSIONI

Il principio deontologico che vincola il medico a operare "secondo scienza e coscienza" è ancora valido, oggi, nonostante le profonde rivoluzioni tecnologiche e scientifiche introdotte nella prassi medica. Tuttavia, il predominio della cultura tecnico-scientifica nella moderna medicina, giustificato dagli eclatanti successi ottenuti, la maturazione di nuove sensibilità (bio)etiche e deontologiche e le mutate condizioni sociali hanno progressivamente trasformato l'interpretazione data al principio dell'agire "in scienza e coscienza" e minato il secolare equilibrio stabilito tra scienza e coscienza: assecondando i canoni dell'etica consequenzialista e dell'etica utilitarista, l'agire secondo coscienza viene sempre più frequentemente subordinato all'agire secondo scienza, intesa come conoscenza basata sulle prove.

In base a tale criterio è stato sviluppato un sistema di norme che vincolano non solo la commercializzazione ma anche la prescrizione dei medicinali prodotti industrialmente attraverso il divieto ai medici di prescrivere off-label. Scegliere le terapie farmacologiche in base alle prove di efficacia e di tollerabilità è senza ombra di dubbio un criterio valido sotto il profilo bioetico, deontologico e medico-legale, perché rappresenta la strategia che meglio garantisce un livello ottimale di beneficio-rischio per il paziente e di beneficio-costi per il SSN e la società.

Tuttavia, occorre sottolineare come le conoscenze scientifiche, anche in campo biomedico, non siano perfette ed esaustive. Infatti, soprattutto negli ultimi decenni, abbiamo assistito a rapidi mutamenti delle conoscenze, al cadere di vecchie teorie e al prevalere di nuovi paradigmi; inoltre, la ricerca biomedica, come tutte le altre discipline scientifiche, rappresenta la complessità mediante astrazioni logiche e tecniche statistiche che rendono problematica la traslazione delle conoscenze alla gestione del singolo paziente.

È, dunque, ancora indispensabile riconoscere al medico la facoltà di agire secondo "scienza e coscienza", avendo ben chiaro, tuttavia, che la sua discrezionalità non è più illimitata ma viene racchiusa entro i confini delle prove scientifiche, fatti salvi casi eccezionali, motivati dalle necessità assistenziali del singolo paziente.

## ■ BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

---

1. Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 in tema di “Conversione in legge del decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l’anno 1996”, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 23 dicembre 1996
2. [http://www.agenziafarmaco.it/INFO\\_SPER\\_RIC/sectionf8cf.html](http://www.agenziafarmaco.it/INFO_SPER_RIC/sectionf8cf.html)
3. Legge n. 94 dell’8 aprile 1998 in tema di “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 86 del 14 aprile 1998
4. Decreto legislativo n. 219 del 4 aprile 2006 in tema di “Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE”, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale*, Supplemento ordinario n. 142, del 21 giugno 2006. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.it>
5. Legge finanziaria 2007 (legge n. 296/2006), pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 299 del 27 dicembre 2006
6. Legge finanziaria 2008 (legge n. 244 del 24 dicembre 2007), pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 28 dicembre 2007, Supplemento Ordinario n. 285
7. Nota del Ministero della Salute, 12 febbraio 2007, in tema di: “Impiego, nell’ambito del Servizio sanitario nazionale, di medicinali per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate”
8. Sackett DL, Richardson WL, Rosenberg WMC, Haynes RB. Evidence-based medicine: what it is and what it isn’t. *BMJ* 1996; 312: 71-2. Disponibile su: <http://www.ebmonline.it/>