

Prescrizione off-label dei farmaci chemioterapici

■ **Daniele Zamperini**¹

¹ *MMG, specialista in Medicina Legale. Vicepresidente ASMLUC (Associazione Specialisti Medicina Legale Università Cattolica)*

Uno dei problemi più spinosi a cui ricorrentemente devono far fronte i medici è quello della prescrizione del principio attivo a seconda delle indicazioni riportate in scheda tecnica.

Infatti da alcuni anni (precisamente dal 1998) è espressamente vietata in Italia la prescrizione "fuori scheda tecnica", o prescrizione "off-label".

Si definisce prescrizione off-label l'uso di farmaci regolarmente registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute per gli aspetti di indicazioni, modalità e dosi di somministrazione.

■ LE BASI NORMATIVE

La nascita del divieto risale come abbiamo detto al 1998 allorché, sotto la spinta delle polemiche sul caso Di Bella, l'allora Ministro Bindi emanò un Decreto legge che venne convertito poi nella Legge 8 aprile 1998, n. 94.

Tale Legge stabiliva, in sostanza, che nel prescrivere una specialità medicinale il medico deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero.

Tale autorizzazione è la cosiddetta "scheda tecnica" di cui il "foglietto illustrativo" (il cosiddetto "bugiardino"), che si trova all'interno delle confezioni dei medicinali, è un riassunto. La scheda tecnica è più esaustiva e complessa e contiene tutte le informazioni necessarie per l'uso del farmaco, mentre il foglietto illustrativo, pur riportando sostanzialmente gli stessi elementi, è più sintetico e usa talvolta un linguaggio più diretto al pubblico

che non all'operatore. Sono comunque riportate le informazioni essenziali indicate dalla legge.

La Legge 94/98 prevedeva in realtà alcune deroghe: veniva previsto che in singoli casi il medico potesse, sotto sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il farmaco per una indicazione o una via di somministrazione o una modalità diversa da quella autorizzata qualora egli ritenesse, in base a dati documentabili, che il paziente non potesse essere utilmente trattato con altri farmaci che contenessero la specifica indicazione. La prescrizione doveva però essere conforme a dettami della letteratura scientifica internazionale e, nel caso di prescrizione in deroga, il farmaco non poteva essere prescritto a spese del SSN.

Altra deroga era consentita nel caso di farmaci di nuova introduzione o di farmaci registrati all'estero ma non ancora in Italia per quella specifica indicazione, eventualmente in corso di sperimentazione clinica. Di questi farmaci viene redatta una apposita lista dal Ministero della Salute, periodicamente aggiornata. Si tratta di farmaci indicati soprattutto in oncologia o in patologie di pertinenza specialistica, di uso assai poco frequente nella medicina generale. L'uso di questi farmaci deve essere preceduto da previa comunicazione al Ministero.

■ PROBLEMI PRESCRITTIVI GENERALI

La Legge 94/98, promulgata senza opportuna preparazione, ha immediatamente generato una serie di gravi problemi per i medici prescrittori: le schede tecniche autorizzate fino a quel momento non costituivano elemento obbligatorio che imponesse tassativo rispetto, ma soltanto una indicazione

generica al miglior uso dei farmaci. Alcune circolari, emesse prima del Decreto legge del 1998, pur ribadendo in più occasioni l'inopportunità di prescrizioni al di fuori delle indicazioni approvate, e pur invitando i medici a evitarle, non ne vietavano l'attuazione. Questa impostazione generale ha fatto sì che le indicazioni in scheda tecnica dei farmaci fossero, in tale epoca, abbastanza generiche e approssimative, avendo una funzione prevalentemente indicativa. Quindi le schede erano generalmente poco aggiornate e contenevano indicazioni terapeutiche piuttosto vaghe; gli aggiornamenti erano rari in quanto le procedure comportavano un pesante e costoso lavoro burocratico a carico delle aziende farmaceutiche, che non ne ravvisavano la necessità.

A ciò si aggiungeva il fatto che l'istruzione universitaria forma e istruisce i medici sugli indirizzi terapeutici previsti dalle linee guida internazionali e dagli studi più accreditati nei vari settori, ma non si cura di verificare la loro congruenza con le schede tecniche registrate. Il medico viene perciò istruito a prescrivere certi farmaci per la cura di una malattia ma può trovarsi in difficoltà perché le indicazioni del "bugiardino" non corrispondono.

All'improvviso, quindi, numerosi farmaci di uso comune in diverse patologie si trovarono ad essere "fuori legge" con un rigore ingiustificabile almeno dal punto di vista scientifico: un esempio clamoroso fu quello dei FANS i quali, benché sfruttati per la loro azione antidolorifica nelle più diverse patologie, ed espressamente raccomandati dalle autorità scientifiche internazionali per la terapia del dolore da cancro, vennero a essere prescritti abusivamente in quanto pressoché nessuno di essi riportava in scheda tecnica questa indicazione specifica.

Oltretutto gli aggiornamenti non sempre tempestivi delle schede tecniche fanno sì che circolino contemporaneamente prodotti analoghi aventi foglietti illustrativi in versioni e con indicazioni differenti. A questo punto diventerebbe assai difficile per il medico prescrittore effettuare una prescrizione formalmente "adeguata".

Un aspetto paradossale: *la prescrizione off-label è illecita indipendentemente dalla sua utilità verso il paziente; il medico dovrebbe essere sanzionato anche se la terapia effettuata in deroga fosse risultata utile e benefica.*

Malgrado questi problemi venissero denunciati a gran voce, il Ministero confermava in più occasioni, con diverse circolari, gli obblighi stabiliti dalla 94/98. Veniva anche sottolineato come ciascuna scheda tecnica fosse assolutamente specifica, e non potesse essere estesa a farmaci simili (il cosiddetto "effetto classe").

Queste limitazioni sono state applicate finora, essenzialmente, alla medicina territoriale, considerando la medicina ospedaliera libera da tali vincoli o comunque titolare di una maggiore discrezionalità, in base ad una ambigua comunicazione del

Ministero (G.U. n. 155 del 4 luglio 2002). Questa distinzione è però venuta a cadere definitivamente con la Legge del 27 dicembre 2006, n. 296, pubblicata in G.U. n. 299 del 27 dicembre 2006 – S.O. n. 244 (Finanziaria 2007) che al comma 796, lettera z) ribadiva in chiare lettere che anche i medici dipendenti di qualsiasi categoria, salvo singoli casi, dovessero rispettare le indicazioni riportate nelle schede tecniche.

■ USO OFF-LABEL DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBIOTICI

La prescrizione off-label dei chemioterapici antibiotici è un argomento piuttosto delicato in quanto raramente puntualizzato e raramente osservato.

È probabile che il settore sia uno di quelli in cui sia più frequente l'infrazione, magari involontaria, alle regole.

Una prima osservazione generale: le schede tecniche degli antibiotici riportano costantemente la dizione generica "trattamento delle infezioni causate da patogeni sensibili al farmaco X".

È una dizione estremamente ambigua e pericolosa:

- per prima cosa, viene ristretto il campo di intervento al "trattamento" delle infezioni, e viene così ad essere escluso tutto l'ampio settore della profilassi. Stando alla lettera delle schede, quindi, diverrebbe illecita la profilassi di soggetti esposti a contagi pericolosi (per esempio al Meningococco). Diverrebbe illecita anche la profilassi antibiotica per soggetti "deboli" che debbano essere sottoposti a manovre ad alto rischio di sovrainfezioni (interventi odontoiatrici, chirurgici, esami endoscopici ecc.). Sono poche le schede tecniche che prevedono tali possibilità;
- la somministrazione viene ristretta ai *patogeni sensibili al farmaco*. Tale indicazione potrebbe essere rispettata, a stretto rigore, solo dopo opportuni accertamenti batteriologici, non essendo previsto un criterio presuntivo;
- ogni terapia antibiotica rivelatasi inefficace a posteriori verrebbe quindi a cadere nel campo dell'inappropriatezza e della violazione di legge, in quanto presumibilmente effettuata su germi non sensibili. La dizione usata nelle schede tecniche può quindi essere ragionevole nel settore della "buona pratica clinica", ma è assolutamente inappropriata quando vada ad esprimere un tassativo obbligo di legge;
- viene ad essere sostanzialmente irregolare il criterio "ex adiuvantibus". Benché insegnato nelle Università e ampiamente applicato nei casi più complessi, non verrebbe consentita la somministrazione di un chemioterapico a fini

diagnostici, al fine cioè di comprendere, dalla risposta al farmaco, quale possa essere il micro-organismo implicato nell'infezione.

L'ANTIBIOTICO NELLE INFLUENZE

Altra tipica occasione di prescrizione off-label dei chemioterapici si rileva allorché un antibiotico venga prescritto in occasione di un'infezione forse virale, sia per incertezza diagnostica (criterio *ex adiuvantibus*), sia per una eventuale "copertura" o protezione da una sovrainfezione batterica.

Questo uso degli antibiotici, benché probabilmente spesso inappropriato, è largamente diffuso nella pratica medica, soprattutto al fine di proteggere soggetti ritenuti "fragili".

Si assiste, negli ultimi tempi, a una progressiva riduzione del fenomeno che però non appare completamente eliminabile in quanto compenetrato nella visione medica della protezione della salute del singolo individuo, al di là delle regole generali.

LE NORME "DI SECONDO LIVELLO"

Un ulteriore problema sorge per il coordinamento della norma principale (scheda tecnica) con le norme accessorie e subentranti (per esempio note AIFA, prontuari regionali, ecc.).

La tendenza a ragionare per "farmaci di classe" (che si sta imponendo in alcune regioni) tende impropriamente a uniformare le indicazioni e le modalità d'uso di una serie di gruppi di farmaci della stessa categoria ma non necessariamente identici. Queste procedure, dipendenti da motivi tipicamente economici, possono obbligare il medico ad effettuare prescrizioni che, sia pure corrette dal punto di vista clinico, non lo sono dal punto di vista "burocratico". È tipico per esempio il fatto che le terapie antibiotiche iniettive vengano riservate a casi di particolare gravità escludendo, ad esempio, i soggetti che abbiano patologie gastrointestinali che rendano difficoltosa o poco efficace la terapia orale. In questi casi vengono talvolta usati escamotage non del tutto limpidi, come una diagnosi forzatamente aggravata o non rispondente totalmente al vero.

■ PRESCRIZIONE OFF-LABEL DEI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI

Più che in altre branche della medicina, sia per la gravità della patologia che per la frequente scarsità di cure efficaci, l'utilizzo off-label dei farmaci in oncologia è molto frequente, probabilmente più frequente che in altri settori. Sono stati effet-

tuati studi per quantificare il fenomeno; in Australia è stato evidenziato come il 22% delle prescrizioni oncologiche siano off-label.

Un esempio paradigmatico può essere quello della talidomide, il farmaco sedativo-ipnotico, tragicamente noto per i casi di malformazioni fetali, che è stato riscoperto in tempi recenti. Per i suoi effetti anti-angiogenici e anti-infiammatori, la talidomide è stata (ed è ancora) prescritta off-label in una serie di patologie oncologiche nelle quali ha dimostrato reale efficacia (mieloma multiplo, leucemia mieloide acuta, carcinoma renale, gliomi maligni, sarcoma di Kaposi) e patologie non neoplastiche (mielofibrosi, malattia "trapianto verso ospite", lupus eritematoso cutaneo, sindrome mielodisplastica).

Gli esempi di uso off-label di farmaci in oncologia sono innumerevoli: taxotere nel tumore della prostata metastatico e nel tumore gastrico, fludarabina nei linfomi a basso grado di malignità pretrattati, nel linfoma non Hodgkin e nel regime di condizionamento per trapianto allogenico di cellule staminali, irinotecan nel tumore gastrico, doxorubicina liposomiale pegilata nei linfomi cutanei e nel linfoma non Hodgkin.

Gemcitabina viene usata off-label nei tumori avanzati della mammella e dell'ovaio.

Nel tumore coloretale in seconda linea, nel tumore gastrico avanzato, nel linfoma non Hodgkin e nel tumore del pancreas viene impiegato oxaliplatino.

Trastuzumab trova impiego nella terapia del tumore metastatico della mammella; topotecan viene usato nella leucemia mieloide acuta e nelle metastasi cerebrali; docetaxel nel tumore gastrico e della prostata.

Sono innumerevoli gli esempi di queste terapie off-label, in cui sono le schede tecniche a inseguire l'uso clinico, e non viceversa. Il fatto che tali usi burocraticamente impropri vengano effettuati in ambienti ad altissima specializzazione, finalizzati alla cura di patologie estremamente gravi, ha tuttavia protetto finora i Sanitari inadempienti.

Va comunque sottolineato come i meccanismi della Legge 94/98 si siano rivelati palesemente inadeguati, spesso incongrui e incapaci di governare efficientemente i meccanismi di cura e, di conseguenza, la salute dei cittadini.

Non è improprio sottolineare come un'osservanza cieca e incondizionata della norma avrebbe causato gravi guasti alla salute pubblica o, paradossalmente, avrebbe causato procedimenti penali di massa verso tantissimi medici rei solo di aver cercato di curare al meglio i propri assistiti.

La legge va abolita o, quanto meno, sostanzialmente modificata.

L'art. 3, comma 1, del Decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni nella Legge 8 aprile 1998, n. 94, 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, del Decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni nella Legge 8 aprile 1998, n. 94, 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, del Decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni nella Legge 8 aprile 1998, n. 94, 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»

■ BIBLIOGRAFIA

1. Decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178: "Recepimento delle direttive della Comunità Economica Europea in materia di specialità medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1991
2. Raccomandazioni dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Firenze sulle prescrizioni farmaceutiche per indicazioni non ricomprese nella scheda tecnica, 2002
3. Comunicato del Ministero della Salute (Gazzetta Ufficiale n. 155 del 4 luglio 2002): Ambito di applicazione dell'art. 1, comma 4, del Decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648
4. Massimo F. La prescrizione dei farmaci off-label: adempimenti, obblighi e responsabilità del medico. In: *Danno e Responsabilità*, 2003: 925-37
5. Legge 8 aprile 1998, n. 94: "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
6. Pandolfini C et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 339-47
7. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. *Support Care Cancer* 2004; 12: 302-5
8. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003; 25: 342-95
9. Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 471-8
10. Taylor PC, Williams RO, Feldmann M. Tumor necrosis factor alpha as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 15: 557-63
11. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1484-92
12. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 922-4
13. http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_987_allegato.pdf
14. Bennett WM. Off-label use of approved drugs: therapeutic opportunity and challenges. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 830-1
15. http://www.salute.toscana.it/cosafareper/Numero_5-2005.pdf
16. <http://www.zadig.it/news2001/med/new-0910-1.htm>