

NUOVA NORMATIVA PER I FARMACI *OFF-LABEL*

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Per uso "*off-label*" di farmaci si intende l'impiego di farmaci non conforme a quanto previsto in scheda tecnica, in altre parole una prescrizione di farmaci (per indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi) differente da quanto indicato nel foglio illustrativo autorizzata dal Ministero della Salute. Si tratta spesso di molecole ampiamente conosciute, già autorizzate dall'EMA (*European Medicines Agency*) e dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo.

L'impiego *off-label* dei farmaci è divenuto un tema ricorrente nel dibattito scientifico ed è stato recentemente oggetto di interventi normativi. La necessità di prescrivere medicinali al di fuori delle autorizzazioni ministeriali previste è abbastanza diffusa e rappresenta un problema comune che si presenta senza differenza significativa tra l'Europa e gli Stati Uniti, sia in Ospedale che nei Servizi di Cure Primarie (MMG) e varia in rapporto alle aree terapeutiche. Radley (1) ha pubblicato uno studio che riporta come circa il 21% delle prescrizioni farmaceutiche sia *off-label*, percentuale che sale fino al 79% nei reparti pediatrici (2).

Il motivo per un così elevato utilizzo di terapie *off-label* è dovuto all'esigenza di dover usare nuovi farmaci o farmaci con estensione di indicazione non ancora autorizzati per i tempi eccessivi di registrazione da parte dell'EMA e dell'AIFA. La prescrizione di farmaci *off-label*, anche se può rappresentare un'opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, specialmente quelle rare, d'altra parte espone il paziente ma anche il medico a rischi potenziali, dal momento che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione *off-label*.

L'uso di un farmaco *off-label* in Italia è consentito dalla Legge e dal Codice Deontologico, purché vengano rispettate alcune regole fondamentali:

- **efficacia documentata:** occorre che l'efficacia del farmaco e la sua tollerabilità siano documentate;
- **nessuna alternativa:** non devono esistere sul mercato altri farmaci già autorizzati e con efficacia documentata in relazione alla patologia oggetto di cura;
- **dovere d'informazione:** occorre che il medico informi dettagliatamente e compiutamente il paziente che sta utilizzando un farmaco in un regime non previsto dalla scheda tecnica.

Novità in termini di legge sulla prescrizione dei farmaci *off-label* in Italia

Il Consiglio dei Ministri nella seduta del 14 marzo 2014 ha approvato un intervento urgente sui farmaci da utilizzare "*off-label*", per semplificare le procedure per l'utilizzazione a carico del SSN di farmaci meno onerosi, aventi efficacia terapeutica equivalente a quella di altri farmaci, più costosi, per i quali vi è già l'autorizzazione dell'AIFA. Per tale via potranno essere avviate anche d'ufficio le sperimentazioni su tali farmaci ogni qualvolta sussista un interesse pubblico al loro utilizzo. Ciò a tutela della salute dei pazienti e della finanza pubblica.

La disciplina attuale vieta l'uso di farmaci *off-label* se non disponibili sperimentazioni almeno di fase II. Per non rimuovere tale vincolo, a tutela della sicurezza dei pazienti, si prevede che in presenza di un medicinale usato come *off-label* in altri Paesi, all'AIFA sia affidato il potere di avviare d'ufficio una sperimentazione, con i fondi di cui l'Agenzia stessa dispone. La possibilità è prevista anche in caso siano disponibili studi indipendenti a sostegno dell'efficacia terapeutica del prodotto usato *off-label*. Per procedere, l'AIFA contatta l'azienda titolare del brevetto per acquisirne l'assenso alla sperimentazione, la quale può dare l'assenso alla sperimentazione, avviarla in proprio (e a proprie spese) oppure opporsi. In quest'ultimo caso, il dissenso dell'azienda viene pubblicizzato sul sito dell'AIFA. Al termine della sperimentazione, in caso di risultati positivi, il farmaco viene autorizzato a carico del SSN. Al contrario (dati negativi, non sicurezza del farmaco), AIFA potrà immediatamente cancellare il farmaco dall'elenco e vietarne definitivamente l'utilizzo *off-label*.



Commissione Farmaci AME

Raffaele Volpe (Coordinatore) (rafaelfox@libero.it)

Agostino Paoletta, Agostino Specchio, Davide De Brasi, Enrica Ciccarelli

A cura di:
Renato Cozzi

Decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, [articolo 3](#) - Disposizioni dirette a favorire l'impiego dei medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale

1. Dopo il comma 4 dell'articolo 1 del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, sono inseriti i seguenti:

- 4-bis. Nel caso in cui l'Autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non comprenda un'indicazione terapeutica per la quale si ravvisi un motivato interesse pubblico all'utilizzo, l'Agenzia Italiana del Farmaco può procedere, nei limiti delle risorse del fondo di cui all'articolo 48, comma 18, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 236, destinate alle finalità di cui al comma 19, lettera b), numero 3), alla registrazione della medesima, previa cessione a titolo gratuito al Ministero della Salute dei diritti su tale indicazione da parte del titolare dell'AIC o altro avente causa. Qualora il titolare dell'AIC o altro avente causa dichiari di voler procedere direttamente alla registrazione dell'indicazione di interesse, sono definiti con l'Agenzia Italiana del Farmaco i termini e le modalità di avvio degli studi registrativi relativi alla medesima indicazione. Nel caso in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o altro avente causa si opponga immotivatamente alla registrazione dell'indicazione terapeutica di interesse pubblico, ne viene data adeguata informativa nel sito istituzionale dell'AIFA.
- 4-ter. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, l'indicazione terapeutica per la quale sia stato avviato l'iter di registrazione ai sensi del comma 4-bis può essere inserita provvisoriamente nell'elenco di cui al precedente comma 4 con conseguente erogazione dello stesso a carico del Servizio sanitario nazionale, nel caso in cui, a giudizio della Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA, tenuto anche conto dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, nonché della relativa onerosità del farmaco autorizzato per il Servizio Sanitario Nazionale, il farmaco sia sicuro ed efficace con riferimento all'impiego proposto rispetto a quello autorizzato. In tal caso AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume tempestivamente le necessarie determinazioni.
- 4-quater. L'inserimento provvisorio ai sensi del comma 4-ter è disposto in attesa che siano disponibili i risultati delle sperimentazioni cliniche condotte sul farmaco e diviene definitivo previa valutazione positiva della Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA ai sensi dell'articolo 2, comma 349, della legge 24 dicembre 2007, n. 244.

Bibliografia

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med [2006, 166: 1021-6](#).
2. Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children. Arch Pediatr Adolesc Med [2007, 161: 282-90](#).