



PRESIDENTE DELLA REGIONE MOLISE

COMMISSARIO AD ACTA

**per l'attuazione del piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario
Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 18.05.2015**

DECRETO

N. 014

IN DATA 04/03/2016

OGGETTO: Terapie al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Off – Label). Approvazione direttiva.

Il Responsabile dell'Istruttoria
(dott.ssa Giuseppina Trofa)

**Il Direttore del Servizio
Politica del Farmaco**
(dott.ssa Antonella Lavalle)

Il Direttore Generale per la Salute
(dott.ssa Marinella D'Innocenzo)

VISTO : Il Sub Commissario Ad Acta
(dott. Gerardo di Martino)



PRESIDENTE DELLA REGIONE MOLISE

COMMISSARIO AD ACTA

**per l'attuazione del piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario
Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 18.05.2015**

DECRETO

N. 014

IN DATA 04/03/2016

OGGETTO: Terapie al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Off – Label). Approvazione direttiva.

**IL PRESIDENTE DELLA REGIONE MOLISE
COMMISSARIO AD ACTA**

PREMESSO che, con delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013, il Presidente *pro tempore* della Regione Molise, Arch. Paolo di Laura Frattura, è stato nominato Commissario ad acta per la prosecuzione dell'attuazione del vigente Piano di Rientro dai disavanzi del settore sanitario della Regione Molise, con l'incarico prioritario di adottare, sulla base delle linee guida predisposte dai Ministeri affiancanti, i programmi operativi per gli anni 2013-2015 (ai sensi dell'art. 15, comma 20, del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni in Legge 7 agosto 2012, n. 135) e di procedere alla loro attuazione;

VISTA la successiva deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 18 maggio 2015;

ATTESO che il contenuto del presente atto è pienamente coerente con gli obiettivi del vigente Piano di Rientro dai disavanzi del settore sanitario;

VISTI :

- il D.L. 21.10.1996, n. 536, recante *"Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996"*, convertito nella L. 23.12.1996, n. 648, che ha introdotto, per la prima volta nell'ordinamento italiano, la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria;
- il Provvedimento della Commissione Unica Farmaco (nel prosieguo C.U.F.) del 17.01.1997, che ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco della Legge n. 648/96;

- il D.M. 11 febbraio 1997, *“Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero”*, che ha dato attuazione all'art. 25, comma 7, D.lgs. n. 178/1991, stabilendo la regolamentazione per l'importazione sul territorio nazionale, su richiesta del medico, dei prodotti autorizzati in un Paese estero, ma non in Italia, purché vi siano esigenze particolari che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato ed in mancanza di valida alternativa terapeutica;
- il Provvedimento C.U.F. del 20 luglio 2000, che ha istituito (ai sensi della Legge n. 648/96) l'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN;
- la Legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (c.d. Legge Di Bella), ai sensi della quale *“...Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione; in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il 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'art. 1, comma 4, del D.L. 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 quell'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” e “... in nessun caso il ricorso ... del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del SSN ...”;*
- il D.M. Sanità 8 maggio 2003, *“Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica”* che ha regolamentato il cd. *“uso compassionevole”*, assicurando ai pazienti l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, con oneri a carico delle imprese produttrici, e prevedendo che un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero (purché oggetto di sperimentazioni favorevolmente concluse di fase terza o, in casi particolari, di fase seconda) possa essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica *“... qualora 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 ...”;*
- la Legge 27.12.2006, n. 296 (Finanziaria 2007), che ha disposto che la fattispecie prevista dalla cd. Legge Di Bella all'art. 3 comma 2 *“... non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, 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 ...”;*
- la Legge 24.12.2007, n. 244 (Finanziaria 2008) che ha previsto che l'uso di terapie farmacologiche, con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN, è consentito solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche, mentre è viceversa vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad hoc, sancendo che *<< 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**;*

- *un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art 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**;*

RICHIAMATE le seguenti deliberazioni della Giunta Regionale:

- n. 168 del 27 febbraio 2007, recante *"Legge 27 dicembre 2006, n. 296, art. 1, comma 796, lett. z) : 'Terapie al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Off Label)' – Provvedimenti"*, di approvazione delle disposizioni per l'utilizzo dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Regionale, prescritti al di fuori delle indicazioni di registrazione;
- n. 360 del 30 marzo 2007, recante *"Accordo tra Ministro Salute, Ministro Economia e Finanze e Regione Molise sottoscritto in data 27.03.2007. Programma operativo triennio 2007-2009, ai sensi dell'art. 1, comma 180 della legge 30 dicembre 2004 n. 311. Obiettivo operativo 15.1: <<Promuovere l'uso corretto del farmaco secondo criteri basati sull'appropriatezza di prescrizione, sicurezza ed economicità in ambito ospedaliero>>. Provvedimenti."*, che ha istituito la Commissione Terapeutica Regionale (CTR), deputata, tra l'altro, all' *"applicazione, per la parte di competenza regionale, delle disposizioni (farmaci Off-label) – di cui alla DGR n. 168 del 27.02.2007"*;

CONSIDERATO che, come chiarito anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco, le su citate disposizioni normative - in particolare la Legge Finanziaria 2007 e la Legge Finanziaria 2008 - non precludono in modo categorico l'impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate, ma perseguono l'obiettivo di prevenire l'abuso di farmaci al fuori delle indicazioni terapeutiche a rischio per la salute del cittadino, evitando così l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza adeguata verifica di indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie;

RITENUTO opportuno individuare una nuova procedura diretta al riconoscimento delle condizioni di autorizzazione all'uso off-label di un farmaco, al fine di garantire il rispetto dei principi di efficienza ed economicità dell'azione amministrativa assicurando, nel contempo, l'appropriatezza delle cure e i risvolti etici del trattamento di pazienti con le terapie al di fuori delle autorizzazioni in commercio;

RITENUTO, pertanto, di approvare il documento tecnico recante *"Terapie al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Off – Label). Direttiva"*, allegato sub. lett. A), parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che risulta rispondente ai principi di buon andamento, efficienza ed economicità del procedimento amministrativo e che sostituisce integralmente i precedenti indirizzi operativi approvati con DGR n. 168/2007 ;

RITENUTO, inoltre, di stabilire che:

- il Direttore Generale per la Salute provveda a ratificare con proprio successivo provvedimento amministrativo le autorizzazioni provvisorie sinora rilasciate per singolo paziente – sentita all'uopo la competente C.T.R.;
- il Direttore Generale ASReM garantisca la corretta e puntuale attuazione di quanto stabilito dalla direttiva allegata al presente provvedimento sub. lett. A), anche mediante l'individuazione del livello organizzativo adeguato agli aspetti di urgenza delle richieste e

fornendo apposita rendicontazione relativa ai costi sostenuti per l'acquisto dei farmaci *off label*, con cadenza trimestrale;

In virtù dei poteri conferiti con le Deliberazioni del Consiglio dei Ministri, di cui in premessa,

DECRETA

per quanto esposto in premessa, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente provvedimento:

di approvare il documento tecnico recante *"Terapie al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Off – Label). Direttiva"*, allegato sub. lett. A), parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che risulta rispondente ai principi di buon andamento, efficienza ed economicità del procedimento amministrativo e che sostituisce integralmente i precedenti indirizzi operativi approvati con DGR n. 168/2007 ;

di stabilire che:

- il Direttore Generale per la Salute provveda a ratificare, con proprio successivo provvedimento amministrativo, le autorizzazioni provvisorie sinora rilasciate per singolo paziente – sentita all'uopo la competente C.T.R.;
- il Direttore Generale ASReM garantisca la corretta e puntuale attuazione di quanto stabilito dalla direttiva allegata al presente provvedimento sub. lett. A), anche mediante l'individuazione del livello organizzativo adeguato agli aspetti di urgenza delle richieste e fornendo apposita rendicontazione relativa ai costi sostenuti per l'acquisto dei farmaci *off label*, con cadenza trimestrale;

di trasmettere il presente provvedimento alla Direzione Generale A.S.Re.M., per gli adempimenti di competenza.

Il presente decreto, composto da n. 5 pagine e n. 1 allegato, sarà pubblicato nel B.U. della Regione Molise e notificato ai competenti Dicasteri.

IL COMMISSARIO ad ACTA
Paolo di Laura Frattura





Regione Molise

Direzione Generale per la Salute

Terapie al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Off – Label). Direttiva.

PREMESSA

La normativa nazionale vigente in materia di uso *off label* (al di fuori delle condizioni di autorizzazione) dei farmaci è la seguente:

- D.L. 21.10.1996, n. 536, recante *"Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996"*, convertito nella L. 23.12.1996, n. 648 che ha introdotto, per la prima volta nel nostro ordinamento, la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria;
- Provvedimento CUF (COMMISSIONE UNICA FARMACO) del 17.01.1997, che ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco della L. 648/96;
- D.M. 11 febbraio 1997, *"Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero"*, che ha dato attuazione all'art. 25, comma 7, D.lgs. n. 178/1991, stabilendo la regolamentazione per l'importazione sul territorio nazionale, su richiesta del medico, dei prodotti autorizzati in un Paese estero, ma non in Italia, purché vi siano esigenze particolari che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato ed in mancanza di valida alternativa terapeutica;
- Provvedimento CUF del 20 luglio 2000, che ha istituito (ai sensi della L. n. 648/96) l'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN; l'elenco (sulla base di istanze avanzate secondo le modalità suindicate) è periodicamente integrato e/o modificato dall'autorità regolatoria (AIFA);
- Legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (c.d. Legge Di Bella), ai sensi della quale *"...Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione; in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il 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'art. 1, comma 4, del D.L. 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 quell'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"* e *"... in nessun caso il ricorso ... del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del SSN ..."*;
- D.M. Sanità 8 maggio 2003, *"Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica"* che ha regolamentato il cd. **"uso compassionevole"**, assicurando in tal modo ai pazienti l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici e prevedendo che un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero (**purché oggetto di sperimentazioni favorevolmente concluse di fase terza o, in casi particolari, di fase seconda**) possa essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica *"... qualora 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 ..."*;
- Legge 27.12.2006, n. 296 (Finanziaria 2007), che ha disposto che la fattispecie prevista dalla cd. Legge Di Bella all'art. 3 comma 2 *"... non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, 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 ..."*. Al riguardo, giova precisare, come chiarito anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che **la citata disposizione normativa non preclude in modo categorico l'impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate, ma persegue l'obiettivo di prevenire l'abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche a rischio della salute del cittadino, evitando così l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza adeguata verifica di indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie;**
- Legge 24.12.2007, n. 244 (Finanziaria 2008) che ha previsto che l'uso di terapie farmacologiche, con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN, è consentito solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche, mentre è viceversa **vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad**

hoc. 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**;
- un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art 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**.

La Regione Molise, con D.G.R. n. 168 del 27.02.2007 ha approvato il documento tecnico avente ad oggetto "Terapie al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Off – Label). Disposizioni", recante disposizioni cogenti per l'Azienda Sanitaria Regionale del Molise (ASReM) per l'utilizzo dei farmaci, con oneri a carico del Servizio Sanitario Regionale, prescritti fuori dalle indicazioni di registrazione (Off – Label), ai sensi della Legge 27.12.2006, n. 296 (Finanziaria 2007) e sue modifiche ed integrazioni (legge Finanziaria 2008, art. 82).

La presente direttiva sostituisce integralmente il su citato documento tecnico.

MODALITA' OPERATIVE

Il presente documento reca le disposizioni attuative dell'art. 1, comma 796, lettera z) della legge n. 296 del 27/12/2006 – legge finanziaria 2007 –, come modificata dalla legge Finanziaria 2008, in materia di uso delle terapie al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio (Off -Label) e si riferisce a quanto previsto dalla Legge n. 94 del 08/04/98, che norma la prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni, vie e dosaggi previsti in scheda tecnica, **per il trattamento limitato a singoli pazienti**: *"il medico in singoli casi può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente ed acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diverse da quelle autorizzate, in assenza documentabile di alternative, purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale"*.

Le prescrizioni off label sono previste con oneri a carico del SSN nei casi di trattamento di pazienti ricoverati presso le strutture ospedaliere pubbliche.

Le Modalità operative per la prescrizione ed erogazione dei medicinali prodotti industrialmente, **al di fuori delle condizioni di autorizzazione e per il trattamento limitato a singoli pazienti**, vengono di seguito descritte.

A dette disposizioni deve attenersi l'Azienda Sanitaria Regionale del Molise (ASReM).

PRESCRIZIONE

Il medico prescrittore dovrà presentare specifica richiesta alla Direzione Sanitaria della struttura ospedaliera presso la quale presta servizio.

Detta richiesta dovrà riportare le seguenti dichiarazioni:

- Dichiarazione di assunzione di responsabilità;
- Dichiarazione di mancanza di valida alternativa terapeutica;
- Dichiarazione che il medicinale è insostituibile e indispensabile per il trattamento;
- Dichiarazione di impossibilità di accesso al farmaco gratuitamente ai sensi del D.M. 08/05/03 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", corredata di risposta scritta dell'azienda farmaceutica;

e presentare in allegato:

- rassegna della letteratura scientifica che documenti l'uso consolidato del farmaco, conformemente a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni accreditate in campo internazionale;
- consenso informato del paziente.

La documentazione dovrà essere inviata all'U.O.C. di Farmaceutica Ospedaliera, che verificherà la sussistenza di tutti i requisiti sopra descritti.

NULLA OSTA FINALE

L'autorizzazione o meno al trattamento dovrà essere fornita dalla Direzione Sanitaria Aziendale, entro 5 giorni - con massimo di 7 giorni lavorativi, fatti salvi i casi di emergenza - dalla data dell'inoltro della documentazione da parte della U.O.C. di Farmaceutica Ospedaliera.

La Direzione Sanitaria Aziendale si può avvalere all'uopo della consulenza del Comitato Etico aziendale

OBBLIGHI DEL MEDICO PRESCRITTORE

Il medico prescrittore dovrà fornire alla Direzione Sanitaria ASReM, che ha autorizzato la richiesta, una relazione clinica esauriente sugli esiti del trattamento, con una periodicità da definire a seconda del tipo di malattia e della terapia scelta.

L'uso *off label* ricade sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore, sia in termini clinici, sia in termini economici.

Ne consegue:

1. la necessità di uno stretto monitoraggio a livello specialistico del paziente in terapia, sia durante il regime di ricovero, sia durante il trattamento del paziente in continuità terapeutica Ospedale - Territorio. Il paziente deve essere adeguatamente informato sui rischi e benefici del trattamento;
2. che l'erogazione e il relativo costo per i trattamenti a carico del SSN sono sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore, a garanzia che la spesa farmaceutica pubblica corrisponda a logiche di razionalità terapeutica e di sostenibilità economica.

OBBLIGHI DELLA DIREZIONE SANITARIA ASREM

La Direzione Sanitaria ASReM, a sua volta, avrà cura di fornire alla competente Direzione Generale per la Salute delle Regione Molise una relazione trimestrale di monitoraggio in ordine ai costi sostenuti per singolo farmaco il cui uso sia stato autorizzato (con precisazione della patologia trattata).

OBBLIGHI DELLA DIREZIONE GENERALE ASREM

E'attribuita al Direttore Generale dell'ASReM la responsabilità per la corretta e puntuale applicazione delle disposizioni di cui trattasi, in particolare sia per quanto attiene la fase di rilevazione dell'impiego dei farmaci "Off-Label ", la rendicontazione dei costi sostenuti, nonché per il recupero degli stessi per il mancato rispetto delle disposizioni medesime.