



**SOCIETÀ MEDICA
DI SANTA MARIA NUOVA**

IL COMPLESSO EQUILIBRIO TRA ASPETTI NORMATIVI, SOSTENIBILITÀ DELLE CURE ED ADERENZA ALLE LINEE GUIDA

Terapie Off Label: tra clinica e normativa

**Mario Falcini SOC Neurologia
Ospedale Santo Stefano, Prato**



**«Un uomo
scendeva da
Gerusalemme..»**

Van Gogh

Legge 648/96: farmaci neurologici a carico del S.S.N. (5.2019)

3-4 DIAMINOPIRIDINA BASE **Sindrome miasteniforme Lambert Eaton**

AZATIOPRINA E CICLOFOSFAMIDE: MALATTIE AUTOIMMUNI NEUROLOGICHE

AMANTADINA

FATICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

ACTYLISE

ICTUS ACUTO SOPRA GLI 80 ANNI

AMITRIPTILINA DULOXETINA GABAPENTIN PREGABALIN FIBROMIALGIA

EDARAVONE

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

NATALIZUMAB SCLEROSI MULTIPLA FRA 12 E 18 ANNI : CRITERIO B

IG VENA MIOSITE (*ANCHE IN GRAVIDANZA*) LES IN GRAVIDANZA, NEUROLES, NEFRITE IG SOTTOCUTE POLINEUROPATIA CIDP GIA' in terapia (continuità terapeutica)

RITUXIMAB ORIGINATOR O BIOSIMILARE: CRIOGLOBOBULINEMIA HCV + O - CORRELATA, SPETTRO NMO (3.18), POLINEUROPATIA DA ANTI MAG

Terapie off label: in sicurezza e nel rispetto delle normative nazionali e regionali

Assenza di valida alternativa terapeutica con in-label o 648 per:

1) mancata efficacia o escape (MG, MNOSD, encefalopatie autoimmuni)

2) fine ciclo terapeutico e necessità di mantenere stessa efficacia

3) Effetti collaterali o intolleranza

4) assenza di terapie approvate (malattie rare)

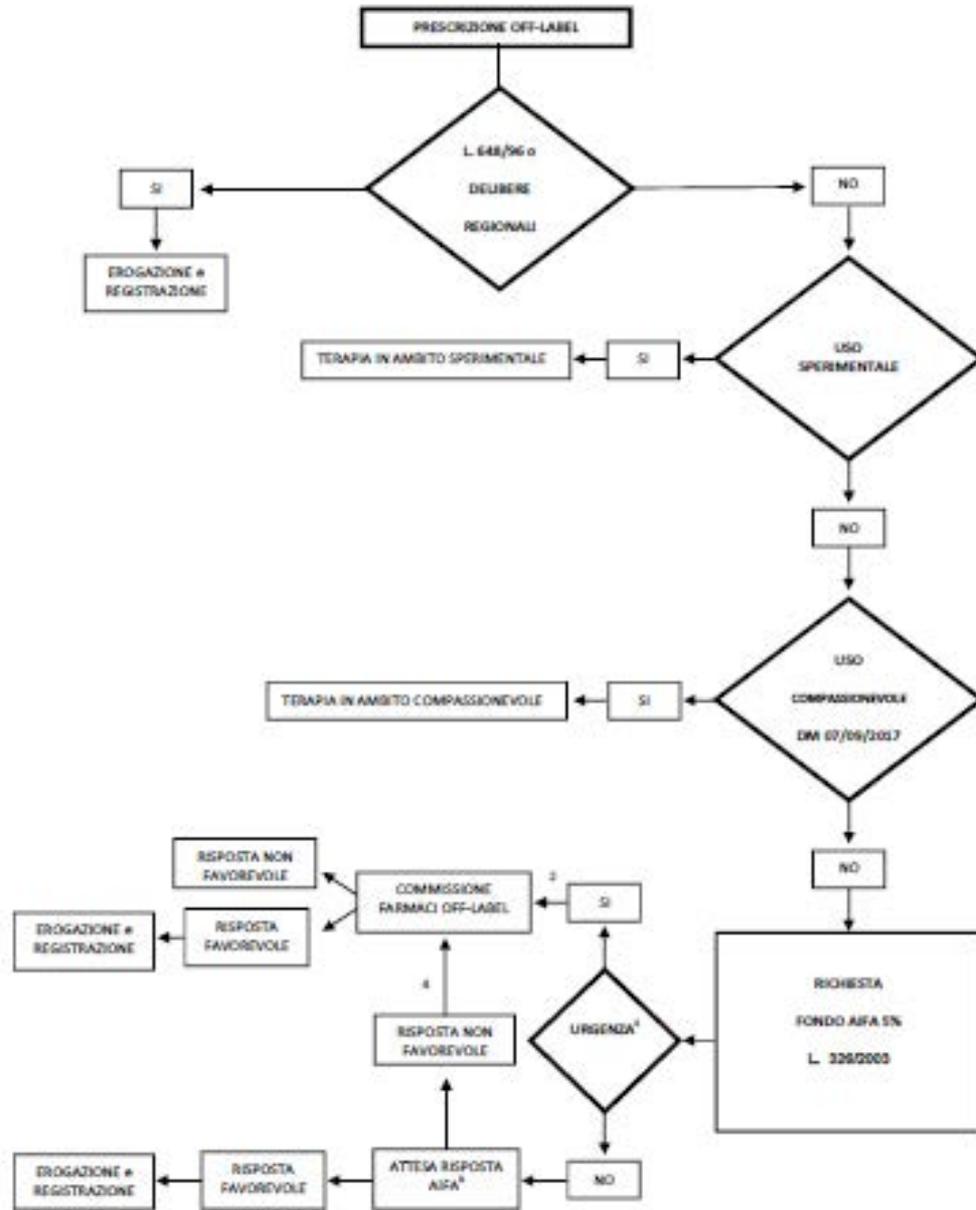
5) somministrazione con diverse modalità (x via/timing)

studi almeno di fase II

consenso informato

compassionevole o sperimentazione > al comitato etico - fondo 5%

FLOWCHART FARMACI OFF-LABEL





La cura degli infermi era un precetto della regola francescana, a cui si dedicarono i terziari, le infermerie conventuali ed i frati medici.

Orazio Gentileschi

off label / biosimilari

- La faccia grigia della prescrizione
- Es: Off label - Somministrazione con modalità diverse da quelle autorizzate
 - sublinguale → toradol
 - Per PEG? → le compresse triturate tecnicamente sono una somministrazione off label!

LEGGE 244/2007 – ART. 2, COMMA 348

Comma 348. In nessun caso il medico curante puo' prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non e' autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, e' 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.

Qualsiasi somministrazione off-label, per essere lecita, deve riferirsi ad una sperimentazione del farmaco almeno di fase II, ossia il farmaco deve essere almeno plausibile, sicuro ed efficace, mentre non è più sufficiente la sussistenza di dati appropriati, condivisi, tangibili della letteratura.



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



LINEE DI INDIRIZZO DELLA REGIONE TOSCANA SULL'UTILIZZO DI FARMACI AL DI FUORI DELLE INDICAZIONI DI REGISTRAZIONE

ESTRATTO DAL VERBALE DELLA SEDUTA DEL 21-05-2018 (punto N 29)

Delibera

N 547

del 21-05-2018



LINEE DI INDIRIZZO DELLA REGIONE TOSCANA SULL'UTILIZZO DI FARMACI AL DI FUORI DELLE INDICAZIONI DI REGISTRAZIONE

.... usi "unlicensed" ...:

- a) gli usi di formulazioni diverse di farmaci autorizzati
- b) usi di nuovi farmaci resi disponibili mediante una speciale licenza rilasciata al produttore
- c) farmaci usati prima che venga fornita formale autorizzazione (fase preregistrativa)
- d) allestimento di galenici magistrali con forme farmaceutiche (per la medesima via di somministrazione) diverse rispetto a quelle già autorizzate per il principio attivo.

... usi "off-label" ...:

- a) gli usi di farmaci in situazioni che non sono previste dalla scheda tecnica del prodotto
- b) usi in specifiche popolazioni di pazienti (per esempio la popolazione pediatrica)
- c) uso per indicazione, dosaggio, frequenza di somministrazione, durata o via di somministrazione diversi rispetto a quelli autorizzati.

- usi off-label diffusi e sistematici
- usi off-label per singolo paziente
- usi off-label per pazienti affetti da malattia rara

uso speciale dei farmaci ai sensi del DM 08/05/2003

- il farmaco può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare, o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita
- l'autorizzazione può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le seguenti condizioni:
 - Il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi di particolari condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda
 - i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto
- la fornitura del medicinale può essere richiesta alla casa farmaceutica produttrice
 - dal medico per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici
 - da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici
 - dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

L'impresa produttrice può fornire il farmaco sulla base di un protocollo in cui siano presenti ed adeguatamente documentate:

- la motivazione clinica della richiesta
- i dati pertinenti relativi alla efficacia ed alla tollerabilità
- il grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni di cui all'art. 2, comma 1, lettera a), e di coloro per cui è formulata la richiesta
- le modalità di informazione al paziente
- le modalità di raccolta dati, secondo la logica di uno studio osservazionale.

Il protocollo deve essere:

- sottoposto da parte del medico alla approvazione da parte del comitato etico nel cui ambito di competenze origina la richiesta, il quale può operare anche mediante procedura di urgenza, accompagnato da una nota di assunzione di responsabilità del trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente
- notificato, contestualmente alla notifica di cui alla lettera a), al Ministero della salute - Direzione generale valutazione medicinali e farmacovigilanza – Ufficio sperimentazione clinica, i cui uffici possono formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso.

Farmaci ad uso compassionevole

Il D.M 8 Maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”, disciplina in Italia l’accesso a terapie farmacologiche sperimentali, per un uso al di fuori della sperimentazione clinica, a pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. Il Decreto è pubblicato in G.U. n.173 del 28/7/2003.

Documentazione da presentare

- Richiesta del medicinale formulata dal medico con assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo ai sensi dell’art. 4 comma 2 lettera a) del DM 8/5/2003;
- Notifica del/dei pazienti candidati al trattamento, con indicazione delle iniziali del nome, cognome e data di nascita, accompagnata da breve motivazione clinica;
- Protocollo d’uso del medicinale;
- Documentazione di informazione al paziente accompagnata dal modulo per l’acquisizione del consenso informato;
- Dichiarazione di disponibilità della ditta alla fornitura del medicinale;
- Parere espresso dal Comitato Etico;
- Documentazione attestante la produzione del medicinale sperimentale secondo GMP in accordo alla normativa nazionale e comunitaria, oppure attestante la qualità della produzione almeno equivalente alle Eu-GMP se proveniente da Paesi Terzi
- Altra documentazione ritenuta utile fornita a supporto della richiesta



LINEE DI INDIRIZZO DELLA REGIONE TOSCANA SULL'UTILIZZO DI FARMACI AL DI FUORI DELLE INDICAZIONI DI REGISTRAZIONE

decreto legge del 21 ottobre 1996 n. 536, convertito nella legge 23 dicembre 1996, n.648

- se non esiste valida alternativa terapeutica
- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica per i quali siano disponibili risultati di studi clinici di fase II
- medicinali da impiegare per un'indicazione diversa da quella autorizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

provvedimento CUF (ora CTS) del 20 luglio 2000, che all'Art. 2 prevede che i medicinali fuori indicazioni terapeutica possono essere erogati a carico SSN previo parere favorevole dell'AIFA e su proposte avanzate dalla stessa CTS oppure di associazioni di malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università o istituti di ricovero e cura a carattere scientifico

I medicinali che acquisiscono parere favorevole, vengono ricompresi in un elenco disponibile sul sito di AIFA ed erogati a carico SSN.

MODALITA' OPERATIVE DI PRESCRIZIONE DI FARMACI PER USI OFF-LABEL

Prescrizione di un farmaco con uso off-label consolidato tramite legge 648/96

richiesta di inserimento negli elenchi

il medico dovrà predisporre la richiesta, sottoscritta anche dal Responsabile dell'Unità Operativa, di inserimento del medicinale negli elenchi di cui alla Legge 648/96 che sarà inviata ad AIFA per il tramite della competente Direzione Sanitaria della Azienda sanitaria (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>)

Documentazione da presentare:

- 1) relazione scientifica sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
- 2) descrizione del piano terapeutico che si intende proporre;
- 3) dati sul costo del trattamento per paziente (mensile o per ciclo terapeutico);
- 4) stato autorizzativo del medicinale in Italia e all'estero con indicazioni della ditta produttrice o fornitrice;
- 5) documentazione scientifica disponibile a supporto (pubblicazioni, risultati favorevoli di studi clinici di fase I e II con riferimento alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni su sperimentazioni cliniche in corso, linee guida).

Prescrizione di un farmaco con indicazione off-label per singoli pazienti utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile - Legge 94/98 c.d. “Di Bella”

Nella prescrizione off label di un farmaco che rientra nella fattispecie prevista dalla legge 94/98, ovvero se:

- sono disponibili dati favorevoli di studi almeno di fase II;
- si tratta di un caso singolo ed in assenza di una valida alternativa terapeutica;
- sono disponibili lavori scientifici pubblicati su riviste accreditate in campo internazionale

Prescrizione di un farmaco con indicazione off-label per singoli pazienti utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile (Legge 94/98 c.d. “Di Bella”)

La richiesta di attivazione di una terapia dovrà essere corredata della seguente documentazione:

- 1) una relazione dettagliata sul paziente che comprenda la patologia, il farmaco che si intende somministrare, il rationale d'uso, i benefici attesi, i possibili effetti indesiderati e in cui sia esplicitata l'assenza di valida alternativa terapeutica. Dovrà inoltre essere allegata la bibliografia a supporto.
- 2) dichiarazione di impossibilità di accedere al farmaco gratuitamente ai sensi del DM 8 maggio 2003, motivandone le cause;
- 3) dichiarazione di acquisizione del consenso informato del paziente che dovrà essere conservato in cartella clinica;
- 4) **assunzione di responsabilità del medico.**

Prescrizione di un farmaco con indicazione off-label per singoli pazienti utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile (Legge 94/98 c.d. “Di Bella”)

L'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale potrà avvenire unicamente se il paziente è seguito **in regime di ricovero o con prestazione di specialistica ambulatoriale**.

Il medico prescrittore ha la responsabilità della presa in carico del paziente e del suo monitoraggio clinico; il medico, pertanto, dovrà **fornire ad intervalli regolari alla Farmacia ospedaliera una relazione clinica dettagliata sugli esiti del trattamento**, con una periodicità che dipenderà dal farmaco somministrato e dalla patologia, ma che non potrà in ogni caso superare i 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Tale relazione dovrà sempre e comunque coincidere con la dimissione e le visite di controllo.



15 giugno 2016

SECONDO CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI

SECONDO CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI

Flexibility—the guiding principle for antibody manufacturing

Keith L Carson

Ensuring adequate manufacturing capacity for recombinant and monoclonal antibodies is one of the greatest challenges facing the biotech industry. The following factors should be taken into account when designing product development and production strategies.

Farmaco biologico

Secondo la definizione di medicinale biologico dell'EMA “Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità” (EMA/837505/2011).

I farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, sono particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione.

“il prodotto è il processo di produzione” (Karson KL., Nature Biotechnol, 2005)

Piccole molecole (farmaci su base chimica)

Dimensioni piccole

Struttura semplice e ben definita

Produzione: processo chimico prevedibile. Possono essere fatte copie identiche: generici

Caratterizzazione facile e completa

Relativamente stabili

Basso potenziale di immunogenicità

Biologici (farmaci su base proteica)

Dimensioni grandi

Struttura complessa con molte possibilità di modifiche post-trascrizionali

Ogni produzione è effettuata in un'unica linea cellulare vitale. Possono essere fatte copie simili ma non identiche: biosimilari

Difficile caratterizzazione di una miscela di molecole correlate

Sensibili alle condizioni di stoccaggio e manipolazione

Alto potenziale di immunogenicità

Biosimilari - EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Settembre 2012 - Agenzia europea per i medicinali (EMA)

“Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (‘medicinale di riferimento’)”.

Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono, di fatto, la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione.

Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare è approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia

La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti “biosimilari”, medicinali “simili” per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettuale. La disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore importante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo futuro

Biosimilare



Il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un prodotto biosimilare è concessa dopo presentazione di documentazione volta a dimostrare la "biosimilarità" (comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento):

- studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche)
- valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, compresa la valutazione dell'immunogenicità sia in fase pre-clinica che clinica.

Escludere eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti.

→ EMA - "Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione

I farmaci biologici sono “intercambiabili” con i loro biosimilari. Senza distinzioni tra pazienti “naïve” o già in cura.

Affermazione del principio dell’intercambiabilità

- il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l’Aifa considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento
- cancellato qualsiasi riferimento ai pazienti “naïve” ritenuti in passato come destinatari privilegiati del biosimilare: la considerazioni sull’intercambiabilità valgono “tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura”.

Iter per la valutazione della biosimilarità

- condotto dall’Agenzia europea dei medicinali (Ema) e dalle autorità regolatorie nazionali al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili
- non sono necessarie “ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale”.

Biosimilare -uso off label

Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati off-label

Nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo off-label, **l'inserimento del biosimilare per le stesse indicazioni non è automatico**, ma verrà verificato dalla CTS, che si riserva la possibilità di effettuare le proprie **valutazioni caso per caso** sulla base delle evidenze e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.



Biosimilare - off label

Criteria generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla Legge n.648/96

In accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'EMA per le indicazioni autorizzate, l'estrapolazione delle indicazioni off-label da un farmaco originatore al rispettivo biosimilare deve essere condotta caso per caso:

- 1.individuazione di tutti gli elementi del comparability exercise (qualità, preclinica e clinica) per dimostrare che tra i due farmaci oggetto dell'esercizio di comparabilità non esistono differenze rilevanti che possano suggerire una modificazione del rapporto rischio/beneficio. Ciò dovrà essere valutato **per tutte le indicazioni** approvate direttamente o estrapolate da EMA
- 2.verifica volta ad appurare se il meccanismo d'azione del farmaco nell'indicazione autorizzata e rimborsata ai sensi della legge n.648/96 sia riconducibile o meno a caratteristiche della molecola diverse da quelle valutate e approvate nel comparability exercise;
- 3.verifica dell'assenza di specifiche tematiche di sicurezza (safety concerns) legati all'indicazione in esame.

Biosimilare – sostituibilità

Sostituzione di un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

Sostituibilità automatica degli equivalenti:

il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

Sostituibilità automatica dei biosimilari:

-legislazione europea → autonomia decisionale e legislativa affidata alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri.

-l'EMA ha precisato che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).

-posizione di AIFA

ai medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, il che ne esclude la sostituibilità automatica → scelta e decisione clinica del medico prescrittore

Biosimilari e sostituibilità

La disponibilità dei prodotti biosimilari rappresenta un fattore importante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo futuro

<i>Dossier</i>	<i>Generici</i>	<i>Biosimilari</i>
Modulo 1 Informazioni amministrative	Completo	Completo
Modulo 2 Riassunti dei moduli successivi	Completo	Completo
Modulo 3 Qualità del prodotto	Completo	Completo + Esercizio di comparabilità*
Modulo 4 Relazioni non cliniche	Omesso / Referenze bibliografiche	Risultati delle prove precliniche + Esercizio di comparabilità*
Modulo 5 Relazione sugli studi clinici	Studio di bioequivalenza / biowaiver	Risultati delle sperimentazioni cliniche + Esercizio di comparabilità*

*L'esercizio di comparabilità deve essere fatto con un medicinale di riferimento autorizzato in Europa

“L’Aifa considera che i biosimilari costituiscono un’opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione” e che “ tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l’opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico”

**Secondo Position
Paper AIFA sui
Farmaci Biosimilari**

Melazzini (Aifa): “Risorsa importante”

In Italia, nel 2017, i biosimilari hanno assorbito quasi un quinto (19%) del mercato di riferimento.

“Proprio nel momento in cui si avvicinano alla scadenza brevettuale numerosi farmaci biologici l’Agenzia ha voluto rilasciare questo position paper per chiarire gli aspetti scientifici, regolatori e normativi che riguardano i farmaci biosimilari.

.... uno strumento di sensibilizzazione e stimolo culturale che mette in condizione gli operatori sanitari di fornire la corretta informazione al paziente sulle caratteristiche di questi farmaci e di contribuire alla sostenibilità del sistema sanitario”.

I biosimilari “...sono una risorsa terapeutica importante. In sinergia con i farmaci biologici possono fornire risposte al problema del sottotrattamento per numerose patologie, garantendo l’accesso alle terapie a un numero sempre maggiore di pazienti”.

Biosimilari e sostituibilità

- Non è autorizzata la sostituzione automatica
- La scelta resta affidata al giudizio del medico sulla base di criteri clinici
- La disponibilità dei prodotti biosimilari rappresenta un fattore importante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo futuro
- Le istituzioni sanitarie locali definiscono loro specifiche indicazioni e linee di comportamento
- ????
- Quale spazio per il giudizio clinico individuale?
 - nell'ultimo Position Paper di AIFA non è più presente il riferimento ai pazienti naive
 - Quali caratteristiche cliniche possono indurre a prediligere una terapia rispetto all'altra
 - Le risorse economiche sono limitate
 -?

Off label e diritto

Possibilità e limiti di ammissibilità della prescrizione

La prescrizione off label è penalmente lecita?

In linea generale si.

Nel diritto penale della medicina vige il principio di libertà terapeutica del medico. La matrice normativa di questo principio viene individuata nell'art. 33 I co. cost., per il quale la scienza è libera e per questo la Repubblica promuove la ricerca scientifica.

Peraltro, il principio di libertà terapeutica non opera incondizionatamente. Vengono eretti argini alla sua operatività, perchè è in gioco la salute del paziente, la cui tutela è imposta dall'art. 32 I co. cost.

Ma se la prescrizione off label è causa di effetti collaterali?

Rituximab for treating multiple sclerosis

Off-label but on target

Dennis Bourdette, MD,
FAAN, FANA

Correspondence to
Dr. Bourdette:
bourdett@ohsu.edu

Neurology® 2016;87:1–2

Physicians commonly use drugs off-label. A medication approved by the Food and Drug Administration and other regulatory agencies for one indication may be useful for treating others. An example is rituximab, which is a chimeric monoclonal antibody that targets CD20 on B cells. Rituximab lyses the targeted cells, resulting in prolonged depletion of circulating B cells. It is approved to treat B-cell malignancies, rheumatoid arthritis, Wegener granulomatosis, and microscopic polyarteritis. However, neurologists have successfully used rituximab off-label to treat neuroimmunologic diseases, including neuromyelitis optica, myasthenia gravis, autoimmune encephalitis, and autoimmune neuropathies and myopathies.¹

That rituximab is effective for neuroimmunologic diseases in which autoantibodies are of pathogenic

Regarding safety, infusion reactions occurred in 7.8% of over 3,000 infusions, happening most frequently with the first 3 infusions. Infusion reactions were generally mild and rarely serious. Other adverse events tended to be mild infections. Severe adverse events consisted mainly of infections, occurring in 1.7% of patients. There were 4 deaths but none appeared related to rituximab. Regarding efficacy, during treatment, the mean annualized relapse rate was low (0.044 in RRMS), and only 4.6% of patients had contrast-enhancing lesions on brain MRI, compared with 26.2% before starting rituximab. At the end of follow-up, median Expanded Disability Status Scale score was unchanged in patients with RRMS, and worsened slightly in patients with progressive MS. Thus, in this large MS cohort, rituximab was

Targeting CD20 on B cells with monoclonal antibodies is likely to become widely used as a treatment strategy for relapsing and progressive MS. If so, using rituximab off-label may be sensible. It has the right target and clinical studies support its efficacy. Rituximab also hits another target as a reasonably priced MS treatment.

Off label - procedure

Carissimi,

molti test di biologia molecolare in commercio sono stati validati solo per alcune tipologie di materiale biologico. Nonostante queste limitazioni, questi test sono sempre stati eseguiti da questo laboratorio su campioni per i quali era richiesta la determinazione, in modalità "off-label" per venire incontro alla necessità del medico curante al fine di confermare un sospetto clinico. Questo laboratorio, purtroppo, cesserà di eseguire questi test quando richiesti per motivi medico-legali.

Test eseguibili sono:

- ricerca di *Micobacterium tuberculosis complex* su espettorato
- Ricerca patogeni urogenitali su tampone vaginale/endocervicale, tampone uretrale, urine.

Cordiali saluti

Medico pugliese condannato per danno erariale accusato di generare una spesa farmaceutica fuori controllo.

Date: 06 novembre, 2018 | in: News



Prescrizione indebita di farmaco: medico pugliese condannato per danno erariale

Stando alla sentenza, non è in discussione la valutazione professionale, bensì la necessità di non generare una spesa farmaceutica fuori controllo.

La Corte dei conti, sezione regionale per la Puglia, ha condannato per danno erariale un medico di famiglia responsabile di aver posto per due anni (dal 2009 al 2011) a carico del Servizio sanitario nazionale un farmaco, il Clasteon, che sarebbe dovuto essere invece a carico del paziente, producendo un danno da circa 56mila euro.

La questione non è affatto individuale

- Assunzione di responsabilità del medico: →?
 - Come se fosse una questione personale....
- L'abbondanza di norme e la richiesta del rispetto delle stesse (nuovo rigore normativo) impone delle posizioni chiare (quando possibile) e condivise (sempre) da parte delle società scientifiche, dalla comunità scientifica, che definiscano che le decisioni dei medici sono libere ma non sono arbitrarie