Prescrizione off-label dei farmaci chemioterapici

Data 27 novembre 2007
Categoria professione

Uno dei problemi piu' spinosi cui ricorrentemente vengono a trovarsi i medici e' quello della prescrizione del principio attivo a seconda delle indicazioni riportate in scheda tecnica. E questo riguarda in particolare anche i chemioterapici

Editoriale su "Pratica Medica e Aspetti Legali" 2007: 1(1)) - Autore: Daniele Zamperini

Uno dei problemi piu' spinosi cui ricorrentemente vengono a trovarsi i medici e' quello della prescrizione del principio attivo a seconda delle indicazioni riportate in scheda tecnica.

Infatti da alcuni anni (precisamente dal 1998) e' 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, modalita' e dosi di somministrazione.

Le basi normative
La nascita del divieto risale come abbiamo detto al 1998 allorche', sotto la spinta delle polemiche sul caso Di Bella, l'allora Ministro Bindi emano' un decreto legge che venne convertito poi nella Legge 8 Aprile '98 n. 94.

Tale Legge stabiliva, in sostanza, che nel prescrivere una specialita' medicinale il medico deve attenersi alle indicazione terapeutiche, alle vie e alle modalita' di somministrazione previste nell'autorizzazione all'emissione in commercio lasciata dal Ministero.

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

La legge 94/98 prevedeva in realta' alcune deroghe: veniva previsto che in singoli casi il medico poteva, sotto sua diretta responsabilita' e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il farmaco per una indicazione o una via di somministrazione o una modalita' 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 pero' essere conferme 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, 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, pur invitando i medici a evitare di farle, 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, 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 necessita'.

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 (Farmaci infiammatori non steroidei) i quali, benche' sfruttati per la loro azione antidolorifica nelle piu' diverse patologie, ed

espressamente raccomandate dalle autorita' scientifiche internazionali per la terapia del dolore da cancro, vennero a essere prescritti abusivamente in quanto pressoche' nessuno di essi riportava in scheda tecnica questa indicazione specifica, bensi' solo quella del "dolore articolare infiammatorio"..

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 e' illecita indipendentemente dalla sua utilita' 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 piu' 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 similari (c.d. "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 discrezionalita', in base ad una ambigua comunicazione del Ministero (G.U. 155 del 4/7/02). Questa distinzione e' pero' venuta a cadere definitivamente con la L. 296 del 27.12.06, G. U.n. 299 del 27.12.06 – 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 e' un argomento piuttosto delicato in quanto raramente puntualizzato e raramente osservato.

E' probabile che il settore sia uno di quelli in cui sia piu' frequente l' infrazione magari involontaria alle regole.

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

E' una dizione estremamente ambigua e pericolosa.

-Per prima cosa, viene ristretto il campo di intervento al "trattamento" delle infezioni, e viene cosi' ad essere escluso tutto l' ampio settore dalla profilassi.

Stando alla lettera delle schede, quindi, diverrebbe illecita la profilassi di soggetti esposti a contagi pericolosi (per es. 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 possibilita'.

-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, puo' quindi essere ragionevole nel settore della "buona pratica clinica", ma e' assolutamente inappropriata quando vada ad esprimere un tassativo obbligo di legge.

-Viene ad essere sostanzialmente irregolare il criterio "ex adiuvantibus". Benche' insegnato nelle Universita' ed ampiamente applicato nei casi piu' complessi, non verrebbe consentita la somministrazione di un chemioterapico a fini diagnostici, al fine cioe' di comprendere, dalla risposta al farmaco, quale possa essere il microrganismo implicato nell' infezione.

L' antibiotico nelle influenze
Altra tipica occasione di prescrizione off-label dei chemioterapici si rileva allorche' 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, benche' probabilmente spesso inappropriato, e' largamente diffuso nella pratica medica, soprattutto al fine di proteggere soggetti ritenuti "fragili".

Si assiste, negli ultimi tempi, ad una progressiva riduzione del fenomeno che pero' non appare completamente eliminabile in quanto compenetrato nella visione medica della protezione della salute del singolo individuo, al di la' 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 modalita’ d’uso di una serie di gruppi di farmaci della stessa categoria ma non necessariamente identici. Questa procedura, dipendente da motivi tipicamente economici, puo’ obbligare il medico ad effettuare prescrizioni che, sia pure corrette dal punto di vista clinico, non lo sono dal punto di vista “burocratico”. E’ tipico per esempio il fatto che le terapie antibiotiche iniettive vengano riservate a casi di particolare gravita’ escludendo, ad esempio, i soggetti che abbiano patologie gastrointestinale che rendano difficoltosa o poco efficace la terapia orale. In questi casi vengono talvolta usati escamotage non del tutto limpidi, come una diagnosi forzosamente aggravata o non rispondente totalmente al vero.

Prescrizione off label dei chemioterapici antitumorali.

Piu’ che in altre branche della medicina, sia per la gravità della patologia che per la frequente scarsita’ di cure efficaci, l’utilizzo off label dei farmaci in oncologia è molto frequente, probabilmente piu’ frequente che in altri settori. Sono stati effettuati studi per quantificare il fenomeno; in Australia e’ stato evidenziato come il 22% delle prescrizioni oncologiche siano off label.

Un esempio paradigmatico puo’ 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 antiinfiammatori, la talidomide e’ stata (ed e’ ancora, mentre scriviamo) 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, sindromemielodisplastica.

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

La Gemcitabina viene usata off label nei tumori avanzati della mammella e dell’ ovaio.

Nel tumore colorettale in seconda linea, nel tumore gastrico avanzato, nel linfoma non-Hodgkin e nel tumore del pancreas viene impiegato ossaliplatino.

Il trastuzumab trova impiego nella terapia del tumore metastatico della mammella; il topotecan viene usato nella leucemia mieloide acuta e nelle metastasi cerebrali; il 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 di 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 e’ improprio sottolineare come un’ osservanza cieca e incondizionata alla 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.

Daniele Zamperini (pubblicato con lievi modifiche formali su Pratica Medica & Aspetti Legali - 2007: 1(1):3-6

BOX1
Art. 3, comma 1, del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni nella legge 8 aprile 1998, n. 94:
“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”.

BOX2
Art. 3, comma 2, del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni nella legge 8 aprile 1998, n. 94:
“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”.

BOX3

Art.3, comma 4, del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni nella legge 8 aprile 1998, n. 94:
"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

- Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n. 178: "Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materiadi specialità medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1991.
- Raccomandazioni dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Firenze sulle prescrizioni farmaceutiche per indicazioni non ricomprese nella scheda tecnica, 2002.
- Comunicato del Ministero della Salute (Gazzetta Ufficiale n. 155 del 04.07.02): Ambito di applicazione dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648
- Fausto Massimino. La prescrizione dei farmaci "off label": adempimenti, obblighi e responsabilità del medico". In: Danno e Responsabilità, 2003: 925-37.
- 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.
- Pandolfini C et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. Acta Paediatr 2002;91:339-47.
- Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. Support Care Cancer 2004;12:302-5.
- Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: A review of approved and investigational uses. Clin Ther 2003; 25:342-95.
- Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 24:471-8
- 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.
- Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum2003;48:1484-92.
- Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Ann Rheum Dis 2002;61:922–924.
-http://www.ministerosalute.it/medicinali/normativa/sezNormativa.jsp?label=ssn.
- Bennett WM. Off-label use of approved drugs: therapeutic opportunity and challenges. J Am Soc Nephrol 2004;15:830-31.
-http://www.salute.toscana.it/cosafareper/Numero_5-2005.pdf
-http://www.zadig.it/news2001/med/new-0910-1.htm