



## COME PRESCRIVERE

### Prescrizione di farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate

*Sono pervenuti al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza numerosi quesiti relativi alla prescrivibilità di medicinali per indicazioni diverse rispetto a quelle autorizzate. Di seguito è riportata la risposta di esperti.*

*Invitiamo i lettori a prestare particolare attenzione vista la delicatezza del problema dibattuto e avendo presenti i risvolti clinici e le responsabilità medico-legali sollevati.*

Le indicazioni terapeutiche di un farmaco, così come le controindicazioni, le interazioni, le avvertenze, la posologia, le modalità di somministrazione ed altri elementi necessari per assicurarne un impiego efficace e sicuro, sono fissati da enti regolatori dopo adeguata valutazione dei risultati di studi clinici in precedenza attuati. Tali elementi sono riportati nella scheda tecnica di un farmaco, approvata con decreto di registrazione ministeriale.

E' possibile l'utilizzo di un farmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate? Questa materia costituisce uno degli argomenti sui quali più frequentemente medici e legali confrontano le loro doti dialettiche; obiettivamente, non è facile individuare una soluzione valida per qualsiasi caso, anche perché gli articoli di legge sulla materia sono contraddetti da una procedura corrente talvolta non rispettosa degli stessi.

#### **La normativa vigente: obbligo di attenersi alle indicazioni autorizzate**

La necessità che la prescrizione di un farmaco sia correlata alle indicazioni terapeutiche, riconosciute ufficialmente all'atto della registrazione e autorizzazione alla commerciabilità, è stata più volte ribadita da leggi, decreti e circolari.

Il Decreto Ministeriale 26 febbraio 1985 – oltre a sottolineare che l'informazione scientifica deve proporsi di far conoscere periodicamente agli operatori sanitari le caratteristiche e le proprietà dei medicinali, al fine di assicurare il loro impiego in modo scientifico nelle indicazioni e patologie appropriate – stabilisce che tale informazione *“non deve dare un peculiare risalto ad una indicazione terapeutica secondaria del farmaco, la cui evidenziazione possa indurre il medico a prescrivere le specialità al di fuori dell'ambito delle indicazioni terapeutiche approvate dal Ministero della Sanità”*.

Una circolare del Ministero della Sanità – Direzione Generale del Servizio Farmaceutico – del 23 maggio 1988 (n. 800.4.MON/115) riporta, tra l'altro: *“Risulta allo scrivente che, talora, i medici (anche al di fuori degli ambienti ospedalieri) prescrivono specialità medicinali per il trattamento di patologie non comprese nelle indicazioni terapeutiche per le quali i prodotti sono stati valutati sotto il profilo tecnico e, quindi, registrati da questo*



*Ministero. E' del tutto evidente che comportamenti di tal genere possono costituire un serio pericolo per la salute pubblica, minando alla base le norme che affidano all'autorità sanitaria il compito di verificare preventivamente l'efficacia e la sicurezza dell'impiego terapeutico di ogni farmaco".*

L'articolo 3 del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, coordinato con la Legge di conversione 8 aprile 1998, n. 94, afferma al comma 1: *"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'ampliamento delle indicazioni**

Può tuttavia verificarsi che farmaci ufficialmente autorizzati per determinate indicazioni si dimostrino, successivamente, efficaci nel trattamento di altre condizioni patologiche. Esempi di questo tipo sono piuttosto frequenti in medicina. Di norma, compete all'azienda farmaceutica titolare della specialità medicinale richiedere all'autorità sanitaria competente l'ampliamento delle indicazioni, allegando la documentazione scientifica probatoria. Talvolta, per svariati motivi, tale estensione non interessa o non è ritenuta opportuna. Talora, all'interno di classi omogenee di farmaci (ad esempio, ACE-inibitori, statine, ecc.), si evidenzia che un determinato principio attivo presenta una specifica efficacia in una particolare patologia, e ciò in seguito a studi clinici correttamente condotti. Di conseguenza, per tale medicinale potrà essere richiesta e concessa un'indicazione aggiuntiva, che peraltro, nonostante un'indubbia affinità di classe, sarebbe scorretto estendere automaticamente, in base ad una proprietà transitiva, all'intera categoria omogenea (Vedi tabella 1).

### **Possibilità e modalità di prescrizione per indicazioni non autorizzate**

L'utilizzo di un farmaco per indicazioni non autorizzate è tuttavia possibile nel rispetto di alcune norme, che di seguito si riportano.

Secondo il comma 2 dell'articolo 3 del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, coordinato con la Legge di conversione 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 un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, 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 quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale"* (vedi pagina 39). In nessun caso, tuttavia, il ricorso del medico alla modalità prescrittiva prevista da questo comma 2 dell'art. 3 appena citato, può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione di medicinali a carico del SSN.



Una seconda modalità per poter utilizzare un medicinale per un'indicazione non autorizzata è quella prevista dal D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648. L'articolo 1 comma 4 di tale Legge prevede che *“qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN, a partire dal 1° gennaio 1997,*

- *i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri stati ma non sul territorio nazionale;*
- *i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;*
- *i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata”,* purchè inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla CUF conformemente alle procedure e ai criteri adottati dalla stessa.

In pratica, l'autorizzazione è concessa dopo attenta valutazione della documentazione a supporto della richiesta, che deve riportare *“informazioni concernenti:*

- *il tipo e la gravità della patologia da trattare;*
- *l'inesistenza di valide alternative terapeutiche;*
- *il numero di soggetti interessati al trattamento;*
- *il follow-up;*
- *il completamento favorevole di studi clinici di fase 1 e 2;*
- *l'ammontare previsto della spesa derivante dall'impiego proposto;*
- *lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice (Provvedimento Ministero Sanità 17.1.1997, art. 2, in GU 30.1.1997).*

Una volta che i medicinali appartenenti ad una delle tre categorie sopracitate abbiano ricevuto l'approvazione all'impiego da parte della CUF, restano iscritti nell'apposito elenco per un periodo di tempo che non può eccedere i dodici mesi, salvo eventuali proroghe stabilite dalla CUF stessa sulla base del permanere delle esigenze che ne motivarono l'inserimento nell'elenco stesso. Il medico li deve prescrivere nel rispetto delle condizioni per ciascuno di essi indicate nel relativo provvedimento di inserimento nell'elenco, dichiarando sulla ricetta l'assunzione di responsabilità del trattamento; deve inoltre disporre del *“consenso informato del paziente, dal quale risulti che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Sanità ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia”* (Provvedimento Ministero Sanità 17.1.1997, art. 5, in GU 30.1.1997).

### **Difficoltà burocratiche o tutela del prescrittore (e del paziente)?**

I due percorsi descritti per la prescrizione di medicinali la cui indicazione non sia stata preventivamente autorizzata dall'autorità sanitaria centrale possono apparire piuttosto complessi, ma sono gli unici in grado di garantire il medico in caso di utilizzo di prodotti per condizioni non comprese all'atto della registrazione e non riportate nella scheda tecnica. Diversamente, qualsiasi conseguenza indesiderata derivasse al paziente da un impiego non autorizzato di un medicinale ricadrebbe esclusivamente sotto la responsabilità del medico



prescrittore, anche agli effetti penali. Con ciò si vuole sottolineare che le responsabilità sono ben maggiori rispetto a quelle cui il medico è esposto quando utilizza un farmaco in conformità alle indicazioni terapeutiche contenute in un decreto ministeriale. E' vero che il provvedimento di immissione in commercio di un medicinale non esclude per esso altre proprietà ed altre possibili finalità terapeutiche, ma è altrettanto vero che è sul medico che lo prescrive al di fuori delle indicazioni approvate che incombe la prova della terapeuticità e della sicurezza d'impiego.

Inoltre, si deve sempre tener presente che non si possono riversare sulla casa produttrice responsabilità civili o penali qualora un farmaco non sia utilizzato secondo le direttive contenute nella scheda tecnica.

### Un ulteriore vincolo

Quanto è stato riportato vale per tutti i medicinali autorizzati al commercio. Per i farmaci inclusi nelle fasce A o B del Prontuario Terapeutico del SSN, per quanto concerne la loro rimborsabilità, va ricordato un ulteriore vincolo. Infatti, essa può attuarsi a condizione che tali farmaci siano prescritti conformemente alle condizioni e alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco, *indicazioni comprese*.

Non possono pertanto ricadere sul SSN le conseguenze di libere scelte individuali circa il trattamento terapeutico preferito, anche perché ciò disconoscerebbe il ruolo e le responsabilità che competono allo Stato, attraverso gli organi tecnico-scientifici della sanità, con riguardo alla sperimentazione e alla certificazione di efficacia e di non nocività, delle sostanze farmaceutiche e del loro impiego terapeutico a tutela della salute pubblica (Sentenza Corte Costituzionale n. 185, 1998). Ne consegue che, qualora risulti che un medico abbia ricettato un medicinale senza osservare tali condizioni e limitazioni, è tenuto a rimborsarlo alla Azienda sanitaria di competenza (art. 1, comma 4, D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, coordinato con la legge di conversione 8 aprile 1998). Ovviamente, il medico non può rivalersi nei confronti dell'assistito a cui ha prescritto il farmaco richiedendogli il rimborso.

Tabella 1 - Indicazioni autorizzate degli ACE-inibitori in Italia al 31 dicembre 1998

Farmaco	Numero di confezioni	Ipertensione	Scompenso	Post-infarto	Nefropatia diabetica
Benazepril	8	✓	✓		
Captopril	8	✓	✓	✓	✓
Cilazapril	4	✓			
Delapril	5	✓	✓		
Enalapril	12	✓	✓		
Fosinopril	6	✓	✓		
Lisinopril	9	✓	✓	✓	



Moexipril	2	✓			
Perindopril	2	✓			
Quinapril	11	✓	✓		
Ramipril	11	✓	✓	✓	
Spirapril	1	✓			
Trandolapril	6	✓			
<b>Totale</b>	<b>85</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

Si osservi la situazione dei 13 ACE-inibitori in commercio in Italia. Tutti sono autorizzati per il trattamento dell'ipertensione, otto per il trattamento dello scompenso, tre per il trattamento dopo infarto miocardico e solo uno per il trattamento della nefropatia diabetica.

Questo disomogeneo ventaglio di indicazioni non è ovviamente una peculiarità della situazione autorizzativa italiana, in quanto, ovunque, l'approvazione dell'indicazione al trattamento di una determinata patologia non viene concessa per meriti di classe secondo la proprietà transitiva (siccome A è indicato per il trattamento della patologia X, anche B, che appartiene alla stessa classe terapeutica, è in grado di curare la patologia X), ma in seguito alla dimostrazione che quella singola molecola è in grado di curare la patologia per cui si chiede l'indicazione.

*Nel Regno Unito, per esempio, la situazione è del tutto sovrapponibile a quella italiana; sono infatti autorizzati dieci ACE-inibitori, di cui tutti e dieci possono essere prescritti per il trattamento dell'ipertensione, otto anche per il trattamento dello scompenso, quattro anche per il trattamento dopo infarto miocardico e due nella nefropatia diabetica.*

*Quelli di seguito riportati sono alcuni esempi di farmaci di cui è noto l'impiego per indicazioni cliniche non contenute nella loro scheda tecnica, e ciò non solo in Italia, ma in tutti i paesi che ne costituiscono il mercato.*

**CLONIDINA.** L'indicazione clinica di questo principio attivo nelle varie formulazioni approvate è "tutte le forme di ipertensione arteriosa". Ma la clonidina è anche il farmaco più utilizzato in Italia e nel mondo per ridurre intensità e durata dei sintomi d'astinenza da oppiacei e da oppioidi, il tutto sostenuto da una letteratura scientifica vastissima e obiettivamente inoppugnabile. Oggi esistono altre molecole con meccanismo di azione simile a quello della clonidina, come la lofexidina; ma, verosimilmente, in attesa dell'approvazione di un farmaco più specifico, non si è voluta modificare l'immagine originale della clonidina come ipotensivo, nonostante sia utilizzata in tutto il mondo negli eroinomani da oltre 25 anni. Il medico che somministra la clonidina per una disassuefazione dall'eroina ha sicuramente ottenuto preventivamente dal paziente un dettagliato consenso informato – nella stragrande



maggioranza dei casi non scritto - su effetti e rischi connessi all'intervento terapeutico; ma solo casualmente al paziente verrà riferito che la disassuefazione da oppiacei è un'indicazione non inclusa nella scheda tecnica della clonidina.

**ANTIPILETTICI.** Gli antiepilettici utilizzati come stabilizzanti del tono dell'umore. Anche in questo caso la letteratura sull'argomento è ricchissima e le evidenze di efficacia di diversi principi attivi sono tali da soddisfare il clinico e il biostatistico più esigenti. Ma soltanto la carbamazepina comprende la "mania" fra le sue indicazioni. Poiché la mania come entità nosologica separata dal disturbo bipolare grave non è conosciuta, per estrapolazione si può considerare la carbamazepina come uno stabilizzante del tono dell'umore. Altri antiepilettici largamente utilizzati da diversi anni nella pratica clinica come stabilizzanti del tono dell'umore, quali l'acido valproico e la gabapentina, non prevedono indicazioni cliniche al di fuori dell'epilessia. Di recente anche la lamotrigina è stata utilizzata nei pazienti bipolari.

Ciò premesso, va sottolineato che se per alcuni antiepilettici esiste una letteratura basata su studi clinici controllati, altri sono utilizzati dallo psichiatra solo per analogia con l'azione stabilizzante della carbamazepina o dell'acido valproico. Anche nel caso degli antiepilettici sono immaginabili frequenti omissioni non dolose nell'informazione data al paziente riguardo alla scheda tecnica del farmaco. Esiste comunque sempre il problema che riguarda le responsabilità civili, amministrative e penali del medico che prescrive un farmaco per un'indicazione non approvata dal ministero.

**CLOZAPINA.** Un caso particolare si configura se l'impiego di un farmaco è regolato, ai fini della rimborsabilità, da una nota ministeriale limitativa; infatti in questo caso non è (o non dovrebbe essere...) possibile la prescrizione a carico del SSN, ma risulta anche più problematica la prescrizione al di fuori delle indicazioni cliniche approvate. E' il caso della clozapina, un antipsicotico praticamente privo di effetti collaterali di tipo extrapiramidale, il cui impiego clinico è limitato alla schizofrenia sia dal decreto ministeriale che dalla nota limitativa. Ma si tratta anche dell'unico farmaco per il quale esistono evidenze obbiettive di efficacia nelle psicosi in pazienti parkinsoniani, sia spontanee che connesse all'uso di levodopa o altri dopamino-mimetici. Questa peculiarità è connessa con la mancanza di effetti extrapiramidali della clozapina. Il farmaco ha un prezzo non indifferente; ma, al di là del prezzo, ha una sua tossicità, soprattutto a carico del sistema emopoietico, che di per sé ne limita l'uso ai casi di schizofrenia resistenti ai neurolettici classici. Quanti medici lo prescriveranno ad un parkinsoniano sapendo che il prezzo sarà a carico del paziente e che, verosimilmente, potrebbe dover rispondere in prima persona dell'agranulocitosi del paziente stesso in termini di "danno grave"? Perché la casa produttrice non richiede l'estensione delle indicazioni cliniche?