

RACCOMANDAZIONI SULLA PRESCRIZIONE DI TERAPIE OFF LABEL IN AMBITO ONCO-EMATOLOGICO

STATO DELLA REVISIONE			
N.	Data/Anno	Modifiche	Autori
01	05.07.2025	Revisione	Boni Massimo, Buffa Elena, Grande Elisabetta
00	20.05.2016	Prima emissione	Componenti Gruppo di Lavoro Anno 2016

A cura di Gruppo di lavoro Anno 2016:

Cristina Amato, Massimo Boni, Sergio Bretti, Elena Buffa, Enrico Fiorenza,
Franca Goffredo, Elisabetta Grande, Barbara Mosso, Daniela Nanni,
Laura Rocatti, Anna Maria Toffano, Laura Tonda

Approvato dal Gruppo di Studio sui Rapporti tra Farmacie ed Oncoematologie:

Coordinatore: Barbara Mosso

Partecipanti:

Cristina Amato, Massimo Boni, Sergio Bretti, Elena Buffa, Enrico Fiorenza,
Alex Luca Gerbino, Franca Goffredo, Elisabetta Grande, Claudio Lanfranco, Barbara Mosso,
Daniela Nanni, Laura Rocatti, Anna Maria Toffano, Laura Tonda

Le terapie off-label in ambito onco-ematologico

Si definisce off-label l'impiego nella pratica clinica di farmaci, già registrati in Italia, ma impiegati al di fuori delle indicazioni terapeutiche, vie e modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

In alcuni casi tale utilizzo è consentito da specifiche normative che ne regolano e limitano l'uso in condizioni particolari.

La **legge 648/96** consente di erogare a carico del S.S.N., quando non vi è alternativa terapeutica valida, medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, oppure farmaci non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica o, infine, di medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata previo inserimento di tali medicinali negli **appositi elenchi pubblicati nel sito AIFA**.

Il provvedimento CUF (ora Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA - CTS) del 20 luglio 2000 disciplina la modalità di richiesta per l'erogazione del medicinale off label, prevedendo che i medicinali fuori indicazione terapeutica possano essere erogati a carico SSN previo parere favorevole dell'AIFA e su proposte avanzate dalla stessa CTS oppure da parte di associazioni di malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università o istituti di ricovero e cura a carattere scientifico. I medicinali che per una specifica indicazione acquisiscono parere favorevole, vengono pertanto ricompresi negli elenchi sopracitati ed erogati a carico SSN fino ad eventuale determina AIFA di esclusione dallo stesso.

Da evidenziare inoltre come AIFA abbia provveduto, nel maggio del 2007, ad istituire una specifica sezione di farmaci erogabili ai sensi della Legge n. 648/1996 concernente i "medicinali ad uso consolidato sulla base dei dati di letteratura scientifica", che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate per alcune patologie correlate all'età adulta e all'età pediatrica; sezione sulla quale AIFA interviene periodicamente per i necessari aggiornamenti.

Con **Decreto 8 maggio 2003**, in merito a *“Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”*, il Ministero della Salute regola il cosiddetto "uso

compassionevole", stabilendo che un medicinale prodotto in uno stabilimento farmaceutico, sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero, potesse essere richiesto dal medico direttamente all'azienda produttrice, esclusivamente in caso di pazienti in pericolo di vita, affetti da patologie gravi o malattie rare per i quali non esistano valide alternative terapeutiche; in tal caso, lo specialista è tenuto ad assicurarsi la fornitura gratuita, ad uso nominale del farmaco, sulla base di un protocollo approvato dal Comitato Etico competente.

Si tratta di un utilizzo anticipato o allargato di un farmaco sottoposto a sperimentazione con dati favorevoli di studi in fase terza o in fase seconda in condizioni particolari. Possono essere somministrati su richiesta motivata e con assunzione di responsabilità da parte del medico che trasmette i dati di monitoraggio all'AIFA, a seguito di acquisizione di consenso informato del paziente e di parere favorevole del Comitato Etico competente. Il farmaco deve essere fornito dall'Impresa produttrice con oneri a carico della stessa.

Qualora vi sia l'assenza di disponibilità di dati di studi di fase II, il medico dovrà predisporre un protocollo di **sperimentazione clinica** da inoltrare al Comitato Etico competente, nelle modalità previste dalla normativa vigente e con la documentazione predisposta dalle singole Aziende Sanitarie (D.M. 17.12.2004).

Al di fuori delle casistiche precedentemente citate l'utilizzo off-label non è vietato dalla legge e dal codice deontologico purché vengano rispettati i seguenti criteri fondamentali:

- a) assenza di una valida alternativa terapeutica: non devono esistere in commercio altri farmaci con efficacia documentata in relazione alla patologia oggetto di cura;
- b) efficacia documentata: devono essere disponibili almeno studi di fase II con esito favorevole pubblicati su riviste scientifiche accreditate;
- c) dovere di informazione: occorre che il medico informi dettagliatamente il paziente sull'efficacia e sicurezza della terapia scelta e che questi fornisca il proprio consenso scritto a farla;
- d) dovere di controllo: il sanitario che somministra il farmaco ha il dovere di monitorarne gli effetti.

Il Decreto Legge del 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni dalla Legge dell'8 aprile 1998, n. 94 (cosiddetta "Legge Di Bella"), disciplina le prescrizioni al di fuori delle indicazioni registrate previste in scheda tecnica per il trattamento di singoli pazienti.

In particolare stabilisce che *"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"; tale utilizzo deve essere supportato da pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e deve essere sostenuto da "dati favorevoli almeno di studi clinici di fase II" secondo quanto disposto dalla legge n. 296 del 27 dicembre 2006 (Finanziaria 2007).

La **Legge del 27 dicembre 2006, n. 296 (Finanziaria 2007)**, nel circoscrivere le possibilità dell'impiego del trattamento a carico SSN disciplinate dalla "Legge Di Bella", stabiliva altresì che: *"le Regioni provvedessero ad adottare entro il 28 febbraio 2007 disposizioni per le aziende sanitarie locali, per le aziende ospedaliere, per le aziende ospedaliere universitarie e per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla lettera z), anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale."*

La Finanziaria 2007 stabilisce inoltre che il ricorso, con carattere diffuso e sistematico, a terapie farmacologiche a carico del SSN, al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'immissione in commercio, non sia possibile nell'ambito di strutture o trattamenti sanitari, per la cura di patologie "per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento".

La Regione Piemonte con la **D.G.R. n. 5-5740 del 23 aprile 2007**, nel recepire la Finanziaria 2007, ha precisato che i trattamenti in corso nei confronti di pazienti rientranti in particolari situazioni patologiche non vengano improvvisamente interrotti, ma debba esserne garantita la continuità sempre nel rispetto delle condizioni indicate in premessa.

Con la stessa D.G.R., la Regione ha inoltre attribuito ai Direttori Sanitari d'Azienda la responsabilità della predisposizione di procedimenti applicativi volti a regolare e controllare le prescrizioni off-label all'interno delle proprie Aziende ed ha precisato l'eventuale profilo di responsabilità personale, anche per danno erariale, del medico prescrittore che abbia disatteso quanto previsto dal procedimento applicativo posto in essere dalla Direzione Sanitaria Aziendale.

La Regione inoltre precisa che tutti i trattamenti con farmaci off-label a pazienti domiciliari devono essere effettuati in regime di erogazione diretta.

Stabilisce inoltre che la valorizzazione della distribuzione diretta e della somministrazione

dei farmaci off-label deve essere registrata nel File F.

Ciascuna Azienda Sanitaria a tal proposito viene incaricata di rilevare i dati necessari per un costante e puntuale monitoraggio dell'impiego dei medicinali off-label.

Con la **D.G.R. del 17 dicembre 2007, n. 73-7827** per il “Piano per il contenimento della spesa farmaceutica” la Regione Piemonte istituisce le Commissioni Farmaceutiche Interne (CFI) presso le Aziende Sanitarie Regionali, *“con il compito di informazione ed aggiornamento sui farmaci, di monitoraggio dei comportamenti prescrittivi a seguito di visita ambulatoriale o di dimissioni, di promozione ed ottimizzazione dei percorsi di continuità terapeutica tra ospedale e territorio e di valutazione dell'impatto delle prescrizioni ospedaliere sulla spesa farmaceutica territoriale”*, ed impone alle Aziende di *“predisporre gli adeguati strumenti per monitorare a livello regionale l'utilizzo “Off label” dei medicinali nelle aziende sanitarie, allo scopo di acquisire direttamente i dati tramite una rilevazione centralizzata”*.

Con la **D.G.R. n. 26-10193 del 01.08.2003**, nell'ambito della Rete Oncologica Piemontese, la Regione Piemonte approva le linee guida metodologico-organizzative del Centro di Accoglienza e Servizi (CAS) e del Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC). Nella configurazione dei Gruppi Interdisciplinari Cure rientrano tutte le professionalità direttamente interessate al percorso diagnostico-terapeutico di una specifica patologia oncologica, con lo scopo di discutere collegialmente in maniera multidisciplinare i casi clinici trattati, definire e applicare un iter terapeutico univoco nel rispetto delle linee guida e sulla base di protocolli procedurali condivisi, aumentando così l'appropriatezza terapeutica e l'uniformità dei trattamenti.

La **D.G.R. n. 51-2485 del 23.11.2015** inoltre, individua, nell'ambito del Dipartimento Rete Oncologica, i Centri Hub in qualità di Centri autorizzati all'erogazione del complesso delle prestazioni sanitarie ed alla prescrizione di farmaci oncologici sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA per le singole patologie tumorali nell'ambito di applicazione dei PDTA di area ed il loro ruolo nella condivisione e coordinamento dell'applicazione dei PDTA presso i Centri Spoke.

Raccomandazioni del Gruppo di Studio

Modalità' prescrittive dell'utilizzo off-label:

1) Uso diffuso e sistematico:

Qualora non vi sia una valida alternativa terapeutica ed il medico individui un uso estendibile ad una casistica numerosa e supportato da risultati di fase II con esito positivo, lo stesso dovrà predisporre la richiesta, di inserimento del medicinale negli elenchi di cui alla Legge 648/96 che sarà inviata ad AIFA.

Per la richiesta di un medicinale nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 è necessario che il medico predisponga quanto di seguito riportato:

- relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
- rationale e dati clinici (studi di fase I e II) a supporto del trattamento proposto;
- descrizione del piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia, criteri inclusione ed esclusione);
- stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale;
- stima di spesa per il trattamento proposto;
- informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso (per indicazione proposta).

Successivamente il medico invia la modulistica alla Commissione Farmaceutica Interna (CFI) della propria Azienda Sanitaria, la quale valuta la completezza della documentazione ed elabora un parere in merito a tale impiego. Una volta espresso un parere positivo da parte della CFI la documentazione dovrà essere inviata ad AIFA al seguente indirizzo di posta elettronica 648.fondo5.rsc@aifa.gov.it (il Gruppo di Studio propone che tale raccolta ed invio all'Agenzia Regolatoria venga effettuato in maniera centralizzata, eventualmente dalla Rete Oncologica stessa oppure a livello Regionale, in maniera da raccogliere casistiche maggiori ed evitare duplicazioni).

A seguito del parere positivo da parte della CFI sulla base della documentazione presentata e sulla base di una valutazione economica del trattamento, l'iter di avvio del trattamento in questione può essere iniziato senza aspettare la decisione di inserimento negli elenchi 648/96 da parte di AIFA, previa notifica nel Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC) di pertinenza. In caso

contrario il trattamento non può essere iniziato.

L'utilizzo di questi medicinali è condizionato all'autorizzazione del Direttore Sanitario o di suo delegato (quale la CFI).

Qualora un medico utilizzasse protocolli che prevedano l'uso diffuso e sistematico di farmaci per indicazioni *off-label* senza aver informato la competente Direzione Aziendale, sarà ritenuto direttamente responsabile del danno erariale.

Qualora AIFA dia parere negativo all'inserimento negli elenchi della Legge 648/96 la CFI dovrà rivalutare l'utilizzo sulla base del responso AIFA.

Qualora non siano disponibili dati di studi di fase II, il medico dovrà predisporre un protocollo di **sperimentazione clinica** da inoltrare al Comitato Etico competente nelle modalità previste dalla normativa vigente e con la documentazione predisposta dalle singole Aziende Sanitarie (D.M.17.12.2004).

2) Uso sporadico: Utilizzo di farmaci off-label per il trattamento limitato a singoli pazienti con riferimento alla Legge n. 94/1998 (Legge Di Bella).

I limiti di tale impiego sono stati rafforzati dalle Leggi Finanziarie del 2007 e del 2008, ovvero:

- trattamento limitato a singoli pazienti, in assenza di una valida alternativa terapeutica;
- devono essere disponibili lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale con dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase II;
- la prescrizione è possibile previa assunzione di responsabilità del medico e acquisizione del consenso informato del paziente da conservare in cartella clinica.

L'utilizzo di questi farmaci è condizionato all'autorizzazione del Direttore Sanitario o di suo delegato (quale la CFI).

Secondo quanto stabilito dalla regione Piemonte con il D.G.R. 23 aprile 2007 n. 5-5740:

- è opportuno che i trattamenti off-label si effettuino tramite l'erogazione diretta dei farmaci da parte delle ASR, al fine di garantire da una parte un'adeguata assistenza specialistica ai pazienti, dall'altra un costante controllo dei trattamenti medesimi sia sotto il profilo scientifico che economico;
- al fine di conseguire un costante e puntuale monitoraggio dell'impiego dei medicinali off-label,

la Regione ritiene necessario che ciascuna Azienda Sanitaria Regionale e ciascun IRCCS pongano particolare attenzione nel rilevare il farmaco utilizzato, il motivo della prescrizione, la patologia trattata e il costo relativo.

Il medico che individui un uso appartenente a tale categoria dovrà predisporre una richiesta di autorizzazione ad uso *off-label* del farmaco, secondo le modalità previste da ciascuna Azienda Sanitaria ed esclusivamente per singoli casi, che dovrà essere inviata alla CFI. A seguito del parere favorevole da parte della CFI e con eventuale discussione/notifica nel Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC) di pertinenza il trattamento può essere iniziato.

Si sottolinea che (come previsto dalle “*Disposizioni applicative dei provvedimenti regionali per l’appropriatezza e la razionalizzazione di utilizzo dei farmaci oncologici ed ematologici*” Regione Piemonte del 25.07.2011), a maggior ragione per quanto riguarda gli usi off-label dei farmaci sottoposti a monitoraggio tramite Registro AIFA, sono ammessi solo gli utilizzi *ad personam*, preventivamente approvati dalla CFI.

FLUSSO File F

E’ responsabilità di ciascuna Azienda Sanitaria effettuare l’inserimento dei dati nel Flusso File-F nel rispetto della normativa vigente in materia.

MONITORAGGIO ESITI CLINICI

Il medico prescrittore ha la responsabilità della presa in carico del paziente e del suo monitoraggio clinico; esso, pertanto, dovrà fornire ad intervalli regolari alla CFI e eventualmente al GIC di pertinenza 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.

• D.M. 8 maggio 2003 - Ex Uso Compassionevole

Qualora l’utilizzo possa essere ricompreso nella modalità prevista dal D.M. 8 maggio 2003

-Uso terapeutico di farmaco sottoposto a sperimentazione clinica- il medico predispone un protocollo di studio che inoltrerà al Comitato Etico di riferimento, corredato della dichiarazione della ditta produttrice relativamente all’impegno di fornire gratuitamente il farmaco per i singoli pazienti per il periodo di osservazione e fino a che il farmaco non sia disponibile per il SSN per la

stessa indicazione e l'ente abbia avuto modo di rifornirsene, al fine di garantire la continuità di cura.

3) Impieghi di medicinali off label per tumori rari:

La Rete Tumori Rari è una collaborazione permanente tra centri oncologici su tutto il territorio nazionale, finalizzata al miglioramento dell'assistenza ai pazienti con tumori rari, attraverso la condivisione a distanza di casi clinici, l'assimilazione della diagnosi e del trattamento secondo criteri comuni, il razionale accesso dei pazienti alle risorse di diagnosi e cura.

Attualmente, la Rete considera "rare" le neoplasie con incidenza annuale inferiore o uguale a 6/100.000. Questa è peraltro una definizione conservativa, rispetto, in particolare, a quella in uso per le malattie rare in genere (basata sulla prevalenza, intesa come inferiore a 50/100.000). I centri aderenti possono condividere casi clinici a distanza con centri di consultazione, e fungono essi stessi da centri di riferimento per i Pazienti ed eventualmente da centri di consultazione su neoplasie specifiche, in rapporto al loro expertise.

Anche i casi non condivisi (né "virtualmente", né "fisicamente"), ma trattati secondo criteri comuni, possono essere registrati nel data base della Rete. Questo comporta la **registrazione di numerosi casi di tumore raro in un unico data base**, da cui retrospettivamente sarà possibile nel tempo estrarre informazioni utili alla ricerca clinica e traslazionale sui tumori rari.

La Rete si propone come una collaborazione stabile all'interno del Sistema Sanitario Nazionale. In questo senso, la Rete è attualmente oggetto della linea progettuale n. 4 degli Obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale concordati fra il Ministero della Salute e la Conferenza Stato-Regioni. Sarà prioritario per la Rete interfacciarsi con le Reti Oncologiche Regionali, che in questo momento stanno emergendo in tutte le Regioni italiane.

Nei casi di impieghi di medicinali off label per pazienti affetti da tumori rari, è necessario attenersi al percorso indicato ai paragrafi precedenti ed attenersi a quanto previsto dalla rete nazionale.

Bibliografia

- Legge 244/2007 - Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2008);
- Legge 296/2006 - Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007);
- D. Lgs. 219/2006 - Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;
- Legge 94/98 - 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;
- Legge 648/96 - Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996;
- D. Lgs. 178/91 – Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali;
- Determina AIFA 18.05.2011 - Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;
- Determina AIFA 27.07.2011 - Rettifica alla Determinazione 18 maggio 2011 concernente l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) del 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;
- Determina AIFA 20.01.2010 Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, pubblicato nella G.U. n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrigé nella G.U. n. 232 del 4 ottobre 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996 n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648;
- Determina AIFA 18.01.2011 - Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, pubblicato nella G.U. n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrigé nella G.U. n. 232 del 4 ottobre 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996 n. 536, convertito dalla legge 23

dicembre 1996, n. 648;

- Determina AIFA 27.07.2012 Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;
- Determina AIFA del 09.12.2008 – Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n°219 del 19 settembre 2000 con errata-corrigere nella Gazzetta Ufficiale n°232 del 4 ottobre 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art.1, comma 4, del decreto legge 21 ottobre 1996 n°536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n° 648;
- Determina AIFA del 16.10.2007 – Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n°219 del 19 settembre 2000 con errata-corrigere nella Gazzetta Ufficiale n°232 del 4 ottobre 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art.1, comma 4, del decreto legge 21 ottobre 1996 n°536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n° 648;
- Determina AIFA del 29.05.2007 – Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n°219 del 19 settembre 2000 con errata-corrigere nella Gazzetta Ufficiale n°232 del 4 ottobre 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art.1, comma 4, del decreto legge 21 ottobre 1996 n°536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n° 648;
- Provvedimento CUF 20 luglio 2000 – Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della Legge 648/96;
- Disposizioni applicative dei provvedimenti regionali per l'appropriatezza e la razionalizzazione di utilizzo dei farmaci onco-ematologici del 11/06/2012;
- Disposizioni applicative dei provvedimenti regionali per l'appropriatezza e la razionalizzazione di utilizzo dei farmaci onco-ematologici del 25/07/2011;
- D.D. n° 165 del 01/03/2011 – Appropriatelyzza e razionalizzazione di utilizzo dei farmaci oncologici ed oncoematologici ad alto costo;
- D.G.R. n° 44-1615 del 28/02/2011 – Approvazione del programma attuativo del Piano di riqualificazione e riorganizzazione del SSR piemontese;
- D.G.R. n° 73-7827 del 17.12.2007 - Piano per il contenimento della spesa farmaceutica;

- D.G.R. n° 5-5740 del 23.04.2007 – Disposizioni in ordine all'art.1, comma 796, lettera z, Legge 296/06 (Finanziaria 2007);
- Nota della Regione Piemonte (Direzione Controllo delle Attività sanitarie) n°7380/29 del 21.05.2007 – D.G.R. n°5-5740 del 23.04.2007 – Disposizioni in ordine all'art.1, comma 796, lettera z, Legge 296/06 (Finanziaria 2007);
- D.G.R. n° 76-4318 del 13.11.2006 – Costituzione delle Commissioni Farmaceutiche Interne delle Aziende Sanitarie Locali e delle Aziende Sanitarie Ospedaliere per il miglioramento della appropriatezza prescrittiva dei medici delle stesse Aziende e per la promozione della continuità assistenziale;
- Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'art 5, comma 1, lettera b) del D.lgs. 29 aprile 1998, n.124;
- Regione Piemonte. Integrazione dell'elenco delle patologie rare esentate dalla partecipazione al costo delle procedure diagnostiche ed assistenziali. Bollettino Ufficiale Regione Piemonte n. 20, 19 maggio 2005.