



## FARMACOLOGIA OCULARE

*Life-changing research*

Cannizzaro (CT), 3-4 Febbraio 2014



# ASPETTI REGOLATORI E SOCIO-ECONOMICI E MEDICO-LEGALI NEL PANORAMA OFTALMICO

*Medical malpractice and legal issues*

Prof. Alessandro Dell'Erba\*, Prof.ssa Cristiana Iaculli\*\*

\*Sezione di Medicina Legale del Dipartimento Interdisciplinare di Medicina Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

\*\* U.O. Oculistica - Università degli Studi di Foggia



**FARMACOLOGIA OCULARE**

*Life-changing research*

Cannizzaro (CT), 3-4 Febbraio 2014



**LE LEGGI GENERALI DI COPERTURA**

**LA NORMATIVA E LA GIURISPRUDENZA**

**GLI ELEMENTI DI SPECIFICA**

**CONCLUSIONI**

# Le Leggi Generali di Copertura



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Search: *Mitomycin C glaucoma*

Results: 1071

# Le Leggi Generali di Copertura



- **Trabeculectomy With Combined Use of Subconjunctival Collagen Implant and Low-dose Mitomycin C.**  
Dada T, Kusumesh R, Bali SJ, Sharma S, Sobti A, Arora V, Panda A.  
J Glaucoma. 2012 Oct 10. [Epub ahead of print]  
PMID: 23059478 [PubMed - as supplied by publisher].
- **Prognostic risk factors for failure of trabeculectomy with mitomycin C after vitrectomy.**  
Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Awai-Kasaoka N, Ogata-Iwao M, Tanihara H.  
Jpn J Ophthalmol. 2012 Sep;56(5):464-9. doi: 10.1007/s10384-012-0171-2. Epub 2012 Aug 2.  
PMID: 22855023 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- **Subscleral Trabeculectomy with Mitomycin-C Versus Ologen for Treatment of Glaucoma.**  
Marey HM, Mandour SS, Ellakwa AF.  
J Ocul Pharmacol Ther. 2012 Oct 31. [Epub ahead of print]  
PMID: 23113645 [PubMed - as supplied by publisher].
- **Comparative study between trabeculectomy with photodynamic therapy (BCECF-AM) and trabeculectomy with antimetabolite (MMC) in the treatment of primary open angle glaucoma.**  
Saeed AM.  
Clin Ophthalmol. 2012;6:1651-64. doi: 10.2147/OPHTH.S29909. Epub 2012 Oct 10.  
PMID: 23109802 [PubMed].
- **Can early postoperative intraocular pressure predict success following mitomycin-C augmented trabeculectomy in primary angle-closure glaucoma.**  
Rong SS, Feng MY, Wang N, Meng H, Thomas R, Fan S, Wang R, Wang X, Tang X, Liang YB.  
Eye (Lond). 2013 Jan 11. doi: 10.1038/eye.2012.291. [Epub ahead of print]  
PMID: 23306726 [PubMed - as supplied by publisher].

# Le Leggi Generali di Copertura



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Search: *5-Fluorouracil glaucoma*

Results: 600

# Le Leggi Generali di Copertura



- **Efficacy of repeated 5-fluorouracil needling for failing and failed filtering surgeries based on simple gonioscopic examination.**  
Rashad MA.  
Clin Ophthalmol. 2013;7:15-22. doi: 10.2147/OPTH.S34848. Epub 2012 Dec 28.  
PMID: 23293510 [PubMed].
- **Topical Mitomycin-C versus Subconjunctival 5-Fluorouracil for Management of Bleb Failure.**  
Pakravan M, Miraftabi A, Yazdani S, Koohestani N, Yaseri M.  
J Ophthalmic Vis Res. 2011 Apr;6(2):78-86.  
PMID: 22454715 [PubMed].
- **Anti-vascular endothelial growth factor therapy in glaucoma filtration surgery.**  
Mathew R, Barton K.  
Am J Ophthalmol. 2011 Jul;152(1):10-15.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.013. Epub 2011 May 26. Review.  
PMID: 21620367 [PubMed].
- **Augmenting trabeculectomy in glaucoma with subconjunctival mitomycin C versus subconjunctival 5-fluorouracil: a randomized clinical trial.**  
Mostafaei A.  
Clin Ophthalmol. 2011;5:491-4. doi: 10.2147/OPTH.S17328. Epub 2011 Apr 18.  
PMID: 21573097 [PubMed].
- **Corneal epitheliopathy following trabeculectomy with postoperative adjunctive 5-fluorouracil.**  
Reiter C, Wimmer S, Schultheiss A, Klink T, Grehn F, Geerling G.  
Klin Monbl Augenheilkd. 2010 Nov;227(11):887-91. doi: 10.1055/s-0029-1245456. Epub 2010 Nov 12. German.  
PMID: 21077021 [PubMed].

# Le Leggi Generali di Copertura



## Studio CATT\*



*Conclusions: Ranibizumab and bevacizumab had similar effects on visual acuity over a 2-year period.*

Treatment as needed resulted in less gain in visual acuity, whether instituted at enrollment or after 1 year of monthly treatment.

There were no differences between drugs in rates of death or arteriothrombotic events.

The interpretation of the persistence of higher rates of serious adverse events with bevacizumab is uncertain because of the lack of specificity to conditions associated with inhibition of VEGF.

\*CATT Research Group: Ranibizumab and Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 30 April 2012

# Le Leggi Generali di Copertura



## Studio CATT

At 2 years, 32 of 599 patients (5.3%) assigned to ranibizumab and 36 of 586 (6.1%) assigned to bevacizumab had died ( $P = 0.62$ ). The proportion of patients with arteriothrombotic events was similar in the ranibizumab-treated patients (4.7%) and in the bevacizumab-treated patients (5.0%;  $P = 0.89$ ). Venous thrombotic events occurred in 3 (0.5%) ranibizumab-treated patients and in 10 (1.7%) bevacizumab-treated patients ( $P = 0.054$ ). **One or more serious systemic adverse events occurred in 190 (31.7%) of ranibizumab-treated patients and in 234 (39.9%) of bevacizumab-treated patients ( $P = 0.004$ ).** When patients were grouped according to their originally assigned drug and dosing regimen, the rates continued to diverge in year 2. Considering only events occurring in year 2, 131 of 536 bevacizumab-treated patients (24.4%) and 103 of 571 ranibizumab-treated patients (18.0%) experienced a systemic serious adverse event ( $P = 0.009$ ). After adjustment for demographic features and coexisting illnesses at baseline, the risk ratio for all systemic serious adverse events within 2 years for bevacizumab was 1.30 (95% CI, 1.071.57;  $P = 0.009$ ). Patients treated as needed had higher rates than patients treated monthly (risk ratio, 1.20; 95% CI, 0.981.47;  $P = 0.08$ ). When only year 2 was considered, 182 of 826 patients (22.0%) treated as needed and 52 of 281 patients (18.5%) treated monthly experienced a serious adverse event ( $P = 0.21$ ). After excluding all events previously associated with systemic treatment with anti-vascular endothelial growth factor drugs, 170 (28.4%) of ranibizumab-treated patients and 202 (34.5%) of bevacizumab-treated patients had experienced events ( $P = 0.02$ ). The proportion with events generally was higher among bevacizumab-treated patients for each of the Medical Dictionary for Regulatory Activities system organ classes, with the exception of benign and malignant neoplasms ( $P = 0.56$ ). **Gastrointestinal disorders (e.g., hemorrhage, hernia, nausea, and vomiting), occurred in 11 (1.8%) ranibizumab-treated and in 28 (4.8%) bevacizumab-treated patients ( $P = 0.005$ ).** Endophthalmitis, defined as severe inflammation that was presumed infectious and was treated with intravitreal antibiotics, developed in 4 (0.7%) ranibizumab-treated patients and in 7 (1.2%) bevacizumab-treated patients ( $P = 0.38$ ); 10 of 11 cases occurred in monthly treated patients.



# Le Leggi Generali di Copertura



## Studio CATT



I RISULTATI, per come descritti nello studio, devono ritenersi validi a patto e condizione che:

- La somministrazione avvenga in pazienti con degenerazione maculare correlata all'età;
- La preparazione dei farmaci avvenga secondo le specifiche tecniche riportate nella descrizione dello studio;
- La somministrazione avvenga con i metodi ed i criteri indicati nello studio.



Al di fuori o al di là di tanto non si può affermare esservi EBM

# La Normativa e la Giurisprudenza



Il paziente



EMA



Le aziende produttrici



AIFA



Il medico prescrittore



Il medico somministratore



Ministero

# La Normativa e la Giurisprudenza

## DANNO DA FARMACI: IL PROBLEMA



Rapporto tra conoscenze tecnico-scientifiche inerenti la pericolosità del farmaco e misure di sicurezza a priori (e posteriori) prospettabili per escludere/ridurre le pericolosità (\*).

BENEFICIO  
**PERICOLOSITÀ VS SICUREZZA**  
TERAPEUTICO

(\*) MONTELERO A., *I danni di massa da farmaci*, in Belvedere A., Riondato S. -a cura di-: *La responsabilità in Medicina*, pagg. 497 e ss, a sua volta in Rodotà S., Zatti P., *Trattato di Biodiritto*, Giuffrè Ed., Milano, 2011.

# Le Normativa e la Giurisprudenza



Art. 3, c. 2 Legge 94/88

Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate



1. In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa
2. 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,
3. in base a dati documentabili, che
4. 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 purché tale impiego sia noto e
5. conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

# La Normativa e la Giurisprudenza

ART. 3 c.1 L. 189/2012 (LEGGE BALDUZZI)

*Responsabilità professionale dell'esercente le professioni sanitarie*



*L'esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l'obbligo di cui all'articolo 2043 del Codice Civile. Il giudice, anche nella determinazione del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo.*

# La Normativa e la Giurisprudenza

## *La responsabilità professionale*

### Farmaci on-label

Secondo scheda tecnica



Se correttamente utilizzato



Responsabilità da Prodotto  
(art. 2050 c.c.)

### Farmaci off-label

- Allestimento estemporaneo (non indicazioni in all' uso oftalmico)
- Servizio di Farmacia
- Singolo paziente e singola U.O.
- Dosaggi variabili a seconda del centro



Responsabilità medico e Servizio  
Farmacia

# La Normativa e la Giurisprudenza

## Farmaci on-label

Correttamente utilizzato



Evento avverso  
Evento sentinella  
Danno



Non responsabilità professionale o  
Ente erogatore

## Farmaci off-label

Pur correttamente utilizzato



Evento avverso  
Evento sentinella  
Danno



Responsabilità medico e Servizio  
Farmacia

(\*) Cass. Civile 22894/05 “... In particolare, in tema di responsabilità dell'ente ospedaliero per inesatto adempimento della prestazione sanitaria, inquadrabile nella responsabilità contrattuale, è a carico del danneggiato la prova dell'esistenza del contratto e dell'aggravamento della situazione patologica (o dell'insorgenza di nuove patologie), nonché del relativo nesso di causalità con l'azione o l'omissione dei sanitari, restando a carico di questi ultimi la prova che la prestazione professionale sia stata eseguita in modo diligente e che quegli esiti siano stati determinati da un evento imprevisto e imprevedibile”.

# Gli elementi di specifica



## MITOMICINA C

- Forma farmaceutica: polvere per soluzione iniettabile
- Modalità di somministrazione: per via sistemica o per uso locale
- Indicazioni terapeutiche:
  - carcinomi gastrici
  - carcinomi pancreatici
  - carcinomi uterini
  - carcinomi della mammella
  - adenocarcinoma polmonare
  - carcinomi peritoneali
  - tumori del colon
  - tumori del retto
  - tumori della vescica
  - tumori della cute
  - sarcomi
  - leucemie

**NON PREPARAZIONI INDUSTRIALI PER L'USO OFTALMICO**

**NON MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE OFTALMICHE**

**NON INDICAZIONI AUTORIZZATE ALL'USO OFTALMICO**



# Gli elementi di specifica



## 5-FLUOROURACILE

- Forma farmaceutica: soluzione iniettabile per uso endovenoso
- Modalità di somministrazione: per via endovenosa
- Indicazioni terapeutiche:
  - carcinomi della mammella
  - carcinomi del colon
  - carcinomi del retto
  - carcinomi gastrici
  - carcinomi pancreatici
  - tumori dell' utero
  - tumori dell' ovaio
  - tumori della vescica

**NON PREPARAZIONI INDUSTRIALI PER L'USO OFTALMICO**

**NON MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE OFTALMICHE**

**NON INDICAZIONI AUTORIZZATE ALL'USO OFTALMICO**

# Gli elementi di specifica



## Avastin is approved for:

- **Metastatic colorectal cancer (mCRC)** for first- or second-line treatment in combination with intravenous 5-fluorouracil-based chemotherapy. It is also approved to treat mCRC for second-line treatment when used with fluoropyrimidine-based (combined with irinotecan or oxaliplatin) chemotherapy after cancer progresses following a first-line treatment that includes Avastin
  - Avastin is not approved for use after the primary treatment of colon cancer that has not spread to other parts of the body.
- **Advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC)** in combination with carboplatin and paclitaxel in people who have not received chemotherapy for their advanced disease;
- **Metastatic kidney cancer (mRCC)** when used with interferon alfa;
- **Glioblastoma (GBM)** when taken alone in adult patients whose cancer has progressed after prior treatment. The effectiveness of Avastin in GBM is based on tumor response. Currently, no data have shown whether or not Avastin improves disease-related symptoms or survival in people previously treated for GBM.

# Gli elementi di specifica



Prospettiva medico-legale

La responsabilità professionale

## Ranibizumab

*Indicazioni AIC*

- AMD
- Edema maculare diabetico
- Edema maculare occlusione venosa

## Bevacizumab

*Indicazioni AIC oftalmologiche*

Nessuna



Off-label

# Conclusioni (1)



- In assenza di valide alternative terapeutiche con indicazione specifica
- In conformità ai lavori di letteratura
- Previo consenso informato (documentato)

## LICEITÀ

- Utilizzo farmaci off-label
- Fermo restando che i profili di responsabilità sono sicuramente più “acuti” rispetto a quelli dei farmaci on-label.

# Conclusioni (2)



- Fossi paziente saprei cosa preferire, purchè “debitamente informato”.
- Fossi oculista saprei cosa preferire, sempre che efficacia e tollerabilità siano scientificamente documentate.



*Grazie per l'attenzione*