



## SIARNEWS

Il Giornale della  
Società Italiana Attività Regolatorie

**Presidente**

Walter Bianchi

Corso Mazzini, 13 - PAVIA  
Segreteria Soci Tel. 0382/23312

Periodico Quadrimestrale  
di aggiornamento scientifico e professionale  
Copia gratuita a tutti i Soci della SIAR

Registrazione del Tribunale di Milano  
N. 77 del 23.02.1995

**Direttore Responsabile**

Claudio C. Gandolfo

**Direttori Editoriali**

Enrico Bosone  
Paolo Scurati

**Direttore Pubblicità**

Pia Furlani

**Comitato Editoriale**

Cinzia Bascarin  
Sabrina Baldanzi  
Pier Luigi Canonico  
Adriana Ceci  
Maria Antonietta Compagnone  
Liliana di Ciano  
Anna Fasola  
Pia Furlani  
Armando Genazzani  
Maurizio Giaracca  
Gianfranco Giuliani  
Viviana Mascilongo  
Luisella Majori  
Rodolfo Paoletti  
Maurizio Pennini  
Carlo Piria  
Angelo Romano  
Eugenio Santoro  
Patrizia Villa

**PUBBLICITÀ E INSERZIONI:**

MATTIOLI 1885 SRL CASA EDITRICE  
Strada di Lodesana 649/sx, loc. Vaio -  
43036 Fidenza (PR)  
Tel: 0524/530383 - Fax: 0524/82537  
E-mail: edit@mattioli1885.com

**Direttore Marketing**

Luca Ranzato

**Editing Staff**

Valeria Ceci, Anna Scotti

**Segreteria**

Elisa Pulvi

## Sommarario - Fascicolo n° 64

- pag. 3 Editoriale - **Enrico Bosone** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*, **Paolo Scurati** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*
- pag. 5 Verbale della Assemblea generale della SIAR - **Walter Bianchi** - *Presidente SIAR*
- Seminario: la prescrizione dei farmaci off label. Palermo 21 Giugno 2012**
- pag. 7 Appropriatazza terapeutica e prescrizione off label - **Maurizio Musso** - *Delegato Regionale SIE*
- pag. 10 La gestione del Paziente in assenza di Medicinali registrati - **Paola Minghetti** - *Facoltà di scienze del Farmaco - Università degli Studi di Milano*
- pag. 14 Presupposti normativi e regolatori - **Alberto Firenze** - *U.O.S. Risk Management e Valorizzazione SDO, A.O.U.P. "P. GIACCONE" - PALERMO*
- pag. 18 Le GCP e la prescrizione off label - **Salvatore Pilato** - *Magistrato della Corte dei Conti*
- pag. 22 La responsabilità medica della prescrizione dei farmaci off label - **Giuseppe Lentini** - *Avvocato e Presidente dell'Associazione Siciliana per la lotta contro le leucemie ed i tumori dell'infanzia*
- Attività Regolatorie: promuovendole e aprendole ai giovani.**
- pag. 27 Le impressioni di un neolaureato in Farmaci - **Daniele Sartori** - *Studente del Master Benzi, Università di Pavia*

**CONTRIBUTI EDITORIALI:**

I contributi editoriali sono benvenuti. Inviare una proposta, indicando l'argomento e la lunghezza del lavoro.

Non inviare manoscritti completi a meno che non vi siano richiesti: la testata non se ne assume alcuna responsabilità.

**DIFFUSIONE E STAMPA:**

Mattioli 1885 srl  
Casa Editrice  
Strada di Lodesana 649/sx,  
Loc. Vaio  
43036 Fidenza (Parma)

Questo numero  
(62/2012)

è stato chiuso in tipografia  
nel Marzo 2013  
Tiratura: 2000 copie

## Norme per gli Autori

SIARnews è il giornale della Società Italiana Attività Regolatorie e pubblica editoriali, rassegne, interviste, commenti, lettere all'Editore e lavori originali mai pubblicati e non soggetti in alcun modo a vincoli di copyright (la testata non si assume l'onere della verifica), in lingua italiana e in lingua inglese, inerenti al mondo delle attività regolatorie e sanitarie.

Gli articoli vengono pubblicati esclusivamente su invito della Direzione Editoriale o di uno dei Membri del Comitato Editoriale oppure del Comitato Direttivo della SIAR.

I testi su supporto cartaceo e informatico, su dischetto MS-DOS (3,5") in formato Word per Windows, dovranno pervenire al seguente indirizzo: Dr. Enrico Bosone - Celgene Srl - C.so Garibaldi, 86 - 20121 Milano (tel. +39 02 91434335; Fax +39 02 91434280; email: [ebosone@celgene.com](mailto:ebosone@celgene.com)) oppure Dr. Paolo Scurati - Bayer spa, Viale Certosa, 210 - 20156 Milano (tel. +39 0239782779; fax. +39 0239784973; email: [paolo.scurati@bayer.com](mailto:paolo.scurati@bayer.com))

Gli articoli pervenuti, previo esame del Comitato Editoriale, potranno essere accettati, accettati con richiesta di modifiche oppure respinti.

I testi pervenuti non verranno restituiti anche se non pubblicati.

Tutti i diritti di proprietà artistica e letteraria sono riservati.

E' vietata la riproduzione anche parziale, con qualsiasi mezzo, senza l'autorizzazione scritta della SIAR.

### **Preparazione dei testi**

I testi dovranno essere redatti su carta bianca, formato A4, su una sola facciata, con ampi margini (superiore: 3 cm., inferiore: 4 cm. e laterali: 2 cm.), con interlinea 2, corpo 12. Le pagine dovranno essere numerate.

### **Abstracts**

Ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un *abstract* in lingua italiana e/o inglese di lunghezza compresa tra le 100 e le 200 parole.

### **Iconografia**

Tutte le illustrazioni (grafici, disegni, tabelle), numerate con numeri arabi, devono essere riprodotte (due copie) in stampa fotografica in bianco e nero su carta lucida. Le figure dovranno essere preparate in modo da poter essere leggibili anche qualora siano ridotte alle dimensioni di una singola colonna della rivista.

### **Responsabilità degli Autori**

Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nell'articolo, di ogni autorizzazione alla pubblicazione anche di grafici e figure, di ogni riferimento; cedono i pieni ed esclusivi diritti della loro opera a SIARnews.

### **Bozze**

Gli Autori non riceveranno di norma bozze di stampa dei loro articoli e sono quindi richiesti di verificare e controllare accuratamente i dattiloscritti prima di inviarli alla testata.

I testi pervenuti si intendono autorizzati alla pubblicazione senza ulteriori revisioni da parte degli Autori.

Nei casi di richiesta di modifiche queste dovranno pervenire alla testata entro 7 giorni dalla richiesta stessa. In caso contrario l'articolo sarà respinto.

**ATTENZIONE** - Nonostante venga presa ogni precauzione per assicurare l'accuratezza del contenuto, il Giornale non si assume

responsabilità circa la correttezza delle informazioni fornite o reclamate, o per qualunque opinione espressa dagli Autori. Gli articoli e qualunque altro materiale pubblicato rappresentano le opinioni dell'Autore(i) e non devono essere intesi come le opinioni della Società Italiana Attività Regolatorie.

Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione per intero o in parte senza permesso scritto è proibita.

La Direzione si riserva l'approvazione preventiva di ogni forma di comunicazione pubblicitaria.

**AVVISO** - Ai sensi e per gli effetti del Decreto Legs. 196/03 Art. 13, sulla tutela della privacy, si informa che i dati degli abbonati sono inseriti nell'archivio della casa editrice e sono trattati, con o senza l'ausilio di mezzi automatizzati, esclusivamente ai fini della attività inerente la casa editrice stessa. In qualità di soggetti interessati, agli abbonati sono riconosciuti i diritti di cui all'Art. 13 del Decreto Legs. 196/03 fra cui quello di chiedere la correzione o la cancellazione dei dati.

Titolare del trattamento è la Mattioli 1885 srl Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR). Responsabile del trattamento è la Sig.na Elisa Pulvi, effettivamente domiciliata presso la Mattioli 1885 srl Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR).

ENRICO BOSONE  
Direttore Editoriale SIAR

PAOLO SCURATI  
Direttore Editoriale SIAR

## Editoriale

In questo numero di SIAR NEWS sono riportate le Relazioni svolte durante il Seminario dal titolo “La prescrizione dei farmaci “off label” tenutosi a Palermo il 21 Giugno 2012. Questo Seminario è stato organizzato con il patrocinio della ANMDO (Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere), dell’Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri di Palermo e della SIFO. Ringraziamo tutte queste Associazioni per aver reso possibile questo interessante evento.

L’argomento dell’uso off label dei farmaci è stato dibattuto anche in precedenti Seminari ed interventi (vedere ad esempio SIAR NEWS numero 60).

E’ un tema molto delicato ed importante. Crediamo sia opportuno dare la parola a diversi attori del Sistema Sanitario a partire dal Medico. Sarà bene raccogliere anche il parere dei Pazienti su questo argomento. In realtà sembra esistere un consenso abbastanza diffuso in presenza di norme che si sono andate formando nel corso degli anni (essenzialmente dal 1994 alla fine degli anni 2000) e forniscono indicazioni chiare.

Tuttavia la tentazione di utilizzare la via “off label” per motivi puramente economici è presente, specie oggi sotto la pressione della “Austerità” e della invocata “sostenibilità” del Sistema, e non va sottovalutata. In realtà la normativa Italiana e le Direttive Europee sono molto

chiare al riguardo e prevedono la possibilità dell’uso “off label” solo quando non vi siano “valide” alternative terapeutiche. Noi “Regulators” interpretiamo l’aggettivo “valide” con, prima di tutto, il termine “autorizzate”.

E’ stato accennato alla possibilità di utilizzare la “Legge 648” per approvare il rimborso di farmaci già in commercio per altre indicazioni quando esista una alternativa terapeutica considerata “costosa”. Poiché i farmaci ad alto costo sono, nella maggior parte dei casi, farmaci che devono necessariamente seguire la via centralizzata, di fatto si creerebbe un canale regolatorio nazionale in competizione ed in violazione con la procedura centralizzata.

Una posizione nazionale che sembra in contrasto con le norme Europee e che costituirebbe un potenziale grave rischio per qualsiasi innovazione terapeutica. Riteniamo questo argomento di grande interesse e seguiremo attentamente l’evolversi della situazione.

In questo numero abbiamo incluso anche un articolo di un giovane laureato che si affaccia al mondo del lavoro, in particolare nel campo regolatorio, con molte domande ed aspettative.

Infine rinnoviamo l’invito a partecipare alle riunioni del Consiglio Direttivo che sono aperte a tutti i Soci, previa comunicazione in Segreteria.

Nome e Cognome \_\_\_\_\_

Titolo di studio \_\_\_\_\_

Specializzazione \_\_\_\_\_

Qualifica professionale \_\_\_\_\_

Indirizzo privato \_\_\_\_\_

Città \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Ente di appartenenza/Azienda \_\_\_\_\_

Attività dell'Ente \_\_\_\_\_

Funzione \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Città \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Indirizzo e-mail \_\_\_\_\_ Fax n° \_\_\_\_\_

Partita IVA \_\_\_\_\_

**NOTE** \_\_\_\_\_

Il pagamento della quota associativa dà diritto, per il periodo di pertinenza, al ricevimento della rivista Siar News, all'accesso all'area riservata del sito SIAR, alla partecipazione gratuita ai seminari organizzati da SIAR e ad uno sconto sulla quota di iscrizione ai corsi di formazione organizzati da SIAR.

**INFORMATIVA EX ART. 13 D.lgs. 196/2003**

Egregio Socio,  
desideriamo informarLa che il D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali") prevede la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali. Secondo la normativa indicata, tale trattamento sarà improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. n. 196/2003, pertanto, Le forniamo le seguenti informazioni:

1. I dati da Lei forniti verranno trattati per le seguenti finalità  
a) adempimenti connessi all'invio della rivista SIARnews o di altra corrispondenza, anche mediante posta elettronica, pertinente agli scopi della SIAR;

b) adempimenti connessi con i rapporti dell'Associazione con i Soci;

c) aggiornamento ed eventuale distribuzione ai Soci dell'elenco Soci;

d) gestione amministrativa delle quote associative.

Il/la sottoscritto/a, acquisite le informazioni fornite dal titolare del trattamento ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. 196/2003, l'interessato: - presta il suo consenso al trattamento dei dati personali per i fini indicati nella suddetta informativa.

2. Il trattamento sarà effettuato con modalità manuali e/o informatiche  
3. Il conferimento dei dati è facoltativo e l'eventuale rifiuto di fornire tali dati comporta come unica conseguenza l'impossibilità di poterLa comprendere tra i nostri Soci.

4. I dati potranno essere comunicati a:

a) Istituto di credito per l'invio della richiesta delle quote annuali;

b) Enti ed istituzioni che ne facciano richiesta motivata qualora possa essere nell'interesse dei Soci. L'elenco di tali Enti ed Istituzioni è consultabile presso la Segreteria SIAR.

5. Il titolare del trattamento è: SIAR (Società Italiana Attività Regolatorie) con sede legale in Corso Mazzini, 13 - 27100 Pavia

6. Il responsabile del trattamento è il Dr. Walter Bianchi.

7. Rispetto ai dati in nostro possesso, Ella potrà sempre esercitare i diritti previsti dall'articolo 7 del D.lgs già citato. In particolare, l'interessato può consultare, modificare, integrare o cancellare i propri dati o opporsi al loro utilizzo rivolgendosi al Responsabile del trattamento.

Data: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**Da trasmettere a:**

SIAR - Via della Rocchetta 2 - 27100 PAVIA - Sede Amministrativa

La quota di iscrizione per l'anno 2013 è di € 97,00 ed è da versare mediante bonifico a: CARIPARMA - PAVIA - AG. 2

IBAN: IT 75 O 06230 11330 000046460968

oppure tramite assegno.

Per informazioni rivolgersi alla segreteria SIAR: tel. 0382/23312

fax 0382/306798 - e mail [siar@studioparis.it](mailto:siar@studioparis.it)

WALTER BIANCHI  
Presidente SIAR

## Verbale della Assemblea generale della SIAR

Il 25 gennaio 2013 alle ore 16,00 è iniziata in seconda convocazione presso l'Auditorium Testori – Palazzo Lombardia, Piazza Città di Lombardia 1, Milano l'Assemblea generale della SIAR.

Il Tesoriere ha presentato il bilancio relativo all'anno 2012, dal quale è risultato un utile d'esercizio di 1.754,00 euro, e il bilancio preventivo per l'anno 2013 (entrate euro 27.400,00 uscite euro 27.400,00). I dettagli sono disponibili presso la Segreteria della SIAR.

Le attività svolte nell'anno 2012 sono state passate in rassegna criticamente.

Sono state presentati i programmi relativi a SIARnews per l'anno 2013 e cioè: la pubblicazione di tre fascicoli e l'impegno a rispettare i tempi di uscita della rivista.

In merito ai seminari per l'anno 2013 si prevedono complessivamente almeno tre eventi.

L'Assemblea ha approvato per alzata di mani il bilancio consun-

tivo dell'anno 2012, il bilancio preventivo per l'anno 2013 e la quota associativa per l'anno 2013 valida anche per i nuovi iscritti di 97 euro.

È stato sottolineato come per la realizzazione del programma sia necessario il rinnovato impegno di quanti già attivamente coinvolti ma anche di colleghi disposti ad impegnarsi anche su un singolo progetto, realizzando una singola presentazione od un singolo articolo e del supporto e dei suggerimenti di tutti. Inoltre è stato ribadito che chiunque è disponibile a partecipare alle attività della società sarà il benvenuto sia per collaborare alle attività già pianificate che per intraprendere eventualmente nuove iniziative a favore dei Soci.

Sentiti ringraziamenti sono stati rivolti al Consiglio direttivo, ai Responsabili editoriali ed ai Soci che collaborano alle attività della Società.

Alle ore 17,00 è stata dichiarata chiusa l'Assemblea generale.



MAURIZIO MUSSO  
Delegato Regionale SIE

## Seminario: La prescrizione dei farmaci “off label”. Palermo 21 Giugno 2012 Appropriatezza terapeutica e prescrizione off label

*Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

Buongiorno, ringrazio gli organizzatori che mi hanno dato questa opportunità.

Sono un clinico e in questa veste cercherò di mettere a fuoco le problematiche che spingono il medico a ricorrere alla procedura off label, senza riferimenti ad aspetti regolatori, argomento su cui altri relatori hanno maggiore competenza

(Slide 1) Il ricorso alla procedura off label è in qualche maniera supportato dal nostro codice deontologico in cui è chiaramente espresso che il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure, quindi con l'obiettivo di garantire al paziente il beneficio della cura.

Ciò nel pieno rispetto delle regole e delle risorse disponibili ed in maniera uniforme su tutto il territorio nazionale.

Sempre nel rispetto dei criteri sopracitati (beneficio per il paziente ed uniformità di trattamento) è imprescindibile che la scelta terapeutica si fondi su dati di letteratura scientifica più aggiornati.

Fatti salvi i concetti appena espressi, è contemplata nel codice la prescrizione di farmaci per indicazioni differenti da quelle riportate nella scheda tecnica autorizzata, previa l'acquisizione da parte del paziente di un consenso informato che sia circostanziato, dettagliato ed espresso con linguaggio facilmente comprensibile.

Da tali premesse (Slide 2) che cosa si intende per prescrizione off

label? E' la modalità che definisce la prescrivibilità di un farmaco per il quale non ci si attiene alla scheda autorizzativa del Ministero della Salute, per indicazione, ma anche per modalità, durata e frequenza di somministrazione.

Questo tipo di procedura si discosta ovviamente da quelle che sono le caratteristiche riportate nel riassunto del prodotto. Ma perché il medico prescrive e si indirizza verso una procedura “non conforme”? Ciò dipende dalla discrepanza tra la richiesta di strategie terapeutiche avanzate, specie in campo oncologico, e le indicazioni dei farmaci sancite, e spesso limitate, dagli enti regolatori. E' stato valutato da studi che qui sono riportati, (Slide 3), che il 22% dei pazienti con patologia oncologica usufruisce della procedura off label. Nella realtà europea ciò trova spiegazione nell'asincronismo delle procedure e modalità di approvazione dei farmaci da parte dell'EMA, organo regolatore europeo, rispetto al FDA, omologo americano, che si traduce in un ritardo in Europa della disponibilità di molti farmaci già registrati negli Stati Uniti. A ciò si aggiunge che il provvedimento europeo dev'essere recepito dagli stati membri e ancora che ogni regione d'Italia ha un Prontuario Terapeutico Regionale.

Altro aspetto (Slide 5) riguarda l'aggiornamento delle indicazioni di farmaci efficaci ma registrati

secondo generiche indicazioni secondo l'Evidence Based Medicine, che si basa su trial clinici che dimostrano l'efficacia del prodotto.

Ancora, si pone il problema dei tumori rari, soprattutto in età pediatrica, per cui l'armamentario terapeutico è esiguo.

In più, e qui sono critico con le aziende farmaceutiche, unici enti in grado di avviare un iter registrativo e variare le indicazioni, le aziende farmaceutiche operano, in maniera assolutamente legittima essendo aziende profit, solo se c'è un tornaconto economico superiore rispetto all'investimento. A questo si aggiunga l'impossibilità che ad oggi le società scientifiche possano autonomamente avviare un iter nei confronti del Ministero della Salute.

Questi quindi sono i punti secondo me critici che portano il medico a dover attingere alla procedura off label. In sintesi (Slide 6): ho citato i tumori rari, di origine sconosciuta, per i quali non c'è nulla o quasi specie tra i farmaci approvati. E' utile ribadire due concetti attuali nella società di oggi: la globalizzazione e la rapida diffusione di informazioni tramite internet. La decisione dell'FDA spesso precede di molti mesi quella degli organi istituzionali europei. Inoltre, negli Stati Uniti, nel 1998 è stato approvato un sistema definito FDA Fast Track che rappresenta una corsia preferenziale per i farmaci, ossia ne viene fatta un'approvazione provvi-



soria già sulla base dei risultati dei trials di fase 2.

Ciò garantisce alle aziende farmaceutiche un'approvazione, seppur provvisoria, dei farmaci ancor prima che siano disponibili i risultati degli studi clinici di fase 3, il cui completamento va comunque garantito.

Ancora, nel 1997 un altro aspetto è stato considerato dall'FDA, ossia il Modernization Act, che consente alle aziende farmaceutiche di diffondere i dati di efficacia, tollerabilità etc dei farmaci prima ancora che questi abbiano la registrazione dell'FDA. Questo significa che un trial clinico pubblicato sul *New England Journal of Medicine* oggi non ha ancora avuto l'autorizzazione dell'FDA americana però tutto il mondo conosce l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di quel farmaco, prima ancora che l'organo istituzionale abbia avuto la possibilità di dargli l'ingresso nel sistema.

Quanto sopra detto, anche in considerazione dello scarso interesse delle aziende farmaceutiche ad investire per ampliare/modificare le indicazioni dei farmaci già in commercio, pone al clinico il problema del rapporto con il paziente.

Quest'ultimo, infatti, arriva spesso alla comunicazione della diagnosi, specie se di patologia oncologica, con un bagaglio di informazioni tratte da internet che lo rendono edotto sulle terapie più aggiornate per la sua malattia. Fa quindi delle richieste ben precise che pongono il clinico in qualche caso e, viste le considerazioni appena fatte, in una condizione di difficile gestione; da cui il ricorso ai farmaci in modalità off label.

Quando il medico prescrive il farmaco off label (Slide 7)?

Nel caso di farmaci già di uso consolidato, specie in campo oncologico, ma non ufficializzato per una specifica indicazione; un esempio è l'idrossiurea farmaco utilizzato con indicazione nella leucemia mieloide cronica, ma anche come terapia

citoriduttiva nelle leucemie acute, per cui non ha l'indicazione ma è utilizzata in una procedura consolidata.

Un'altra evenienza riguarda l'uso preregistrativo del farmaco, per es. dei farmaci biologici, in anticipo rispetto all'approvazione dell'EMA. O ancora in selezionate popolazioni di pazienti, per esempio pediatriche o psichiatriche, categorie in cui si fa frequente ricorso alla prescrizione off label.

Va citato in ultimo, l'uso compassionevole, che è una procedura molto simile alla prescrizione off label ma che ha un percorso completamente diverso.

Qual è l'impatto di questa prescrizione nelle procedure cliniche correnti?

(Slide 8) Alcuni lavori condotti in Italia e all'estero testimoniano come in pazienti oncologici vi sia una frequenza di accesso alla prescrizione off label che per l'Italia si attesta intorno al 20% e negli altri paesi europei va dal 7% al 30%, con la maggiore incidenza nella popolazione pediatrica, per le ragioni già esposte. Anche negli Stati Uniti (Slide 9) ovviamente vi è l'accesso a questa procedura non solo per i farmaci oncologici ma anche per i biologici, come esplicitato dall'estensione all'indicazione.

Ma senza entrare nello specifico della normativa nazionale, campo di cui altri sono più esperti di me, (Slide 11) questa contiene alcune leggi tra cui la 94/98, che rappresenta una conseguenza di quello che negli anni '97-'98 fu il fenomeno Di Bella. Allora lo Stato Italiano dovette con una legge cercare di rispondere ad una pressante richiesta da parte delle categorie dei pazienti. Ed è stata la prima posizione ufficiale che, successivamente supportata ed ampliata da altre normative più recenti, ha fornito al clinico l'opportunità di prescrivere dei farmaci al di fuori di quelle che sono le indicazioni, con modalità differenti.

E in Sicilia cosa accade?(Slide13)

In Sicilia, vige un Decreto Regionale del 19 novembre 2009, che esplicita il percorso cui il clinico deve accedere per usufruire della prescrizione off label.

La richiesta del direttore dell'Unità va inoltrata alla Direzione Sanitaria del *Presidio* che può avvalersi del supporto del Comitato Etico locale per l'approvazione all'uso o, qualora vi siano dati sufficienti, procedere direttamente ad autorizzare la prescrizione off label e quindi il farmacista alla dispensazione.

Nello specifico, (Slide 14) esistono criteri che vanno rispettati nel formulare la richiesta di autorizzazione ossia deve essere dimostrata l'assenza di una valida alternativa terapeutica, la singolarità del caso nel senso delle caratteristiche che rendono il farmaco in oggetto indicato per il paziente ed infine l'assunzione di responsabilità da parte del clinico. Non in ultimo la dichiarazione del regime di erogazione: ricovero ordinario, day hospital o prestazione ambulatoriale. Se tutti questi aspetti sono rispondenti alle direttive nazionali, la Regione autorizza l'azienda, una volta fatto il bilancio economico, ad impiegare questi farmaci per il paziente. Si tratta quindi di una procedura complessa e con un iter preciso da rispettare ma questo sarà argomento di altri dopo di me.

A titolo di esempio, un farmaco relativamente nuovo, la Lenalidomide (Slide 15) che ha un'approvazione esclusiva per una patologia ematologica, il mieloma multiplo, ha una serie di indicazioni off label. Dalla iniziale indicazione diventa quindi farmaco utilizzabile, perché supportato da studi clinici e da dati di letteratura, per altre patologie ematologiche.

Il difficile compito del clinico è oggi quindi quello di attingere ai più aggiornati dati di letteratura per offrire al paziente la miglior cura possibile, pur nel rispetto delle vigenti normative. Ciò tenuto conto che per molti farmaci anche recenti esistono dati inconfutabili

di efficacia e sicurezza che ne giustificano l'impiego anche fuori indicazione.

(Slide 16) Qual è la modalità di impiego in oncologia dei farmaci off label? Va fatto riferimento alle differenti classi di patologia neoplastica. Per esempio Il Trastuzumab ha un'indicazione per i pazienti che esprimono il recettore per l'HER2, ma viene impiegato off label, perché ci sono prove di efficacia, anche in pazienti HER2 negativi.

Per quanto riguarda la dose va considerato che ogni variazione di dose non indicata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto rappresenta un impiego off label.

O l'associazione di un farmaco che sia "approvato in monoterapia", procedura frequente nella pratica clinica così come il contrario ossia l'impiego di un farmaco autorizzato per l'associazione in monoterapia. E ancora il tipo di associazione, ad esempio trastuzumab e vinorelbina anziché come da indicazione, docetaxel e vinorelbina.

Altri aspetti: (Slide 17) lo schema di somministrazione (somministrazioni settimanali di farmaci che per indicazione prevedono la somministrazione ogni tre settimane o settimanali di farmaci con indicazione bisettimanale e così via).

La durata del trattamento, dal momento che per molti farmaci non vengono date chiare informazioni a riguardo

La via di somministrazione, altro punto critico: farmaci che hanno un'indicazione di somministrazione endovenosa vengono impiegati per via intraperitoneale o intrapleurica,

o altri ancora vengono somministrati sottocute anziché endovenosa. Per il clinico una variazione del genere è attuabile in quanto non compromette l'efficacia del farmaco, fatta salva la sicurezza della somministrazione; un esempio è quello dell'alentuzumab, un anticorpo monoclonale anti CD52, che ha un'indicazione elettiva di somministrazione endovenosa, ormai pressoché abolita nella pratica clinica a favore di quella sottocutanea, senza peraltro che venga attivata alcuna procedura off label, come andrebbe fatto.

Altra modalità: impiego in pazienti di età diverse da quelle per cui il farmaco è indicato, soprattutto in età pediatrica. Un esempio è fornito dagli antimicotici molti dei quali più moderni ed efficaci non hanno indicazione pediatrica sebbene nei casi di gravi micosi per es l'aspergilloso, viene impiegato il farmaco specifico indipendentemente dalla fascia di età di indicazione.

Le linee di trattamento: il farmaco autorizzato per la prima linea ma viene utilizzato anche in seconda linea e in fase di recidiva. E poi, le fasi di malattia: un farmaco può essere impiegato alla diagnosi, in adiuvante e così via.

(Slide 19) In Abruzzo è stato fatto uno studio di rilevamento sulle richieste ad una grossa azienda abruzzese, da parte dei clinici, di attivazione della procedura off label; nel 60% dei casi queste richieste sono state approvate, ma la maggior parte delle richieste riguardano l'oncologia pediatrica, l'oncologia e l'ematologia. Per le malattie infettive l'uso off label è

molto limitato, in relazione alla necessità di dati di efficacia provata, di test di laboratorio e così via sebbene si attesti su un 17%, probabilmente relativo a casi di bambini in cui siano stati antimicotici fuori indicazione.

Mi avvio velocemente alla conclusione: la procedura off label è legittimata da quanto finora detto: la presunzione di efficacia terapeutica, di vantaggio terapeutico e l'assenza di alternativa terapeutica. Questi sono concetti che spingono il clinico ad adire a questo tipo di procedura, che deve però essere oggetto di monitoraggio, messo in atto dalla farmacovigilanza, strumento fondamentale per conoscere gli effetti delle nostre scelte sui pazienti. Da ciò emerge l'importanza dell'assunzione di responsabilità da parte del clinico, argomento di altra relazione, ma anche della valutazione dei risultati, aspetto spesso trascurato. Come detto, nel 20% circa dei pazienti oncologici vi è utilizzo di prescrizioni off label, ma con quali risultati? Ad oggi non disponiamo di dati di efficacia, e questo è un compito, finora non assolto, dei clinici.

Infine l'aspetto della responsabilità del medico, argomento molto complesso che tocca punti spesso discordanti in quanto prevede la capacità del medico di operare una scelta eticamente corretta nel rispetto delle normative e delle regole amministrative.

Spero che questa giornata ci dia la possibilità di chiarire alcuni aspetti e di fare il punto soprattutto su questo ultimo aspetto come ho detto molto controverso. Grazie della Vostra attenzione

PAOLA MINGHETTI

Facoltà di scienze del Farmaco -  
Università degli Studi di Milano

## Seminario: La prescrizione dei farmaci “off label”. Palermo 21 Giugno 2012 La gestione del Paziente in assenza di Medicinali registrati.

*Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

Buongiorno a tutti, grazie per l'invito per discutere insieme di un argomento di cui si comincia a parlare ma sul quale c'è ancora tanto da dire. Mi occupo di legislazione farmaceutica quindi quello che potete chiedere a me e che io posso cercare di trasmettervi è qualche aspetto prettamente normativo. Parto da molto indietro, ma sarò rapidissima.

Partendo da questo concetto (Slide 2), cioè dal fatto che, nella Costituzione Italiana, l'articolo che ci riguarda come professionisti è l'articolo 32, dove troviamo due concetti fondamentali: la tutela del diritto dell'individuo alla salute, che è quello che lo Stato attraverso le sue norme deve garantire, e poi l'aspetto economico, e cioè il garantire cure gratuite, almeno in parte e almeno per quelle per le quali c'è attenzione.

Quindi quando noi parliamo di un medicinale, (Slide 3) dobbiamo tener presenti due aspetti: uno è la tutela della salute pubblica e l'altro è l'ottenimento delle cure a carico dello Stato; purtroppo sono due aspetti che quando si lavora sono parte del tutto, ma partono da due presupposti diversi, quindi ogni tanto bisogna ripartire e chiedersi: ma questo medicinale non lo do per un problema di salute pubblica o non lo do per un problema economico oppure lo do ed è conforme a

tutt'e due gli aspetti?

Quando parliamo di medicinali e ci riferiamo al primo aspetto, cioè alla tutela della salute pubblica, noi abbiamo due grandi categorie: i medicinali che hanno l'AIC e i medicinali che non hanno l'AIC. Non c'è dubbio che in presenza di un medicinale con AIC, questo va preferito, perché il medicinale con AIC, usato in label, è un medicinale che ha fatto tutto un iter per cui (Slide 4) qualità, efficacia e sicurezza sono assolutamente garantite. Questo, come è stato già detto, non è sempre possibile, per cui a volte ci troviamo in situazioni per cui devo usare un medicinale senza AIC o comunque con AIC ma per indicazioni diverse. Uno dei casi è per esempio il medicinale fornito per rispondere all'ordinazione leale non sollecitata. Qui poi molto dipende dalle specialità ma chi si occupa di radiofarmaci lo sa, chi si occupa di allergeni lo sa, ci sono delle categorie di medicinali in cui il farmaco industriale con AIC non esiste, e quindi c'è anche questa ipotesi. E' indubbio che la tutela pubblica deve essere sempre garantita, ma è anche indubbio che gli studi che ci sono alla base sono assolutamente diversi e di questo bisogna tener conto.

Abbiamo detto che dobbiamo garantire qualità, efficacia e sicurezza. Come le garantiamo? (Slide

5) Lo Stato le garantisce attraverso due autorizzazioni: una alla produzione, che è quella del sito produttivo, e una all'immissione in commercio, che è quella appunto che porta all'AIC. La norma europea e poi italiana (Slide 6) dice che nessun medicinale può essere immesso senza avere questa AIC, salvo eccezioni.

(Slide 8) Nell'AIC ci sono una serie di dati, come voi sapete, modulo 3, modulo 4, modulo 5, i quali servono ad arrivare a quel punto fondamentale che è la valutazione del rischio/beneficio del prodotto. Ovviamente vengono costruiti sulla base di alcune scelte, quindi vengono pensati per alcune indicazioni terapeutiche, vengono fatti con una serie anche di tipologie di pazienti, e anche con una certa numerosità. La pubblica amministrazione potrebbe chiedere alle aziende di ampliare la numerosità. Avremmo meno sorprese dopo. Potrebbe chiedere di fare sperimentazioni cliniche per altre indicazioni. Tutte queste richieste si possono fare ma più richieste si fanno e più i tempi diventano lunghi e più i costi aumentano. La vita è tutta un compromesso e anche le richieste che EMA ed FDA fanno alle aziende lo sono. Questo compromesso si esplicita bene nella scheda tecnica, che è il riassunto delle caratteristiche del prodotto,

l'SPC, nel senso che quello che riporta l'SPC è il frutto dei dati presentati e valutati dall'Agenzia regolatoria.

Quindi possono esserci dei limiti, io sento spesso delle rimostranze sulle registrazioni centralizzate di EMA sugli oncologici, ci possono essere sicuramente dei limiti sugli studi clinici che vengono richiesti e accettati. Ma è altrettanto vero che si cerca di fare un bilanciamento. Abbiamo discusso per anni con gli ematologi sui biosimilari dell'eritropoietina. Anche lì, c'è qualcosa che non va? Può essere che alla base ci siano delle richieste non corrette fatte all'azienda. Andiamo a vederle, cambiamo le guideline, cambiamo le richieste. Però dobbiamo poi essere confidenti che quando il farmaco arriva con quell'AIC, ci possiamo fidare. Il problema poi è quello che lì non c'è scritto. Perché, come dicevamo, l'AIC serve a fare una valutazione del rischio/beneficio limitatamente a quell'indicazione prevista.

Ovviamente poi c'è il tema della farmacovigilanza sul quale abbiamo un grosso limite: la farmacovigilanza è ben strutturata per i farmaci con AIC in label, mentre non lo è per i medicinali senza AIC o con AIC ma usati off label. E questo indubbiamente è un problema.

Poi abbiamo un altro aspetto (Slide 12): l'ottenimento delle cure a carico dello Stato. In questo caso non è più solo un problema di tutela della salute pubblica, peraltro prevalente, ma diventa un problema di compatibilità ed economicità dell'assistenza farmaceutica. Quindi dopo aver valutato se questo prodotto è idoneo per quel paziente in quello Stato devo anche valutare se è compatibile dal punto di vista economico. Qui (Slide 13) non è più un problema di rischio/beneficio ma diventa un problema di costo/beneficio. Su questo, senza entrare nel dettaglio, ci sono tante valutazioni e in parti-

colare la valutazione dell'innovazione. AIFA ha elaborato recentemente un nuovo algoritmo per la valutazione dell'innovazione, per valutare quanto in effetti questo farmaco nuovo rispetto a quello vecchio ci porta in più, e di conseguenza quanto può essere adatto.

Oppure l'equivalenza terapeutica, come dicevamo, i biosimilari o altri prodotti. (Slide 14) Tutto questo va valutato, ovviamente alla fine della valutazione dell'economicità del ciclo terapeutico perché poi a questo bisogna mirare, alla valutazione complessiva del trattamento del paziente e del trattamento del ciclo terapeutico.

Quindi quando (Slide 15) abbiamo un farmaco con AIC, esso è stato studiato per precise patologie, per determinati dosaggi e con gruppi di pazienti con determinate caratteristiche. Il farmaco viene messo in commercio (Slide 16) e sull'SPC c'è scritto tutto questo. Quello che può succedere è che a volte il medico si ritrovi a non avere un farmaco a disposizione. In questo la legge Di Bella del 1998 è stata il primo paletto: prima di allora noi non avevamo una legge dello Stato che regolamentasse l'uso off label, avevamo solo il codice di deontologia medica ma non una legge. La situazione è diversa perché una legge può dare poi delle sanzioni di vario tipo. E qui è stato detto chiaramente che il medico nel prescrivere si deve attenere a determinate regole (Slide 17). E allora, quando questo non è possibile? E' ovvio che quando questo non è possibile ci deve essere un'alternativa.

Quindi quando il medico si trova davanti un paziente, fa una diagnosi e valuta qual è la scelta terapeutica migliore per quel paziente, la prima cosa che si deve chiedere è: (Slide 18) esiste un farmaco con AIC per quella indicazione? Perché se quello c'è e non è controindicato, quello va preferito sempre e comunque. Se quello non c'è, o se

c'è ma è controindicato e quindi è come se non ci fosse, allora il medico ha diverse possibilità di scelta. (Slide 19) Qui ve le ho nominate tutte, ciò di cui parliamo oggi è un pezzo. Ve le ho nominate tutte per ricordarci che non è l'unica possibilità. E in questo caso qual è il vantaggio? Che il farmaco ha una qualità sicura perché comunque ha avuto l'AIC, però sul rapporto rischio/beneficio non abbiamo più informazioni, perché quelle le abbiamo solo "in label".

Abbiamo quindi altre possibilità: una per esempio è l'importazione su cui esiste un decreto ministeriale, che i farmacisti conoscono bene, il quale peraltro dice che l'importazione è ammessa quando il farmaco in Italia non c'è. Stiamo parlando comunque di eccezioni. Quindi la prima cosa da fare è comunque privilegiare il farmaco con AIC, altrimenti ci si trova poi in difficoltà a difendere le scelte effettuate. Si può importare, si può usare l'uso compassionevole, c'è il famoso elenco della legge 648 che poi sono fondamentalmente usi off label, non sempre sono farmaci registrati.

Oppure ci sono le preparazioni galeniche che in alcuni casi possono essere una valida soluzione, non sempre, ma per esempio in pediatria perché è meglio che il farmacista prepari la dose giusta piuttosto che venga fatto in maniera inopportuna a casa o in altre situazioni. Se nessuna di queste vie è percorribile non è che il paziente non possa essere trattato, si può trattare ma bisogna aprire una sperimentazione clinica. La normativa 94/98 ha voluto distinguere chiaramente tra terapia e sperimentazione e ha messo questa linea di demarcazione. Quindi quando nessuna di queste vie è percorribile non si può fare altro che aprire una sperimentazione, e questo comporta una tutela maggiore per il paziente, perché è assicurato, perché c'è un Comitato Etico.



Più ci si allontana dalla terapia consolidata, e studiata, che è il medicinale con AIC in label, e più si va verso la sperimentazione, che ovviamente è meno consolidata, dove ci sono meno dati, e più il paziente va tutelato. Due parole di ognuno, tranne degli off label di cui poi parleranno altri.

(Slide 20) Le preparazioni galeniche. Sicuramente le preparazioni galeniche sono un'eccezione, ormai sapete bene che la maggior parte dei farmaci sono industriali, ci possono però essere delle situazioni in cui possono essere utili, sicuramente per esempio al posto delle importazioni dall'estero andrebbero secondo me valutate attentamente. Le preparazioni galeniche possono essere fatte per singolo paziente o anche per gruppi di pazienti quando c'è una monografia; anche per le preparazioni galeniche il medico è vincolato ad una serie di principi attivi. Per la stessa logica di prima, il medico non può usare qualunque principio attivo, perché si potrebbe rientrare nella sperimentazione clinica. Quindi la preparazione galenica può essere preparata per fare terapia con principi attivi consolidati; può essere preparata nell'ambito di sperimentazioni cliniche e in quel caso diventa un campione clinico che può essere sempre allestito in farmacia. Quindi (Slide 24) il principio attivo dev'essere un principio attivo noto, che vuol dire che è contenuto in un medicinale industriale che ha già avuto l'autorizzazione, oppure in un medicinale la cui AIC è stata revocata non per motivi di sicurezza. Per esempio il nadololo, in questo momento non si trova più il Nopron, quindi per chi ha bisogno di questo farmaco viene preparato galenicamente. Si tratta di specialità che magari sono state revocate per motivi economici, è chiaro che l'azienda può non avere interesse oltre un certo limite, a produrre determinati prodotti, ma che pos-

sono essere utili, oppure comunque descritti in farmacopea.

(Slide 25) In realtà il medico può anche utilizzare prodotti di tipo alimentare, per esempio nella nutrizione, oppure nell'uso topico prodotti presenti nei cosmetici. Il concetto base è che le sostanze che vengono usate nei prodotti galenici devono essere note in termini di rapporto rischio/beneficio. Il Ministero può sempre imporre divieti e limitazioni: li ha introdotti solo per gli anoressizzanti, perché lì c'è stato qualche problema.

Prima si è parlato di alternativa all'importazione dall'estero (Slide 26): che garanzia mi da in più? Rispetto al galenico mi può dare la garanzia che il medicinale è fatto in un'officina farmaceutica che lavora in GMP mentre la farmacia lavora secondo le Norme di Buona Preparazione. E' vero, però vi ricordo che purtroppo le ultime importazioni dall'estero degli ultimi anni sono state assolutamente irregolari, (Slide 27) nel senso che quello che si può importare dev'essere un prodotto che nel paese di origine ha l'AIC, è autorizzato. Cioè io non posso importare un prodotto che nel paese d'origine è prodotto secondo un'eccezione che quel paese ha e magari noi non abbiamo. Quindi solo per prodotti autorizzati nel paese d'origine, quindi bisogna verificare che siano autorizzati, solo quando manca una valida alternativa in Italia, solo per trattamenti che non superano i 90 giorni, la diretta responsabilità e se ci sono caratteri di eccezionalità.

Quindi ci sono dei vincoli ben precisi anche sull'importazione dall'estero. Come funziona (Slide 28) ve lo risparmio tanto sicuramente il farmacista ospedaliero lo sa bene, comunque richiede ovviamente una certa procedura nei confronti della dogana per l'acquisto (Slide 29).

Uso compassionevole (Slide 30): anche questo è stato già citato. Uso compassionevole che cosa vuol dire?

Fondamentalmente vuol dire che l'azienda farmaceutica fornisce gratuitamente all'ospedale il farmaco. Io vi sto parlando della normativa che tutela la salute pubblica ma abbiamo detto che poi si incrocia terribilmente con quella economica di chi paga. L'importazione la paga l'ospedale, il galenico lo paga l'ospedale, l'uso compassionevole lo paga l'azienda farmaceutica. Quando può essere richiesto? (Slide 31) Quando non esiste una valida alternativa, per patologie rare o che comunque mettono il paziente in pericolo di vita; comunque per patologie di un certo tipo, non per tutte. Per un uso al di fuori dalla sperimentazione, o perché il reclutamento è finito o perché il nostro paziente per qualche motivo non può rientrare nella sperimentazione. Ci deve essere un protocollo approvato dal Comitato Etico e notificato al Ministero. Ma attenzione a gestire questi rapporti con le aziende, perché quando il farmaco sta per essere registrato le aziende possono essere anche molto disponibili a dare il farmaco, accertatevi che poi siano disponibili a darlo anche quando l'AIC è stata ottenuta, per terminare le terapie iniziate. Questo è il motivo per cui il decreto del 2003 doveva essere rivisto. E' prevista una norma di revisione, ad oggi il decreto non è stato ancora rivisto ma è stato chiesto più volte di rivenderlo.

Ovviamente (Slide 32) l'uso compassionevole può essere fatto solo per la stessa indicazione terapeutica degli studi sperimentali conclusi o in fase III o in alcuni casi in fase II, e comunque ci devono essere in ogni caso i dati sperimentali disponibili. Come vi dicevo questa norma dovrebbe essere rivista, (Slide 33) lo prevede questo articolo. Sulla prescrizione off label non vi dico nulla perché qualcosa vi è stato già detto e poi vi verrà detto successivamente.

Vi volevo solo riportare le prime sentenze di condanna per l'uso off

label irregolare e ve le porto non per spaventarvi ma anzi, al contrario per mostrarvi che i medici che sono stati condannati avevano fatto un uso abbastanza azzardato del concetto dell'off label. In un caso per esempio, un medico ha dato a una donna dell'insulina come antiabortivo perché riteneva che questa donna aveva avuto diversi aborti perché iperglicemica. Poiché ovviamente questa indicazione non c'è e la donna ha abortito ed è andata

anche in coma ipoglicemico, il medico è stato condannato sia penalmente che civilmente, perché poi a un uso irregolare del medicinale possono essere collegati aspetti penali e aspetti civili. Questo era solo per farvi vedere che è indubbio che l'uso off label, e tutti gli usi di farmaci non in label, vanno fatti con molta attenzione, conservando la documentazione, tenendola aggiornata; anche questo è un aspetto importante, non basta fare una

ricerca bibliografica, poi bisogna anche aggiornare nel tempo perché fra un anno potrebbe uscire un farmaco che rende non più idoneo quell'uso off label, oppure della letteratura che contraddice. Quindi è necessario seguire la letteratura, seguire anche i farmaci che escono e poi all'interno di questa gamma di possibilità valutare se l'uso off label di un farmaco con AIC sia la soluzione migliore oppure ce ne siano altre. Vi ringrazio per l'attenzione.

ALBERTO FIRENZE

U.O.S. Risk Management e  
Valorizzazione SDO  
A.O.U.P. "P. Giaccone" -  
Palermo

## Seminario: La prescrizione dei farmaci "off label". Palermo 21 Giugno 2012 Presupposti normativi e regolatori

*Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

Per uso off-label si intende correntemente l'impiego di farmaci non conforme a quanto previsto in scheda tecnica autorizzata dal Ministero della salute.

Spesso l'uso degli off-label riguarda molecole già note e ampiamente utilizzate, e per le quali, determinate **evidenze scientifiche** suggerirebbero un uso razionale anche in situazioni cliniche non previste dalla scheda tecnica e nel foglietto illustrativo.

La prescrizione off-label si realizza quando un farmaco viene somministrato:

- Diversamente dall'indicazione terapeutica prevista.
- Diversamente dalle vie e dalle modalità di somministrazione prevista.
- Secondo dosi diverse rispetto a quanto previsto dallo schema posologico del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).
- Superando le controindicazioni contemplate nel RCP.
- Diversamente dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute.

Senza pretendere di approfondire in modo dettagliato la tematica in questione, è necessario in primo luogo sottolineare che la prescrizione e la somministrazione delle specialità medicinali da parte del medico esigono che il farmaco sia stato preventivamente autorizzato all'immissione in commercio dal

Ministero della salute, ovvero, alternativamente, dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA) ai sensi del Regolamento CEE n. 2309/1993 (art. 8 d.lgs. 178/1991).

In oncologia, almeno il 50% delle prescrizioni sono off label e questa percentuale è ancora più elevata in oncologia pediatrica e nel trattamento dei tumori rari.

Alcuni esempi dalla letteratura:

- 33% dei trattamenti utilizzati in oncologia è fuori indicazione (*E. Braud, Oncoeconomics news, 2005*)
- 75% dei trattamenti utilizzati in oncologia è fuori indicazione (*D. Kocs, The American Journal of managed care, 2003*)
- 32% di trattamenti chemioterapici sono off label ed il 56% dei pazienti riceve almeno per una volta un farmaco off label (*United States General Accounting Office 1991*).

La prescrizione off-label comporta problemi di natura sanitaria, problemi di natura legale per il medico che lo prescrive, problemi economici per la società e anche problemi di ordine etico; perché va a condizionare in modo decisivo la pratica clinica, ovvero il comportamento che il medico assume nei confronti della terapia cui sottopone il proprio paziente. Infatti, se da un lato la prescrizione in off-label di un farmaco, in alcune situazioni cliniche selezionate, può rappresentare

una preziosa opportunità, talvolta questa è l'unica terapia possibile del paziente.

L'uso diffuso ed indiscriminato del farmaco off-label, per il quale non è stata accertata "efficacia" e/o "sicurezza", può sottoporre inutilmente il paziente a possibili imprevedibili danni, che sono evitabili nel caso in cui sono disponibili alternative terapeutiche efficaci e nello stesso tempo autorizzate, per le quali è stata accertata con sicurezza l'efficacia e la tollerabilità.

Spetta sempre e comunque al medico curante la scelta dell'utilizzo di un farmaco in off-label che, secondo "scienza e coscienza", basandosi sui risultati pubblicati nella letteratura scientifica, sotto la sua diretta responsabilità, dopo aver informato adeguatamente il paziente e averne ottenuto il consenso, potrà far iniziare la terapia con un farmaco per un'indicazione terapeutica differente o una via di assunzione o una modalità di somministrazione alternativa a quelle approvate nell'RCP o Foglietto Illustrativo.

Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario ed è proprio con l'Articolo 13 della Costituzione che si garantisce l'inviolabilità della libertà personale anche in relazione alla salvaguardia della propria salute e della propria integrità fisica.

Il medico deve prescriberli nel rispetto delle condizioni per ciascuno

di essi indicate nel provvedimento di inserimento nell'elenco, dichiarando sulla ricetta l'assunzione di responsabilità del trattamento.

È necessaria, inoltre, un'analisi (monitoraggio) epidemiologica sull'impiego di questi medicinali per quelle patologie che non hanno una valida alternativa terapeutica.

Di natura altresì importante è l'informazione che deve essere fornita dal medico al paziente per poi acquisire il "**consenso informato**" per iscritto da parte del paziente, dove viene certificato che il suddetto paziente è a conoscenza degli eventuali rischi e benefici del trattamento che gli è stato proposto.

Accanto alla complessiva valutazione clinica, infatti, è necessario che si proceda ad un'appropriata informazione del paziente ed all'ottenimento del suo consenso. Il medico deve farsi latore di una «verità semplificata» e commisurata al livello di comprensione che il paziente può avere maturato nello specifico momento storico, ambientale o psicologico, avendo cura di descrivere ogni aspetto significativo della cura prospettata, con particolare riguardo al rapporto rischio- benefico.

L'informazione deve riguardare

- le caratteristiche della cura ipotizzata,
- l'eventualità di una scelta che confermi invece un trattamento più tradizionale e consolidato,
- gli effetti collaterali e gli eventi avversi direttamente connessi all'impiego dei medicinali off-label e non altrimenti riscontrabili nella terapia già ufficializzata a livello regolatorio.

Il consenso informato, non può considerarsi, di per sé, uno strumento idoneo a conseguire realmente l'obiettivo di garantire il paziente dal rischio di affrontare la cura senza la necessaria consapevolezza e libertà di scelta.

Il presupposto per un utilizzo corretto in off-label è che la scelta terapeutica del curante, fatti salvi i presupposti prima detti, sia sostenuta

da prove sperimentali e/o documenti scientifici che possono supportare la "razionalità" delle scelte effettuate soprattutto se riferita ai possibili vantaggi/svantaggi di cure già note e consolidate per l'indicazione in oggetto.

L'elemento discriminante a favore di un utilizzo off-Label di un farmaco è la mancanza di alternative terapeutiche valide a 360°.

Infine non va mai dimenticato che la prescrizione off-Label impone al sanitario una particolare cura ed attenzione nei confronti di una sorveglianza degli effetti collaterali o di un eventuale inefficacia, rispetto alle aspettative attese.

Ancora oggi si continua a saper poco sulla loro frequenza d'uso o sul livello di evidenza scientifica a supporto di tale pratica. È indubbio che è prassi ampiamente diffusa tra i medici, e quindi tale problematica può essere fonte di dubbi interpretativi; per tale ragione è utile chiarire i presupposti normativi e regolatori cui è subordinata l'ordinaria attività di prescrizione dei farmaci da parte del medico.

La normativa che regola la prescrizione dei farmaci off-label è:

- Legge 648/1996: medicinali erogabili a totale carico del SSN
- Legge 94/1998: normativa sull'uso speciale dei farmaci "Legge Di Bella"
- Decreto Ministeriale del 08/05/2003: accesso anticipato o allargato
- Finanziaria 2007 Art.1 lettera Z
- Legge 24/12/2007 n°244
- Decreto Assessoriale 19.11.2009 – Regione Sicilia.

Tra questi il D.L. 21.10.1996, n. 536 recante "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996", convertito nella L. 23.12.1996, n. 648 introduce per la prima volta nel nostro ordinamento **la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria.**

L'art. 1, comma 4 della Legge, dispone testualmente che "... qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN 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 e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco..." (C.U.F.) "... conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa..."

Tale elenco è composto da medicinali che alla loro base hanno **degli studi clinici di Fase II e** contiene, anche, provvedimenti e determinazioni attraverso le quali vengono indicate quali sono le condizioni e le modalità d'uso dei singoli medicinali.

L'elenco che contiene questi medicinali è periodicamente aggiornato dalla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

La prescrizione off-label può essere:

- **A carico del SSN** (648/96, malattie rare, studi no-profit finalizzati al miglioramento della pratica clinica)
- **A carico dell'azienda produttrice** (uso terapeutico secondo DM 8/5/2003)
- **A carico del cittadino** (Legge 8/4/1998 n. 94)
- **A carico della Azienda sanitaria in caso di ricovero (compreso nel DRG di ricovero)** (Legge 8/4/1998 n. 94).

Nello specifico, **la legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (conosciuta come Legge Di Bella)** venne emanata d'urgenza sulla spinta della vicenda del "poli-trattamento del Prof. Di Bella" nel tentativo di razionalizzare e contenere gli effetti destabilizzanti che stava creando la nota



vicenda. Il principio generale secondo il quale l'attività curativa del medico è reputata pienamente legittima soltanto allorché il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente, è espressamente sancito **dall'art. 3 comma 1 del D.L. 23/1998, convertito nella legge 94/1998**. Tale norma statuisce: *"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 ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità"*. Il medesimo **art. 3** della legge 94/1998 (dopo aver enunciato al comma 1 quale sia il criterio generale da adottare quale regola per la legittima prescrizione dei farmaci) al **comma 2** si premura di precisare anche quale sia l'**eccezione** circoscrivendone gli ambiti e limiti di applicazione: *"in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del D.L. 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 approvata quell'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"*. L'art. 3, comma 2 L. 94/1998, quindi, delinea chiara-

mente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la "prescrizione off-label" dei farmaci, individuando le precise condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione. Peraltro, **l'art. 3 comma 4 L. 94/1998** dispone che "...in nessun caso il ricorso...del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del SSN, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'art. 1, comma 4 del D.L. 21.10.1996, n. 536, convertito nella L. 23.12.1996, n. 648...". Quindi questa norma si premura di delineare i margini di discrezionalità consentiti al medico nella sua valutazione clinica, a condizione che esistano pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale, che confermino come l'impiego proposto è già noto e sperimentato. Con la Legge Di Bella i farmaci prescritti in off-label, sono a totale carico del cittadino, mentre sono a carico della Azienda Sanitaria solo in caso di ricovero ospedaliero.

Altresì il **Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003** reca disposizioni in tema di "Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica" ha, infine, regolamentato il cd. "uso compassionevole", assicurando in tal modo ai pazienti l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici.

**Per "uso compassionevole" (o "compassionate use") si intende la possibilità di utilizzare trattamenti non ancora disponibili sul mercato per pazienti con patologie molto gravi per i quali non è disponibile alcuna alternativa terapeutica, e contemporaneamente l'inserimento in un trial clinico non sia perseguibile.**

Il D.M. prevede che un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero (purché oggetto di sperimentazioni favorevolmente concluse di fase terza o, in casi particolari, di fase seconda)

possa essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica *"...qualora 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 all'uso può essere rilasciata solo nei seguenti casi:

- a) medicinale che per la medesima indicazione sia oggetto di studi clinici in corso o conclusi di fase III o, in caso di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di fase II conclusi;
- b) i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e tollerabilità del medicinale;
- c) il protocollo terapeutico deve essere approvato dal Comitato Etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta.

Infine la **Legge Finanziaria 2007 (art.1, comma 796, titolo z)** delimita gli usi off-label: "la Legge Di Bella non è applicabile agli usi off-label **diffusi e sistematici**, ossia all'uso routinario di farmaci al di fuori delle condizioni di registrazione, quando questi non costituiscano l'unica (e ultima) alternativa possibile" e demanda alle Regioni l'individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi di tale disposizione anche relativamente alla responsabilità per danno erariale.

In riferimento proprio a questa legge finanziaria, la Regione Sicilia, con il decreto del 19 novembre del 2009, impegna i Direttori Sanitari delle Aziende ospedaliere a predisporre di idonei procedimenti volti a regolare e controllare le prescrizioni off-label all'interno delle proprie aziende, e di definire meglio la responsabilità relativa al danno erariale.

Sempre lo stesso Decreto stabilisce le modalità operative per l'impiego e l'erogazione dei medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate (off-label) per casi specifici e così articolato:

#### Art.1

“sono approvate le modalità operative di cui all'allegato A per l'impiego ed erogazione dei medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate (off label) per casi specifici.”

#### Art.4

“i responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui all'art.1, comma 796, lettera z) della legge 27 dicembre 2006, n.296, sono i direttori sanitari delle aziende sanitarie.

Inoltre secondo l'Allegato A sempre di tale decreto sono le Unità Operative che richiedono la prescrizione del farmaco off-label direttamente al Direttore Sanitario Aziendale, indicando nella richiesta:

- assenza di valida alternativa terapeutica;
- singolarità del caso;
- impossibilità di richiedere il farmaco ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 (compassionevole);
- impiego conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e disponibilità di dati di sperimentazioni cliniche di fase seconda, sufficienti per formulare un parere favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto (da allegare alla richiesta);

- consenso informato del paziente ovvero dell'esercente la patria potestà in caso di minore o del tutore in caso di paziente interdetto o inabilitato;
- assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
- regime di erogazione (ricovero ordinario, day hospital, prestazione ambulatoriale).

Una volta che la richiesta arriva alla Direzione Sanitaria, questa dovrà essere autorizzata dal direttore sanitario che potrà avvalersi del Comitato Etico aziendale come organo consultivo. Il medico ha l'obbligo di garantire un continuo monitoraggio del trattamento per eventuali approfondimenti che possono essere richiesti dalla Direzione stessa. Fatti salvi i vincoli di bilancio, l'Azienda potrà poi decidere se far gravare la relativa spesa sul proprio bilancio al pari di altri farmaci e beni necessari per lo svolgimento delle prestazioni di assistenza sanitaria.

Da un punto di vista prettamente normativo l'intera documentazione deve essere conservata all'interno della cartella clinica del paziente per le valutazioni di natura medico-legale, e semestralmente i Direttori Sanitari devono trasmettere all'Assessorato della Sanità della Regione Sicilia tutte le copie delle autoriz-

zazioni rilasciate per l'utilizzo di farmaci al di fuori delle indicazioni contenute nelle schede tecniche.

Nell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “Paolo Giaccone” di Palermo dal primo semestre del 2011 ad oggi si stanno monitorando sia l'attività di prescrizione sia il percorso di autorizzazione che viene realizzato proprio all'interno di questa Azienda. Fino al 30.06.2011, infatti, sono stati autorizzati 15 provvedimenti all'uso dei farmaci off-label quali l'acetilcisteina, il captopril, etc.

Si è iniziata questa valutazione anche per capire l'effettiva efficacia di questo tipo di trattamento “alternativo” e la sua reale utilità tenendo sempre in considerazione il paziente come obiettivo centrale.

Le normative vigenti in materia pur tracciando sottili differenze tra l'utilizzo dei medicinali con modalità off-label, secondo la legge 648/96 ed uso compassionevole assicurano la piena accessibilità dei pazienti ai farmaci. Compito di tutti gli operatori sanitari rimane quello di individuare i soggetti che ne hanno effettivamente bisogno al fine di gestire i medicinali individuando le corrette modalità di approvvigionamento e dispensazione.

SALVATORE PILATO  
Magistrato della Corte dei  
Conti

## Seminario: La prescrizione dei farmaci “off label”. Palermo 21 Giugno 2012

### Le GCP e la prescrizione off label

*Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

Innanzitutto esprimo un sincero ringraziamento per l'invito ad intervenire in una giornata, che ho trovato molto interessante, soprattutto per l'esperienza professionale propria del magistrato della Corte dei Conti, il quale nell'era della globalizzazione e della rivoluzione tecnologica, ed informatico-scientifica intercetta -nell'ambito dei fenomeni dei comportamenti della pubblica amministrazione- molteplici situazioni innovative che impegnano la logica di riflessione del giurista in contesti evolutivi da affrontare con nuove categorie concettuali.

La mia partecipazione ed il relativo contributo di idee, è molto concentrato sulla riflessione dedicata alla *rilevanza dell'etica* nella prescrizione dei farmaci *off label*.

Viceversa, mi limiterò a qualche breve cenno in materia di responsabilità, perché affido le riflessioni più approfondite al successivo relatore con il quale condivido la partecipazione al Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Civico di Palermo. Procedo rapidamente e rappresento con criteri estremamente sintetici il significato delle mie riflessioni.

Mi sembra molto importante ragionare su due argomenti che esprimono dei nuclei concettuali che guideranno le riflessioni che proporrò in sequenza osservando i dati normativi.

Il primo argomento (slide 2) di

fondamentale rilevanza è l'intreccio tra etica e diritto. L'etica e il diritto sono dei nuclei cognitivi che -purtroppo per una strana dinamica della vita e delle relazioni sociali di oggi- tendono ad essere lette con logiche di separazione, che vorrebbero negare in radice la sussistenza di qualsiasi nesso relazionale.

Si tende, cioè, a sostenere che oggi il diritto deve operare esclusivamente delle scelte di opportunità sostanziale, con pragmatismo di natura empirica, viceversa l'etica è altra cosa, e si occupa di altro.

L'etica guida i comportamenti individuali, i comportamenti professionali possono mutuare regole dall'etica, ma ciò che vincola non è il principio etico, ma la scelta che il diritto opera e il precetto reso obbligatorio dalla scelta di diritto.

Ecco, questa lettura del rapporto tra etica e diritto non è assolutamente praticabile nell'utilizzazione dei farmaci *off label* perché sostanzialmente l'etica è dentro l'ordinamento giuridico; quello che osserveremo nelle chiavi di lettura che tenderò a dare sul tessuto normativo, che è stato già esaminato dai relatori che mi hanno preceduto, è rivolto ad una constatazione di partenza: sostanzialmente le norme ci dicono che il paziente è al centro del sistema e della scelta terapeutica, e che il medico ha un patrimonio di conoscenze scientifiche le quali devono essere continuamente aggiornare. E questo

patrimonio di conoscenze scientifiche impone dei comportamenti doverosi, e la doverosità non dipende dal fatto che l'etica è separata dal diritto, ma dipende -al contrario- dal fatto che il diritto ha recepito i contenuti dell'etica che lo stesso operatore professionale ha elaborato nella pratica della sua esperienza di lavoro. Questa -attenzione- è una chiave di lettura assolutamente nuova e rivoluzionaria, poiché ciò che sta avvenendo negli altri settori dell'esperienza professionale è l'esatto opposto: si tende ad allontanare l'etica dalle valutazioni dei comportamenti doverosi, che il giurista deve individuare per la imputazione degli effetti della responsabilità.

Giungo al secondo punto e poi procedo rapidamente avanti: *le pratiche virtuose*. Anche questo è un argomento correlato al primo punto che ho esposto. Le pratiche virtuose (*best practice*) sono un modello per ottimizzare il funzionamento di un sistema. E la pratica virtuosa è una prassi di buon comportamento sostanzialmente concepita per realizzare i diritti fondamentali della Persona.

Quindi la buona pratica, la regola del *gold standard*, cioè l'ottimo per il paziente, l'ottimo per il cittadino, l'ottimo per l'utente del servizio, è una regola imperativa perché l'ordinamento comunitario impone al professionista di collocare al centro del rapporto professionale

l'esigenza dell'utente della prestazione, e tutto il contesto ovviamente obbedisce a regole di ottimizzazione di tutte le risorse che sono impegnate per realizzare quell'obiettivo.

Con queste premesse che potrebbero apparire molto astratte andiamo a esaminare le ricadute sulla prescrizione dei farmaci *off label*, e sui limiti e sulle modalità di utilizzazione.

Voglio mettere in evidenza dal punto di vista (slide 3) del *glossario* terminologico due indicatori: la necessità di un comitato etico che è un organo indipendente costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica, il quale opera secondo criteri di interdisciplinarietà; e tutto ciò a me sembra molto importante, perché l'etica presuppone la natura multidisciplinare e interdisciplinare delle conoscenze del comitato. Ed a questo punto procedendo verso il secondo indicatore dobbiamo chiederci: la responsabilità del comitato qual'è? in cosa consiste? La risposta è netta: il comitato deve garantire la tutela dei diritti, della sicurezza, del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico, e deve assicurare la garanzia piena di tale protezione. Gli studi clinici devono essere condotti in conformità a principi etici che traggono la loro origine dalla dichiarazione di Helsinki.

(Slide 4) Che valore hanno le linee guida per la buona pratica clinica? Continuo a procedere rapidamente poiché la lettura delle fonti normative è già stata fornita nelle prime relazioni che abbiamo ascoltato. A me preme mettere in evidenza questa particolarità: la buona pratica clinica è uno standard internazionale di etica e di qualità scientifica. Quindi non c'è soltanto la qualità, ma ci sono anche i doveri che provengono dall'etica professionale. L'aderenza agli standard di buona pratica clinica sostanzialmente a cosa serve? Garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che par-

tecipano allo studio in conformità ai principi stabiliti dalla dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

(Slide 5) Andiamo direttamente alla prescrizione dei farmaci *off label*. Qui io voglio soltanto fornire una serie di chiavi di lettura di tipo terminologico. Ho notato che nel lessico anche giurisprudenziale si usano delle terminologie equivalenti e cioè "prescrizione *off label*", "prescrizione *fuori indicazione*", "prescrizione *non autorizzata*", ma il dato che accomuna queste terminologie differenti è rappresentato da una affermazione: in ogni caso la prescrizione dei farmaci *off label* non può essere difforme dalle buone pratiche cliniche. Questo è un elemento importante e fondamentale per quello che poi ascolteremo sul versante dell'imputazione della responsabilità civile.

La corrispondenza tra le buone pratiche cliniche e la utilizzazione del farmaco *off label* sicuramente è il nucleo concettuale che guiderà la lettura degli indirizzi di giurisprudenza. Ancora alcuni argomenti a chiarimento giuridico di ciò che è stato esaminato sotto il profilo dell'utilizzazione dei farmaci *off label*.

(Slide 6) A me sembra importante partire da un principio fondamentale che è un principio voluto del legislatore nel '96 e ribadito nel '98 con quell'intervento normativo che viene genericamente ricondotto e collegato al *multi-trattamento cd. Di Bella*. Il principio fondamentale che emerge è quello della *tipicità delle cure*, cioè il medico nel momento in cui ha un approccio alla fenomenologia patologica ha l'obbligo di prescrivere le specialità medicinali secondo le indicazioni terapeutiche che provengono dal percorso tipico e rigorosamente controllato nella autorizzazione e nella immissione in commercio. Questo principio se applicato in assoluto, però ovviamente, ingesserebbe l'evoluzione del sistema, poiché vincolando il medico a un patrimonio di inter-

venti tipicizzati per indicazioni autorizzate, si ingessa il progresso cognitivo e applicativo delle evoluzioni scientifiche.

Quindi il legislatore si è preoccupato di fissare una serie di criteri per i quali è fondamentale il riscontro positivo, poiché sono i criteri che autorizzano l'utilizzazione del farmaco *off label*.

La tipicità delle cure è il principio fondamentale, ma nel momento in cui ci si muove verso una utilizzazione cosiddetta atipica, (e la giurisprudenza in materia di responsabilità civile usa proprio questo termine: atipicità nel trattamento farmacologico), tale atipicità deve essere rigorosamente controllata e fondata sui presupposti che il legislatore ha rigorosamente voluto.

Questo, dunque, non significa che l'etica professionale viene accantonata e che il medico è sostanzialmente ingessato in scelte terapeutiche obbligatorie. Significa l'esatto contrario: significa che l'etica entra immediatamente in gioco per individuare e regolare i comportamenti virtuosi, poiché ricorrere a opzioni atipiche significa mettere in gioco il proprio sapere professionale, metterlo in gioco in relazione a esigenze primarie del cittadino, il quale è titolare del diritto alla salute, sul quale preferisco non dire sulla connotazione giuridica, presupponendo piena ed esatta conoscenza dei suoi estesi significati.

Completo la riflessione sul principio di tipicità delle cure con alcuni argomenti che ho tratto dalla risposta ad una interpellanza parlamentare rivolta al Ministro Livia Turco nel febbraio 2007. La logica dell'interpellanza parlamentare era questa: poiché sono intervenute delle scelte normative che autorizzano l'uso *off label* di terapie farmacologiche, queste terapie farmacologiche possono avere un uso diffuso e sistematico? La lettura dei dati normativi così come viene proposta dal Ministro Turco è molto puntuale e la risposta è negativa (*assolutamente no*): il ricorso a terapie farmacolo-



giche *off label* a carico del SSN non può assumere carattere diffuso e sistematico. Quindi si deve trattare di un uso orientato al caso specifico, i casi specifici devono confluire in dati scientifici che autorizzano, dal punto di vista della coscienza professionale, il medico ad operare al di là del principio di tipicità della cura.

(Slide 7) Procedo a questo punto a descrivere le scelte normative, che per la verità sono già state esaminate in precedenza, ma lo faccio con l'occhio e le categorie del giurista, sempre agevolando la cognizione dei meccanismi di imputazione della responsabilità civile, poichè discostarsi da questi presupposti normativi significa elevare il rischio di responsabilità patrimoniale del medico e della struttura di appartenenza. Il primo presupposto (e qui ritorna e rientra in gioco l'etica), è: "qualora non esista valida alternativa terapeutica". Questo chi lo decide? Il protagonista di questa lettura della terapia farmacologica è proprio il medico, quindi è ancora l'etica al centro del sistema, e qualora non esista valida alternativa terapeutica si ricorre al farmaco *off label*. Ma quali sono gli ulteriori limiti nella modalità di utilizzo? Ho apprezzato il cenno che è stato effettuato, però a me sembra molto importante ragionare ancora su questo momento, che è un momento indefettibile nel rapporto medico-paziente, ed è anche un momento strategico nella lettura dei regimi di responsabilità patrimoniale ed amministrativa. E' necessaria l'informazione del paziente, è necessario quindi il consenso informato, che è un consenso molto delicato nella sua formazione perché è il momento fondamentale nel quale ritorna l'etica professionale. Che cosa vuol dire "consenso informato"?

(Slide 8) Consenso informato sicuramente significa trasmettere una verità semplificata, quindi il medico portatore di una maggiore conoscenza rispetto a quella che nella

media dei casi è intestabile al paziente, deve rappresentare una verità comprensibile secondo le capacità cognitive del paziente. La comunicazione della verità deve essere completa, deve essere semplificata; l'obiettivo è che il paziente percepisca con piena consapevolezza la sua situazione, e manifesti un orientamento favorevole. Tant'è che si parla in giurisprudenza anche di accordo terapeutico, si comincia a parlare di questo profilo contenutistico nella formazione del consenso. E nella trasmissione della verità semplificata è importante l'esatta e corretta conoscenza del rapporto rischio/beneficio. Attenzione poichè su questa fattispecie le ipotesi di responsabilità patrimoniale ed amministrativa evocano l'imperfezione della fase del contatto informativo con il paziente che viene assoggettato a un trattamento *off label*. Anche questo è un tema che evidenzia la rilevanza dell'etica nelle scelte normative e nelle pratiche applicative. Procedo verso le conclusioni.

(Slide 9) Quali sono le finalità complessive del sistema, che mi sono permesso di chiamare etico-normative. Come detto nelle premesse l'etica è dentro il sistema, è una virtuosità d'ambito in questo settore normativo, poichè purtroppo in altri campi del sistema giuridico la relazione etica-diritto funziona diversamente. Quali sono le finalità etico-normative della disciplina che abbiamo esaminato? Innanzitutto garantire il paziente. Questo è fondamentale, è una chiave di lettura nazionale-comunitaria della prestazione professionale; il paziente deve essere garantito nel suo accesso a terapie appropriate e aggiornate alle conoscenze scientifiche. Su questo profilo, il Decreto Assessoriale del 19 novembre 2009 che oggi è stato in parte criticato, mi sembra che sia assolutamente impeccabile e molto puntuale nelle modalità operative.

Ulteriore punto in evidenza è quello della prevenzione dal rischio

di sottoposizione a trattamenti farmacologici per benefici incerti. L'utilizzazione del farmaco *off label* non può diventare un campo di sperimentazione innovativa senza che vi sia un solido terreno scientifico sul quale fondare l'opzione professionale.

Terzo punto: è necessario rispettare il criterio indicato dal Ministro Turco nel 2007, e cioè non possiamo procedere verso un uso diffuso e indiscriminato perché questo significa eludere il regime autorizzativo, quindi si deve trattare di una regolazione mirata a usi specifici, e in questa specificità dell'uso è bene che il medico tenga sempre ben presente il problema dell'onere finanziario che viene accollato sul bilancio pubblico, con la ulteriore puntualizzazione che io sono sostanzialmente avverso al modello finora pre-scelto dal legislatore finanziario, che opera con tagli lineari sui bilanci pubblici. I tagli devono essere discriminati settore per settore.

Sono anche convinto che il diritto alla salute non può essere rimesso a scelte finanziarie, perché esiste un nocciolo duro ed un nucleo-base al di sotto del quale non si può scendere. E proprio tale considerazione è stata espressa dalla Corte Costituzionale, la quale ha iniziato a ragionare in termini di diritto della persona finanziariamente limitabile, ma ammettendo la possibilità di un controllo di ragionevolezza sulle scelte del legislatore.

Nel momento in cui il legislatore interviene con tagli limitativi delle risorse, le norme devono contenere una giustificazione razionale di ciò che è prodotto ed immesso nel sistema giuridico. Ciò non toglie tuttavia, che dal punto di vista della coscienza professionale, il problema della regolazione del farmaco *off label* nei profili etico-normativi impone anche la valutazione dedicata all'onere finanziario.

Andiamo all'ultimo elemento che a me sembra importante e propeudeutico alle riflessioni che a breve

faremo sul versante delle imputazioni delle responsabilità.

Tutto ciò a cosa serve? Serve anche a razionalizzare i rischi per il paziente. In una lettura molto semplificata del lessico giurisprudenziale, gli elementi patologici del rischio clinico potrebbero essere dati dalle seguenti fattispecie: reazioni avverse non presenti in un trattamento testato e autorizzato con farmaci già in commercio, ed allora questo è un elemento di rischio che deve essere razionalizzato nella scelta del far-

maco *off label*. Seconda fattispecie a rischio di patologia comportamentale: supplenza o elusione dell'autorizzazione ministeriale ed è sostanzialmente un elemento da neutralizzare nel momento in cui si è detto di prevenire "gli usi diffusi ed indiscriminati".

Ultimo punto, e qui ritorna l'etica in maniera fortemente condizionante, bisogna escludere gli usi privi di adeguate acquisizioni scientifiche, documentate da idonei dati di statistica medica. Quindi sostan-

zionalmente non una sperimentazione libera ma un uso controllato e rapportato a dati cognitivi che devono essere rigorosamente in possesso del medico, il quale ricorre ad opzioni terapeutiche atipiche. Io sostanzialmente ho concluso, non voglio dire altro. Voglio solo ringraziare e dire anche che ho provato un particolare benessere partecipativo, perché discutere di etica in questo momento per un magistrato è una cosa molto rara, che produce molta soddisfazione professionale.

GIUSEPPE LENTINI

Avvocato e Presidente dell'Associazione Siciliana per la lotta contro le leucemie ed i tumori dell'infanzia

Seminario: La prescrizione dei farmaci "off label". Palermo 21 Giugno 2012

## La responsabilità medica della prescrizione dei farmaci off label

*Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

### Le fonti

La prescrizione di un farmaco, atto tipico dell'attività professionale del medico, un tempo rimessa alla sua discrezionalità da esercitarsi secondo scienza e coscienza, è oggi soggetta ad un regime normativo specifico che risiede principalmente nelle seguenti fonti:

**L. 23.12.1996 n.648** art.1, 4° comma: *Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, 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 e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica.*

**L. 8.4.1998 n.94** art.3,

1° comma: *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 sommi-*

*nistrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità.; 2° comma: 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, 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 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*

5° comma: *La violazione, da parte del medico, delle disposizioni del presente articolo è oggetto di procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233*

**L.244/2007** (finanziaria 2008)

art.2, comma 348: *Disposizioni sulla prescrizione di farmaci non autorizzati al commercio o per indicazioni diverse da quelle autorizzate.*

*In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale*

*di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, è 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.*

**Assessorato Della Sanità Decreto 19 novembre 2009** avente ad oggetto *Modalità operative per l'impiego ed erogazione dei medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate (off-label) per casi specifici.*

### La responsabilità - brevi cenni di carattere generale

L'esame della normativa sopra riportata consente pertanto di rinvenire nella legge precise condizioni che delimitano l'ambito decisionale del medico entro parametri ben precisi, in tal modo anche delimitando con maggiore precisione l'ambito di ricerca di quel profilo soggettivo nella determinazione

della responsabilità che costituisce uno dei principali problemi interpretativi.

E' opportuno a questo punto premettere brevissimi cenni di carattere generale ai profili di responsabilità del medico.

In primo luogo va dato conto del recente indirizzo giurisprudenziale che avvalorata la tesi, lungamente discussa, dell'assoggettabilità di tale fattispecie ad un ambito di responsabilità di tipo contrattuale.

*La responsabilità del medico e della struttura sanitaria ha natura contrattuale e la ripartizione dell'onere della prova prevede che il danneggiato debba provare il rapporto sanitario, la prestazione medica negligente e la lesione alla salute, restando a carico del medico inadempiente la prova di cause giustificative del proprio inadempimento o di elementi che interrompano il nesso causale tra negligenza e danno, secondo un criterio di causalità civilistico e probabilistico.* Cassazione civile, sez. III, 15/12/2011, n. 27000

La giurisprudenza ha infatti tracciato una tipologia di responsabilità contrattuale del medico fondata su presupposti differenti ravvisati in un rapporto contrattuale di fatto o da contatto sociale. Cassazione civile, sez. III 22/01/1999 n. 589.

Tale orientamento ha dirette refluenze pratiche sia in ordine all'onere della prova (spetta infatti al medico l'onere di dimostrare di avere agito secondo le regole dell'arte e la eventuale esistenza di cause giustificative del proprio inadempimento), sia in ordine alla prescrizione dell'azione (dieci anni v/ i cinque dell'azione aquiliana).

Se dunque deve parlarsi di responsabilità contrattuale per il medico, anche se egli ha agito in qualità di dipendente di un ente ospedaliero pubblico o privato, la fonte della sua responsabilità si rinviene nell'art.1218 c.c. (responsabilità del debitore), e per quanto riguarda l'ente stesso nell'art.1228 c.c. responsabilità per fatto degli ausiliari.

L'attività specifica di tipo professio-

nale trova nell'art.1176 2° comma c.c. una sua specifica fonte normativa laddove si dispone che: *"nell'adempimento delle obbligazioni inerenti all'esercizio di un'attività professionale, la diligenza deve valutarsi con riguardo alla natura dell'attività esercitata"*. E' dunque nell'attenzione scrupolosa delle c.d. *leges artis* che si rinviene il parametro di valutazione della diligenza.

Deve ancora farsi riferimento all'art.2236 c.c. che nell'ambito della disciplina delle professioni intellettuali, qualificate come prestazioni d'opera, disegna una responsabilità limitata ai casi di colpa grave o di dolo qualora si tratti di una prestazione che implichi soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà.

Tale limitazione del grado di colpa, non deve però ritenersi un limite di carattere generale.

Deve osservarsi infatti come la giurisprudenza pare aver ridimensionato il privilegio che assisterebbe il medico nell'espletamento della sua attività.

Al riguardo si riporta, *ex plurimis*, una recente massima della Cassazione: *"L'esonero da responsabilità per il medico che sia incorso in colpa lieve nell'esecuzione di un intervento di speciale difficoltà, prevista dall'art. 2236 c.c., non opera per il medico che, pur avendo eseguito un intervento non rutinario, non dimostri di avere diligentemente prestato al paziente la necessaria assistenza postoperatoria, anche al fine di evitare possibili e non del tutto prevedibili complicazioni."* (Cassa App. Ancona 23 febbraio 2008 n. 129 ). Cassazione civile, sez. III, 28/09/2009, n. 20790.

In ogni caso l'art.2236 c.c. deve essere letto in un contesto normativo più ampio, laddove, come nella fattispecie, si incontrino elementi specifici di particolare rischio nell'esercizio dell'attività medica.

Secondo la dottrina, infatti, alla prescrizione di farmaci non autorizzati deve estendersi il medesimo carattere di attività pericolosa di cui all'art.2050 c.c., già ritenuta appli-

cabile alla sperimentazione clinica, che prevede l'onere per il medico (esercitante attività appunto pericolosa) di provare di aver adottato tutte le misure idonee a evitare il danno.

### Profili specifici

#### Elemento soggettivo - la colpa

Delimitato in tal modo il quadro normativo di carattere generale che regola la responsabilità del medico, occorre evidenziare, nell'ambito specifico che ci riguarda ovvero la prescrizione del farmaco off label, come possa configurarsi una responsabilità.

Da un lato occorre pertanto delineare concretamente quell'elemento soggettivo, ovvero la colpa, che qualifica la condotta come fonte di responsabilità.

Al riguardo, deve osservarsi, come sopra accennato, come il quadro normativo che regola la fattispecie e che deve rinvenirsi principalmente della L.94/1998 e nella successiva L.244/2007 (legge finanziaria 2008), preveda un regime abbastanza rigido entro il quale possa esercitarsi la discrezionalità, secondo scienza e coscienza, del medico nella prescrizione di un farmaco.

In tal senso, il ristretto limite normativo di cui alla L. 8.4.1998 n.94 art.3, 1° comma con le sole eccezioni di cui al 2° comma, tutto sommato agevola il lavoro dell'interprete, in quanto consente di determinare una colpa del medico per il solo fatto della inosservanza dei criteri di cui al secondo comma dell'art.3 L.94/96, e ciò quanto meno per l'inosservanza della legge (art.43 c.p.).

Non è nota una ampia casistica sull'argomento e poche risultano le sentenze pubblicate che abbiano esaminato la questione.

Nell'ambito penale, si segnala:

*È in colpa il medico che somministri al paziente un farmaco di cui siano noti gli effetti tossici per scopi terapeutici diversi da quelli autorizzati (cd. prescrizioni "off label") in un caso in*



*cui erano disponibili diverse ed efficaci terapie e senza un adeguato e continuo controllo degli effetti della terapia (nella specie, è stata ritenuta altresì corretta la valutazione del giudice di merito che aveva accertato che la somministrazione del farmaco aveva cagionato la morte della paziente).* Conferma App. Genova, 9 maggio 2006 Cassazione penale, sez. IV, 13/03/2008, n. 17499

Ulteriore restringimento delle condizioni è riconducibile alla L.244/2007 (finanziaria 2008) art.2, comma 348, che limita la prescrivibilità di farmaci non autorizzati al commercio o per indicazioni diverse da quelle autorizzate, ai soli casi in cui siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda.

Viene pertanto precisato ulteriormente quel riferimento a dati scientifici o *pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale*, di cui alla L.94/98 cosicché viene sempre più ristretto il lavoro dell'interprete che altrimenti sarebbe stato sempre soggetto ad accertamenti vaghi e dagli esiti incerti.

Ulteriore fattispecie colposa può rinvenirsi nel mancato rispetto dell'obbligo di informazione derivante dalla assenza del c.d. "consenso informato".

Sul punto deve rilevarsi una certa varietà di pronunce in ambito civile:

*Qualora il medico ometta di informare il paziente sulle caratteristiche e sui rischi di un intervento chirurgico e questo non riesca per circostanze indipendenti da colpa del chirurgo, quest'ultimo potrà essere condannato a risarcire il danno patito dal paziente, vale a dire il peggioramento delle sue condizioni di salute, soltanto ove il paziente allegghi e dimostri che, se fosse stato compiutamente informato circa i rischi dell'intervento, avrebbe verosimilmente rifiutato di sottoporvisi, residuando, altrimenti, la risarcibilità del danno-conseguenza, ricollegabile alla sola lesione del diritto all'autodeterminazione.* Cassazione civile, sez. III, 09/02/2010, n. 2847

Orientamento confermato da recente :

*In tema di responsabilità professionale del medico, in presenza di un atto terapeutico necessario e correttamente eseguito in base alle regole dell'arte, dal quale siano tuttavia derivate conseguenze dannose per la salute, ove tale intervento non sia stato preceduto da un'adeguata informazione del paziente circa i possibili effetti pregiudizievoli non imprevedibili, il medico può essere chiamato a risarcire il danno alla salute solo se il paziente dimostri, anche tramite presunzioni, che, ove compiutamente informato, egli avrebbe verosimilmente rifiutato l'intervento, non potendo altrimenti ricondursi all'inadempimento dell'obbligo di informazione alcuna rilevanza causale sul danno alla salute.* Cassazione civile, sez. III, 30/03/2011, n. 7237

Successivamente la Suprema Corte ha precisato: *Il diritto al consenso informato del paziente, in quanto diritto irretrattabile della persona, va comunque e sempre rispettato dal sanitario, a meno che non ricorrano casi di urgenza, rinvenuti a seguito di un intervento concordato e programmato, per il quale sia stato richiesto ed ottenuto il consenso, e tali da porre in gravissimo pericolo la vita della persona - bene che riceve e si correda di una tutela primaria nella scala dei valori giuridici a fondamento dell'ordine giuridico e del vivere civile - o si tratti di trattamento sanitario obbligatorio. Tale consenso è talmente derogabile che non assume alcuna rilevanza, al fine di escluderlo, il fatto che l'intervento absque pactis sia stato effettuato in modo tecnicamente corretto, per la semplice ragione che, a causa del totale deficit di informazione, il paziente non è posto in condizione di assentire al trattamento, consumandosi nei suoi confronti, comunque, una lesione di quella dignità che connota l'esistenza nei momenti cruciali della sofferenza fisica e/o psichica.* Cassazione civile, sez. III, 28/07/2011, n. 16543

In ambito penale, va riportata una importante decisione della

Suprema Corte a Sezioni Unite: *L'attività medico-chirurgica si legittima grazie al consenso informato del paziente, secondo quanto desumibile dagli art. 2, 13 e 32, comma 2, cost. Allo stato della legislazione penale esistente, tuttavia, non è riconoscibile alcuna rilevanza penale alla condotta del medico che effettui un intervento operatorio in assenza del consenso del paziente o che modifichi l'intervento in riferimento al quale originariamente il consenso era stato prestato, se l'intervento si conclude con esito fausto.* Cassazione penale, sez. un., 18/12/2008, n. 2437

Ed ancora Cassazione penale, sez. IV, 24/06/2008, n. 37077: *L'obbligo d'acquisizione del consenso informato del paziente alla somministrazione del trattamento sanitario non costituisce una regola cautelare e dunque la sua inosservanza da parte del medico non può costituire, nel caso lo stesso trattamento abbia causato delle lesioni, un elemento per affermare la responsabilità a titolo di colpa di quest'ultimo, a meno che la mancata sollecitazione del consenso gli abbia impedito di acquisire la necessaria conoscenza delle condizioni del paziente medesimo.*

La Corte parte dal presupposto che: *salvo casi eccezionali, il medico abbia agito con finalità curative e, quindi, in assenza del dolo costituito dalla coscienza e volontà di produrre lesioni; così che: Il giudizio sulla sussistenza della colpa e del nesso causale tra la condotta colposa e l'evento dannoso non è condizionato dal fatto che sia stato o meno prestato il consenso informato. Il medico risponde a titolo di colpa solo per i danni prevedibili e che possono essere prevenibili attraverso la "legis artis" e non già anche dei danni prevedibili verificatisi nonostante la puntuale osservanza delle regole tecniche, essendo in presenza, in questo caso, del c.d. rischio consentito.*

Tale sentenza è anche interessante, nell'ambito specifico di questa analisi, in quanto (cassando una precedente sentenza del giudice di merito) afferma che: *Il medico che*

*prescrivere medicinali "off label" (cioè per finalità terapeutiche diverse da quelle che gli sono riconosciute) e che non agisca in via del tutto sperimentale, risponde a titolo di colpa e non di dolo delle lesioni riportate dal paziente a causa della loro somministrazione, qualora non abbia compiuto un'attenta valutazione comparativa tra i benefici perseguiti ed i rischi connessi alla particolare utilizzazione del farmaco che era possibile prevedere sulla base della situazione clinica del paziente medesimo. (Fattispecie relativa alla prescrizione di un medicinale antiepilettico nell'ambito di un terapia relativa alla cura dell'obesità, in cui il medico, nell'aumentare il dosaggio del farmaco, aveva ommesso di procedere ad adeguata attività di monitoraggio del paziente e di valutare le ragioni della mancanza di una reazione positiva ai dosaggi inferiori).*

#### **Evento lesivo - danno - nesso causale**

Stabilito il contenuto del presupposto di carattere soggettivo, deve ancora verificarsi quale evento lesivo a danno del paziente possa assumere rilevanza al fine di radicare concretamente la responsabilità civile del medico.

Al riguardo può ritenersi che qualora non siano stati rispettati i requisiti e le condizioni previste dalla legge per la prescrizione di un farmaco off label, il medico potrebbe essere chiamato a rispondere nel caso si verificasse una reazione avversa con un danno per il paziente, direttamente riconducibile all'uso del farmaco e non riscontrabile in un trattamento autorizzato, ove disponibile.

In tal caso infatti sarebbe accertato, oltre all'elemento soggettivo, anche il danno ed il nesso di causalità con la scelta del medico.

Va segnalata una tesi dottrinale che raffigura nel caso specifico della prescrizione di un farmaco off label l'instaurarsi di una responsabilità anche nel caso di mancato raggiungimento della guarigione, realiz-

zando in tal modo una specie di obbligazione di risultato, e non solo nel caso di un evento lesivo.

Tale tesi si fonda sulla considerazione del fatto che, mentre nella somministrazione di un farmaco autorizzato, seppure seguita da mancata guarigione, non può rinvenirsi responsabilità del medico, sul presupposto che si tratta sempre di un fatto il cui risultato dipende anche dalle condizioni soggettive del paziente e che tutto ciò rientra in un giudizio probabilistico sul rapporto rischio-beneficio, nel caso di assunzione di un farmaco non autorizzato o autorizzato per altro uso terapeutico, potrebbe ravvisarsi una responsabilità anche nel caso di mancata guarigione, dovendo il medico dimostrare il motivo per il quale ha deciso di utilizzare un farmaco non autorizzato o autorizzato per usi diversi, assumendo un rischio maggiore di quello considerato accettabile secondo le normali regole.

In tal caso, ritenuto quanto già considerato in ordine alla considerazione di una responsabilità da contatto sociale e pertanto di tipo contrattuale, seppure atipica, il paziente, sottoposto ad una cura off label, che non abbia ottenuto miglioramento della sua patologia, potrebbe aver assolto il proprio onere probatorio semplicemente dimostrando il nesso causale con una terapia non usuale e come tale presuntivamente inidonea; il medico dal lato opposto deve, per sgravarsi da responsabilità, dimostrare che nel caso in specie la terapia non convenzionale era imposta dalle circostanze e che l'uso di farmaci autorizzati non avrebbe in ogni caso comportato la guarigione o il miglioramento della situazione clinica del paziente.

In altri termini è essenziale per l'interprete ricercare il nesso causale tra la condotta atipica del medico e il danno subito dal paziente. In tal senso soccorre l'autorevole arresto della Suprema Corte a sez. unite:

*Non è consentito dedurre automatica-*

*mente dal coefficiente di probabilità espresso dalla legge statistica la conferma, o meno, dell'ipotesi accusatoria sull'esistenza del nesso causale, poiché il giudice deve verificarne la validità nel caso concreto, sulla base delle circostanze del fatto e dell'evidenza disponibile, così che, all'esito del ragionamento probatorio che abbia altresì escluso l'interferenza di fattori alternativi, risulti giustificata e processualmente certa la conclusione che la condotta omissiva del medico è stata condizione necessaria dell'evento lesivo con "alto o elevato grado di credibilità razionale" o "probabilità logica". Cassazione penale, sez. un., 10/07/2002, n. 30328*

*La colposa omissione, da parte del medico, di interventi terapeutici può considerarsi causa della morte del paziente soltanto se, ove l'intervento fosse stato tempestivamente effettuato, possa ragionevolmente ritenersi che l'evento lesivo non si sarebbe verificato. Tale giudizio tuttavia non va compiuto sulla base di meri calcoli probabilistici, ma in base a regole di esperienza o leggi scientifiche. Cassazione penale, sez. un., 10/07/2002, n. 30328*

In conclusione deve rilevarsi come il giudizio di responsabilità civile del medico debba essere preceduto, a pena di improcedibilità, dal procedimento di mediazione di cui al Dlgs 4 marzo 2010 n. 28 che dispone che: In materia di condominio, diritti reali, divisione, successioni ereditarie, patti di famiglia, locazione, comodato, affitto di aziende, risarcimento del danno derivante dalla circolazione di veicoli e natanti, da responsabilità medica e da diffamazione con il mezzo della stampa o con altro mezzo di pubblicità, contratti assicurativi, bancari e finanziari, prima dell'esercizio dell'azione giudiziaria, è condizione di procedibilità della domanda giudiziale l'esperimento del procedimento di mediazione ai sensi del presente decreto ovvero del procedimento di conciliazione previsto dal Dlgs 179/2007, ovvero del procedimento istituito in attuazione dell'articolo 128-bis del Dlgs 385/1993 per le materie ivi regolate.

### Responsabilità erariale

Un breve cenno va fatto alla responsabilità di tipo amministrativo e specificatamente erariale che può scaturire per il medico dalla prescrizione di un farmaco off label.

In via generale va detto che l'accertamento della responsabilità erariale appartiene alla giurisdizione della Corte dei Conti.

Sussiste responsabilità amministrativo-contabile in presenza dell'elemento soggettivo della colpa grave o del dolo.

Il concetto di colpa grave va inqua-

drato della nozione di colpa professionale di cui all'art.1176 2° comma c.c.

Le fattispecie che possono configurare responsabilità del medico, nell'ambito dell'esame che interessa la presente relazione, possono ricondursi alla responsabilità per danno indiretto che l'ente pubblico ha dovuto subire per fatto colposo del medico accertato dalla A.G.O.

Il nesso di causalità in questo caso deve essere verificato e quindi sussistere tra il danno subito dall'Ente e la condotta colposa del medico.

Va chiarito che il giudizio di accertamento del nesso causale e di con-

seguenza della responsabilità contabile non è vincolato dal precedente giudizio espresso dalla A.G.O.

Il precedente giudizio civile pertanto non fa stato nel giudizio contabile ma può costituire un semplice presupposto di fatto indispensabile per attivare il giudizio di responsabilità indiretta del medico.

Altra fattispecie in cui può essere configurata una ipotesi di responsabilità amministrativo-contabile si rinviene nella illegittima attività di prescrizione di farmaci che abbia causato un maggiore costo o un danno economico all'Ente pubblico.

DANIELE SARTORI  
Studente del Master Benzi,  
Università di Pavia

# Attività Regolatorie: promuovendole e aprendole ai giovani.

## Le impressioni di un neolaureato in Farmacia

Al quint'anno di studi un laureando in farmacia conosce il significato delle leggi più importanti che vigono nel nostro Paese e in Europa, sia in campo umano che veterinario, dai cosmetici agli omeopatici, dai biopharmaceuticals ai galenici officinali e magistrali. Poco però sa delle attività regolatorie perché il tema non viene affrontato con approccio didattico. La percezione generale dell'iscritto a questa facoltà è che debba lavorare o come titolare o collaboratore. Persino il corso di studi prevede un tirocinio di ben 900 ore in farmacia, da esercitare in un minimo di 6 mesi, ma nessuno in azienda (ad eccezione di quella ospedaliera, pur sempre in qualità di farmacista). Ne deriva che la tendenza ad informarsi su sbocchi professionali alternativi è infrequente, in parte per negligenza dello studente, in parte per la mancanza di un argomento tanto vasto nelle offerte formative delle facoltà di Farmacia di città come Roma, Milano, Pavia, Firenze, Pisa. Questo rende poco conosciuto l'ambito regolatorio agli studenti. Se si dedicasse anche solo uno spazio, un breve corso, alle attività regolatorie si permetterebbe agli aspiranti professionisti del settore sanitario di orientare il proprio percorso di studi ad un indirizzo legislativo farmaceutico così da poter favorire il passaggio dall'università al mondo del lavoro. In mancanza d'altro è possibile partecipare, a pagamento, a Master in

affari regolatori organizzati dagli atenei di Siena, Verona, Roma, Milano, Pavia, della durata di uno o due anni, che forniscono la preparazione teorica necessaria per la professione e un minimo di sei mesi di stage presso azienda o ente pubblico. L'unico grosso svantaggio è che questi corsi non sono esclusivi ai neo laureati, bensì sono aperti a tutti coloro che sono in possesso di una laurea in discipline scientifiche, quindi anche a professionisti già nel regolatorio da anni, pertanto si viene a creare una certa disomogeneità nei criteri di giudizio.

In questo contesto nazionale, nel quale uno studente scopre dopo i propri corsi della possibilità di lavorare nel regolatorio e di un'Università che lo considera come un futuro farmacista, come può un giovane stare al passo di un mondo che corre? Perché mantenere lo stesso schema rigido e non permettere una scelta *in itinere* piuttosto che *post iter*? Detto ciò, è un'impresa ardua valicare lo scoglio dei 2 anni minimi di esperienza per lavorare nel regolatorio perché è assai improbabile che un'azienda si addossi i costi di formazione di un neolaureato. Ergo questi costi gravano sullo studente, o sulla sua famiglia.

Questo quadro generale fa apparire gli affari regolatori come un circolo ristretto, nel quale è complesso entrare direttamente. Di fatto, leg-

gendo alcune pagine del sito TOPRA, si può notare come su 200 persone, il 17.5% da QA/QC/QS, il 16% da MHRA, un altro 17% da posizioni di ricerca e sette punti percentuali in meno dall'università. Di certo "questi risultati non rappresentano l'industria regolatoria in toto" ma si possono trarre alcune conclusioni: chi ricopra un ruolo nel regolatorio provenga da professioni connesse più che dagli atenei. Va da sé che la situazione non è circoscritta all'Italia bensì è estesa anche ad altri Paesi europei.

Tuttavia oggigiorno si assiste ad una crescita nel numero di offerte per i giovani, un esempio è l'EPSA (European Pharmaceutical Students' Association), che sfoggia una lista in costante aggiornamento di offerte di tirocinio retribuito per aspiranti professionisti delle attività regolatorie e non solo. Un interessante servizio di *mentoring* viene offerto da TOPRA, grazie al quale uno studente o neolaureato può essere appoggiato e guidato nelle sue scelte da un professionista. Più aperti a menti giovani gli altri Paesi, nei quali chi dovesse maturare il proprio percorso in Italia potrebbe trovare un ambiente meno limitante. Ma si respira anche aria della nostra Penisola: esempio è il sito [www.unipharma.it](http://www.unipharma.it) che raccoglie molte possibilità per i laureati in Farmacia tra cui quelle in ambito regolatorio.

Da studente ho appreso del vantaggio di offerte del regolatorio per puro caso. Ho voluto approfondire le mie conoscenze e grazie ad Internet ho scoperto svariate inizia-

tive, ma mancava comunque una figura di riferimento che mi guidasse nel muovere i primi passi speditamente. Il mondo del regolatorio non è inapprocciabile, da soli

tuttavia i tempi si allungano e in una società nella quale la rapidità nel portare a termine un ciclo di studi rappresenta un indice di valutazione, il tempo è essenziale.