

LA PRESCRIZIONE DEI MEDICINALI OFF-LABEL

Paolo Vinci ¹ - Irene Vinci ²

PREMESSA

"Off-label" :cosa significa? tradotto letteralmente dall'inglese il significato è "al di fuori dell'etichetta". Off-label, quindi, è un modo molto semplice per definire un uso non convenzionale dei medicinali, cioè un impiego diverso dalle indicazioni di legge, così come riportato nelle schede tecniche e nei foglietti illustrativi, che può variare per quantità, qualità o metodo di conduzione della terapia.

Per off-label, inoltre, si intende definire l'impegno nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica del prodotto autorizzato dalle Autorità sanitarie. L'uso off-label riguarda spesso farmaci noti ed utilizzati da molto tempo in terapia. Si tratta di una pratica ampiamente diffusa tra la classe medica, particolarmente in aree terapeutiche critiche quali quella psichiatrica o oncologica, oppure per molecole ampiamente conosciute per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo, cioè non approvate da un punto di vista regolatorio.

In questo tema, può essere utile fare una precisazione terminologica tra uso "**unlicensed**" e utilizzo "**off-label**" di un farmaco. L'uso "unlicensed" può riguardare l'utilizzo di formulazioni diverse di farmaci autorizzati (es. manipolazione della formulazione, importazione dall'estero), ed ancora l'uso di nuovi farmaci resi disponibili mediante una speciale licenza rilasciata al produttore, farmaci usati prima che venga fornita formale autorizzazione (fase pre-registrativa), allestimento di galenici magistrali con forme farmaceutiche (per la medesima via di somministrazione) diverse rispetto a quelle già autorizzate per il principio attivo.Un

¹ **Paolo Vinci** - Avvocato Foro di Milano, docente a.c. di Diritto Sanitario, Università Milano Bicocca

² **Irene Vinci** - Avvocato del Foro di Milano

esempio di uso "unlicensed" è la preparazione di una sospensione da una compressa da parte della farmacia ospedaliera.

Gestire un farmaco in maniera "**off-label**" significa invece utilizzarlo in condizioni che differiscono da quelle per cui è stato autorizzato: impiego in specifiche popolazioni di pazienti (peculiare è l'esempio della popolazione pediatrica) in termini di posologia (dose o frequenza di somministrazione), di indicazioni terapeutiche, di età, di vie di somministrazione, di formulazione non approvata per uso pediatrico. Esempi di uso off-label sono la somministrazione del diazepam in soluzione rettale nei bambini sotto l'anno di età (off-label per età), utilizzo di compresse di amiloride nei bambini di qualsiasi età (off-label per formulazione), o l'uso rettale di lorazepam nei bambini con convulsioni acute (off-label per via di somministrazione).

In Europa e negli USA grande è l'attenzione verso l'uso "unlicensed" o "off-label" dei farmaci per bambini, ma scarse sono le informazioni disponibili al riguardo.

Il range degli utilizzi off-label è in effetti piuttosto ampio. Si può passare da un **off-label minimale** per cui un medico, pur rispettando l'indicazione approvata, può trovarsi di fronte a un singolo paziente con caratteristiche biologiche individuali che richiedono di dover ricorrere a vie e/o modalità di somministrazione differenti da quelle autorizzate. Ad un **off-label massimale** in cui il medico, sulla base del ragionamento fisiopatologico e delle conoscenze di farmacologia clinica, può trovarsi nella necessità di dover trattare un paziente con un farmaco per un'indicazione diversa e/o con vie e/o modalità diverse.

Vale la pena precisare che in linea di massima l'attività curativa e prescrittiva del medico può ritenersi pienamente legittima solo qualora il medicinale abbia effettivamente ricevuto l'Autorizzazione alla Immissione in Commercio proprio con la modalità di somministrazione, dosaggio ed indicazioni terapeutiche per le quali viene utilizzato e prescritto.

Nondimeno il medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco off label nell'ambito del rispetto dei seguenti requisiti:

- Mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili
- Consenso informato del paziente
- Assunzione di responsabilità del Medico
- Presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.
- Non disponibilità alla cessione per "**uso compassionevole**" da parte della ditta produttrice.

Tali requisiti evidenziano il carattere di eccezionalità di una prescrizione off-label. Ne consegue che la scelta terapeutica anomala da parte del medico non può essere generalizzata ed adottata come prassi, ma deve essere invece circoscritta in relazione ad ipotesi specifiche ed allo specifico paziente. Nondimeno già oggi il ricorso all'uso *off-label* è ampiamente diffuso in medicina (in oncologia, reumatologia, neurologia, psichiatria), sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica.

Ed è bene specificare che in ogni caso, qualora esista una terapia di riferimento approvata dal Ministero, il beneficio potenziale della terapia **off-patent** deve essere valutato in termini relativi ovvero rispetto alla terapia di riferimento seppur in termini presuntivi.

L'intero evolversi della normativa che affronteremo di seguito si è sviluppato sul principio generale di approccio votato alla prudenza ed alla protezione del cittadino/paziente da un utilizzo inappropriato e potenzialmente dannoso.

LA NORMATIVA

Nell'ambito della generale tematica della colpa medica, l'argomento delle responsabilità professionali dei sanitari derivanti dalla prescrizione di farmaci al di fuori di indicazioni, vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni specificamente autorizzate dal Ministero della Salute, costituisce una questione ancora in gran parte inesplorata dalla dottrina e dalla giurisprudenza.

Nonostante la preoccupazione per la sicurezza dei pazienti (l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state, infatti, valutate molto spesso in paesi diversi) ed i costi a carico del sistema sanitario, in alcuni casi le prescrizioni off label si sono rivelate una valida alternativa terapeutica per patologie che non rispondono alle terapie correnti.

Ancora oggi, però, si continua a sapere poco sulla loro frequenza o sul livello di evidenza scientifica a supporto di tale pratica. E' indubbio che la prassi di prescrivere medicinali al di fuori di un avallo regolatorio sia largamente diffusa tra i medici e che, quindi, tale problematica possa essere fonte di dubbi interpretativi; anche per tale ragione, è utile avviare la presente relazione chiarendo in primo luogo i presupposti normativi e regolatori cui è subordinata l'ordinaria attività di prescrizione dei farmaci da parte del medico.

Prima del 1998, la materia era regolata dal principio generale della responsabilità professionale: il medico era libero di prescrivere ogni medicinale, per risolvere qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per la salute del paziente. Operava, nel contempo, la regola generale valida per ogni atto medico (e quindi,

anche per le prescrizioni di farmaci), vale a dire che *“chiunque per imperizia, negligenza, ovvero per inosservanza di norme nello svolgimento della professione medica, cagiona ad altri lesioni, danni fisici o la morte, soggiace in sede penale a sanzioni restrittive della libertà personale, in sede civile ad obblighi risarcitori, in sede deontologica a sanzioni disciplinari”*. **L'attività curativa del medico è, invece, reputata oggi pienamente legittima soltanto qualora 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.**

DECRETO LEGGE DEL 21.10.1996, N. 536, CONVERTITO IN LEGGE del 23.12.1996, N. 648

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

“...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...”.

Attraverso questa norma è stato stilato un elenco di medicinali erogabili a totale carico del SSN, allo scopo di rispondere tempestivamente a situazioni patologiche che hanno una carenza terapeutica e per le quali, quindi, non esiste una valida alternativa terapeutica. 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 medicamenti. **I medicinali contenuti in questo elenco devono avere le seguenti caratteristiche:**

1. Devono essere **medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero e non sul territorio nazionale.**

2. Devono essere **medicinali sottoposti a sperimentazione clinica.**

3. **Devono essere medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa rispetto a quella autorizzata.**

È necessaria, inoltre, un'analisi (monitoraggio) epidemiologica sull'impiego di questi medicinali per quelle patologie che non hanno una valida alternativa terapeutica. L'elenco che contiene questi medicinali è periodicamente aggiornato dalla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

È da precisare che comunque il Ministero non va a valutare la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali ai fini di una autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione off-label proposta e quindi procede successivamente a questo, monitorando costantemente le risposte terapeutiche nelle patologie di impiego gravi. Sarà, poi il Ministero stesso, dopo aver esaminato questi dati, a decidere se inserire o meno un farmaco nella lista di quei farmaci utilizzabili tramite indicazione off-label. La richiesta di inserimento di un farmaco nella lista, può avvenire per iniziativa dalla stessa CTS o tramite la richiesta da parte di Associazioni varie, Società Scientifiche, Aziende Sanitarie, Università e tutte quelle strutture a carattere scientifico. Per richiedere l'inserimento è necessario che questi Enti facciano pervenire alla CTS dell'AIFA una documentazione articolata, nella quale viene dimostrata la gravità della patologia e l'assenza di valide alternative terapeutiche, la descrizione del piano terapeutico proposto, i dati indicativi del costo del trattamento mensile o per ciclo di terapia per paziente, l'autorizzazione del medicinale in Italia o all'estero e tutta la documentazione scientifica con relativi dati clinici. 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. La dispensazione di questi medicinali è a carico del SSN (Servizio Sanitario Nazionale) e può essere effettuata dal Servizio Farmaceutico in strutture prescrittrici o dalle ASL di residenza dei pazienti.

PROVVEDIMENTO CUF (ORA AIFA) 17.01.1997

Il sistema delineato dalla L. 648/96 è stato implementato dal Provvedimento CUF del 17.01.1997 che **ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco, individuando nella stessa Commissione, nelle associazioni dei pazienti, nelle società scientifiche e negli organismi sanitari pubblici e/o privati i soggetti legittimati ad attuare la proposta ed a presentare la documentazione necessaria per consentire l'ammissione della specialità alla rimborsabilità.**

Secondo il citato Provvedimento, la proposta di inserimento nell'apposito elenco di cui alla L. 648/96 deve riportare:

1. informazioni concernenti il tipo e la gravità della patologia da trattare;
2. l'inesistenza di valide alternative terapeutiche;
3. la descrizione del piano terapeutico proposto;
4. lo stato autorizzativo del medicinale in Italia e in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice;
5. la documentazione disponibile (pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici di fase 1 e 2, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso). Una volta che i medicinali rispondenti ai requisiti prescritti abbiano poi ricevuto l'approvazione allo impiego da parte della CUF, restano iscritti nell'apposito elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno motivato l'inserimento nell'elenco stesso.

Il medico deve prescriverli nel rispetto delle condizioni per ciascuno di essi indicate nel provvedimento di inserimento nell'elenco, dichiarando sulla ricetta l'assunzione di responsabilità del trattamento. Deve inoltre disporre del "*consenso informato del paziente dal quale risulti che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Sanità ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia*".

D.M. 11 FEBBRAIO 1997

Il D.M. 11.02.1997 recante "**Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero**" ha dato attuazione all'art. 25, comma 7, D.lgs. n. 178/1991, **stabilendo la regolamentazione per l'importazione sul territorio nazionale, su richiesta del medico, dei prodotti autorizzati in un Paese estero ma non in Italia purché vi siano esigenze particolari che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato ed in mancanza di valida alternativa terapeutica.**

PROVVEDIMENTO CUF del 20 luglio 2000

Con Provvedimento del 20.07.2000 la CUF ha istituito (ai sensi della L. n. 648/96) **l'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN.**

Detto elenco (sulla base di istanze avanzate secondo le modalità suindicate) è **periodicamente integrato e/o modificato dall'AIFA.**

LEGGE 8.4.1998 n. 94, DI CONVERSIONE DEL D.L. 17.2.1998 n. 23 (LEGGE DI BELLA)

Gli ambiti esatti entro cui può legittimamente collocarsi la “**prescrizione off label**” di un farmaco vengono definiti nella legge 94/1998, cosiddetta Legge Di Bella, in quanto nasce come conversione di un decreto maturato in un momento particolarmente complesso per la vicenda appunto del “**Multitrattamento Di Bella**”. Evidente in questa legge infatti l’esigenza di razionalizzare e contenere la spinta emotiva a prescrizioni dalla efficacia non ufficialmente riconosciuta.

Il Prof. Luigi Di Bella fisiologo italiano deceduto nel luglio 2003 è salito alla ribalta delle cronache fra il 1997 e il 1998 a causa di una sua controversa cura contro il cancro, il cosiddetto metodo Di Bella. Si tratta di una multiterapia basata sull'uso di ormoni e vitamine, in particolare somatostatina e la melatonina, che secondo il Professore sarebbe stata efficace contro il cancro.

La terapia Di Bella, nota anche come "metodo Di Bella" o "multiterapia Di Bella" è stato uno dei maggiori (e più conflittuali) casi di utilizzo di farmaci off-label. L'Italia si trovò in uno psicodramma collettivo divisa tra chi sosteneva l'efficacia della nuova cura come il Giudice Carlo Madaro, pretore di Maglie, che ordinò alla azienda sanitaria locale di competenza di fornire gratuitamente i farmaci necessari per quella terapia a un paziente e la quasi totalità degli oncologi scettica sulla validità della terapia, in quanto priva sia di una giustificazione teorica plausibile sia di una dimostrazione sperimentale di efficacia. Il caso si è chiuso con una sperimentazione di fase II che ha negato l'efficacia della terapia ma ha lasciato un lungo strascico in merito all'utilizzo off-label dei farmaci.

All’art. 3 comma 1 del D.L. 23/1998, convertito nella legge 94/1998 viene sancito il principio generale innanzi esposto secondo il quale l’attività curativa del medico è reputata pienamente legittima soltanto allorquando 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.

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”.

E' bene precisare in proposito che, qualora si prescriva al di fuori delle regole fissate nella scheda tecnica, in caso di contenzioso insorto tra medico e paziente, è onere del prescrittore dimostrare terapeuticità e sicurezza d'impiego di un medicinale; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria né sulla casa produttrice del medicinale eventuali responsabilità civili o penali.

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 chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la “prescrizione off-label” dei farmaci, individuando le precise condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione con un preciso riferimento alla presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. Di fatto in questo comma si accetta che il giudizio del Ministero possa essere in una certa misura surrogato o anticipato, ma solo da un parere della comunità scientifica internazionale.

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...”.* La logica di quest'ultimo comma è facilmente comprensibile nell'ottica dello psicodramma collettivo generato dal caso Di Bella nel cui ambito è stata redatta.

DECRETO MINISTERO SALUTE 8 MAGGIO 2003

Il D.M. 8 maggio 2003 recante 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.

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.

LEGGE 27.12.2006, N. 296 (LEGGE FINANZIARIA 2007)

La Finanziaria del 2007 (l’art. 1, comma 796, lettera z)) dispone che la fattispecie prevista dalla cd. Legge Di Bella all’art. 3 comma 2 *“...non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell’ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all’immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento...”*. Al riguardo, giova precisare, come chiarito anche dall’Agenzia Italiana del Farmaco, che la citata disposizione normativa non preclude in modo categorico l’impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate ma persegue l’obiettivo di prevenire l’abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche a rischio della salute del cittadino, evitando così l’utilizzo indiscriminato di medicinali senza adeguata verifica di indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie.

La Finanziaria del 2007 (l'art. 1, comma 796, lettera z)) prescrive che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è consentito solo nello ambito di sperimentazioni cliniche, mentre è viceversa vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad hoc.

NOTA 12 FEBBRAIO 2007 DEL MINISTERO DELLA SALUTE (Dipartimento dell'innovazione D.G. dei farmaci e dispositivi medici)

A seguito della rivolta dei medici di medicina generale circa le restrizione poste proprio dalla Finanziaria 2007 all'utilizzo di farmaci prescritti Off Label, **in data 8.02.2007 in risposta ad una interrogazione parlamentare** è intervenuto l'allora Ministro Livia Turco, precisando che "Con la legge finanziaria 2007 è stata limitata la possibilità di utilizzare, in ospedale, farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle per le quali sono stati registrati (off label), evitando così impieghi per i quali non è dimostrata alcuna efficacia terapeutica e che, quindi, in assenza di benefici, possono determinare effetti collaterali anche gravi.

Esistono però alcuni farmaci che hanno dimostrato la loro efficacia anche per patologie non espressamente indicate nella registrazione. Per questo il Ministro della Salute ha chiesto all'AIFA, fin dal 12 febbraio scorso, di stilare un elenco dei farmaci per i quali l'impiego 'off label' abbia una consolidata e comprovata base scientifica, allo scopo di garantire un loro definitivo riconoscimento ai fini prescrittivi anche per patologie originariamente non autorizzate (come previsto dalla legge n. 648/1996). In attesa della definizione della lista, prevista entro le prossime settimane, si deve comunque ricordare che il divieto previsto dalla legge finanziaria riguarda l'uso 'diffuso e sistematico' di medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate, quando per quelle stesse indicazioni siano comunque disponibili altri farmaci. Resta sempre possibile, pertanto, l'impiego off label di un medicinale, quando tale impiego sia giustificato dalle specifiche condizioni del singolo paziente o quando si tratti di patologia per la quale non siano disponibili farmaci regolarmente autorizzati".

LEGGE 24.12.2007, N. 244 (LEGGE FINANZIARIA 2008)

L'art. 2, comma 348, della suddetta Legge Finanziaria 2008, prevede che **in nessun caso** il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una

665

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'art. 3, comma 2, del decreto legge 17 febbraio 1998, n.24, 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'art 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.

L'elemento nuovo rispetto agli anni passati è che qualsiasi somministrazione off label, per essere lecita, deve riferirsi alla **sperimentazione del farmaco, almeno di fase II**, ossia il farmaco deve essere, senza dubbio, plausibile, sicuro ed efficace, così come dimostrato nella fase II di qualsiasi sperimentazione; in altre parole da ora in poi se un sanitario vuole somministrare un farmaco non autorizzato per quell'indicazione clinica lo può fare solo se si sono eseguite sperimentazioni di fase II, ufficialmente accreditate. Prima era sufficiente la sussistenza di dati appropriati, condivisi, tangibili della letteratura.

RESPONSABILITA' MEDICA PER PRESCRIZIONI DI MEDICINALI OFF LABEL

Nel caso di prescrizioni di medicinali off-label la responsabilità del medico è, come detto, piena e ne può rispondere con provvedimenti **di natura amministrativa - disciplinare, civile e/o penale.**

La responsabilità amministrativa deriva dalla violazione degli obblighi posti dall'art. 4 L. 94/1998, norma che prevede l'avvio di un procedimento disciplinare la cui attuazione viene delegata al Consiglio Direttivo di ciascun ordine professionale. È importante ricordare che anche il codice deontologico contempla la prescrizione off label, purché efficacia e tollerabilità siano documentate.

A questa si è aggiunta successivamente ma temporaneamente (con il d.l. 32/2003, mai convertito in legge) la possibilità di comminare una sanzione amministrativa pecuniaria per dipendenti del SSN che effettuino prescrizione farmaceutiche non pertinenti (e tra queste possono rientrare le off label) recando

danno alle aziende dove operano. Questa norma non è stata elaborata per l'off label, ma vi poteva, come detto, essere facilmente applicata.

Oggi prevale l'orientamento che attribuisce al medico responsabilità basata sul "rapporto contrattuale" di fatto con il paziente ciò anche nel caso in cui il medico operi in seno a struttura sanitaria e tale "rapporto contrattuale" con il paziente sia dunque mediato. Si osserva che qualora la prescrizione off label sia attuata all'interno di una struttura ospedaliera, la responsabilità civile potrebbe estendersi, oltre che al medico curante, anche al primario. Ciò comporta per il medico l'onere di dimostrare di aver adempiuto al contratto con il paziente e cioè di aver operato con diligenza nel caso trattato.

Due su tutti i doveri professionali del medico che anche nel caso di utilizzi off label devono essere rispettati: la migliore prestazione terapeutica secondo scienza e coscienza e la più corretta informazione secondo diligenza.

A) LA COLPA

E' opportuno esaminare come ed in quali circostanze possa concretamente configurarsi un atteggiamento colposo da parte del medico e, a questo scopo, l'analisi può essere semplificata alla luce di requisiti e condizioni a cui la normativa subordina la legittimità della prescrizione off label. In questo senso, l'unica ipotesi di violazione che dà luogo a colpa ed a responsabilità contrattuale del medico indipendentemente da una deficienza di ordine clinico riguarda **la questione del consenso informato, la cui assenza "costituisce autonoma fonte di responsabilità qualora dall'intervento scaturiscano effetti lesivi, o addirittura mortali per il paziente, per cui nessun rilievo può avere il fatto che l'intervento sia stato eseguito in modo corretto"**.

In questo contesto saranno quindi, applicabili gli artt. 1427 e ss. c.c., mentre una informazione carente del paziente, cui abbia fatto seguito l'adesione al trattamento anomalo proposto dal medico, potrebbe comportare un rinvio alla disciplina in materia di vizi della volontà.

Relativamente agli altri requisiti indicati dall'art. 3, comma 4 della legge 94/1998 è evidente che l'inosservanza di ciascuno di essi (ovvero qualora non siano reperibili significativi dati scientifici che consentano di privilegiare un trattamento sperimentale rispetto ad uno già riconosciuto a livello regolatorio o, ancora, qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro ed avallo all'interno della

letteratura scientifica internazionale) riveste un potenziale profilo di colpa professionale, che si potrebbe ravvisare ove il paziente danneggiato dalla cura off label potesse essere altrimenti trattato con farmaci ed indicazioni già autorizzate dal Ministero della salute.

È evidente che una tale disposizione prevede che in caso di procedimento per evento lesivo sia una svolta preliminare valutazione internazionale clinica che si rifletterà in un elemento di colpevolezza quanto più dimostrerà la distanza teorica tra la best practice e la procedura off label utilizzata.

B) IL DOLO

La sperimentazione può trasformare la colpa professionale in “dolo medico” ovvero in colpa costituita da trasgressioni volontarie e coscienti, collegate a stretto filo con l’esercizio della professione sanitaria.

Si configura il dolo nella responsabilità colposa soltanto relativamente ai casi di colpa grave, quella derivante da errore inescusabile, dall’ignoranza dei principi elementari attinenti allo esercizio di una determinata attività professionale o propri di una data specializzazione.

Con riferimento all’elemento del dolo, l’art. 43, comma I, c.p. stabilisce che “il delitto è doloso, o secondo l’intenzione, quando l’evento dannoso o pericoloso, che è il risultato dell’azione od omissione e da cui la legge fa dipendere l’esistenza del delitto, è dall’agente preveduto o voluto come conseguenza della sua azione od omissione”. Secondo quanto si evince dallo stesso tenore letterale della norma, la nozione del dolo si incentra sulla presenza di tre elementi: previsione, volontà, evento dannoso e/o pericoloso. Nel delicato campo dell’indagine penale nelle più disparate ipotesi di responsabilità medica, assume (al di là delle diverse categorie di dolo enucleate dalla dottrina) particolare rilevanza la forma di dolo che va tradizionalmente sotto il nome di “dolo eventuale”.

Questo perché non si rinvengono precedenti giurisprudenziali nei quali sia stata accertata in capo al medico un dolo specifico. La problematicità della figura del dolo eventuale (rientrante nella nozione di dolo indiretto) deriva anche dal suo collocarsi in una zona di confine con la colpa cosciente, che, secondo l’art. 61 n. 3 c.p., comporta un aggravamento di pena.

C) IL DANNO E IL NESSO DI CAUSALITÀ NELLE PRESCRIZIONI OFF LABEL

Una volta individuati i parametri generali per la definizione della colpa in caso di prescrizione off label, occorre però tentare di circoscrivere quale evento lesivo a danno del paziente possa assumere rilevanza al fine di radicare concretamente la responsabilità del medico.

In primo luogo, qualora non siano stati osservati i requisiti stabiliti dall'art. 3, comma 2, legge 94/1998, il professionista potrebbe essere chiamato a rispondere per il pregiudizio derivato al paziente a seguito di una reazione avversa, che ai sensi del d.lgs. n. 95 dell'8 aprile 2003 è la "risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, la terapia o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche", mentre la reazione avversa deve considerarsi grave quando "provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita".

La reazione deve essere direttamente riconducibile all'utilizzo di un farmaco fuori indicazione, e non riscontrabile invece in un trattamento autorizzato, ove questo sia disponibile. In questa ipotesi, infatti, la valutazione regolatoria sul rapporto rischio-beneficio del trattamento deve inevitabilmente reputarsi ancora incompleta ed inidonea ad accertare l'incidenza statistica della reazione avversa e la sua effettiva rilevanza a fronte del beneficio curativo atteso.

In questo contesto, la scelta prescrittiva del medico non può invocare la copertura esimente che scaturisce dal giudizio ministeriale, e ciò può essere vero, a maggior ragione, qualora l'assenza dell'autorizzazione ministeriale non sia stata supplita e vicariata, per quanto possibile, da una seria attività di informazione del paziente, impossibilitato quindi ad esprimere il proprio consenso rispetto ad un rischio potenziale ancora privo di un'adeguata verifica medica e statistica. È evidente, infatti, che in una simile circostanza l'evento lesivo riportato dal paziente dovrebbe reputarsi totalmente estraneo al rischio connaturato alla terapia farmacologica considerata d'elezione in base alle risultanze regolatorie, e il danno conseguente deriverebbe quindi da una precisa scelta del medico, in capo al quale potrebbe essere pertanto ricondotta una specifica responsabilità civile, il cui livello di gravità dovrebbe essere modulato in funzione della gravità della patologia oggetto della cura, ovvero della disponibilità di cure autorizzate presumibilmente prive di un analogo rischio.

Occorre analizzare un ulteriore evento lesivo che, in caso di prescrizione off label, può assumere rilevanza. Non vi può essere, infatti, un farmaco dotato di

efficacia sempre ed in relazione a qualsiasi paziente, giacché l'assunzione del medicinale dipende comunque da un giudizio probabilistico sul rapporto rischio-beneficio del trattamento che, in termini concreti, è sensibilmente influenzato dalle condizioni soggettive del paziente.

La situazione è però differente qualora oggetto della prescrizione sia un medicinale off label, e proprio al fine di comprendere come si configuri una simile distinzione occorre richiamare quanto si è precedentemente esposto in merito alla natura contrattuale della responsabilità del medico, vieppiù rafforzata in una fattispecie che assegna al professionista un dovere di informazione cui è condizionata la stessa legittimità della terapia intrapresa. È, infatti, pacifico che la responsabilità contrattuale è potenzialmente ravvisabile non soltanto in caso di violazione del principio dell'*alterum non laedere*, cioè quando il paziente destinatario della cura si trovi successivamente in una condizione deteriore rispetto a quella precedente l'avvio della terapia, ma anche quando non venga soddisfatta l'aspettativa di un miglioramento della propria situazione soggettiva.

In questo contesto, allora, è ipotizzabile che possa costituire un evento lesivo rilevante non solo una cura che abbia arrecato un danno addizionale al paziente, ma anche una terapia farmacologica che, in costanza di stato patologico, non abbia determinato vantaggi realmente dimostrabili.

D'altra parte, è anche utile sottolineare che la connotazione contrattuale della responsabilità pone in capo al medico l'onere di provare sia che la prestazione resa implicava la soluzione di problematiche terapeutiche di particolare complessità, sia che non sussiste un difetto di diligenza propria, mentre incombe al paziente provare le modalità di esecuzione ritenute inidonee.

Ne consegue che, in caso di prescrizioni off label, il paziente che non sia progredito possa assolvere il proprio onere probatorio dimostrando il nesso causale con una condotta terapeutica da considerarsi presuntivamente inidonea per il fatto stesso di essere anomala, mentre il medico sarebbe esonerato da responsabilità soltanto qualora fosse in grado di provare che la criticità del caso clinico imponeva una cura fuori indicazione, e che pertanto la somministrazione di farmaci autorizzati non avrebbe arrecato un maggiore beneficio.

In altri termini, il regime probatorio delineato dagli artt. 2050, 2236 e 2697 c.c., specificamente contestualizzato all'interno del quadro normativo previsto per la prescrizione dei medicinali fuori indicazione, impone al medico di dimostrare che il mancato conseguimento di un risultato curativo positivo non costituisce, di per sé, un evento lesivo della salute del paziente, essendo inoltre a suo carico l'obbligo di

dimostrare la correttezza della scelta farmacologica adottata e la presumibile inefficacia di una terapia tradizionale in relazione al caso concreto.

Immediatamente connessa ad una simile conclusione è un'ulteriore riflessione relativa al nesso di causalità tra la condotta atipica del medico ed il danno subito dal paziente, potendosi ritenere applicabili a tale fattispecie, per analogia, i principi recentemente affermati dalla Suprema Corte in relazione alla categoria dei reati omissivi impropri nell'ambito dell'attività medico-chirurgica. In particolare, il nesso causale dovrebbe essere rilevabile quando, alla luce di un giudizio controfattuale condotto sulla base di regole comunemente riconosciute, sia possibile accertare che l'evento lesivo non si sarebbe verificato, ovvero si sarebbe realizzato successivamente o con minore intensità, laddove il medico avesse prescritto una cura già autorizzata a livello regolatorio; una simile valutazione non dovrebbe essere condotta sulla base di meri rilievi statistici, ma in relazione alle circostanze di fatto deducibili per il caso concreto, idonee a confermare con «alto o elevato grado di credibilità razionale» o «probabilità logica» che la scelta della terapia off label costituisce condizione necessaria per il verificarsi dell'evento lesivo, e suscettibili nel contempo di escludere ragionevolmente che una cura farmacologica tradizionale avrebbe potuto produrre un effetto più favorevole per la salute del paziente.

La scelta di usare un farmaco off label spetta al medico curante, che, sulla base di documentazione scientifica pubblicata su riviste qualificate e indicizzate e sotto la sua diretta responsabilità, dopo aver informato il paziente e ottenuto il consenso, può decidere di trattare il proprio assistito con un medicinale prodotto per una indicazione terapeutica o modalità di somministrazione diverse da quelle registrate. In questo caso deve essere accertato che il paziente non poteva essere trattato con medicinali per i quali quella indicazione terapeutica o modalità di somministrazione fossero state già approvate. La prescrizione di farmaci off label è, dunque, consentita e disciplinata da un punto di vista normativo, e rappresenta un'importante opportunità che può condurre a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, come documentato dalla letteratura.

Per una corretta informazione, anche a protezione del medico prescrittore, dovrebbe essere predisposto un testo di informazione, e il consenso al trattamento dovrebbe sempre essere acquisito per iscritto.

In definitiva, urge una rivisitazione sistematica di tutta la materia che appare troppo farraginoso e esposta ad interpretazioni e sarebbe auspicabile una maggiore elasticità ed una minore burocrazia.

Appare curiosa poi la pretesa di indagare sui motivi per i quali le aziende, le uniche che possano chiedere un'estensione delle indicazioni terapeutiche, non abbiano provveduto a richiedere un allargamento delle indicazioni pur in presenza di diffuso uso off - label dei loro prodotti autorizzati per indicazioni diverse.

Pertanto, è importante che il medico nell'ottenere il consenso del paziente spieghi in dettaglio la ratio

della terapia off label, il rischio dei possibili eventi avversi, e i dati di efficacia disponibili per l'impiego off label del farmaco che si intende somministrare.

Per una corretta informazione (proprio a tutela del medico che prescrive il farmaco), deve essere predisposto un testo di informazione e il consenso al trattamento deve sempre essere fornito per iscritto.

L'INFORMAZIONE AL PAZIENTE

L'assunzione di responsabilità diretta da parte del medico rispetto alla terapia farmacologica scelta e l'esistenza di un substrato di letteratura internazionale a supporto dell'utilizzo proposto non esauriscono gli obblighi che il medico deve soddisfare ai fini di un legittimo utilizzo off label dei farmaci. Accanto alla complessiva valutazione clinica, infatti, è necessario che si proceda ad un'appropriata informazione del paziente ed all'ottenimento del suo consenso.

L'obbligo disposto dal legislatore trova il proprio fondamento nell'art. 32 della Costituzione Italiana che garantisce l'inviolabilità della libertà personale anche in relazione alla salvaguardia della propria salute e della propria integrità fisica.

Presupposto per la validità del consenso è però l'esposizione di un'informazione da parte del sanitario che deve essere essenzialmente onesta, cioè non necessariamente esauriente in ordine ad ogni aspetto di ordine medico-scientifico, in ossequio al diritto del paziente a rifiutare maggiori chiarimenti e ad affidarsi al proprio medico curante; in questo ambito, 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- beneficio.

Nondimeno alla luce dell'asimmetria conoscitiva esistente tra il medico ed il paziente, ed in ragione della relazione di dipendenza che potrebbe instaurarsi tra i due, occorre rilevare che, la formalizzazione del consenso quand'anche scritto, non può comunque comportare una riduzione del livello di responsabilità qualificata che è richiesta al medico, né l'accettazione di un trattamento inadeguato o privo di giustificazione terapeutica.

SITUAZIONE ATTUALE PRESCRIZIONI "OFF LABEL"

Negli ultimi anni a causa dell'evoluzione rapida delle conoscenze – a volte più rapida dei tempi richiesti dall'Autorità regolatoria – si assiste frequentemente in diverse aree terapeutiche ad un uso "off label" dei farmaci.

Gli ambiti ove tale prassi viene riscontrata maggiormente sono **quello pediatrico, oncologico e neurologico**.

Al di là delle motivazioni che portano ad uso "off label" dei farmaci, la prescrizione dei medicinali al di fuori delle indicazioni terapeutiche riconosciute dall'Autorità regolatoria italiana, avviene attualmente in diverse fattispecie che possono essere qui riassunte:

1) farmaco il cui utilizzo avviene in ambiti terapeutici riconosciuti a seguito di sperimentazioni i cui risultati siano noti e pubblicati su riviste scientifiche di livello internazionale;

2) farmaco il cui utilizzo in nuovi ambiti terapeutici avviene quand'ancora gli studi siano in corso e non siano quindi disponibili i risultati definitivi sull'efficacia del trattamento;

3) farmaco già registrato presso l'EMA ma che in Italia non ha ancora concluso l'iter registrativo e non è ancora stato pubblicato il decreto di A.I.C.;

4) farmaco prescritto sulla base di scelte arbitrarie del medico e non supportate da alcuna evidenza scientifica.

La Finanziaria 2007 – ed in particolare l'art. 1, comma 796, lettera z) - dispone che la fattispecie consentita dalla cd. Legge Di Bella all'art. 3 comma 2 "...non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento...".

Come chiarito anche dall'AIFA la disposizione normativa suriportata non preclude in modo categorico l'impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate

ma persegue l'obiettivo di prevenire l'abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche a rischio della salute del cittadino, evitando l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza l'adeguata verifica delle indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie.

Sul sito dell'AIFA sono disponibili le liste aggiornate di farmaci con uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto, nel trattamento dei tumori pediatrici, nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche, nel trattamento di patologie neurologiche e nel trattamento correlato ai trapianti.