

Analisi legale sull'impiego dei farmaci "off label"

L'impiego di farmaci in modi non previsti dalla scheda tecnica del prodotto può coinvolgere sia farmaci già autorizzati per altre indicazioni, sia medicinali ancora in fase di sperimentazione. La responsabilità del medico prescrittore implica un'attenta valutazione costo/beneficio e uno stretto monitoraggio dei pazienti interessati.

Cristiana Mei
Avvocato Cassazionista del Foro di Roma

ABSTRACT

There is a significant category of medications frequently used in daily practice by healthcare professionals known as "off-label", meaning they are employed outside the approved indications for which they were originally marketed. This article aims to review the existing regulations, delineate the boundaries, and facilitate, where possible, the actions of physicians to enhance patient care. This care should always be guided by what, "according to the best science and experience, offers the highest therapeutic suitability".

ABSTRACT

Esiste una sfera di farmaci molto importanti nella pratica quotidiana del professionista sanitario che sono di uso "off label" ovvero al di fuori dell'autorizzazione per la quale vengono immessi sul mercato. Il presente contributo intende passare in rassegna la normativa prevista, delimitando i limiti e agevolando, ove possibile, l'agire del medico, per favorirne la cura del pa-

ziente, che dovrebbe avvenire sempre attraverso ciò che, "secondo la migliore scienza ed esperienza, presenta la maggiore idoneità terapeutica".

USO OFF-LABEL DEI FARMACI

Gli usi *off label* riguardano l'impiego di farmaci in modi non previsti dalla scheda tecnica del prodotto, come in specifiche popolazioni di pazienti (ad esempio nei bambini), dosaggi, frequenze di somministrazione o vie di somministrazione diverse da quelle autorizzate.

Questa pratica può coinvolgere sia farmaci già autorizzati per altre indicazioni, sia medicinali ancora in fase di sperimentazione clinica.

LEGISLAZIONE ITALIANA SULL'USO OFF-LABEL

La normativa vigente vieta l'uso di farmaci per indicazioni non autorizzate, a meno che non ci siano sperimentazioni almeno di fase II e solo rispettando alcune norme.

In particolare, la Legge 23 dicembre 1996, n. 648, comma 4, all'art.1 permette l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di medicinali innovativi non ancora commercializzati in Italia, medicinali in sperimentazione clinica e farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate, inseriti in un elenco aggiornato dall'AIFA. I medici devono rispettare le condizioni dell'elenco, assumersi la responsabilità del trattamento e ottenere il consenso informato del paziente. Nel processo di inclusione ed erogazione, dunque, l'AIFA è responsabile dell'inclusione dei farmaci in questo elenco su richiesta documentata da parte di associazioni dei malati, società scientifiche o organismi sanitari. La documentazione deve riportare informazioni dettagliate sulla patologia, l'assenza di alternative terapeutiche valide, il numero di pazienti da trattare, i risultati degli studi clinici di fase I e II e l'ammontare previsto della spesa. I farmaci rimangono nell'elenco fino a quando persistono le necessità che ne hanno giustificato l'inserimento.

La prescrizione deve essere basata su un piano terapeutico definito da strutture specializzate, e il medico deve ottenere il consenso informato scritto del paziente.

La Legge n. 648/1996 consente, dunque, di erogare un farmaco a carico del SSN, previo parere della Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE) di AIFA, quando non esiste un'alternativa terapeutica valida.

Come detto, in tutti questi casi è necessaria l'esisten-

za di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.

I medicinali, che acquisiscono parere favorevole dalla CSE, vengono inseriti in un apposito elenco e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento.

Accanto a tale legge, altro fondamento normativo dell'impiego dei farmaci *off label* è il D.L. 17 febbraio 1998, n. 23 e la sua Legge di conversione 8 aprile 1998, n. 94, comma 2, articolo 3 (c.d. "Legge Di Bella"), che consente ai medici, sotto propria responsabilità e previo consenso informato del paziente, di utilizzare farmaci industriali per indicazioni diverse, se documentato che il paziente non può essere trattato efficacemente con farmaci autorizzati. Questo impiego deve essere noto e conforme a pubblicazioni scientifiche accreditate. Questo decreto stabilisce che i medici possono prescrivere farmaci per usi non conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) solo se ritengono, basandosi su dati documentabili, che il paziente non possa essere adeguatamente trattato con i medicinali approvati. Tale impiego deve essere noto e supportato da pubblicazioni scientifiche accreditate internazionalmente. Anche in tali casi, il medico deve inoltre informare il paziente e ottenere il suo consenso informato.

Importante ancora sul tema è il DM 08/05/2003, che regola l'"uso compassionevole" ovvero un uso speciale dei farmaci in sperimentazione, che possono essere richiesti direttamente alle imprese produttrici e forniti gratuitamente, se non esistono valide alternative terapeutiche per patologie gravi o malattie rare. L'autorizzazione richiede studi clinici di fase III o, in casi particolari, di fase II, con sufficiente evidenza di efficacia e tollerabilità.

Sul tema è intervenuta ancora la Legge 296/2006 - "Legge Finanziaria 2007" - Art. 1, Comma 796, che proibisce l'uso sistematico di farmaci per indicazioni non autorizzate a carico del SSN, se esistono farmaci con specifica indicazione terapeutica disponibile in commercio.



Figura 1

Ancora la Legge 244/2007 all'art. 2, comma 348 specifica che i medici possono prescrivere farmaci non autorizzati per una patologia, solo se esistono dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase II. Questo garantisce la plausibilità, sicurezza ed efficacia del farmaco.

IL PUNTO ATTUALE

Da ultimo, la Legge 16 maggio 2014, n. 79 di conversione con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, ha inserito il comma 4-bis all'art. 1 della Legge 648/1996 ed ha previsto l'impiego *off label* di un medicinale, anche qualora sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AIFA e purché l'indicazione terapeutica diversa da quella utilizzata sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medica.

Si tratta, dunque, del caso di medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, pure in presenza di un'alternativa terapeutica, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

La nuova disposizione favorisce l'inserimento dei farmaci *off label* nella lista della Legge 648/96 sulla base di evidenze scientifiche, economicità ed appropriatezza.

COSA DICONO I GIUDICI

Tra la norma e la pratica, si collocano sempre i Giudici e l'interpretazione, in termini di responsabilità, che questi danno alle norme. La giurisprudenza si è, fortunatamente, pronunciata di rado sul tema.

In particolare, in tema di reati contro la persona, integra il reato di lesioni personali colpose la somministrazione di farmaci *off label*, cioè utilizzati per scopi diversi da quelli consigliati, **senza alcuna valutazione del rapporto tra costi e benefici, senza adeguata valutazione clinica**, senza ricetta, al di fuori dei canoni previsti dalla L. n. 94/98 (c.d. Legge Di Bella) e del Codice deontologico ove l'impiego degli stessi da parte del paziente determini l'insorgenza di una malattia

ricollegabile causalmente al farmaco somministrato. Il medico che prescriva 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. In quest'ultimo caso si trattava di una fattispecie relativa alla prescrizione di un medicinale antiepilettico nell'ambito di una 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. Le sentenze reperibili, dunque, pongono, ancora una volta, l'accento sul tema dell'importanza della valutazione costi/benefici, del monitoraggio del paziente a cui è stato somministrato il farmaco *off label* e, quindi, della responsabilità ultima del medico prescrittore.

LA BUSSOLA PER I MEDICI

Dalla disamina normativa appena effettuata, emerge un quadro vario e variegato rispetto a un tema estremamente delicato per il professionista medico che si trova, molto spesso, a dover fronteggiare nella sua pratica clinica quotidiana.

Vi sono, ad esempio, **specializzazioni** molto sensibili al tema dell'impiego del farmaco *off label* per effettiva assenza di studi rispetto alla categoria trattata. In questo senso, il caso più emblematico è proprio quello dei medici pediatri rispetto ai quali un farmaco sicurissimo per l'adulto non ha o non presenta dati autorizzativi specifici, per la mancata sperimentazione sui bambini.

Alcuni dati, però, possono essere ricondotti ad uniformità per orientare il medico: per l'impiego e l'utilizzo del farmaco *off label* è essenziale la presenza di **studi accreditati** sull'impiego del farmaco e, quindi, un livello molto alto di sicurezza; l'assunzione diretta di responsabilità da parte del medico e un'informativa e quindi "una raccolta del consenso rafforzata", fornita al paziente e alla sua famiglia. Infatti, tutte la normativa di riferimento, anche nel caso

dei medicinali autorizzati nell'elenco AIFA con rimborso a carico del SSN e i relativi percorsi di accesso precoce al farmaco non autorizzato per un determinato trattamento, si svolgono sempre e comunque sotto la responsabilità del medico prescrittore, cui spetta la valutazione costi/benefici, il monitoraggio del paziente e la somministrazione di un consenso informato penetrante a carico dei pazienti e/o della famiglia, nel caso di minori.

CONCLUSIONI

L'uso *off label* dei farmaci è regolato da una complessa rete di normative volte a garantire la sicurezza e l'efficacia delle terapie, proteggendo al contempo i diritti dei pazienti. È fondamentale che i medici seguano rigorosamente le linee guida e le normative vigenti, documentando accuratamente ogni decisione e assicurando il consenso informato dei pazienti. Questo approccio bilancia la necessità di trattamenti efficaci con la tutela della sicurezza dei pazienti, specialmente nella delicata popolazione pediatrica. La continua evoluzione delle normative e delle pratiche cliniche richiede un aggiornamento costante da parte dei professionisti della salute, per garantire che le decisioni terapeutiche siano sempre basate sulle migliori evidenze disponibili.

La normativa mira a garantire un uso trasparente e appropriato dei farmaci *off label*, basato su evidenze

scientifiche e parametri di sicurezza, evitando abusi e promuovendo la tutela della salute dei pazienti.

Bibliografia

- Mantovani, Libertà della cura e responsabilità del medico, in Toscana medica
- Cass. penale 10658 del 2024
- Legge 244/2007
- Legge 296/2006
- Francesco Cascini, Uso off-label dei farmaci e responsabilità del medico, 2018
- Maria Bianca di Giovanni, La responsabilità civile del medico per la prescrizione di farmaci off-label, 2017
- Andrea Di Martino, Farmaci off-label: responsabilità e profili giuridici, 2019
- Paolo Cendon, Il diritto dei farmaci e la prescrizione off-label: tra normativa e pratica clinica, 2016
- Luigi Viola, La regolamentazione giuridica dei farmaci off-label, 2020
- Legge 23 dicembre 1996, n. 648
- Legge 8 aprile 1998, n. 94, comma 2, articolo 3 c.d. "Legge Di Bella"
- DM 08/05/2003
- Cass. pen., Sez. IV, Sentenza, 24/06/2008, n. 37077