

Ettore Novellino
Vincenzo Iadevaia

LA GESTIONE TECNICO-PROFESSIONALE DELLA FARMACIA

volume primo

puntoeffe

*La gestione tecnico-professionale
della farmacia* (volume primo e secondo)

è edito da Punto Effe Srl

Via Boscovich, 61

20124 Milano

Tel. 02.2022941

info@puntoeffe.it

www.puntoeffe.it

Tutti i diritti sono riservati,
nessuna parte del presente volume
può essere riprodotta o diffusa
con un mezzo qualsiasi senza
l'autorizzazione scritta dell'Autore

Realizzazione redazionale e grafica
Punto Effe Srl

Finito di stampare nel mese di aprile 2012
da Grafteam Srl - Nuvolera (Bs)

Ettore Novellino
Vincenzo Iadevaia

LA GESTIONE
TECNICO-PROFESSIONALE
DELLA FARMACIA

volume primo

puntoeffe



**CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA
IN FARMACOECONOMIA E FARMACOUTILIZZAZIONE
FACOLTÀ DI FARMACIA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**

**COLLANA SCIENTIFICA E SOCIO-SANITARIA
FONDATA E DIRETTA DA ETTORE NOVELLINO**

TEMI TRATTATI

**CONCORSI PER FARMACIE
ECONOMIA E GESTIONE DELLA FARMACIA
FARMACOUTILIZZAZIONE
NUTRACEUTICA/DIETETICA/ALIMENTAZIONE
LEGISLAZIONE FARMACEUTICA**

**COSMETICOVIGILANZA
FARMACOECONOMIA
MANUALI PRATICI-PROFESSIONALI
LABORATORIO DI COSMECEUTICA
TECNICA DI PREPARAZIONI GALENICHE**

PREFAZIONE

La “collana scientifica e socio-sanitaria”, curata dal CIRFF, nel decennale dell’attività editoriale, si arricchisce di una nuova opera, in due volumi di oltre 2.000 pagine, edita da Punto Effe di Milano.

I curatori del libro hanno operato su un progetto che prevedeva la collaborazione di molti autori, pertanto, nell’organizzazione e nella logica dei contenuti, l’impegno fondamentale è stato quello di armonizzare il linguaggio e l’esposizione degli argomenti in forma semplice per comunicare con efficacia al lettore tematiche importanti per la professione farmaceutica.

La peculiare competenza degli autori - docenti di diverse Università italiane, dirigenti sanitari del Ministero della Salute e professionisti cultori di scienze farmaceutiche - ha consentito di realizzare un’opera dai contenuti tecnico-scientifici di attualità e didatticamente efficaci.

La trattazione spazia, in tutta la complessa interdisciplinarietà, con un approccio culturale che comprende tutti i settori che coinvolgono e interessano a pieno l’istituto farmacia: farmaci, parafarmaci, cosmetici, fitoterapici, nutraceutici, omeopatici, presidi medico-chirurgici nonché contraffazione e tracciabilità dei farmaci. Vengono, inoltre, trattati gli stupefacenti, i vaccini, i farmaci equivalenti, i medicinali veterinari, la sicurezza sui luoghi di lavoro, la normativa nazionale, le direttive comunitarie, la vigilanza, l’organizzazione, i servizi sanitari, la responsabilità civile e penale, i doveri professionali, gli impegni istituzionali, il ruolo sanitario per l’assistenza farmaceutica territoriale, la farmacovigilanza, la farmacoeconomia, la cosmetovigilanza.

L’opera è destinata a chi presta servizio in farmacia e a chiunque altro voglia conoscere più approfonditamente il mondo della farmacia, la complessità della sua gestione e la sicurezza che essa garantisce, in ogni campo, ai cittadini che richiedono assistenza al farmacista.

**IL DIRETTORE
PROF. ETTORE NOVELLINO**

PUBBLICAZIONI

Tirocinio Professionale in Farmacia (vol.1 e vol.2)

(V. Tortorella, E. Novellino, V. Iadevaia)

Nuova Cultura della Terapia del Dolore presso gli Operatori Sanitari

(E. Novellino, V. Iadevaia)

Doping: il Killer della Salute

(E. Novellino, V. Iadevaia)

Ricetta Medica e Dispensazione dei Medicinali in Farmacia - Vademecum per il Medico ed il Farmacista

(C. Cinquegrana, A. Citarella)

LA GESTIONE TECNICO-PROFESSIONALE DELLA FARMACIA INDICE GENERALE

INTRODUZIONE:

INDIVIDUI, FAMIGLIE, POPOLAZIONI.

INVECCHIAMENTO, SALUTE, SANITÀ

Antonio Golini, Ettore Novellino

49

1. Una straordinaria, crescente longevità
2. Il processo di invecchiamento
3. L'invecchiamento degli individui
4. L'invecchiamento delle famiglie
5. L'invecchiamento della popolazione e delle sottopopolazioni
6. I dati economici della spesa sanitaria e farmaceutica
7. La farmacia nello scenario socio-culturale attuale
8. Conclusioni

CAPITOLO PRIMO:

ORGANIZZAZIONE SANITARIA ITALIANA ED ORGANISMI SOPRANAZIONALI

Ermanno Attanasio, Ettore Novellino

65

Introduzione

- 1.1 Ordinamento Sanitario Italiano/Ministero della Salute
- 1.2 Istituto Superiore di Sanità (ISS)
- 1.3 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
- 1.4 Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro (ISPESL)
- 1.5 Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS già ASSR)
- 1.6 Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province autonome
- 1.7 Consiglio Superiore di Sanità (CSS)
- 1.8 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS)
- 1.9 Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZZSS)
- 1.10 Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera (USMAF)
- 1.11 Uffici Veterinari Adempimenti Comunitari (UVAC)
- 1.12 Posti di Ispezione Frontaliera (PIF)
- 1.13 Dal sistema mutualistico al Servizio Sanitario Nazionale
- 1.13.1 Riforma sanitaria bis: riordino e modificazioni della disciplina in materia sanitaria
- 1.13.2 Contenuti dei decreti legislativi n. 502/92 e 517/93
- 1.13.3 La riforma sanitaria ter: D.Lgs 30 Luglio 1999 n. 286
- 1.14 Organismi sovranazionali e loro funzioni
- 1.14.1 Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU)

- 1.14.2 Comunità Europea (CE)
- 1.14.3 Consiglio d'Europa
- 1.14.4 Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/WHO)
- 1.14.5 United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO)
- 1.14.6 Federazione Internazionale Farmaceutica
o Federation International Pharmaceutical (FIP)
- 1.14.7 Conferenza Internazionale sull'armonizzazione
dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici
per uso umano (International Conference on Harmonization
of the Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use)
- 1.14.8 Food and Drug Administration (FDA)
- 1.14.9 European Food Safety Authority - Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA)
- 1.14.10 European Medicines Agency (EMA già EMEA)
- 1.14.11 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- 1.14.12 Croce Rossa Italiana (CRI)

CAPITOLO SECONDO:

GLI ORGANISMI PROFESSIONALI DEL FARMACISTA NELL'ORDINAMENTO ITALIANO

Ettore Novellino, Carlo Ranaudo

139

- 2.1 Ordine professionale provinciale: funzioni, compiti e poteri
- 2.2 Esercizio delle professioni sanitarie
- 2.3 Abilitazione all'esercizio professionale
- 2.4 Iscrizione e cancellazione dall'Albo professionale, responsabilità
e poteri disciplinari dell'Ordine
- 2.5 Federazione Ordine dei Farmacisti Italiani (FOFI)
- 2.6 Consulta regionale degli Ordini dei farmacisti
- 2.7 Educazione Continua in Medicina (ECM)
- 2.8 Ente Nazionale di Previdenza e di Assistenza Farmacisti (ENPAF)
- 2.8.1 Il sistema previdenziale in Italia
- 2.8.2 ENPAF: organizzazione-funzioni e ordinamento
- 2.8.3 Struttura dell'ENPAF
- 2.8.4 Contributi previdenziali soggettivi
- 2.8.5 Prestazioni previdenziali
- 2.8.6 Indennità di maternità
- 2.8.7 Prestazioni di assistenza
- 2.8.8 Convenzioni
- 2.8.9 Contributo previdenziale per ENPAF 0,90%
- 2.8.10 ENPAF on-line
- 2.9 Opera Nazionale Assistenza Orfani Sanitari Italiani (ONAOSI)
- 2.9.1 La storia dell'ONAOSI: oltre cento anni di solidarietà e previdenza
- 2.9.2 Finalità/Scopi

- 2.9.3 Prestazioni
 - 2.9.4 I soggetti assistiti in base al vigente statuto
 - 2.9.5 Accesso alle prestazioni ed ai servizi
 - 2.9.6 Modalità di erogazione delle prestazioni e degli interventi
 - 2.9.7 Altre prestazioni e servizi
 - 2.9.8 Finanziamento
 - 2.10 Codice deontologico del farmacista: dottrina dei doveri
- Appendice: Minimo glossario ECM

CAPITOLO TERZO:

CLASSIFICAZIONE AMMINISTRATIVA DELLE FARMACIE ED AUTORIZZAZIONE ALL'ESERCIZIO DEL SERVIZIO FARMACEUTICO

Antonia De Lisio

185

- 3. Classificazione amministrativa delle farmacie ed autorizzazione all'esercizio del servizio farmaceutico
 - 3.1 Farmacie urbane e rurali
 - 3.2 Farmacia succursale o stagionale
 - 3.3 Dispensario farmaceutico
 - 3.4 Farmacia in soprannumero
 - 3.5 Farmacie in deroga
 - 3.6 Farmacie pubbliche e private
 - 3.6.1 Farmacie pubbliche
 - 3.6.2 Farmacie private
 - 3.7 Procedure concorsuali
 - 3.8 Sanzioni

CAPITOLO QUARTO:

PRINCIPI GENERALI SULLA VIGILANZA DELLE FARMACIE

Antonia De Lisio

197

Premessa

- 4.1 Vigilanza della Regione
 - 4.1.2 Vigilanza della Azienda Sanitaria Locale
- 4.2 Profili di attività nella farmacia
- 4.3 Ispezione preventiva
- 4.4 Ispezione ordinaria
- 4.5 Ispezione straordinaria
- 4.6 Interventi ispettivi vari
- 4.7 Comando Carabinieri per la Tutela della Salute
- 4.8 Altri organi di vigilanza della Pubblica Amministrazione

- 4.8.1 Previdenza e infortuni: INPS - INAIL
- 4.8.2 Ispettorato del lavoro
- 4.8.3 Guardia di Finanza
- 4.8.4 Agenzia delle Entrate
- 4.8.5 Comuni
- 4.8.6 Vigilanza da parte dell'Ordine Professionale
- 4.9 Procedimento per l'applicazione delle sanzioni

CAPITOLO QUINTO:

LA VIGILANZA NEL COMPARTO FARMACEUTICO

DEL COMANDO CARABINIERI PER LA TUTELA DELLA SALUTE

Cosimo Piccinno, Pietro Della Porta, Dario Praturlon, Ilenia Santaniello

211

- 5.1 Generalità sul Comando CC per la Tutela della Salute
 - 5.1.1 Premessa
 - 5.1.2 Organizzazione centrale e periferica
 - 5.1.3 Dipendenza
 - 5.1.4 Qualificazione del personale
 - 5.1.5 Le indagini di polizia giudiziaria e le verifiche amministrative
 - 5.1.6 Le modalità operative
 - 5.1.7 Rapporti Internazionali
 - 5.1.8 Sistemi di Allarme comunitari
 - 5.2 Vigilanza nel comparto farmaceutico
 - 5.2.1 Generalità
 - 5.2.2 I controlli nel settore farmaceutico
 - 5.2.3 Attività di controllo alle farmacie
 - 5.3 Attività operativa dei N.A.S. - irregolarità riscontrate nelle farmacie
 - 5.3.1 Cenni sullo stato giuridico del farmacista
 - 5.3.2 Risultati dell'attività dei N.A.S. nel quinquennio 2006 - 2010
 - 5.3.3 Analisi delle fattispecie di reato emerse nel 2010
 - 5.3.3.1 Medicinali guasti, imperfetti e pericolosi per la salute
 - 5.3.3.2 Truffe in danno del Servizio sanitario nazionale
 - 5.3.3.3 Furti, rapine e ricettazione di farmaci
 - 5.3.3.4 Esercizio abusivo della professione di farmacista
 - 5.3.3.5 Comparaggio
 - 5.3.3.6 Farmaci non autorizzati al commercio o dispensati senza ricetta
 - 5.3.3.7 Farmaci anabolizzanti
 - 5.3.3.8 Farmaci ad azione stupefacente e psicotropa
 - 5.3.3.9 Farmaci "Life style"
 - 5.3.3.10 Prodotti non farmaceutici
 - 5.4 Conclusioni
- Allegati n. 1-2 e 3

CAPITOLO SESTO:**ORGANIZZAZIONE DELLA FARMACIA APERTA AL PUBBLICO:****STRUTTURA DEI LOCALI - SOLUZIONI LOGISTICHE, GESTIONALI E TECNICO-OPERATIVE****Alessandra Novellino, Francesca Iadevaia****251**

Introduzione

- 6.1 Ispezione preventiva per l'autorizzazione
- 6.2 Tassa di concessione ai sensi degli art. 108 e 128 del TULS/34
- 6.3 I locali della farmacia
 - 6.3.1 Organizzazione della farmacia
 - 6.3.2 A - area per il pubblico
 - 6.3.3 B - area gestionale farmacia
- 6.4 Laboratori
 - 6.4.1 Laboratorio galenico
 - 6.4.2 Area dedicata alla autodiagnostica rapida in farmacia
 - 6.4.3 Laboratorio per preparazione dei prodotti cosmetici
- 6.5 Gli impianti in farmacia
 - 6.5.1 Impianto di climatizzazione
 - 6.5.2 Impianto elettrico
 - 6.5.3 Videosorveglianza
 - 6.5.4 Attrezzature di lavoro
 - 6.5.5 Apparecchi ed utensili obbligatori in farmacia (Tabella n. 6 F.U. XII Ed.)
 - 6.5.6 Armadio frigorifero
 - 6.5.7 Bilance
- 6.6 Avvisi al pubblico
 - 6.6.1 Quota di partecipazione (ticket) degli assistiti alla spesa per l'assistenza farmaceutica
 - 6.6.2 Cartello di divieto di fumare
 - 6.6.3 Cartelli videosorveglianza
 - 6.6.4 Cartello distanza di cortesia e privacy
 - 6.6.5 Cartello orario di apertura e di chiusura della farmacia
 - 6.6.6 Cartello dei turni di servizio e delle ferie delle farmacie
 - 6.6.7 Cartelli estintori e cartelli via di fuga
 - 6.6.8 Cartelli con estremi della disciplina del commercio
 - 6.6.9 Pubblicità dei prezzi
 - 6.6.10 Insegna della farmacia: la storia della "croce"

CAPITOLO SETTIMO:**IL SERVIZIO FARMACEUTICO: DOCUMENTAZIONE TECNICA ED AMMINISTRATIVA OBBLIGATORIA****Ettore Novellino, Rosa Menna****285**

- 7.1 Documentazione tecnica obbligatoria
 - 7.1.1 La Farmacopea Ufficiale Italiana

- 7.1.2 Norme di buona preparazione dei radiofarmaci per medicina nucleare
- 7.1.3 Funzione tecnica e normativa della farmacoepa nel servizio farmaceutico
- 7.1.4 Prescrizioni generali della farmacoepa europea (Ph. Eur)
- 7.1.5 Formulario Nazionale della F.U.
- 7.1.6 Tariffa ufficiale dei medicinali
- 7.1.7 Lista di trasparenza dei farmaci di classe "C"
- 7.1.8 Elenco ufficiale delle specialità medicinali registrate dal ministero della salute
- 7.1.9 Registro copia-ricette
- 7.2 Detenzione di altri documenti ed adempimenti obbligatori in farmacia

CAPITOLO OTTAVO:

ORGANIZZAZIONE DEL SERVIZIO FARMACEUTICO

Vincenzo Iadevaia, Valentina Orlando

315

Premessa

- 8.1 Sostanze medicinali obbligatorie (Tabella n. 2 F.U. XII Ed.)
- 8.2 Specialità medicinali per uso umano
- 8.3 Medicinali soggetti a prescrizione medica
- 8.4 Preparati galenici magistrali ed officinali
 - 8.4.1 Preparato magistrale o formula magistrale
 - 8.4.2 Preparato officinale o formula officinale
- 8.5 Formulario galenico ospedaliero (brevi note)
- 8.6 Medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani e medicinali immunologici (allergeni - sieri - tossine vaccini)
- 8.7 Medicinali biotecnologici: brevi note
 - 8.7.1 Origine delle biotecnologie
 - 8.7.2 Farmaci biotecnologici in uso
- 8.8 Gas medicinali - Ossigeno e bombole di ossigeno terapeutico
- 8.9 Sostanze velenose (Tabella n. 3 F.U. XII Ed.)
- 8.10 Conservazione dei medicinali

CAPITOLO NONO:

LA RICETTA MEDICA PER MEDICINALI AD USO UMANO

Anna Citarella, Crescenzo Cinquegrana

375

- 9. Premessa
- 9.1 Ricetta medica per medicinali ad uso umano
- 9.2 Natura tecnico-scientifica della ricetta medica per medicinali ad uso umano
- 9.3 Ricetta Ripetibile (Art. 88 D.Lgs n. 219/2006)
- 9.4 Ricetta non Ripetibile (Art. 89 D.Lgs n. 219/2006)
- 9.5 Ricetta Medica Limitativa (Artt. 91, 92, 93, 94 D.Lgs n. 219/2006)

- 9.6 Preparazioni galeniche
- 9.6.1 Preparazioni magistrali
- 9.6.2 Preparazioni officinali
- 9.6.3 Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali
(Stralcio del D.M. 18 novembre 2003 - G.U. 15 gennaio 2004, n.11)
- 9.6.4 Limitazioni del diritto di brevetto
- 9.6.5 Alcune particolari categorie di preparazioni galeniche
- 9.6.6 Preparazioni contenenti sostanze il cui impiego è considerato doping
- 9.6.7 Invio dei dati concernenti le preparazioni contenenti sostanze
il cui impiego è considerato doping
- 9.6.8 Prescrizione di anoressizzanti ad azione centrale
- 9.7 Prescrizione di Isotretinoina sistemica
- 9.8 Ricette magistrali contenenti veleni
- 9.9 Medicinali non soggetti a prescrizione medica
- 9.10 Dispensazione farmaci senza la prevista ricetta medica in casi di urgenza

CAPITOLO DECIMO:

IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE

Ettore Novellino, Rosa Menna

447

- 10.1 La legge di riforma: L. n. 833/78
 - 10.2 Riforma sanitaria Bis: Decreti Legislativi n. 502/92 e 517/93
 - 10.3 Riforma sanitaria Ter: Decreto Legislativo n.229/99
 - 10.4 Servizio farmaceutico
 - 10.4.1 La farmacia aziendale
 - 10.4.2 Attività di vigilanza
 - 10.5 Il servizio farmaceutico e la sua collocazione nel contesto del S.S.N.
 - 10.5.1 L'evoluzione del servizio farmaceutico e la distribuzione del farmaco
 - 10.5.2 Assistenza farmaceutica disciplinata dal SSN
- Riferimenti bibliografici e legislativi

CAPITOLO UNDICESIMO:

LA RICETTA MEDICA PER PRESCRIZIONI

NELL'AMBITO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

Daria Putignano, Francesca Iadevaia

469

- 11.1 Cenni Storici
- 11.2 Ricettario del SSN: caratteristiche e impiego
- 11.3 La nuova ricetta e la tessera sanitaria
- 11.4 Modalità di compilazione delle nuove ricette
- 11.4.1 Norme di carattere generale sull'utilizzo della nuova ricetta

- 11.4.2 Descrizione del recto (fronte) della ricetta SSN
- 11.4.3 Descrizione del verso (retro) della ricetta SSN
- 11.4.4 Ricetta SSN: Il modulo aggiuntivo
- 1.5 Modulo ricetta SASN: caratteristiche e modalità di compilazione
- 11.5.1 Verso (Retro) della ricetta SASN
- 11.6 Stranieri Temporaneamente Presenti in Italia (STP)
- 11.6.1 Soggetti assicurati da istituzioni estere - verso della ricetta
- 11.7 Indicazioni relative alla distribuzione dei ricettari
- 11.8 Prestazioni di assistenza integrativa e riabilitativa
- 11.9 Rapporto tra farmacia pubblica e privata con il SSN
- 11.9.1 Accordo Collettivo Nazionale tra SSN e farmacie
- 11.9.2 Farmaci rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale
- 11.9.3 Prontuario della Distribuzione Diretta - PHT

CAPITOLO DODICESIMO:

MEDICINALI STUPEFACENTI E SOSTANZE PSICOTROPE

Diego Petriccione, Vincenzo Iadevaia

535

Introduzione

- 12.1 Terapia del dolore
 - 12.1.1 Farmaci della terapia del dolore nella scala dell'OMS
- 12.2 Le nuove tabelle delle sostanze stupefacenti (Legge n. 49/2006)
 - 12.2.1 Medicinali Inseriti nella Tabella II - Sezione A
 - 12.2.2 Modalità di prescrizione e di dispensazione dei medicinali della Tabella II - Sezione A e dell'Allegato III-bis
 - 12.2.3 Tabella II-Sezione A: Flunitrazepam
 - 12.2.4 Tabella II-Sezione A: Metilfenidato
 - 12.2.5 Medicinali della Tabella II- Sezione A impiegati nella disassuefazione dagli stati di tossicodipendenza
 - 12.2.6 Dispensazione frazionata
- 12.3 Medicinali inseriti nella Tabella II-Sezione B
- 12.4 Medicinali inseriti nella Tabella II-Sezione C
- 12.5 Medicinali inseriti nella Tabella II-Sezione D
- 12.6 Medicinali inseriti nella Tabella II-Sezione E
- 12.7 Tramadolo: precisazioni
- 12.8 Modalità di dispensazione degli stupefacenti prescritti con ricetta magistrale
- 12.9 Approvvigionamento di farmaci stupefacenti da parte dei medici chirurghi e dei medici veterinari (artt. 42 e 43 del DPR 309/90 e Legge n. 49/2006)
 - 12.9.1 Approvvigionamento tramite richiesta (Art. 42). Medicinali compresi nella Tabella II - Sezioni A - B e C di cui all'art. 14
 - 12.9.2 Approvvigionamento tramite autoricettazione (Art.43).
Medicinali compresi nell'Allegato III-bis

12.9.3 Approvvigionamento obbligatorio: artt. 46 - 47 - 48 - e 64 T.U. Stupefacenti
 Appendice: Legge n. 38 del 16 Marzo 2010

CAPITOLO TREDICESIMO:

GESTIONE DEGLI STUPEFACENTI NELLA FARMACIA PUBBLICA E PRIVATA

Diego Petriccione, Vincenzo Iadevaia

589

- 13.1** Disposizioni relative alla gestione degli stupefacenti nella farmacia pubblica e privata (DPR n.309/90 e succ. int. + Legge n.38/2010)
- 13.2** Approvvigionamento e gestione dei farmaci stupefacenti in farmacia
- 13.3** Firma del Buono Acquisto
- 13.4** Invio telematico del Buono Acquisto (D.M. 18.12.2006)
- 13.5** Modalità di consegna degli stupefacenti (DPR n.309/90 e succ. int.)
- 13.6** Disposizioni per la registrazione dei movimenti dei medicinali stupefacenti: Registro di entrata e uscita (artt. 60 - 62 - 63 - 67 DPR n.309/90 e succ. int.)
- 13.7** Custodia degli stupefacenti in farmacia
- 13.8** Procedure da seguire per la distruzione delle sostanze ad azione stupefacente e/o psicotrope
- 13.9** Normativa sulla distruzione delle sostanze ad azione stupefacente e psicotrope (DPR n.309/90 e succ. int.)
- 13.10** Uso del registro di entrata/uscita degli stupefacenti in farmacia
- 13.11** Gestione della documentazione in farmacia dei medicinali contenenti sostanze stupefacenti e/o psicotrope
- 13.12** Vigilanza sulle farmacie ai sensi del DPR n.309/90
- 13.13** Smaltimento farmaci stupefacenti residuati a domicilio del paziente per interruzione del trattamento o decesso
- 13.14** Trasporto stupefacenti del cittadino da/per l'estero
 Appendice: descrizione del registro ed esempi di compilazione

CAPITOLO QUATTORDICESIMO:

TRACCIABILITÀ DEI FARMACI

Luigi Guacci, Anna Citarella, Crescenzo Cinquegrana

653

Premessa

- 14.1** Il Sistema Sanitario Nazionale e la necessità dei nuovi flussi informativi
- 14.2** Il Nuovo sistema informativo sanitario
- 14.3** Identificazione univoca delle confezioni
- 14.4** Progetto Tracciabilità
- 14.4.1** Tracciabilità della farmaceutica territoriale
- 14.4.2** Modalità di trasmissione dei dati al MEF

- 14.4.3 Tracciabilità dei farmaci in ambito ospedaliero
- 14.5 Monitoraggio delle prestazioni erogate in distribuzione diretta o per conto
- 14.6 Conclusioni

CAPITOLO QUINDICESIMO:

CONTRAFFAZIONE DEI FARMACI: FENOMENO E LE ATTIVITÀ DI CONTRASTO

Domenico Di Giorgio, Marta Gramazio

689

- 15.1 Il quadro del fenomeno
 - 15.1.1 Cosa sono i farmaci contraffatti
 - 15.1.2 La contraffazione dei medicinali non è solo un problema economico, legato a diritti d'autore e brevetti
- 15.2 Tipologie di farmaci contraffatti
 - 15.2.1 Le cause della diffusione dei farmaci contraffatti sui mercati mondiali
 - 15.2.2 I paesi toccati dal problema
 - 15.2.3 Le caratteristiche del fenomeno nei paesi occidentali
 - 15.2.4 Pericolosità dei farmaci contraffatti
 - 15.2.5 Stime relative alla presenza di contraffatti nei vari mercati
 - 15.2.6 Il giro d'affari della contraffazione dei medicinali
- 15.3 Il fenomeno in Italia: il sistema di tracciatura del farmaco a difesa della filiera di produzione e distribuzione
 - 15.3.1 IMPACT Italia: la task-force nazionale per il contrasto alla contraffazione farmaceutica
 - 15.3.2 L'ingresso di contraffatti attraverso Internet
 - 15.3.3 Il rapporto tra farmaci acquistati online e farmaci contraffatti
 - 15.3.4 L'offerta di medicinali come esca
 - 15.3.5 I farmaci "taroccati" più spesso acquistati online
 - 15.3.6 Istruzioni per i pazienti di fronte a casi sospetti
- 15.4 Tipologie di farmaci contraffatti
 - 15.4.1 Prodotti contenenti sostanze con proprietà farmacologiche, non autorizzati come medicinali
 - 15.4.2 Copie di prodotti di marca
 - 15.4.3 Molte tipologie, un solo pericolo
 - 15.4.2 Copie di prodotti di marca
 - 15.4.3 Molte tipologie, un solo pericolo
- 15.5 L'ingresso sul mercato
 - 15.5.1 Prodotti dichiarati come "prodotti naturali" o "integratori alimentari"
 - 15.5.2 Prodotti nascosti dentro spedizioni autorizzate
 - 15.5.3 Prodotti nascosti in bagagli personali e container in transito
 - 15.5.4 Poste e corrieri
 - 15.5.5 Produzione in loco da singoli componenti spediti separatamente al sito illegale
- 15.6 Le istituzioni attive, il quadro normativo futuro e le attività di contrasto
 - 15.6.1 Le istituzioni internazionali attive nel contrasto alla contraffazione

- 15.6.2 Le iniziative normative
 - 15.6.3 Le iniziative di AIFA e IMPACT Italia: la strategia complessiva
 - 15.6.4 Il training
 - 15.6.5 Comunicazione ed informazione
 - 15.7 Internet e contraffazione: anche i dati possono essere contraffatti
 - 15.8 Riferimenti e letture
- Ringraziamenti

CAPITOLO SEDICESIMO:

MEDICINALI GENERICI/EQUIVALENTI E BIOSIMILARI

Giuliana Tabusso, Ettore Novellino

715

- 16.1 Definizione
- 16.2 Medicinale di riferimento
- 16.3 Periodo di esclusivita' dei dati ed esclusività di mercato
- 16.4 La registrazione abbreviata
 - 16.4.1 Sostanza attiva
 - 16.4.2 Prodotto finito
 - 16.4.3 Domanda di AIC con diversi dosaggi
- 16.5 Concetto di bioequivalenza (BE)
- 16.6 Studi di bioequivalenza
- 16.7 Limiti di accettabilità
- 16.8 Deroghe allo studio di bioequivalenza
- 16.9 Medicinali biosimilari
- 16.10 Generici in Italia
 - 16.10.1 Cenni storici e definizioni
 - 16.10.2 Medicinale equivalente e medicinale brand
 - 16.10.3 Durata della copertura brevettuale
 - 16.10.4 Sostituibilità prescrittiva
 - 16.10.5 Elenco dei medicinali equivalenti

CAPITOLO DICIASSETTESIMO:

LA PRESCRIZIONE DEI MEDICINALI OFF-LABEL

Francesco Macchia, Francesca Melchionna, Paolo Vinci, Vincenzo Iadevaia

735

- 17.1 Premessa
- 17.2 La normativa
 - 17.2.1 Decreto legge del 21.10.1996, n. 536, convertito in legge del 23.12.1996, n. 648
 - 17.2.2 Provvedimento CUF (ora AIFA) 17.01.1997
 - 17.2.3 D.M. 11 febbraio 1997 (Modificato dal DM 31.1.2006)
 - 17.2.4 Provvedimento CUF (ora AIFA) del 20 luglio 2000

- 17.2.5 Legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (Legge Di Bella)
- 17.2.6 Decreto Ministero Salute 8 maggio 2003
- 17.2.7 Legge 27.12.2006, n. 296 (Legge finanziaria 2007)
- 17.2.7.1 Ministero della Salute: nota del 12 Febbraio 2007
(Dipartimento dell'innovazione D.G. dei farmaci e dispositivi medici)
- 17.2.8 Legge 24.12.2007, n. 244 (Legge finanziaria 2008)
- 17.3 L'informazione al paziente
- 17.4 Situazione attuale prescrizioni "off-label"
- 17.5 Esempi di impiego clinico dei farmaci off-label
- 17.5.1 Impiego off-label in medicina generale
- 17.5.2 Impiego off-label in pediatria
- 17.5.3 Impiego off-label in oncologia
- 17.5.4 Impiego off-label in psichiatria e in neurologia
- 17.5.5 Impiego off-label in reumatologia
- 17.5.6 Impiego off-label in ostetricia
- 17.5.7 Impiego off-label in ortopedia
- 17.6 Responsabilità medica per prescrizioni di medicinali off-label
- 17.6.1 La colpa
- 17.6.2 Il dolo
- 17.6.3 Il danno e il nesso di causalità nelle prescrizioni off-label
- 17.6.4 Conclusioni

CAPITOLO DICOTTESIMO:

FARMACOVIGILANZA DEI MEDICINALI PER USO UMANO

Ettore Novellino, Vincenzo Iadevaia, Adriano Vercellone, Francesco Fiorentino

773

Premessa: Sviluppo storico della Farmacologia

- 18.1 La farmacovigilanza: definizione ed obiettivi
- 18.2 Sistemi e strutture di vigilanza post-marketing
- 18.2.1 I principali sistemi di farmacovigilanza internazionali ed europei
- 18.2.2 La farmacovigilanza in Italia fino al 2002
- 18.2.3 Le nuove norme del 2003 in Farmacovigilanza
- 18.2.4 Il Sistema Italiano:
la Rete Nazionale di Farmacovigilanza o R.N.F.
- 18.3 Il ruolo della farmacovigilanza
- 18.3.1 Determinazione del valore terapeutico
- 18.3.2 Definizione dell'efficacia del farmaco
- 18.4 Procedure e metodi in farmacovigilanza
- 18.4.1 Approccio descrittivo:
 - Segnalazione spontanea aneddotica
 - Segnalazione spontanea organizzata
 - Monitoraggio intensivo

- 18.4.2** Approccio analitico non sperimentale
 - Record linkage - Studio caso-controllo - Studi di coorte - Banche dati su morbilità/mortalità - Studi di metanalisi
 - 18.4.3** Approccio analitico sperimentale
 - Trials clinici randomizzati (RCTs)
 - 18.5** Definizione di reazione avversa e di evento avverso da farmaco
 - Effetto collaterale
 - Evento Avverso (AE)
 - Reazione Avversa (ADR)
 - Reazione Avversa inaspettata
 - Reazione Avversa o evento avverso grave
 - Reazione Avversa secondo il D.Lvo n. 219 del 24 aprile 2006
 - 18.6** Classificazione delle reazioni avverse da farmaco
 - Per tipo: (Tipo A, Tipo B, Tipo C, Tipo D, Tipo E e Tipo F)
 - Per intensità e gravità
 - Per nesso di causalità
 - 18.6.1** Nuova classificazione: DoTS
 - 18.7** Nuove prospettive per la farmacovigilanza: la “Pharmaceutical Care” (PH.C.)
 - 18.7.1** Il cambiamento della professione del farmacista
 - 18.7.2** La Pharmaceutical Care
 - 18.7.3** I contenuti della Pharmaceutical Care
 - 18.7.4** Il ruolo del farmacista in farmacovigilanza
 - 18.8** Conclusioni
- Appendice
- I farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo
 - Scheda unica di segnalazione di sospetta ADR, Guida alla compilazione e scheda per il cittadino
 - Box n. 4/18: Nota di aggiornamento normativa UE sulla farmacovigilanza

CAPITOLO DICIANNOVESIMO:

FARMACOVIGILANZA DEI MEDICINALI PER USO UMANO:

IL RUOLO DEL TITOLARE DELL’AIC

Roberto Di Virgilio, Francesco De Tomasi

833

- 19.1** Premessa: valutazione del profilo di sicurezza del medicinale nelle reali condizioni di impiego ed importanza crescente della farmacovigilanza
- 19.2** Obblighi per il titolare dell’AIC
 - 19.2.1** Il responsabile del servizio di farmacovigilanza
 - 19.2.2** Ispezioni e sanzioni
 - 19.2.3** Il servizio di farmacovigilanza aziendale
 - 19.2.4** Ricerca e monitoraggio delle reazioni avverse da parte dell’industria farmaceutica (procedure/metodologie di segnalazione e registrazione degli “eventi”/ “segnali”)

- 19.2.5 La Rete Nazionale di Farmacovigilanza
 - 19.2.6 Gli studi clinici sponsorizzati
 - 19.2.7 La letteratura scientifica
 - 19.2.8 Altre fonti di segnalazioni
 - 19.2.9 La distribuzione dei casi
 - 19.2.10 PSUR rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dei farmaci
 - 19.2.11 Un caso particolare: la farmacovigilanza dei vaccini
- Nota conclusiva
- Appendice: Glossario di farmacovigilanza

CAPITOLO VENTESIMO:

IMPORTAZIONE PARALLELA DEI MEDICINALI USO UMANO

Francesco Macchia, Francesca Melchionna

859

- 20.1 Premessa
- 20.2 La normativa in Italia
- 20.3 Note della Commissione Europea
- 20.4 EAEP (European Association of Euro-Pharmaceutical Companies) e AIP (Associazione titolari Importazione Parallela)
- 20.5 Il codice di condotta degli importatori paralleli e il problema della contraffazione

CAPITOLO VENTUNESIMO:

RICERCA E SVILUPPO DEI FARMACI

Luciano Maria Fuccella, Ettore Novellino, Domenico Barone

869

- 21.1 La progettazione di farmaci ieri e oggi
 - 21.2 Studi pre-clinici
 - 21.2.1 Studi di tossicologia
 - 21.2.2 Studi di farmacologia o farmacodinamica
 - 21.3 Studi di farmacocinetica
 - 21.4 Studi clinici
 - 21.5 Fase I
 - 21.5.1 La Tollerabilità
 - 21.5.2 La Farmacocinetica
 - 21.5.3 La Farmacodinamica
 - 21.6 FASE II
 - 21.7 FASE III
 - 21.8 FASE IV
 - 21.9 Good Clinical Practice (G.C.P.) - Buona Pratica Clinica
 - 21.10 La normativa della sperimentazione clinica
- Box n. 1/21: Sinossi della tipologia degli studi clinici

CAPITOLO VENTIDUESIMO:**AUTORIZZAZIONE IMMISSIONE IN COMMERCIO FARMACI AD USO UMANO****Giuliana Tabusso****893**

- 22.1 L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci - Introduzione
- 22.2 Il quadro regolatorio europeo
- 22.3 Armonizzazione farmaceutica in Europa - base legale e strumenti normativi
- 22.4 L'Agenzia Europea del Farmaco - EMA
 - 22.4.1 Struttura dell'EMA
- 22.5 Autorità regolatorie nazionali
 - 22.5.1 Parere scientifico
 - 22.5.2 Assistenza al protocollo
- 22.6 Armonizzazione internazionale – Il processo ICH
- 22.7 Autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC)
 - 22.7.1 Procedure di registrazione
 - 22.7.2 Procedura di mutuo riconoscimento (MRP)
 - 22.7.3 Attività prima della presentazione della domanda
 - 22.7.4 Valutazione della domanda
 - 22.7.5 Conclusione della procedura
 - 22.7.6 Arbitraggio dell'EMA
- 22.8 Procedura decentrata
- 22.9 Procedura centralizzata
 - 22.9.1 Processo decisionale
 - 22.9.2 Riesame del dossier
 - 22.9.3 Misure di trasparenza
 - 22.9.4 Autorizzazioni speciali
- 22.10 Procedura nazionale
- 22.11 La legislazione pediatrica
- 22.12 I farmaci orfani
- 22.13 Il dossier di registrazione secondo il Common Technical Document (CTD)
- 22.14 Sistemi telematici
- 22.15 L'etichettatura
- 22.16 La Food and Drug Administration (FDA) e i programmi di collaborazione con l'EMA
- 22.17 Programmi collaborativi

CAPITOLO VENTITREESIMO:**CLASSIFICAZIONE ANATOMICA-TERAPEUTICA-CHIMICA (ATC)****DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI AD USO UMANO****Antonio Calignano, Carla Cicala****923**

Premessa

- 23.1 Struttura del Sistema di Classificazione EPHMRA e ATC

- 23.1.1 Primo livello
 - 23.1.2 Secondo livello
 - 23.1.3 Terzo livello
 - 23.1.4 Quarto livello
 - 23.1.5 Quinto livello
 - 23.2 Interpretazioni del Sistema ATC
 - 23.3 Il quarto livello "X"
 - 23.4 Il Gruppo "V-Vari"
 - 23.5 Classificazione di Prodotti in Combinazione
 - 23.6 Variazioni del Codice ATC
 - 23.7 Altre Classificazioni ATC
- Allegato

CAPITOLO VENTIQUATTRESIMO:

VACCINI E VACCINAZIONI

Antonio Lavecchia

939

- 24.1 Il sistema immunitario
 - 24.1.1 Immunità innata ed immunità specifica
 - 24.1.2 Tipi di risposte immunitarie specifiche
 - 24.1.3 Immunità attiva ed immunità passiva
 - 24.1.4 Le fasi cruciali della risposta immunitaria specifica
 - 24.1.4.1 Fase I: Riconoscimento dell'antigene
 - 24.1.4.2 Fase II: Attivazione dei linfociti
 - 24.1.4.3 Fase III: Effettrice della risposta immunitaria: eliminazione dell'antigene
- 24.2 I vaccini: cosa sono e come agiscono
 - 24.2.1 Requisiti di un vaccino
 - 24.2.2 Costituzione di un vaccino
 - 24.2.2.1 Liquido di sospensione, conservanti, stabilizzanti, antibiotici
 - 24.2.2.2 Adjuvanti
 - 24.2.2.3 Immunopotenzianti per via orale o locale
- 24.3 Metodi di preparazione dei vaccini
 - 24.3.1 Vaccini inattivati
 - 24.3.2 Vaccini vivi attenuati
 - 24.3.3 Vaccini con componenti purificate
 - 24.3.4 Vaccini genetici di nuova generazione
 - 24.3.5 Vaccini con antigeni ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante
 - 24.3.6 Vaccini a DNA
- 24.4 Vie di somministrazione
 - 24.4.1 Via orale

- 24.4.2 Via intramuscolare
- 24.4.3 Via sottocutanea
- 24.4.4 Via intradermica
- 24.4.5 Via inalatoria
- 24.5 Chi deve essere vaccinato
- 24.6 Chi non deve essere vaccinato
- 24.6.1 Malattie acute importanti
- 24.6.2 Disordini immunitari: immunodeficienza nel soggetto da vaccinare
- 24.6.3 Disordini immunitari: immunodeficienza dei conviventi
- 24.6.4 Malattie neurologiche
- 24.6.5 Reazioni anafilattiche a sostanze contenute nei vaccini
- 24.6.6 Gravi reazioni avverse a precedenti vaccinazioni
- 24.7 Effetti avversi dei vaccini
- 24.7.1 Reazioni locali
- 24.7.2 Reazioni generalizzate
- 24.7.3 Reazioni di ipersensibilità ai costituenti vaccinici
- 24.7.4 Segnalazione di reazioni avverse
- 24.8 Conservazione dei vaccini
- 24.9 Somministrazione simultanea di più vaccini
- 24.10 Interscambiabilità dei vaccini
- 24.11 Informazioni sintetiche su alcuni vaccini comunemente adoperati
- 24.12 Calendario vaccinale

CAPITOLO VENTICINQUESIMO:

MEDICINALI SCADUTI - DISCIPLINA E GESTIONE DEI RIFIUTI PRODOTTI IN FARMACIA

Adriano Vercellone, Francesca Iadevaia, Immacolata Esposito

1027

- 25.1 Premessa: periodo di validità dei farmaci
- 25.2 Conservazione dei medicinali
- 25.3 Medicinali scaduti e responsabilità penali del farmacista
- 25.4 Medicinali guasti o imperfetti
- 25.5 Medicinali alterati o contraffatti (artt. 442 e 452 c.p.)
- 25.6 Medicinali privi di A.I.C.
- 25.7 Sostanze medicinali
- 25.8 Gestione e smaltimento dei rifiuti prodotti in farmacia
- 25.8.1 Introduzione: principi generali sulla disciplina dei rifiuti
- 25.8.2 Norme in materia ambientale ed in materia di gestione dei rifiuti
- 25.8.3 Definizioni
- 25.8.4 Classificazione dei rifiuti
- 25.8.5 Deposito temporaneo dei rifiuti
- 25.8.6 Responsabilità della gestione dei rifiuti
- 25.8.7 Controllo della tracciabilità dei rifiuti (SISTRI)

25.8.8 Sistema di controllo della tracciabilità dei rifiuti (SISTRI)

25.8.9 Catasto dei rifiuti

25.8.10 Registro di carico e scarico

25.8.11 Trasporto dei rifiuti

25.8.12 Gestione rifiuti sanitari

25.8.13 Sanzioni

25.9 Sistema ASSINDE

25.9.1 ASSINDE Servizi

25.9.2 ASSINDE Indennizzi

Appendice: Medicinali citotossici e citostatici

CAPITOLO VENTISEIESIMO:

LA FARMACOUTILIZZAZIONE

Enrica Menditto, Simona Cammarota, Salvatore Riegler

1073

Introduzione

26.1 Finalità della farmacoutilizzazione

26.2 Tipi di studi di farmacoutilizzazione

26.2.1 Descrizione delle modalità (patterns) di utilizzo

26.2.2 Formulazione di ipotesi

26.2.3 Interventi per migliorare l'uso dei farmaci - il monitoraggio

26.2.4 Controllo di qualità dell'utilizzo dei farmaci

26.3 Tipologia di informazioni

26.3.1 Informazioni sui farmaci
(drug-based approach)

26.3.2 Informazioni sui problemi
(problem-based approach)

26.3.3 Informazioni sui pazienti
(patient-based approach)

26.3.4 Informazioni sul medico prescrittore
(prescriber-based approach)

26.4 Fonte dei dati

26.4.1 Tipologia di database amministrativi

26.4.2 Database clinici dedicati

26.4.3 Record Linkage

26.5 Sistema di classificazione dei farmaci

26.5.1 Il sistema di classificazione ATC

26.6 Metriche di valutazione, il concetto di Dose Definita Die (DDD)

26.6.1 DDD/1000 abitanti/die

26.6.2 DDD per 100 giorni di degenza

26.6.3 Prevalenza d'uso

26.7 I rapporti sull'uso dei farmaci

CAPITOLO VENTISETTESIMO:**TECNICHE DI VALUTAZIONE ECONOMICA DEI FARMACI****Simona Cammarota, Anna Citarella, Enrica Menditto****1089**

Introduzione

- 27.1 Farmacoeconomia: definizione e obiettivi
- 27.2 Definizione dell'obiettivo dello studio e scelta della prospettiva di analisi
- 27.3 Selezione delle alternative
- 27.4 Scelta della tecnica di analisi
- 27.4.1 Analisi di minimizzazione dei costi o CMA (Cost Minimization Analysis)
- 27.4.2 Analisi costo efficacia o CEA (Cost Effectiveness/Efficacy Analysis)
- 27.4.3 Analisi costo utilità o CUA (Cost Utility Analysis)
- 27.4.4 Analisi costo beneficio o CBA (Cost Benefit Analysis)
- 27.5 Identificazione, misura e valutazione dei costi delle alternative
- 27.6 Identificazione, misura e valutazione degli effetti delle alternative
- 27.7 Aggiustamento dei costi e degli effetti in base all'orizzonte temporale dello studio
- 27.8 Analisi di sensibilità
- 27.9 Budget Impact Analysis o BIA
- 27.10 Farmacoeconomia e Health Technology Assessment

Glossario

Bibliografia

CAPITOLO VENTOTTESIMO:**DISPOSITIVI MEDICI - PRESIDI MEDICO CHIRURGICI - BIOCIDI****Adriano Vercellone****1111**

- 28.1 Dispositivi medici: definizione e classificazione
- 28.1.1 Dispositivi Medici impiantabili attivi (AIMDD)
- 28.1.2 Dispositivi Medici (DM)
- 28.1.3 Dispositivi medici diagnostici in vitro (IVDD)
- 28.2 Conformità "CE"
- 28.2.1 Dichiarazione di conformità "CE" dei dispositivi medici in genere
- 28.3 Commissione Unica sui Dispositivi Medici (CUD)
- 28.4 Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND)
- 28.5 Repertorio generale dei dispositivi medici
- 28.6 Sorveglianza e vigilanza
- 28.7 Etichettatura dei dispositivi medici
- 28.8 Pubblicità
- 28.9 Norme di interesse per la farmacia
- 28.10 I presidi medico-chirurgici
- 28.11 I biocidi

Appendice: Scheda di rapporto di incidente o di mancato incidente

CAPITOLO VENTINOVESIMO:**MEDICINALI VETERINARI****Gaetana Ferri, Simonetta Bonati, Daniela Ranieri, Carmelo Cicero, Laura Contu** **1147**

- 29.1 Codice Comunitario dei medicinali veterinari (D.Lgs n.193/2006)
 - 29.2 La prescrizione medica veterinaria
 - 29.2.1 Prescrizione medica veterinaria non ripetibile in triplice copia su Modello Ministeriale in originale
 - 29.2.2 Formalismi per la ricetta non ripetibile in originale e triplice copia
 - 29.2.3 Prescrizione medico veterinaria non ripetibile (RNR) su carta intestata del medico veterinario
 - 29.2.4 Formalismi per la ricetta non ripetibile (RNR)
 - 29.2.5 Prescrizione medico veterinaria ripetibile (RR) (Ricettario personale)
 - 29.2.6 Medicinali stupefacenti prescrizione medico veterinarie su ricettario ministeriale autocopiante o a ricalco (RMR)
 - 29.2.7 Medicinali veterinari non sottoposti all'obbligo di ricetta medica
 - 29.3 Condizioni per la vendita diretta dei medicinali veterinari
 - 29.3.1 Obbligo di documentazione
 - 29.4 Sostituibilità dei medicinali veterinari prescritti
 - 29.5 Medicinali veterinari omeopatici
 - 29.6 Medicinali veterinari per equidi
 - 29.7 Premiscele per alimenti medicamentosi ad uso veterinario
 - 29.8 Alimenti medicamentosi - mangimi medicati e prodotti intermedi
 - 29.9 Ispezione - Verifica - Farmacovigilanza - Controlli
 - 29.10 Prezzo dei medicinali veterinari
 - 29.11 Etichettatura e foglietto illustrativo
 - 29.12 Pubblicità
 - 29.13 Farmacovigilanza medicinali veterinari
 - 29.14 Codice a barre
 - 29.15 Farmacopea Ufficiale: Monografie di interesse veterinario
- Allegato

CAPITOLO TRENTESIMO:**I RESIDUI DEGLI XENOBIOTICI NEGLI ALIMENTI DI ORIGINE ANIMALE
(PROBLEMATICHE DI SICUREZZA ALIMENTARE)****Silvano Carli, Veniero Gambaro****1217**

Premessa

- 30.1 I residui negli alimenti di origine animale: definizione e classificazione
 - 30.1.1 Residui pervenuti
 - 30.1.2 Residui aggiunti
 - 30.1.3 Residui neoformati

- 30.1.4 Residui estraibili e non estraibili
- 30.2 Origine dei residui
 - 30.2.1 Assorbimento
 - 30.2.2 Distribuzione
 - 30.2.3 Metabolismo
 - 30.2.4 Eliminazione
- 30.3 Cause della presenza di residui nei tessuti
 - 30.3.1 Uso improprio dei medicinali
 - 30.3.2 Contaminazione dei mangimi
 - 30.3.3 Contaminazione di allevamenti e ambienti vicini
 - 30.3.4 Contaminazione diretta
- 30.4 Fattori che influenzano la formazione dei residui
- 30.5 Residui di xenobiotici ed effetti sulla salute dell'uomo
 - 30.5.1 Effetti tossici diretti
 - 30.5.2 Effetti tossici indiretti
- 30.6 Biodisponibilità dei residui
- 30.7 Valutazione del rischio da residui
- 30.8 Caratterizzazione e gestione del rischio da residui
- 30.9 Il Regolamento Europeo (RCEE)

CAPITOLO TRENTUNESIMO:

MEDICINA OMEOPATICA

Carlo Melodia

1239

- 31.1 Introduzione
- 31.2 Premessa
 - 31.2.1 Natura e definizione della Medicina Omeopatica
 - 31.2.2 Rationale metodologico
 - 31.2.3 Metodologia clinica
 - 31.2.4 Pratica clinica
- 31.3 La Medicina Omeopatica
 - 31.3.1 Origini, storia e metodo; il ruolo di Napoli
 - 31.3.2 Il colera a Napoli e l'efficacia delle cure omeopatiche
 - 31.3.3 Le radici culturali e la nascita del metodo della Medicina Omeopatica; l'influsso di Ippocrate e la centralità del concetto di malato rispetto a quello di malattia
 - 31.3.4 La legge di similitudine e le prime sperimentazioni omeopatiche
 - 31.3.5 Azione dei rimedi omeopatici sull'organismo e differenza con i farmaci convenzionali
 - 31.3.6 Uso occasionale del principio di similitudine nella pratica medica convenzionale
 - 31.3.7 La diluizione e dinamizzazione dei rimedi omeopatici e gli interrogativi del farmacologo

- 31.3.8 La medicina omeopatica, metodo autonomo, si basa su principi
- 31.3.9 Brevi note sulla operatività clinica in Medicina Omeopatica
- 31.4 Aree tematiche
- 31.4.1 Tematiche deontologiche e formazione nell'esercizio della Medicina Omeopatica
- 31.4.2 Caratteristiche fisico chimiche delle preparazioni omeopatiche diluite oltre il numero di Avogadro
- 31.4.3 La formazione del medico omeopata: linee guida della L.M.H.I
- 31.4.4 Il rimedio omeopatico: natura, preparazione, legislazione

CAPITOLO TRENTADUESIMO:

I PRODOTTI ERBORISTICI

Francesco Capasso, Giuliano Grandolini,

Massimiliano Laudato, Maria Cristina Tiralti

1297

- 32.1 Introduzione
 - 32.2 La qualità del prodotto erboristico
 - 32.3 Il prodotto erboristico: come qualificarlo
 - 32.3.1 Prodotto erboristico inteso come medicinale: passato, presente e futuro
 - 32.3.2 Prodotto erboristico inteso come alimento/integratore alimentare o prodotto salutistico
 - 32.3.3 Prodotto erboristico inteso come cosmetico
 - 32.3.4 Prodotto erboristico inteso come dispositivo medico
 - 32.4 Vendita dei prodotti erboristici e responsabilità del farmacista
 - 32.5 Il prodotto erboristico è pericoloso?
 - 32.6 Il prodotto erboristico: come aggiornarsi
 - 32.7 Le fonti legislative e la direttiva comunitaria 2004/24/CE
- Bibliografia

CAPITOLO TRENTATREESIMO:

COSMESI IN FARMACIA

Sonia Laneri

1325

- 33.1 Riferimenti legislativi
- 33.2 Ambito d'applicazione e definizioni
- 33.3 Etichettatura dei prodotti cosmetici
- 33.4 L'officina di produzione dei cosmetici
- 33.5 Il dossier cosmetico o relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico
- 33.6 Vigilanza sanitaria e sicurezza dei cosmetici
- 33.7 Pubblicità dei prodotti cosmetici
- 33.8 Cosmesi in farmacia: le preparazioni galeniche per uso topico
- 33.9 Il farmacista ed i prodotti cosmetici

CAPITOLO TRENTAQUATTRESIMO:**COSMETICI E VIGILANZA****Liberata Sportiello, Lidia Sautebin****1347**

- 34.1** La pelle o cute
 - 34.1.1** Struttura e caratteristiche della cute
 - 34.1.2** Annessi cutanei
 - 34.1.3** Funzioni della cute
 - 34.2** Assorbimento percutaneo
 - 34.2.1** Vie d'assorbimento
 - 34.2.2** Fasi dell'assorbimento percutaneo
 - 34.2.3** Principali fattori che influenzano l'assorbimento percutaneo
 - 34.2.4** Idratazione cutanea
 - 34.2.5** Invecchiamento cutaneo
 - 34.2.6** Tipi di pelle
 - 34.2.7** Pelle normale
 - 34.2.8** Pelle secca
 - 34.2.9** Pelle grassa
 - 34.2.10** Pelle mista
 - 34.3** Prodotti cosmetici e per l'igiene personale
 - 34.4** Eventi indesiderabili associati all'uso dei cosmetici
 - 34.4.1** Incidenza degli eventi indesiderabili
 - 34.4.2** Tipologia degli eventi indesiderabili
 - 34.4.2.1** Dermatite da contatto
 - 34.4.2.2** Foto-dermatite da contatto
 - 34.4.2.3** Orticaria da contatto
 - 34.4.2.4** Alterazione della pigmentazione
 - 34.4.2.5** Acne cosmetica
 - 34.4.2.6** Danni al cuoio capelluto ed alla struttura del capello
 - 34.4.2.7** Alterazione delle unghie
 - 34.4.2.8** Sindrome dell'intolleranza cosmetica
 - 34.5** Vigilanza dei prodotti cosmetici
 - 34.5.1** Cosmetosorveglianza
 - 34.5.2** Cosmetovigilanza
 - 34.5.3** Cosmetovigilanza in Europa
 - 34.5.4** Cosmetovigilanza nei paesi extra-europei
 - 34.5.5** Vigilanza in Italia
 - 34.5.5.1** Cosmetosorveglianza in Italia
 - 34.5.5.2** Cosmetovigilanza in Italia
 - 34.6** Aspetti normativi dei prodotti cosmetici
 - 34.6.1** Cenni sulla legislazione europea: introduzione di un nuovo regolamento come semplificazione della Direttiva 76/768/CEE
 - 34.6.2** Principali novità introdotte con il nuovo Regolamento sui prodotti cosmetici

- 34.6.3 Il regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici, Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (L. 342/59).
- 34.6.4 Capo VII del Regolamento: sorveglianza all'interno del mercato
- 34.7 Ruolo del farmacista nella Cosmetovigilanza
- 34.8 Approfondimenti
- 34.8.1 Il significato di "Cosmeceutico"
- 34.8.2 Norme d'etichettatura dei prodotti solari e precauzioni da seguire per una corretta esposizione solare
- 34.8.3 Aggiornamenti sullo sviluppo, convalida e legalizzazione di metodi alternativi alla sperimentazione animale nel settore dei cosmetici
- 34.9 Referenze

CAPITOLO TRENTACINQUESIMO:

ALIMENTI PARTICOLARI E INTEGRATORI: QUADRO NORMATIVO

Bruno Scarpa

1417

- 35.1 Alimenti
 - 35.2 Proprietà degli alimenti
 - 35.3 Categorie "Specifiche di alimenti"
 - 35.3.1 Prodotti destinati ad un'alimentazione particolare (ADAP)
 - 35.3.1.1 Alimenti Destinati ad un'alimentazione particolare erogati dal SSN
 - 35.3.1.2 I prodotti dietetici
 - Gli alimenti dietetici a fini medici speciali (AFMS)
 - Prodotti dietetici per il controllo e la riduzione del peso
 - Alimenti senza glutine
 - Prodotti dietetici per sportivi
 - Sali iposodici e asodici
 - 35.3.1.3 Alimenti per la prima infanzia
 - 35.3.2 Alimenti addizionati di vitamine e minerali
 - 35.3.3 Nuovi alimenti e nuovi ingredienti alimentari (Novel Food)
 - 35.3.4 Integratori alimentari
 - 35.3.4.1 Integratori alimentari con vitamine e minerali
 - 35.3.4.2 Integratori con altre sostanze ad effetto nutritivo e fisiologico
 - 35.3.4.3 Estratti vegetali
 - 35.3.4.4 Integratori alimentari con probiotici e prebiotici
 - 35.3.4.5 Coadiuvanti di diete ipocaloriche
- Fonti normative

CAPITOLO TRENTASEIESIMO:

NUTRACEUTICA E DIETETICA

Cesare R. Sirtori, Anna Arnoldi

1435

- 36.1 Introduzione

- 36.2 La legislazione europea
- 36.3 I probiotici integratori della flora batterica
 - 36.3.1 Definizioni e linee guida
 - 36.3.2 Gastroenterite acuta e infettiva nell'infanzia
 - 36.3.3 Malattie infiammatorie croniche intestinali
 - 36.3.4 Effetto dei probiotici sulla crescita di microrganismi patogeni e possibile modulazione della flora intestinale in patologie metaboliche
 - 36.3.5 Allergie
 - 36.3.6 Problematiche di formulazione e sicurezza. Attuale situazione regolatoria
- 36.4 Prebiotici e fibra alimentare
 - 36.4.1 Frutto - oligosaccaridi e inulina
 - 36.4.2 Galatto - oligosaccaridi
 - 36.4.3 Fibra alimentare
- 36.5 Impiego dei nutraceutici nel settore della prevenzione cardiovascolare
 - 36.5.1 Alimenti funzionali
 - 36.5.2 Integratori alimentari
 - 36.5.3 Ipertrigliceridemia e Acidi grassi omega -3
 - 36.5.4 Ipertensione
 - 36.5.5 Altri approcci alla prevenzione della malattia arteriosclerotica
- 36.6 Diabete e obesità
- 36.7 Acido linoleico coniugato (CLA)
- 36.8 Nutraceutici per patologie oculistiche
- 36.9 Nutraceutici per la patologia della prostata
 - 36.9.1 Estratti della *Serenoa repens* (saw palmetto)
 - 36.9.2 Isoflavoni della soia
 - 36.9.3 *Pygeum africanum*
 - 36.9.4 Carotenoidi
- 36.10 Nutraceutici in menopausa
 - 36.10.1 Fitoestrogeni
 - 36.10.2 Isoflavoni (soia e trifoglio rosso)
 - 36.10.3 Cohosh nero
 - 36.10.4 Lignani
 - 36.10.5 Resveratrolo
 - 36.10.6 Spezie
- 36.11 Nutraceutici nella cura dell'artrosi cronica
 - 36.11.1 Glucosamina e condroitina solfato
 - 36.11.2 Collagene di tipo II
 - 36.11.3 Membrana di guscio d'uovo
 - 36.11.4 Acidi grassi omega – 3
 - 36.11.5 Alghe rosse e brune
 - 36.11.6 Estratti di corteccia di pino marittimo
 - 36.11.7 Estratti del seme dell'albero del Karitè
 - 37.11.8 Estratti di *Boswellia serrata*

- 36.12** Nutraceutici e Sport
- 36.12.1** Aminoacidi ramificati
- 36.12.2** Creatina
- 36.12.3** Carnitina
- 36.12.4** Carnosina
- 36.12.5** Cistina e teatina
- 36.12.6** Co - Q10
- 36.12.7** Stress ossidativo e attività fisica
- 36.13** Conclusioni
- Bibliografia

CAPITOLO TRENTASETTESIMO:

ALIMENTI IN FARMACIA

Delia Pacioni, Tiziana Novellino, Carmela Langella

1495

- 37.1** Alimenti ed alimentazione: brevi note di interesse generale
- 37.2** Alimenti di uso corrente o alimenti comuni
- 37.3** Alimenti per una alimentazione particolare (D.Lgs. n. 111/92)
- 37.4** Alimenti per lattanti e alimenti di proseguimento (D.M. n.82/2009)
- 37.4.1** Il latte materno: termine di paragone dei latti formulati
- 37.4.2** Classificazione degli alimenti per la prima infanzia secondo tipologia e funzione d'uso
- 37.4.3** Prodotti per il divezzamento
- 37.5** Integratori alimentari
- 37.5.1** Note su alcuni principi attivi dopanti presenti nelle droghe vegetali, ammesse negli integratori

CAPITOLO TRENTOTTESIMO:

ALIMENTI E NUTRIZIONE APPLICATA

Delia Pacioni, Carmela Langella, Tiziana Novellino

1537

- 38.1** Gli alimenti e le raccomandazioni per una sana e corretta alimentazione
- 38.2** Fabbisogno energetico
- 38.3** Nutrienti che compongono la dieta: caratteristiche e apporto raccomandato
- 38.3.1** Proteine
- 38.3.2** Lipidi
- 38.3.3** Carboidrati o glucidi
- 38.3.4** Vitamine
- 38.3.5** Sali minerali
- 38.3.6** Sostanze antiossidanti
- 38.3.7** Acqua
- 38.3.8** Bevande alcoliche

- 38.4 Alimentazione nella gravidanza e nell'allattamento
- 38.5 Alimentazione nell'attività sportiva
- 38.6 Allergie e intolleranze alimentari
- 38.7 Alimentazione come prevenzione e terapia dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare
- 38.7.1 Obesità
- 38.7.2 Diabete
- 38.7.3 Iperlipidemie
- 38.7.4 Ipertensione arteriosa
- 38.8 Alimentazione nelle malattie dell'apparato digerente e renale
- 38.8.1 Malattia da reflusso gastroesofageo
- 38.8.2 Gastrite
- 38.8.3 Ulcera peptica
- 38.8.4 Diverticolosi e diverticolite del colon
- 38.8.5 Sindrome del colon irritabile
- 38.8.6 Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)
- 38.8.7 Litiasi della colecisti
- 38.8.8 Steatosi epatica
- 38.8.9 Cirrosi epatica
- 38.8.10 Pancreatiti
- 38.8.11 Nefrolitiasi
- 38.8.12 Insufficienza renale
- 38.8.13 Trapianto renale
- Fonti normative
- Bibliografia

CAPITOLO TRENTANOVESIMO:

SICUREZZA ALIMENTARE: PRINCIPI, REGOLE E PROSPETTIVE

Francesco Aversano, Ettore Novellino

1603

Premessa

- 39.1 Quadro normativo di sintesi
- 39.1.1 Il sistema e i principi del Reg. Ce n. 178/02
- 39.1.2 Dai principi ai "requisiti" di sicurezza
- 39.2 Le regole e le sanzioni alimentari
- 39.2.1 Depenalizzazioni e reati alimentari
- 39.3 Il Reg. Ce n. 178/02: prime definizioni
- 39.3.1 Le altre definizioni del Reg. Ce 178/02
- 39.4 Il controllo ufficiale
- 39.5 Rintracciabilità: precetti e sanzioni
- 39.6 Sicurezza alimentare in farmacia: peculiarità
- 39.6.1 Ulteriori particolarità per il farmacista. Alcune deroghe
- 39.6.2 Autocontrollo in farmacia. Quadro definitivo

CAPITOLO QUARANTESIMO:**INTERAZIONI TRA FARMACI ED ALIMENTI****Paolo Grieco, Tiziana Novellino****1637**

Premessa

- 40.1 Forma farmaceutica del medicinale
 - 40.2 Cenni di biofarmaceutica
 - 40.2.1 Vie di somministrazione dei farmaci
 - 40.3 Fase farmaceutica
 - 40.4 Farmacocinetica (ADME)
 - 40.4.1 Fase di assorbimento
 - 40.4.2 Fase di distribuzione
 - 40.4.3 Fase di metabolizzazione
 - 40.4.4 Fase di escrezione
 - 40.5 Farmacodinamica: interazione farmaco-recettore
 - 40.5.1 Interazione tra farmaci
 - 40.6 Alimenti e modulazione della farmacocinetica
 - 40.6.1 Alcool ed il caso dei medicinali con oppioidi
 - 40.7 Interazioni farmaco-cibo
 - 40.7.1 Interazioni tra farmaci, erbe, frutti ed alimenti
 - 40.7.2 Interazioni tra farmaci e succo di pompelmo ed estratto iperico
 - 40.8 Interazioni: un rischio sottostimato
 - 40.9 Alimenti ed effetti terapeutici dei farmaci
 - 40.10 Composizione di alcuni alimenti
 - 40.11 Un approccio responsabile sull'uso dei farmaci e gli alimenti
 - 40.12 Alimento-farmaco: quando l'interazione diventa sinergia
 - 40.12.1 Cibi fermentati e mao-inibitori
 - 40.12.2 Tetracicline e latte
 - 40.12.3 Anticoagulanti e vegetali
 - 40.13 Alcuni suggerimenti pratici per il paziente
- Bibliografia

CAPITOLO QUARANTUNESIMO:**NUTRIZIONE ARTIFICIALE****Gabriella Negro, Maurizio Iervolino, Clelia Scanzano,
Agostino Ciccarelli, Roberto Iacone, Lidia Santarpia****1667**

Introduzione

- 41.1 Elaborazione del piano terapeutico nella NA
- 41.2 Vie di somministrazione della nutrizione artificiale
 - 41.2.1 Apporto energetico
 - 41.2.2 Contenuto in macronutrienti
- 41.3 Le diete formula per la nutrizione enterale

- 41.4 Soluzioni specifiche per patologia
 - 41.5 Modalità di somministrazione
 - 41.6 Complicanze della nutrizione enterale
 - 41.7 Nutrizione parenterale
 - 41.8 Valutazione degli apporti nutrizionali
 - 41.9 Componenti delle miscele per la nutrizione parenterale
 - 41.9.1 Macroelementi
 - 41.9.2 Microelementi
 - 41.9.3 Interazione tra elettroliti e nutrienti
 - 41.9.4 Oligoelementi
 - 41.9.5 Vitamine
 - 41.9.6 Osmolarità
 - 41.10 Strumenti, operatori e tecniche di allestimento delle miscele galeniche nutrizionali parenterali
 - 41.10.1 Cappe biologiche a flusso laminare
 - 41.10.2 Metodi di allestimento delle miscele per la nutrizione parenterale
 - 41.10.3 Area di lavoro
 - 41.10.4 Personale
 - 41.10.5 Strumenti
 - 41.10.6 Lavaggio delle mani e vestizione
 - 41.10.7 Sistemi di riempimento
 - 41.10.8 Controlli
- Bibliografia

CAPITOLO QUARANTADUESIMO:

DIAGNOSTICA MOLECOLARE E NUTRACEUTICA

Carla Ferreri, Silvia Maurelli

1691

- 42.1 Introduzione
 - 42.2 Marcatori semplici
 - 42.2.1 Determinazione di fattori di rischio cardiovascolare
 - 42.2.2 Test rapido autodiagnosi prostata (PSA: Antigene Specifico Prostatico)
 - 42.2.3 Test urine
 - 42.2.4 Rapporto AA/EPA detto anche Zona test (Acido Arachidonico/Eicosapentaenoico)
 - 42.3 Marcatori combinati di stato metabolico
 - 42.3.1 Test delle intolleranze alimentari
 - 42.3.2 Valutazione dello stress ossidativo
 - 42.3.3 Valutazione della celiachia
 - 42.4 Profili metabolici ottenuti da diagnostiche “omiche”
 - 42.4.1 Test del DNA
 - 42.4.2 Lipidomica della membrana cellulare
- Bibliografia

CAPITOLO QUARANTATREESIMO:**LA FARMACIA: CENTRO SOCIO-SANITARIO POLIFUNZIONALE DI SERVIZI****Ettore Novellino, Vincenzo Iadevaia****1721**

Premessa

- 43.1 La farmacia: percorso evolutivo dagli anni '60 al 2011
- 43.2 Farmacia tradizionale
- 43.3 Farmacia moderna/commerciale
- 43.3.1 Carta della qualità della farmacia
- 43.3.2 Centro Unico di Prenotazione (Sistema CUP)
- 43.4 Pharmaceutical care (Ph.C.)
- 43.5 La Farmacia dei servizi
- 43.5.1 I nuovi servizi in farmacia: Legge n. 69/2009 e successive integrazioni
- 43.6 Prevenzione del rischio clinico
- 43.6.1 Prevenzione delle malattie cardiovascolari
- 43.6.1.1 Fattori di rischio cardiovascolare
- 43.6.1.2 Obesità
- 43.6.1.3 Dislipidemie
- 43.6.1.4 Diabete
- 43.6.1.5 Ipertensione arteriosa
- 43.6.2 Celiachia
- 43.6.3 Brevi note su epatopatie
- 43.6.3.1 Epatite B
- 43.6.3.2 Epatite C
- 43.6.3.3 Alcol

Bibliografia

CAPITOLO QUARANTAQUATTRESIMO:**IL LABORATORIO DI DIAGNOSTICA CLINICA (DI BASE E DI APPROFONDIMENTO)****Vincenzo Santagada****1765**

Introduzione

- 44.1 Analisi del sangue
- 44.2 Tamponi
- 44.3 Esame delle urine
- 44.4 Analisi condotte sulle urine
- 44.5 Autoesame dei nei/nevi
- 44.6 Vari: Analisi intradermiche, liquidi biologici

CAPITOLO QUARANTACINQUESIMO:**SISTEMA QUALITÀ IN FARMACIA: RISORSE, SVILUPPO ED IMMAGINE****Roberto Melodia, Vincenzo Ciriello, Francesca Iadevaia****1829**

- 45.1 Cenni storici

- 45.1.1 Le norme ISO 9000 e il sistema di gestione per la Qualità
- 45.2 Sistema Qualità in farmacia
 - 45.2.1 Introduzione
 - 45.2.2 Identità della farmacia
 - 45.2.3 Presentazione della farmacia
- 45.3 Scopo e campo di applicazione del manuale della qualità
 - 45.3.1 Campo di applicazione
- 45.4 Riferimenti normativi
- 45.5 Termini e definizioni
- 45.6 Sistema di gestione per la qualità
 - 45.6.1 Requisiti relativi alla documentazione
 - 45.6.2 Manuale della qualità
 - 45.6.3 Tenuta sotto controllo dei documenti
 - 45.6.4 Tenuta sotto controllo della registrazione
- 45.7 Responsabilità del Titolare/Direttore
 - 45.7.1 Attenzione focalizzata al cliente
 - 45.7.2 Politica per la qualità
 - 45.7.3 Pianificazione
 - 45.7.4 Pianificazione del sistema di gestione per la qualità
 - 45.7.5 Responsabilità, autorità e comunicazione
 - 45.7.6 Rappresentante della direzione
 - 45.7.7 Comunicazione interna
 - 45.7.8 Riesame da parte della direzione
- 45.8 Gestione delle risorse
- 45.9 Realizzazione del prodotto
- 45.10 Processi relativi al cliente
- 45.11 Determinazione dei requisiti relativi ai servizi offerti dalla farmacia
 - 45.11.1 Riesame dei requisiti relativi ai servizi offerti dalla farmacia
 - 45.11.2 Comunicazione con il cliente
 - 45.11.3 Approvvigionamento
- 45.12 Misurazioni, analisi e miglioramento
- 45.13 Miglioramento del Sistema Qualità

CAPITOLO QUARANTASEIESIMO:

SICUREZZA NEI LUOGHI DI LAVORO: GLI OBBLIGHI IN FARMACIA

Francesco Aversano, Michela Russo

1873

Premessa

- 46.1 Le definizioni “soggettive” nel Decreto n. 81/2008
- 46.2 Le definizioni “oggettive” nel Decreto n. 81/2008
- 46.3 Ulteriori e importanti definizioni
- 46.4 La vigilanza sulla sicurezza nell’impresa tout court e in farmacia
- 46.5 La delega di funzioni

- 46.6 Obblighi del datore di lavoro
 - 46.7 Obblighi dei lavoratori
 - 46.8 La valutazione dei rischi
 - 46.9 Sicurezza in farmacia: adempimenti specifici
 - 46.10 Sanzioni
- Allegati

CAPITOLO QUARANTASETTESIMO:

PRINCIPI GENERALI DI LEGISLAZIONE AMMINISTRATIVA IN AMBITO SANITARIO

Gaetano Sicuranza, Roberto Maglio

1907

Premessa

- 47.1 Ordinamento giuridico e fonti del diritto
- 47.2 Il Diritto amministrativo
- 47.3 I Principi costituzionali della Pubblica Amministrazione
- 47.4 Gli Enti Pubblici
- 47.5 Amministrazione Statale Periferica
- 47.6 Il Procedimento amministrativo
- 47.7 I Ricorsi Giurisdizionali
- 47.8 I Ricorsi Amministrativi
- 47.9 Codice della Pubblica Amministrazione Digitale

CAPITOLO QUARANTOTTESIMO:

ELEMENTI DI STATISTICA E APPLICAZIONI ALLA RICERCA CLINICA

Marco Costantini, Antonia Ridolfi, Alessandra Anemona

1957

- 48.1 Rappresentazione e descrizione sintetica dei dati
- 48.2 Tipologia di dati
- 48.3 Rappresentazione dei dati
 - 48.3.1 Distribuzioni di dati
 - 48.3.2 Rappresentazioni grafiche
 - 48.3.3 Box plot o grafico a scatola
- 48.4 Indicatori di posizione, dispersione e associazione
 - 48.4.1 Indicatori di posizione
 - 48.4.2 Dispersione o variabilità
 - 48.4.3 Associazione
- 48.5 Probabilità
 - 48.5.1 La distribuzione normale
 - 48.5.2 La distribuzione binomiale
- 48.6 Stima dei parametri
 - 48.6.1 Test delle ipotesi

- 48.6.2 Test delle ipotesi su una proporzione
- 48.6.3 Test delle ipotesi su una media quando la varianza è nota
- 48.7 Il disegno di studio
 - 48.7.1 Gli studi osservazionali
 - 48.7.2 Gli studi clinici sperimentali
 - 48.7.2.1 Studio a gruppi paralleli
 - 48.7.2.2 Studio cross-over (incrociato)
 - 48.7.2.3 Disegni fattoriali
 - 48.7.3 La randomizzazione
 - 48.7.4 Studi di equivalenza, superiorità, non-inferiorità
 - 48.7.4.1 Studi di superiorità
 - 48.7.4.2 Studi di non-inferiorità
 - 48.7.4.3 Studi di equivalenza
 - 48.7.5 Relazione tra calcolo del campione e disegno di studio
 - 48.7.6 Confronto grafico tra i diversi disegni di studio
- 48.8 Glossario statistico

CAPITOLO QUARANTANOVESIMO:

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Immacolata Esposito, Alessia Proietti, Pierluigi Navarra

1993

- 49.1 Studi di bioequivalenza: linee guida
- 49.2 Bioequivalenza: elementi fondamentali dello studio
 - 49.2.1 Scelta del disegno dello studio
 - 49.2.2 Wash-out e campionamento
 - 49.2.3 Calcolo della dimensione del campione
 - 49.2.4 Criteri inclusione/esclusione
 - 49.2.5 Randomizzazione
 - 49.2.6 Standardizzazione delle condizioni sperimentali
 - 49.2.7 Standardizzazione del prodotto in studio
 - 49.2.8 Studio analitico e convalida del metodo
- 49.3 Bioequivalenza: farmaci con margine terapeutico ristretto
- 49.4 Controllo post marketing
- 49.5 Osservazioni conclusive sui generici/equivalenti

CAPITOLO CINQUANTESIMO:

BREVE DIZIONARIO TERMINI GIURIDICI

Michela Russo

2007

CAPITOLO DICIASSETTESIMO

La prescrizione dei medicinali off-label

**Francesco Macchia - Francesca Melchionna
Paolo Vinci - Vincenzo Iadevara**

Indice

- 17.1 Premessa
- 17.2 La normativa
 - 17.2.1 Decreto legge del 21.10.1996, n. 536, convertito in Legge del 23.12.1996, n. 648
 - 17.2.2 Provvedimento CUF (ora AIFA) 17.01.1997
 - 17.2.3 D.M. 11 febbraio 1997 (Modificato dal D.M. 31.1.2006)
 - 17.2.4 Provvedimento CUF (ora AIFA) del 20 luglio 2000
 - 17.2.5 Legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (Legge Di Bella)
 - 17.2.6 Decreto Ministero Salute 8 maggio 2003
 - 17.2.7 Legge 27.12.2006, n. 296 (Legge finanziaria 2007)
 - 17.2.7.1 Ministero della Salute: nota del 12 Febbraio 2007
(Dipartimento dell'innovazione D.G. dei farmaci e dispositivi medici)
 - 17.2.8 Legge 24.12.2007, n. 244 (Legge finanziaria 2008)
- 17.3 L'informazione al paziente
- 17.4 Situazione attuale prescrizioni off label
- 17.5 Esempi di impiego clinico dei farmaci off label
 - 17.5.1 Impiego off label in medicina generale
 - 17.5.2 Impiego off label in pediatria
 - 17.5.3 Impiego off label in oncologia
 - 17.5.4 Impiego off label in psichiatria e in neurologia
 - 17.5.5 Impiego off label in reumatologia
 - 17.5.6 Impiego off label in ostetricia
 - 17.5.7 Impiego off label in ortopedia
- 17.6 Responsabilità medica per prescrizioni di medicinali off label
 - 17.6.1 La colpa
 - 17.6.2 Il dolo
 - 17.6.3 Il danno e il nesso di causalità nelle prescrizioni off label
 - 17.6.4 Conclusioni

17.1 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 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.

Ugualmente 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 sia in quella pediatrica.

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.

17.2 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. È 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 l'esame dell'argomento 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 giuridico generale della **responsabilità professionale civile e penale**: 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, ritenuta oggi pienamente legittima soltanto se 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.

17.2.1 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 Legge 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 Legge n. 648/96

*«...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... 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 medicinali. **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 un'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.

FNOMCeO: "Codice di Deontologia Medica 16 Dicembre 2006"

CAPO IV

Accertamenti diagnostici e trattamenti terapeutici

Art. 13

- Prescrizione e trattamento terapeutico -

La prescrizione di un accertamento diagnostico e/o di una terapia impegna la diretta responsabilità professionale ed etica del medico e non può che far seguito a una diagnosi circostanziata o, quantomeno, a un fondato sospetto diagnostico.

Su tale presupposto al medico è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nell'applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico, anche in regime di ricovero, fatta salva la libertà del paziente di rifiutarle e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso.

Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche, tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità.

Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle reazioni individuali prevedibili, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell'interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati o alle evidenze metodologicamente fondate.

Sono vietate l'adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici non provati scientificamente o non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinico-scientifica, nonché di terapie segrete.

In nessun caso il medico dovrà accedere a richieste del paziente in contrasto con i principi di scienza e coscienza allo scopo di compiacerlo, sottraendolo alle sperimentate ed efficaci cure disponibili.

La prescrizione di farmaci, sia per indicazioni non previste dalla scheda tecnica sia non ancora autorizzati al commercio, è consentita purché la loro efficacia e tollerabilità siano scientificamente documentate.

In tali casi, acquisito il consenso scritto del paziente debitamente informato, il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti.

È obbligo del medico segnalare tempestivamente alle autorità competenti, le reazioni avverse eventualmente comparse durante un trattamento terapeutico.

Art. 35

- Acquisizione del consenso -

Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente.

Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione documentata della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'art. 33.

Il procedimento diagnostico e/o il trattamento terapeutico che possano comportare grave rischio per l'incolumità della persona devono essere intrapresi solo in caso di estrema necessità e previa informazione sulle possibili conseguenze, cui deve far seguito un'opportuna documentazione del consenso.

In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona.

Il medico deve intervenire, in scienza e coscienza, nei confronti del paziente incapace, nel rispetto della dignità della persona e della qualità della vita, evitando ogni accanimento terapeutico, tenendo conto delle precedenti volontà del paziente.

REQUISITI DEL CONSENSO

Il consenso che il medico **acquisisce** dal paziente deve rispondere ai seguenti requisiti essenziali, cioè dev'essere:

- informato,
- consapevole (soggetto capace),
- personale (dato dall'interessato),
- manifesto (cioè non equivoco),
- specifico (relativo all'atto sanitario),
- preventivo e attuale,
- revocabile (in qualsiasi momento).

L'INFORMAZIONE

Anche l'**informazione** deve rispondere a particolari requisiti, cioè dev'essere:

- chiara,
- comprensibile,
- veritiera,
- obiettiva,
- esaustiva,
- bidirezionale,
- non imposta.

17.2.2 PROVVEDIMENTO CUF (ORA AIFA) 17.01.1997

Il sistema delineato dalla Legge 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 e 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 Legge n. 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 I e II, 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 all'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 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. 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»*.

17.2.3 D.M. 11 FEBBRAIO 1997 (MODIFICATO DAL D.M. 31.01.2006)

Il D.M. 11.02.1997 recante **“Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero”** ha dato attuazione all'art. 27, 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**, con la precisazione che il quantitativo corrisponde ad un trattamento terapeutico **non superiore a trenta giorni**.

Il D.M. del 31 gennaio 2006 apporta la seguente integrazione: all'art. 2 del Decreto ministeriale 11 febbraio 1997, dopo il comma 1, è aggiunto il seguente comma 1-bis:

*«1-bis. L'importazione di cui al comma 1 è giustificata da **oggettivi caratteri di eccezionalità** e l'impiego del farmaco deve avvenire nel rispetto, oltre che della normativa in vigore in Italia delle condizioni di uso autorizzate nel Paese di provenienza. Nel caso in cui le richieste*

dello stesso medicinale risultino eccessive rispetto a periodi precedenti, il competente ufficio di sanità marittima, aerea e di frontiera - Ministero della salute, in fase istruttoria, ai fini degli adempimenti di cui agli artt. 3 e 4, è tenuto, **ad eccezione dei farmaci orfani e dei farmaci innovativi**, a chiedere alla struttura sanitaria e al medico, oltre alla documentazione prevista dal comma 1, ulteriori delucidazioni in merito alla motivazione clinica ed epidemiologica idonea a giustificare nel caso concreto la richiesta».

17.2.4 PROVVEDIMENTO CUF (ORA AIFA) del 20 luglio 2000

Con Provvedimento del 20 luglio 2000 la CUF **ha istituito** (ai sensi della Legge 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 nel provvedimento del 17 gennaio 1997) è **periodicamente integrato e/o modificato dall'AIFA**.

17.2.5 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 n. 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 dall'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 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 (LE), 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, predisposta e coordinata dal Ministero della Salute, che ha negato l'efficacia della terapia ma ha lasciato un lungo strascico in merito all'utilizzo off label dei farmaci.

L'art. 3 comma 1 del D.L. 23/1998, convertito nella Legge 94/1998 sancisce il principio generale secondo il quale l'attività curativa del medico è reputata pienamente legittima soltanto se: *«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».

È 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 della Legge 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 della Legge 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 ottobre 1996, n. 536, convertito nella Legge 23 dicembre 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 la norma.

Come precisato **nell'art. 5 comma 1, Legge n. 94/98**, il medico può prescrivere preparati magistrali a base di principi attivi descritti nella Farmacopea dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea.

Tuttavia, permangono i divieti e le limitazioni stabiliti dal Ministero della Salute per esigenze di tutela della salute pubblica.

Il comma 2 dell'art. 5 Legge n. 94/98 prevede che *«è consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo».*

Inoltre, il comma 3 art. 5 Legge n. 94/98, richiede che *«il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato»*.

Infine, il comma 4 art. 5 della Legge n. 94/98, *«le ricette di cui al comma 3, in originale o in copia, sono trasmesse mensilmente dal farmacista all'azienda unità sanitaria locale o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della sanità per le opportune verifiche, anche ai fini dell'eventuale applicazione dell'articolo 25, comma 8, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178»*.

17.2.6 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 cosiddetto **“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.

Inoltre, l'**art. 3** prevede che:

«La fornitura del medicinale di cui all'art. 1 può essere richiesta alla impresa produttrice:

- a) *dal medico per uso nominale del singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici;*
- b) *da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;*
- c) *dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati»*.

Come previsto dall'art. 4, il protocollo approvato dal Comitato Etico, dev'essere notificato al Ministero della salute - Direzione Generale valutazione medicinali e farmacovigilanza - Ufficio sperimentazione clinica, che ha facoltà di formulare un'eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso.

17.2.7 LEGGE 27.12.2006, N. 296 (LEGGE FINANZIARIA 2007)

La Finanziaria del 2007 (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 (all'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 nell'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.

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

A seguito della rivolta dei medici di medicina generale circa le restrizioni poste proprio dalla Finanziaria 2007 all'utilizzo di farmaci prescritti off label, **in data 8 febbraio 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 richiesto all'AIFA (12 febbraio 2007) **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). Si deve comunque ricordare che il divieto previsto dalla suddetta 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.

17.2.8 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 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.

17.3 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 e 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.

17.4 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, oltre a quelli di medicina generale, ove tale prassi viene riscontrata maggiormente sono **quello pediatrico, neurologico, psichiatrico e oncologico**.

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 AIC;
- 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 su riportata 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.

BOX n. 1/17

IMPIEGO DEI MEDICINALI OFF LABEL RIFERIMENTI NORMATIVI

- **Legge n. 648 del 23 dicembre 1996:** introduce la possibilità di prescrivere e utilizzare a carico del SSN farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche dell'AIC.
- **Provvedimento AIFA del 17 gennaio 1997:** criteri e requisiti per inserire i farmaci nell'elenco erogabili a carico del SSN.
- **D.M. 11 febbraio 1997:** modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero.
- **Legge n. 94 dell'8 aprile 1998:** (c.d. Legge "Di Bella"): normativa uso speciale dei farmaci per indicazione, via e modalità di somministrazione o di utilizzazione diverse da quella autorizzata, previo consenso informato del paziente (**erogazione non a carico del SSN**).
- **Provvedimento AIFA del 20 luglio 2000:** ha istituito l'elenco delle specialità medicinali che vengono erogate a carico del SSN ed il monitoraggio delle stesse.
- **D.M. 18 maggio 2001:** malattie rare.
- **D.M. 8 maggio 2003:** uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica (uso compassionevole) con oneri a carico delle imprese produttrici.
- **Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006: art. 158, commi 6 e 10.**
- **Legge Finanziaria 2007:** art. 1, comma 796, lettera z): non applicabile uso di terapie farmacologiche a carico del SSN, secondo c.d. Legge Di Bella, ma solo con sperimentazione cliniche.
- **Ministero Salute - Nota del 12 febbraio 2007:** il Ministro sollecita l'AIFA di stilare un elenco di farmaci con impiego off label.
- **Determinazione AIFA del 29 maggio 2007 - G.U. n. 129 del 06 giugno 2007:** aggiornamento elenco medicinali con impiego off label a totale carico del SSN.
- **Determinazione AIFA del 16 ottobre 2007 - G.U. n. 254 del 31 ottobre 2007:** aggiornamento elenco medicinali con impiego "off-label" a totale carico del SSN.
- **Determinazione AIFA del 9 dicembre 2008 - G.U. n. 1 del 02 gennaio 2009:** aggiornamento elenco medicinali con impiego off label a totale carico del SSN.
- **Legge Finanziaria 2008:** art. 2 comma 348 consente l'uso off label ma per farmaci con dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda.
- **Lista farmaci Neurologia (aggiornata al dicembre 2008):**
farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.
- **Lista farmaci Trapiantologia (aggiornata al dicembre 2008):**
farmaci con uso consolidato nel trattamento correlato ai trapianti per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.
- **Lista farmaci Oncologia adulti (aggiornata al maggio 2009):**
farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.

- Lista farmaci Oncologia pediatrica (aggiornata al maggio 2009):

farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori pediatrici per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.

- Lista farmaci Ematologia (aggiornata a maggio 2009):

farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.

- Determinazione AIFA del 20 gennaio 2010 - GU n. 22 del 28 gennaio 2010: aggiornamento elenco medicinali con impiego off label a totale carico del SSN.

- Determinazione AIFA del 18 gennaio 2011 - G.U. n. 20 del 26 gennaio 2011: aggiornamento elenco medicinali a totale carico del SSN "Farmaci con evidenza scientifica a supporto dell'uso in pediatria per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate".

17.5 ESEMPI DI IMPIEGO CLINICO DEI FARMACI OFF LABEL

17.5.1 IMPIEGO OFF LABEL IN MEDICINA GENERALE

La medicina generale rappresenta un ottimo laboratorio per sperimentare il farmaco e la sua attenta osservazione permette di attuare una terapia ragionata che, seppure empirica, si fonda su esperienze quotidiane su milioni di persone nel mondo.

In Italia, l'impiego dei farmaci off label in medicina generale non dispone di linee guida specifiche che ne regolino l'impiego e che definiscano un piano di valutazione dei rischi per il paziente. Lo stesso medico è lasciato solo, in termini di responsabilità, nella decisione di usare farmaci off label, rendendo più difficoltoso l'accesso ai trattamenti che hanno dimostrato di essere in grado di costituire un'opzione terapeutica efficace per patologie gravi nei pazienti che non rispondono alle terapie correnti.

La prescrizione off label in medicina generale pone importanti interrogativi per il medico di medicina generale. Si evidenzia, infatti, l'evenienza di un effetto collaterale con l'uso off label di un farmaco prescritto dallo specialista e trascritto dal medico di medicina generale. L'evento coinvolge la responsabilità di quest'ultimo quindi innesca una conflittualità nel rapporto di fiducia medico-paziente ma si ripercuote anche sul rapporto MMG-specialista. Diversi sono gli interrogativi, che derivano da questa pratica di prescrizione off label; si possono considerare i seguenti:

- come prima cosa, è un vero o falso problema?
- è sempre una pratica illegale?
- quanti sono i dati disponibili della Farmacovigilanza a breve, medio o lungo termine?
- i problemi sono connessi solo all'efficacia? od anche alla sicurezza d'impiego?
- la trascrizione off-label dallo specialista al MMG comporta una corresponsabilità civile e penale?
- esistono sanzioni per tale prescrizione?
- tutte le prescrizioni fuori nota farmaceutica sono off label?

L'entità del problema dei farmaci di uso off label in medicina interna è variamente documentata in letteratura: si stima che l'impiego complessivo sia del 21% nella pratica medica e che

i farmaci maggiormente prescritti siano i cardiovascolari, gli anticonvulsivanti e gli antiasmatici. Inoltre, la maggior parte delle prescrizioni off label (73%) avviene sulla base di limitate o assenti evidenze scientifiche (Radley et al.: Arch. Intern. Med. 2006; 166: 1021-1026).

Riportiamo alcuni esempi di prescrizioni off label di farmaci in Medicina Generale:

➤ **ALFUZOSINA (antagonista α -1 adrenergico) in urologia**

Indicazioni: trattamento della sintomatologia funzionale dell'ipertrofia della prostata.

Impiego off label: nello *stress incontinence* della donna.

➤ **ACIDO URSODEOSSICOLICO (in gastroenterologia)**

Indicazioni: alterazioni quali-quantitative della funzione biligenetica, per opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo o per la riduzione di calcoli radiotrasparenti nella colecisti, dispepsie biliari.

Impiego off-label: epatiti croniche virali.

➤ **RANITIDINA (in gastroenterologia)**

Indicazioni: esofagite da reflusso, Sindrome di Zollinger-Ellison; ulcera gastrica e duodenale acuta ed a lungo termine.

Impiego off-label: profilassi di danno da FANS

➤ **MONTELUKAST (antileucotrienici)**

Indicazioni: asma lieve-moderata non controllata.

Impiego off-label: rinite allergica stagionale.

➤ **NEBICINA (aminoglicoside)**

Indicazioni: infezioni sostenute da germi sensibili: infezioni polmonari, genitourinarie, chirurgiche, ginecologiche. Trattamento topico infezioni oculari.

Impiego off-label: uso per aerosol; trattamento topico piaghe ed escoriazioni.

17.5.2 IMPIEGO OFF LABEL IN PEDIATRIA

In questo ampio e dibattuto contesto non dev'essere tralasciata la nota informativa sull'argomento riportata nelle prime pagine del volume **“Guida all'uso dei farmaci per i bambini”** distribuita a tutti i sanitari italiani dal Ministero della Salute che evidenzia come avviene l'uso dei farmaci non registrati o per indicazioni non autorizzate nei bambini.

La carenza di farmaci testati nell'età pediatrica, viene denunciata anche nell'introduzione delle **“Linee guida per la sperimentazione clinica dei farmaci in età pediatrica”** definita con la Conferenza Stato-Regione (seduta del 20 maggio 2004 - Atti n. 2013), che si esprime nel seguente modo:

«In tutto il mondo meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli espressamente destinati al bambino vengono commercializzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino. In Italia, in particolare, è stato dimostrato che i farmaci commercializzati sulla base di evidenze cliniche dimostrate nel bambino erano solo 123, pari all'1,3% su un totale di circa 10.000 farmaci commercializzati nel 1997. La percentuale di farmaci autorizzati per l'età pediatrica, con l'eccezione di vaccini e farmaci per la terapia dell'AIDS, è rimasta molto bassa anche negli

anni successivi e nell'ambito dei nuovi farmaci autorizzati dall'EMA. Ad esempio solo 4 nuovi principi terapeutici, su 24 prodotti destinati al trattamento di malattie oncologiche sono utilizzabili anche nel bambino.

I motivi di tale situazione sono diversi e principalmente:

1. un motivo di tutela etica dei minori per cui medici e genitori sono contrari ad acconsentire alla conduzione di **“sperimentazioni”** ritenute di norma non necessarie;
2. la riluttanza da parte delle industrie farmaceutiche ad affrontare i costi e i disagi di una sperimentazione in pediatria ritenuta non remunerativa in considerazione di un mercato del farmaco pediatrico generalmente poco sviluppato.

Purtroppo la mancanza di studi clinici pediatrici comporta che i farmaci vengono utilizzati nel bambino off label ossia con dosaggi, indicazioni e formulazioni non provati specificamente per l'età pediatrica. Questo uso è stato calcolato in Europa come pari a circa il 60% di tutte le prescrizioni pediatriche ed esso è causa di un importante aumento degli eventi avversi, anche mortali, e di una frequenza di errore terapeutico che in pediatria è risultato essere fino a 12 volte maggiore che per l'adulto» (**vedi tabella 1**).

Tabella 1 - Diffusione dell'utilizzo di prodotti unlicensed o off label in pediatria

Autori	Paesi	% non autorizzati (formulazioni, modifiche, ecc.)	% off label (indicazioni, età, dosi, formulazioni)
Conroy S. et al , Arch. Dis. Chil., 1999	UK (neonatologia)	9,9%	54,7%
Conroy S. et al , BMJ 2000	UK, Svezia, Germania, Italia, Paesi Bassi (ospedale)	7,5%	38,5%
Avenel S. Arch. Pedr, 2000	Francia (neonatologia)	10%	62%
Chalumeau M. Arch Dis Child, 2000	Francia (pediatria di base)	4%	29%
McIntyre J, e al , Arch Dis Child, 2000	UK (pediatria di base)	0,3%	10,5%
Pandolfini C. et al , Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 2001	Italia (ospedale)		60% (compreso non autorizzati)
Bucheler R. et al , BMJ, 2002	Germania		13,2%
Shirm E. et al , BMJ, 2002	Olanda	21,3%	22,7%
Jong G. et al , BMJ, 2002	Olanda		15,3%

La prescrizione di farmaci off label, quindi, è una pratica comune in pediatria, in ambito sia ospedaliero sia ambulatoriale. Essa trova la sua giustificazione nel fatto che la maggior parte dei farmaci utilizzati nei bambini e negli adolescenti è stata autorizzata per una popolazione adulta e ad essa dovrebbero essere destinati. Come precedentemente detto, si ribadisce che il ricorso all'uso off label nei pazienti pediatrici è legato, nella maggioranza dei casi, alla carenza di sperimentazioni cliniche dei farmaci in questa popolazione, problema solo in parte superato, con la realizzazione di apposite linee guida.

Solo 1/3 dei farmaci presenti sul mercato è stato sottoposto ad una appropriata sperimentazione pediatrica. In tale contesto una percentuale piuttosto ampia delle prescrizioni pediatriche sono off label o *unlicensed*. **L'incidenza dell'uso off label varia a seconda degli ambiti assistenziali: si stima che raggiunga circa il 20% in ambulatorio, fino al 50% nei reparti di pediatria generale, e oltre l'80% nelle terapie intensive neonatali.**

Recentemente il Parlamento Europeo e il Consiglio dell'Unione Europea hanno pubblicato un importante regolamento (Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea 27 dicembre 2006) rivolto a favorire la commercializzazione dei farmaci destinati ai bambini. Tuttavia il documento della Commissione Europea rischia di essere troppo generico, proprio perché non basato su una definizione precisa di quelli che sono i reali bisogni clinici. Sorveglianze e valutazioni prospettiche, a partire da specifici bisogni clinici, possono contribuire a focalizzare gli interventi sulle necessità terapeutiche, e quindi dei pazienti, più che sugli interessi altrui per formulazioni o prodotti non essenziali.

Studi osservazionali condotti in Italia e all'estero dimostrano che l'uso off label non è sinonimo di pratica clinica **irrazionale**, ma in genere rimanda ad un mancato aggiornamento della scheda tecnica o all'assenza di formulazioni adeguate; o ancora, in presenza di malattie croniche o rare, il medico si trova nella condizione di utilizzare un farmaco off label che tuttavia ha spesso un profilo di beneficio/rischio favorevole. Uno dei principali problemi emersi riguarda la mancanza di adeguate formulazioni per l'età pediatrica.

È un equivoco piuttosto comune considerare i bambini come piccoli adulti sui quali utilizzare i farmaci sperimentati nell'adulto. La crescita e la maturazione degli organi e i cambiamenti metabolici che si hanno nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza determinano sostanziali differenze tra adulti e bambini. Ne conseguono altrettante differenze nella modalità di eliminazione del farmaco e nel dosaggio, tali da richiedere studi specifici di sicurezza ed efficacia sulla popolazione pediatrica. Eppure molti nuovi farmaci e la maggior parte delle molecole da tempo in commercio non sono registrati per l'uso in età pediatrica.

Questo comporta che non siano stati condotti adeguati studi clinici controllati nei bambini e che le evidenze disponibili siano spesso insufficienti. L'attuale legislazione italiana ed europea consente comunque ai medici di prescrivere ai bambini farmaci non registrati per l'uso nella popolazione pediatrica, o per indicazioni diverse da quelle riportate nella licenza. I termini della licenza, infatti, non precludono al medico di avvalersi del miglior trattamento nell'interesse del paziente. Tutto ciò nonostante **le nuove linee guida per la sperimenta-**

zione in pediatria parlino espressamente di esecuzione di studi clinici selezionati per le diverse età pediatriche, di controindicazione dell'uso pediatrico in mancanza di dati specifici, di responsabilità dell'industria e degli organi regolatori nel completamento degli studi.

Le difficoltà che si incontrano nella sperimentazione clinica in pediatria sono numerose: dalle problematiche etiche connesse alle sperimentazioni sui bambini, fino alle oggettive difficoltà nello smuovere sistemi così "burocratizzati" come quello italiano. Ma sicuramente il disincentivo maggiore è quello economico. Le grosse aziende, infatti, come si accennava in precedenza, sono poco propense a investire tempo e risorse economiche per realizzare studi pediatrici, perché a eccezione di antibiotici, farmaci antifebbrili, vaccini e poche altre categorie terapeutiche, l'uso pediatrico rappresenta un segmento minoritario del mercato totale del farmaco.

È utile citare la recente "**Determinazione AIFA del 18 gennaio 2011**", che aggiorna l'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge n. 648/96: "Farmaci con evidenza scientifica a supporto dell'uso in pediatria per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate".

17.5.3 IMPIEGO OFF LABEL IN ONCOLOGIA

L'utilizzo off label dei farmaci in oncologia è molto frequente. Uno degli esempi più significativi di uso off label dei farmaci in oncologia è rappresentato dalla **talidomide**: un farmaco sedativo-ipnotico, tragicamente noto negli anni '60, che è stato riscoperto in tempi recenti. Per i suoi **effetti antiangiogenici e antinfiammatori**, talidomide viene prescritta off label in diverse patologie oncologiche e non, in particolare: mieloma multiplo, leucemia mieloide acuta, carcinoma renale, gliomi maligni, cancro della prostata, sarcoma di Kaposi, carcinoma colonrettale, mielofibrosi, malattia "trapianto verso ospite", lupus eritematoso cutaneo, macroglobulinemia di Waldenstrom, sindrome mielodisplastica.

Altri esempi di uso off label di farmaci in oncologia sono rappresentati dai seguenti principi attivi:

- **DOCETAXEL (Taxotere)**: tumore mammella; carcinoma prostatico; adenocarcinoma gastrico.
ESTENSIONE: carcinoma spinocellulare del distretto cervicofacciale; carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea.
- **FLUDARABINA (Fludara)**: leucemia linfatica cronica (LLC).
ESTENSIONE: trapianto del midollo osseo; leucemia linfoblastica acuta.
- **IRINOTECAN (Campto)**: carcinoma avanzato colon-retto.
ESTENSIONE: raiobiosarcoma alla ricaduta. Sarcoma di Ewing family alla ricaduta.
- **DOXORUBICINA (Adriblastina)**: in varie neoplasie (mammella, polmone, vescica, tiroide, ovaio, osteosarcoma, linfoma di Hodgkin e non Hodgkin, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta, neuroblastoma).
ESTENSIONE: tumori solidi, es. tutti i tipi di sarcoma (da solo o in associazione).

- **OXALIPLATINO (Eloxatin):** cancro al colon di stadio III; cancro colon-rettale metastatico.
ESTENSIONE: carcinoma del pancreas e delle vie biliari; tumori del colon-retto in seconda linea; carcinoma del distretto cervico-facciale; neoplasia germinale del testicolo; carcinoma della vescica; sarcomi dei tessuti molli; carcinoma dell'endometrio e della cervice metastatico.
- **GEMCITABINA (Gemzar):** carcinoma polmonare; adenocarcinoma del pancreas avanzato o metastatico; carcinoma della vescica.
ESTENSIONE: terapia di salvataggio della neoplasia germinale del testicolo; sarcomi tessuti molli; colangiocarcinoma e carcinomi delle vie biliari; neoplasie del distretto cervico-facciale.
- **TOPOTECAN (Hycamtin):** carcinoma polmonare a piccole cellule; carcinoma metastatizzato dell'ovaio.
ESTENSIONE: forme resistenti alla terapia di prima linea di: neuroblastoma, sarcoma di Ewing, rhabdomyosarcoma.
- **RITUXIMAB (Mabthera):** linfoma non Hodgkin; artrite reumatoide.
ESTENSIONE: linfoma non Hodgkin CD-20 positivo; disordini linfoproliferativi.
- **VINORELBINA (Navelbine):** carcinoma polmonare non a piccole cellule; carcinoma mammario metastatizzato.
ESTENSIONE: fibromatosi aggressiva; rhabdomyosarcoma.

17.5.4 IMPIEGO OFF LABEL IN PSICHIATRIA E IN NEUROLOGIA

La prescrizione off label è molto diffusa anche in psichiatria e in neurologia. L'uso off label degli psicofarmaci, antidepressivi in particolare, è presente nella comune pratica clinica: viene stimato per i due/terzi delle prescrizioni.

Tuttavia, la FDA negli USA riconosce che l'uso off label, in certe situazioni è appropriato e razionale e può favorire un avanzamento delle conoscenze terapeutiche.

Le indicazioni approvate dall'Autorità Sanitaria per i farmaci antidepressivi sono le seguenti: depressione endogena, depressione reattiva, disturbo ossessivo compulsivo (DOC), disturbo post-traumatico da stress, disturbo d'ansia generalizzata, disturbi dell'alimentazione. Tuttavia si pratica un impiego diverso e ciò accade anche in molti Paesi.

Ad esempio:

➤ **CLOMIPARINA (antidepressivo triciclico - TCA).**

In Italia ed in Europa l'indicazione prevista è per la depressione e il disturbo ossessivo compulsivo (DOC), negli USA l'indicazione riconosciuta è soltanto nel DOC, non è autorizzata nella "depressione" di vario tipo per mancanza di studi clinici.

Ricorrente è l'uso off label degli antidepressivi nelle seguenti indicazioni: eiaculazione precoce, emicrania, cefalea tensiva, incontinenza urinaria da stress, neuropatia diabetica, fibromialgia, insonnia, dipendenza da nicotina.

Altri esempi significativi di uso off label sono i farmaci antipsicotici sia di **prima generazione** (fenotiazine, butirrofenonici, tioxanteni e difenilbutilpiperidinici) che di **seconda ge-**

nerazione gli Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - SSRI - (clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, sertindolo, amisulpride, aripiprazolo, ziprasidone).

Le indicazioni autorizzate dei suddetti farmaci sono: psicosi schizofreniche acute e croniche, episodi di mania associati a disturbi bipolari.

Nella pratica clinica, le stime dicono che gli antipsicotici di seconda generazione (gli SSRI) oltre il 50% delle prescrizioni riguardano indicazioni come la depressione bipolare, disturbi psichici e comportamentali della demenza, disturbi ossessivo-compulsivi, disturbi di personalità, psicosi dopaminergica, patologie psichiatriche in età evolutiva (autismo).

Un esempio significativo di prescrizioni off label di farmaci psichiatrici riguarda gli **antipsicotici atipici** (risperidone, olanzapina, quetiapina, clozapina, aripiprazolo) in varie forme di demenza. I soli antipsicotici (atipici e tipici) che hanno in Italia l'indicazione per il trattamento della demenza sono: aloperidolo, zuclopentixolo, clozapina.

Sulla predetta patologia riportiamo due comunicati dell'AIFA sul trattamento farmacologico dei disturbi psicotici in pazienti affetti da demenza.

Comunicato AIFA

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI PSICOTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA - AGGIORNAMENTO.

Roma, 28/12/2006

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, ha ritenuto necessaria la definizione di un programma di farmacovigilanza attiva, relativo agli antipsicotici di prima e di seconda generazione nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza. Le modalità operative di tale progetto sono state riportate nel comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005. Il presente Comunicato, che deriva dalla discussione della CTS del 9-10 maggio 2006, fa seguito al precedente ed ha lo scopo di fornire ulteriori aggiornamenti ed integrazioni in merito all'utilizzo dei farmaci antipsicotici (ATC N05A), nei pazienti affetti da demenza.

Il comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005 va letto alla luce di quanto disposto dall'attuale normativa che prevede che:

- *«In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata...omissis....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».*

Il medico prescrittore, quindi, dovrà acquisire il consenso informato dal paziente, secondo le norme vigenti, previa informazione, puntuale ed esaustiva, sui farmaci e il rischio di reazioni avverse.

- La prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà essere effettuata attraverso i centri specialistici autorizzati, identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità, da parte del SSN, in regime di distribuzione diretta.

1 Art. 3, comma 2 della Legge 8 aprile 1998, n. 94: "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria". pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998.

Roma, 28/12/2006

Le aziende sanitarie dovranno adottare il modello unico di scheda (in allegato) per la prescrizione di inizio trattamento e una serie di schede di monitoraggio (in allegato) per ogni paziente con diagnosi di demenza e in trattamento con antipsicotici. Tale modulistica supera e sostituisce ogni altra in uso. Le visite di monitoraggio devono avere cadenza bimestrale pertanto la dispensazione degli antipsicotici non deve superare i 60 giorni di terapia.

- Le schede dovranno essere trasmesse al Servizio Farmaceutico della ASL o alla farmacia dell'azienda ospedaliera e dovranno essere custodite per eventuali approfondimenti e controlli. Poiché si ritengono di rilevante interesse i motivi dell'eventuale sospensione del trattamento, da indicare nella scheda di monitoraggio, si chiede la massima collaborazione ai medici e ai farmacisti perché forniscano un'esauriente informazione.

- In ogni caso, qualora insorgano reazioni avverse in relazione all'uso di questi farmaci, esse vanno segnalate con il modulo e le procedure del Servizio Nazionale di Farmacovigilanza.

Si riporta di seguito il percorso clinico per i medici che operano nell'ambito dei Centri Specialistici, che consente la prescrizione degli antipsicotici nella demenza.

1. Valutare attentamente il disturbo da trattare. Nei malati di demenza, infatti, non tutti i disturbi del comportamento richiedono un trattamento con antipsicotici. Tale trattamento deve essere, infatti, riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, ecc.)
2. Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace.
3. Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto.
4. Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di 1/3 mesi e poi, una volta che il soggetto sia asintomatico, tentare di sospendere gradualmente il farmaco. Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
5. Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente. Questa pratica che dovrebbe essere eccezionale è in realtà troppo diffusa: da stime nazionali a circa il 2% dei dementi nella popolazione generale e a circa il 14% di quelli istituzionalizzati vengono somministrati due o più antipsicotici contemporaneamente.
6. Evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine. Una percentuale variabile tra l'1 e il 5% dei dementi nella popolazione generale e circa il 17% di quelli istituzionalizzati vengono trattati con antipsicotici e ansiolitici/ipnotici contemporaneamente. A più del 4% dei dementi in istituzione vengono somministrati contemporaneamente tre o più tra antipsicotici e ansiolitici ipnotici. Anche questa associazione andrebbe fortemente limitata, soprattutto alla luce della dichiarazione dell'EMEA che riporta l'uso concomitante di benzodiazepine e olanzapina tra i fattori predisponenti associati all'aumento di mortalità.
7. Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia dei antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati.
8. Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali (e in particolare della pressione in clino e in ortostatismo) a distanza di una settimana dall'inizio della terapia.

Comunicato AIFA
IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI PSICOTICI
IN PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA

Roma, 21 luglio 2005

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica dell'A.I.F.A., nella seduta del 27 giugno 2005, valutato le premesse di carattere scientifico e le evidenze di *farmacovigilanza* relative agli antipsicotici di prima e di seconda generazione, nonché il ruolo svolto nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza, ha ritenuto necessario ed urgente la definizione di un programma di *farmacovigilanza* attiva, allo scopo di aumentare le conoscenze a disposizione su tale argomento. Facendo seguito a tale richiamata decisione, l'A.I.F.A. dispone quanto segue. Le disposizioni qui di seguito riportate riguardano sia gli antipsicotici di prima generazione sia quelli di seconda generazione (categoria ATC N05A).

- 1) Qualora un medico dei Centri Specialistici identificati dalle Regioni come esperti nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da demenza, sotto la propria e diretta responsabilità ritenga imprescindibile un trattamento con antipsicotici, dovrà compilare la scheda di inizio trattamento e, ai successivi controlli, la scheda di monitoraggio (riportata in allegato) per una valutazione prospettica del profilo di beneficio/rischio di tali farmaci, in pazienti affetti da disturbi psicotici e con demenza.
- 2) L'AIFA istituisce un data-base dei trattati con demenza assuntori di farmaci antipsicotici, sulla base delle schede di monitoraggio compilate dai suddetti Centri Specialistici.
- 3) Le visite di monitoraggio devono avere usualmente cadenza bimestrale. Pertanto, la dispensazione degli antipsicotici usualmente non deve superare i 60 giorni di terapia, in base alle disposizioni adottate dalle Regioni.
- 4) Copia delle schede dovrà essere trasmessa alla farmacia del Presidio Ospedaliero di riferimento, che le trasmette trimestralmente all'AIFA e alla Regione di competenza (con successiva comunicazione saranno definite sia la metodologia che il programma di trasmissione dei dati alla scrivente Agenzia Italiana del Farmaco). Poiché si ritengono di rilevante interesse i motivi dell'eventuale sospensione del trattamento, da indicare nella scheda di monitoraggio, si chiede la massima collaborazione ai medici ed ai farmacisti perché forniscano un'esauriente informazione.
- 5) In ogni caso, qualora insorgano reazioni avverse in relazione all'uso di questi farmaci, esse vanno segnalate con il modulo e le procedure del Servizio Nazionale di *Farmacovigilanza*.

Per i medici che operano nell'ambito dei Centri Specialistici, viene individuato il seguente percorso clinico per giungere alla prescrizione degli antipsicotici nella demenza.

- 1) Valutare attentamente il disturbo da trattare. Nei malati di demenza, infatti, non tutti i disturbi del comportamento richiedono un trattamento con antipsicotici. Tale trattamento deve essere, infatti, riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, ecc.).
- 2) Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace.
- 3) Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto.
- 4) Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di 1-3 mesi e poi, una volta che il soggetto sia asintomatico, tentare di sospendere gradualmente il farmaco. Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
- 5) Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente. Questa pratica che dovrebbe essere eccezionale è in realtà troppo diffusa: da stime nazionali a circa il 2% dei dementi nella popo-

lazione generale e a circa il 14% di quelli istituzionalizzati vengono somministrati due o più antipsicotici contemporaneamente.

6) Evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine. Una percentuale variabile tra l'1 e il 5% dei dementi nella popolazione generale e circa il 17% di quelli istituzionalizzati vengono trattati con antipsicotici e ansiolitici/ipnotici contemporaneamente. A più del 4% dei dementi in istituzione vengono somministrati contemporaneamente tre o più tra antipsicotici e ansiolitici/ipnotici! Anche questa associazione andrebbe fortemente limitata, soprattutto alla luce della dichiarazione dell'EMA che riporta l'uso concomitante di benzodiazepine e olanzapina tra i fattori predisponenti associati all'aumento di mortalità.

7) Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia dei antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli **effetti indesiderati**.

8) Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali (e in particolare della pressione in clino e in ortostatismo) a distanza di una settimana dall'inizio della terapia.

Si sottolinea che il suddetto percorso è stato condiviso fra tutte le Società Scientifiche Italiane coinvolte nel tema delle demenze*.

*Documento derivato dalla discussione che si è svolta a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il giorno 19 marzo 2004 in merito alle note informative relative agli antipsicotici atipici quando questi sono utilizzati nei disturbi comportamentali e psicotici dei pazienti con demenza (BPSD).

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Nello Martini

Altri esempi di uso off label di farmaci in **neurologia** sono i seguenti:

➤ **Farmaci antiepilettici**

Antiepilettici convenzionali (carbamazepina, valproato):

- terapia dei disturbi dell'umore (in particolare della depressione bipolare e della mania);
- terapia dei disturbi comportamentali nelle demenze (come seconda scelta rispetto agli antipsicotici);
- terapia del dolore neuropatico (carbamazepina: nevralgia del trigemino, nevralgia post-erpetica).

Antiepilettici di più recente introduzione:

- oxcarbazepina: dolore neuropatico;
- vigabatrin: sindrome dell'uomo rigido (*stiff man syndrome*).

➤ **Farmaci antiparkinson** (dopaminergici)

trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (ropinirolo, pramipexolo);

trattamento degli stati residuali postencefalitici (levodopa).

➤ **Tossina botulinica**

- trattamento di distonie focali non autorizzate (es. crampo dello scrivano);
- trattamento di spasticità nella sclerosi multipla;
- trattamento della scialorrea nel morbo di Parkinson.

➤ **Farmaci antipsicotici (convenzionali e atipici)**

- trattamento delle distonie, del tremore, delle ipercinesie, delle discinesie, della Corea di Huntington, del ballismo, e di altre patologie extrapiramidali rare (es. sindrome di Gilles de la Tourette);
- trattamento del singhiozzo incoercibile.

➤ **Farmaci antidepressivi (triciclici e nuovi - SSRI, SNRI)**

- trattamento dell'insonnia (amitriptilina, mirtazapina).

➤ **Immunoglobuline umane per uso e.v.**

- trattamento della *myasthenia gravis*.

17.5.5 IMPIEGO OFF LABEL IN REUMATOLOGIA

Uno degli esempi più significativi di uso off label di farmaci in reumatologia riguarda l'impiego di farmaci biologici autorizzati per l'artrite reumatoide, quali gli anticorpi anti-TNF (infliximab, adalimumab), in varie patologie croniche immunomediate, per le quali è stato ipotizzato il ruolo patogenetico del TNF-alfa: vasculiti, colite ulcerosa, spondilite anchilosante, psoriasi, uveiti, sclerodermia.

Un altro esempio riguarda **rituximab**, un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano, autorizzato nel linfoma follicolare (stadio III-IV) e nel linfoma non Hodgkin CD20 positivo, che viene prescritto off label nel trattamento di patologie autoimmuni quali ad esempio: artrite reumatoide, trombocitopenia e anemia emolitica.

17.5.6 IMPIEGO OFF LABEL IN OSTETRICIA

Uno degli esempi più significativi di uso off label di farmaci in ostetricia riguarda la **tocolisi**. Infatti la maggior parte dei farmaci tocolitici è stata sviluppata per condizioni cliniche diverse dalla prevenzione e dal trattamento del parto prematuro; pertanto, essendo stati studiati per altre indicazioni e popolazioni di pazienti, non sono disponibili dati sufficienti sulla loro sicurezza peri- e neonatale.

Esempi di farmaci tocolitici off label sono rappresentati da calcio-antagonisti (nifedipina), donatori di NO, solfato di magnesio, FANS (indometacina, sulindac).

Un altro importante esempio di uso off label di farmaci in ostetricia è rappresentato dal **misoprostolo**, analogo sintetico della prostaglandina E1, indicato nella prevenzione e nella terapia delle ulcere gastro-duodenali indotte da FANS. Per le sue proprietà uterotoniche e di rammollimento della cervice uterina, unitamente al suo basso costo, è divenuto uno dei farmaci più utilizzati in ostetricia e ginecologia. Impiegato illegalmente come abortivo negli anni '80, è oggi ampiamente utilizzato per l'interruzione della gravidanza nel primo e secondo trimestre e per indurre il parto nel terzo trimestre. Misoprostolo viene somministrato anche per preparare la cervice per l'aborto chirurgico e per trattare l'emorragia post-partum.

L'impiego off label di misoprostolo resta controverso; alcuni Autori lo criticano ritenendo che tale impiego non sia stato valutato in maniera appropriata e che siano disponibili farmaci autorizzati per le indicazioni per le quali si somministra il misoprostolo. Altri Autori ne auspicano un impiego più diffuso, anche per i vantaggi economici.

17.5.7 IMPIEGO OFF LABEL IN ORTOPEDIA

La prescrizione di farmaci off label è diffusa anche in ortopedia nonostante il basso numero di molecole utilizzate.

Gli esempi più significativi riguardano le **eparine** a basso peso molecolare, che sono impiegate nella prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in **trattamenti ortopedici non a rischio** di tale patologia (frattura di braccio, frattura di clavicola, fratture costali ecc.). Gli inibitori della **cicloossigenasi-2** (coxib), indicati nell'osteoartrosi e nell'artrite reumatoide, sono utilizzati come antidolorifici nel trattamento del dolore da trauma.

Infine, gli inibitori della pompa protonica vengono prescritti in patologie osteo-artrosiche insieme ai corticosteroidi nella prevenzione delle gastropatie.

17.6 RESPONSABILITÀ MEDICA PER PRESCRIZIONI DI MEDICINALI OFF LABEL

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. È 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 ed errori terapeutici.

Dopo il breve ancorché semplificato **excursus normativo** illustrato nei precedenti paragrafi, si cercherà di esaminare i possibili profili di responsabilità della condotta del medico e di individuare le tipologie di danno che da tale attività possono discendere. Non è individuabile un orientamento della giurisprudenza in relazione alle responsabilità che possono insorgere in capo al medico qualora prescriva medicinali per indicazioni terapeutiche non ancora approvate dal Ministero della salute.

La responsabilità del medico può essere di **natura amministrativa - disciplinare, civile e/o penale**. La responsabilità amministrativa deriva dalla violazione degli obblighi posti dall'art.

3 della Legge 94/1998, norma che prevede l'avvio di un procedimento disciplinare. È importante ricordare che anche il codice deontologico contempla la prescrizione off label, purché efficacia e tollerabilità siano documentate. Oggi prevale l'orientamento che attribuisce al medico responsabilità basata sul contratto con il paziente ciò anche nel caso in cui il medico operi in seno a struttura sanitaria e il 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.

A tal proposito si veda la sentenza della Cass., Sez. III, 8 maggio 2001, n. 6386 secondo la quale l'accettazione del paziente, ai fini del ricovero o di una visita ambulatoriale, comporta la conclusione di un contratto d'opera professionale tra il paziente e l'ente ospedaliero, il quale assume a proprio carico, nei confronti del malato l'obbligazione di compiere l'attività diagnostica e quella terapeutica in relazione alla specifica situazione patologica del paziente in cura. Conseguentemente, ove ricorra quest'ultima ipotesi, l'ente pubblico o privato è indirettamente inadempiente rispetto all'obbligazione di cura ex art. 1228 c.c. e, per il principio dell'immedesimazione organica, deve quindi rispondere per fatto del proprio dipendente assunto con rapporto di pubblico impiego o con contratto di lavoro privato, dovendosi d'altra parte ritenere che la discrezionalità dell'attività professionale tipica del medico non sia di per sé incompatibile con un vincolo di subordinazione.

Nella prescrizione off label il concetto di diligenza non si fonda né rigidamente né esclusivamente sull'osservanza delle norme di legge in materia: il medico potrebbe dimostrare di aver agito diligentemente anche se non avesse rispettato o potuto rispettare talune delle condizioni di legge (ad esempio, impiego non noto o assenza di pubblicazioni sull'argomento), allo scopo di salvare la vita del paziente. **L'uso off label del farmaco presuppone un contesto diagnostico e terapeutico caratterizzato da assenza di valide alternative farmacologiche, e tale aspetto influenzerà la valutazione della colpa del medico.**

Un possibile profilo di colpa professionale si ravvisa quando il paziente danneggiato dalla terapia off label avrebbe potuto essere trattato con farmaci e indicazioni già autorizzate dal Ministero della Salute, ovvero non siano reperibili significativi dati scientifici che inducano a privilegiare un trattamento sperimentale rispetto a uno già riconosciuto a livello regolatorio o, ancora, qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro e avallo nella letteratura scientifica internazionale. Se un medico, nel prescrivere un medicinale, non si attiene alle indicazioni terapeutiche, si assume la piena responsabilità, anche penale, di ogni effetto indesiderato derivasse al paziente.

Può essere utile esaminare **gli ambiti di responsabilità** che possono scaturire da una terapia priva di avallo regolatorio, valutando i profili che coinvolgono l'ente e gli operatori sanitari che concretamente attuano le cure in questione, allorquando sia riscontrabile un danno addebitabile ad omessa o carente diligenza, perizia o prudenza.

Richiamando le conclusioni in precedenza espresse per la struttura sanitaria, si rileva che gli stessi orientamenti elaborati da dottrina e giurisprudenza per l'analisi della responsabilità di-

retta del medico nelle ordinarie prestazioni terapeutiche possono essere adottati per analogia anche in relazione a quelle terapie che prevedano l'utilizzo di medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate.

Il dibattito vede confrontarsi due divergenti orientamenti giurisprudenziali, il primo dei quali (come conseguenza del rapporto contrattuale tra l'ente e il paziente) circoscrive al medico dipendente, a titolo personale, la sola responsabilità aquiliana; il secondo di segno opposto sottolinea la rilevanza della relazione privatistica in essere tra la struttura ed il paziente, nonché l'aspettativa di servizio che quest'ultimo vanta nei confronti del medico, con ciò accomunandoli nella responsabilità contrattuale.

La possibilità di attribuire al medico una responsabilità personale di tipo contrattuale è stata recentemente affermata dalla Suprema Corte sulla base di un "**rapporto contrattuale di fatto o da contatto sociale**". Si delinea, quindi, un quadro complessivo nel quale l'esigenza di non limitare la tutela del paziente nel rapporto con il medico alle sole circostanze in cui sia riscontrabile una responsabilità originata dalla violazione del principio *alterum non laedere* suggerisce l'elaborazione di schemi che fondano la responsabilità contrattuale del professionista su presupposti teorici innovativi.

Indipendentemente da valutazioni più accurate sul tema, si rammenta che, tra i doveri professionali che incombono sul medico, accanto alla prestazione terapeutica assume un significato pregnante **l'obbligo di informare compiutamente il paziente** (obbligo cui dottrina e giurisprudenza riconoscono autonoma valenza contrattuale e un connesso dovere di adempimento secondo diligenza), e che esso diventa centrale in caso di somministrazione di cure farmacologiche off label, come condizione indispensabile cui è subordinata la validità del consenso ad un trattamento sanitario atipico e come parte integrante della prestazione contrattualmente dovuta.

Se questo è, in termini approssimativi, il contesto generale in materia di responsabilità del medico nell'ambito delle prestazioni ordinarie, diventa allora essenziale valutare più specificamente come la gradazione della colpa assuma rilevanza nella fattispecie della prescrizione off label, ed a tal fine il primo elemento da cui procedere è sicuramente l'art. 1176, comma 2 c.c. che già di per sé esige, quale requisito necessario, un'idonea preparazione ed una attenzione scrupolosa nell'esecuzione della prestazione da parte del soggetto obbligato. La norma deve essere letta anche in correlazione con l'art. 2236 c.c., la cui centralità è confermata dalla legittimità della sua applicazione al caso di specie indipendentemente dall'orientamento assunto in materia di responsabilità del medico, cioè sia nell'ipotesi in cui sia attribuibile al professionista responsabilità contrattuale o extracontrattuale.

Il tenore letterale dell'art. 2236 nei casi di problemi tecnici particolarmente difficili mira a limitare la responsabilità al dolo e alla colpa grave, mentre in via interpretativa è stato affermato che una simile limitazione assume esclusiva rilevanza in relazione a situazioni che impongano un elevato livello di competenza tecnica/perizia, ma non esonera rispetto ad eventuali difetti di prudenza e diligenza.

A tal proposito, la Cassazione (Sez. III, sent. n. 6318/2000) opta per una riduzione dei margini di applicabilità della limitazione di responsabilità prevista dall'art. 2236 c.c., che ha carattere di straordinarietà relativamente a problematiche che non è stato ancora possibile approfondire sotto il profilo scientifico.

L'art. 2236 deve essere collocato in un contesto normativo più ampio, che consenta di definire i profili di responsabilità inerenti alla fattispecie della prescrizione dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate. Per questo motivo, il diritto del paziente alla tutela della integrità fisica e psichica suggerisce di estendere alla terapia farmacologica non autorizzata il medesimo carattere di attività pericolosa ex art. 2050 c.c. che la dottrina ha riconosciuto alla sperimentazione clinica, dal quale deriva su tutti gli attori in essa coinvolti l'onere supplementare di provare di **“avere adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno”**. È vero, infatti, che la scelta del medico di attuare un trattamento non ancora approvato dal Ministero della Salute colloca la cura in un'area contigua (dal punto di vista del paziente) a quella tipica degli studi clinici, imponendo al professionista una attenta valutazione preventiva in merito alla reale necessità dell'opzione curativa in via di adozione e, successivamente, un'accurata sorveglianza in ordine al suo svolgimento.

In questa prospettiva, è certamente utile la combinata lettura degli artt. 2236 e 2050 c.c. che stabilisce un'inversione dell'onere della prova in merito all'avvenuta adozione di tutte le misure idonee a evitare il danno quando questo si sia determinato nell'esercizio di attività pericolosa, venendosi così ad includere tra le cautele obbligatorie da parte del medico un livello di diligenza elevato e commisurato alla pericolosità del servizio.

Tale congiunta lettura degli articoli conduce ad un'interpretazione dell'art. 2236 che, nella fattispecie concreta, colloca la responsabilità del medico su un piano che ammette il diritto del paziente a ricevere consapevolmente prestazioni di alto contenuto professionale, individuate dal sanitario dopo che siano state responsabilmente escluse le alternative tradizionali, e da questo attuate sulla base di una diligenza coerente con la criticità ad esse connaturata.

In tal senso, la prestazione professionale del chirurgo non si esaurisce nel compimento del puro e semplice atto operatorio, ma comprende il complesso di cure e di rimedi cui il paziente deve essere assoggettato allo scopo di praticare l'intervento con il minore rischio e di assicurare in seguito un rapido e favorevole decorso dell'infermità, prevedendo o eliminando le possibili complicazioni attraverso le misure ritenute più opportune. Ne discende che, ove per il mancato compimento di tale attività, il paziente subisca un evento lesivo collegato all'insorgere di dette complicanze, non può negarsi la responsabilità del chirurgo, qualunque sia la natura, contrattuale o meno, dell'opera professionale da lui prestata nei confronti del paziente, trattandosi di compiti strettamente inerenti all'attività professionale del chirurgo.

Alla luce del quadro teorico ora delineato in materia di responsabilità del medico, è quindi utile domandarsi come possa configurarsi concretamente l'elemento soggettivo e quale danno possa assumere reale rilevanza nella fattispecie in questione.

17.6.1 LA COLPA

È 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”**. Secondo la Suprema Corte (Sentenza n. 9374/97) se dall’esecuzione, ancorché prudente, diligente e tecnicamente corretta, di un intervento chirurgico o di un accertamento diagnostico invasivo, deriva un danno o addirittura la morte del paziente, non informato dai medici dei rischi gravi per la vita o l’incolumità fisica a cui poteva andare incontro, al fine di prestare il necessario consenso a procedervi, sussiste la responsabilità dell’ente, anche nel caso che non sia stato individuato il medico a cui incombeva tale obbligo.

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 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, ovvero 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.

Sotto questo profilo, la genericità della disposizione normativa obbliga, in caso di evento lesivo, ad un’attività di interpretazione che, al di là di un approfondimento dei profili giuridici, non può prescindere da una preliminare analisi medico-scientifica, volta a valutare non solo le concrete condizioni cliniche del paziente prima e dopo la terapia, ma anche lo stato dell’arte in relazione alla patologia, l’idoneità e l’efficacia dei trattamenti adottati convenzionalmente, così come la credibilità delle cure alternative somministrate, da verificare secondo accurata indagine che esamini i protocolli clinici specificamente adottati a livello internazionale per casi analoghi a quello in discussione.

Ovviamente, quanto maggiore dovesse rivelarsi il vuoto tra la migliore pratica clinica e la terapia adottata dal medico nel caso specifico, tanto più grave dovrebbe considerarsi la colpa in presenza di un evento lesivo del paziente.

Una simile valutazione rischia di essere in ogni caso connotata da un certo margine di incertezza perché, al di là delle situazioni limite nelle quali la terapia adottata non trova riscontro nell’ambito di pubblicazioni o di protocolli già approvati, è immaginabile con maggior frequenza l’ipotesi in cui sia ravvisabile nella letteratura e nella pratica medica qualche analogo esperienza clinica, dovendosi accertare se il livello di attendibilità scientifica del precedente rilevato e la sede di divulgazione prescelta possano essere tali da consentire di escludere una fattispecie di colpa qualora il trattamento farmacologico descritto sia reiterato al di fuori di una preventiva autorizzazione regolatoria.

Al riguardo, è significativa la seguente pronuncia della Corte di Cassazione (sez. IV pen., n. 30057 del 19 giugno 2006) con la quale è stato rigettato il ricorso avverso una sentenza

che condannava l'imputata per lesioni colpose provocate a due pazienti in seguito a trattamenti mesoterapici anticellulite. Il Giudice di Legittimità ha rilevato che la sostenuta alterazione del farmaco utilizzato, così come prospettata dal consulente di parte, non può costituire una spiegazione causale alternativa, laddove tale tesi costituisce un'indicazione **“meramente possibilista”**, frutto di un unico ed isolato caso, dallo stesso personalmente rilevato. Ed invero, la spiegazione causale alternativa, ai fini di una concreta ricostruzione del nesso di causalità tra condotta ed evento lesivo, deve possedere gli elementi di **“concreta probabilità e di specifica possibilità”**, espressamente richiamati dalla stessa Corte, e rilevabili da quanto acquisito in dibattimento.

Nel febbraio 1999 due donne che svolgevano la professione di modelle ricorrevano ad un centro estetico di Torino per essere sottoposte a un trattamento mesoterapico anticellulitico: tale trattamento consisteva nella inoculazione di varie sostanze che dovevano aggredire le molecole lipidiche e nel successivo massaggio meccanico che avrebbe dovuto favorire l'assorbimento per drenaggio di tali sostanze. Il trattamento era nel centro praticato da un medico ed iniziato in assenza di test preventivi o di indagini su eventuali allergie e/o intolleranze e senza la dichiarazione di consenso informato. Dopo qualche giorno di trattamento, le pazienti riscontravano l'insorgenza di rigonfiamenti sulle cosce, dolenti e calde al tatto; il dolore diveniva, poi, acuto ed il medico di base le aveva inviate dal chirurgo in quanto si trattava oramai di ascessi che dovevano essere incisi ed evacuati. In conseguenza degli interventi, erano residuati cicatrici fino a metà coscia, avvallamenti e aloni neri; tali postumi impedivano di indossare minigonne e costumi da bagno e di continuare nella attività di modelle.

Nei confronti del medico del centro estetico era iniziato un procedimento penale per il reato di lesioni colpose (art. 590 c.p.). Nel corso del dibattimento era espletata una perizia medico-legale ed il CTU riteneva tre possibili causali: infezione, lesione da farmaco, reazione immunitaria. In particolare, *«rilevava che nessuno dei cinque farmaci utilizzati prevedeva come indicazione la terapia della cellulite, che per nessuno di essi era prevista la somministrazione sottocutanea, che le posologie indicate non corrispondevano a quelle praticate dalla imputata. Da tali premesse traeva la considerazione che l'uso di quei farmaci off-label (fuori regola, come il trattamento eseguito) era legittimo solo se era allegata una documentazione scientifica che contrastasse le indicazioni o la posologia ufficiali e si fosse ottenuto il consenso informato delle pazienti; confermava che uno di essi, il Fleboside, è vietato secondo disposizioni ministeriali dal 1997 perchè non vi sono studi clinici controllati che ne attestino la sicurezza. Rilevava che anche il Venoplant, pur non vietato (ma ritirato dal mercato a seguito di decreto ministeriale, perchè ritenuto inefficace) ha controindicazioni, in quanto il principio attivo può dar luogo a segnalate reazioni immunogene e istolesive dirette se iniettato in via sottocutanea, fenomeni in genere di rapida risoluzione ma che possono dar luogo ad ascessi asettici; degli altri farmaci utilizzati, l'Ateroid, può provocare istolesione diretta o ipersensibilità ritardata, produttive di ascessi asettici; l'Irrodan può provocare allergia cutanea; per l'Aminomal erano stati segnalati alti rischi di sensibilizzazione immunogena e, se immesso in una soluzione con PH inferiore a 8 (come nella specie era avvenuto) e' soggetto a precipitazioni di cristalli di principio attivo che costituiscono uno stimolo irritativo flogogeno. Infine, lo stesso cocktail di tali farmaci non era immune*

da rilievi, giacchè non si conoscono le compatibilità ed il loro contemporaneo uso può aumentare in modo esponenziale i rischi di tossicità diretta istolesiva di ciascun farmaco».

Il Tribunale di Torino con sentenza del 18 novembre 2002 affermava la penale responsabilità dell'imputata, condannandola alla pena di giustizia (con entrambi i benefici di legge) ed al risarcimento del danno. Sul gravame dell'imputata, la Corte di Appello di Torino, con sentenza del 10 dicembre 2004 confermava la decisione del primo giudice. I Giudici di secondo grado argomentavano la colpa dell'imputata, osservando che *«ognuno dei farmaci utilizzati non aveva come indicazione il trattamento della cellulite, nessuno doveva essere utilizzato in via sottocutanea, nessuno dei farmaci doveva essere somministrato nelle dosi utilizzate»* e rilevavano che l'uso del Fleboside *«...rende macroscopici colpa e nesso di causalità, posto che si tratta di farmaco espressamente vietato in mesoterapia per i rischi di irritazione».* Individuava i profili di colpa dell'imputata nell'aver operato in ambiente soggetto a rischi di inquinamento igienico, nel non aver sottoposto le pazienti a anamnesi su possibili intolleranze, nel non aver richiesto alle stesse e ottenuto il loro consenso informato, nell'aver utilizzato quel cocktail di farmaci non indicati per la cura della cellulite, nell'aver omesso qualunque intervento seriamente terapeutico, tal alto numero di profili di colpa rendendo evidente anche la prevedibilità dell'evento.

17.6.2 IL DOLO

La sperimentazione può trasformare la colpa professionale in “**dolo medico**”. Come noto, la responsabilità dolosa è costituita da trasgressioni volontarie e coscienti, collegate a stretto filo con l'esercizio della professione sanitaria.

Una recente sentenza del Tribunale Penale di Pistoia (24 novembre 2005 - 20 gennaio 2006) offre un interessante spunto di riflessione per affrontare il delicato tema dell'accertamento della responsabilità penale del medico, con particolare attenzione alle ipotesi, invero rare, di reati di natura dolosa.

In tale pronuncia, i Giudici toscani hanno ritenuto un medico colpevole del reato di lesioni volontarie aggravate per avere prescritto, per curare la obesità di una bambina di dodici anni, un farmaco che costituiva terapia sperimentale e in dosaggi superiori a quelli consentiti, in difetto di un'adeguata informazione ed un espresso consenso del paziente e/o esercente la potestà genitoriale; tale somministrazione cagionava alla minore gravi lesioni personali dalle quali derivavano vari disturbi (sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, eccitabilità e disturbi oculari). 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. L'esercizio della medicina, a differenza di molte altre professioni, mette a nudo varie incertezze scientifiche, dubbi diagnostici nonché assenza di efficaci terapie in uno alla frequente insorgenza di rischi e complicanze difficilmente prevedibili, che finiscono con l'aggravare il coefficiente di difficoltà tecnica.

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 del-*

l'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 rinvencono 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.

La configurabilità del dolo eventuale ha quale presupposto indefettibile che il soggetto agisca senza il fine di commettere il reato; in caso contrario, agirebbe intenzionalmente. Invece, l'agente deve rappresentarsi la commissione di un reato solo come una conseguenza, per certi versi possibile, di una condotta diretta ad altri scopi. Per configurare il dolo eventuale, occorre non solo che l'agente preveda la concreta possibilità del verificarsi di un evento lesivo, ma anche che egli, esaminata la possibilità che lo stesso si verifichi, decida ugualmente di agire anche a costo di provocare un evento criminoso. Siffatta consapevole e calcolata accettazione del rischio connesso alla condotta posta in essere si “**approssima**”, in sede penale, ad una vera e propria volizione del fatto. Per converso, nel caso in cui il soggetto si configuri mentalmente la possibilità dell'evento lesivo, ma confidi, in termini di ragionevole certezza nella sua concreta non verificazione, si sarà in presenza della “**colpa cosciente o con previsione**”.

Infatti, il giudice si trova costretto ad addentrarsi all'interno di complessi processi psicologici che si sviluppano nel mondo interiore del soggetto agente, senza che spesso ne sia visibile la traccia nella realtà esterna. Nella pratica, è perciò inevitabile, oltre l'esame delle circostanze che possono assumere un indice rivelatore della volontà colpevole, anche il ricorso a generali regole di esperienza.

Il dolo eventuale è di regola escluso nel caso di rischi lievi ed ordinari, mentre sarà da affermare in presenza di rischi gravi e tipici di un reato doloso. Nel caso sottoposto all'attenzione del Tribunale di Pistoia, i giudici hanno ritenuto che il medico, pur essendo animato da intento terapeutico (ridurre la grave forma di obesità che affliggeva la piccola paziente), abbia coscientemente e volontariamente posto in essere una condotta intenzionalmente tesa a ledere l'integrità psicofisica della minore.

La somministrazione di farmaci off label è assurda agli onori della cronaca anche nella nota vicenda giudiziaria che ha coinvolto la squadra di calcio della Juventus; nel corso del processo è stato accertato che altre sostanze, non comprese nella lista proibita, sarebbero state usate per scopi diversi da quelli terapeutici indicati nel “**bugiardino**” e autorizzati dal Ministero: fra queste, antidolorifici come il Voltaren e farmaci tipici dei malati cronici o gravi («cirrosi, ulcera, depressione, turbe cerebrali o neuroendocrine, cardiopatie, ischemie, etilismo, malnutrizione...») come il Samyr, l'Orudis, il Neoton, l'Esafosfina, somministrati ad atleti sani per “**modificarne le caratteristiche psicofisiche e biologiche e incrementarne surrettiziamente le prestazioni**”.

La Corte di Appello di Torino aveva ritenuto che l'imputazione di concorso in frode sportiva si compone sostanzialmente di due parti: l'una relativa alle specialità medicinali non espressamente vietate e l'altra concernente sostanze proibite, tra le quali spicca la eritropoietina umana ricombinante; ciò premesso la Corte ha affermato che *«non vi è dubbio che la condotta contestata, con riferimento alle specialità medicinali non espressamente vietate, venne posta in essere nei confronti dei giocatori della Juventus. Invero risulta ampiamente provato agli atti del processo che dal 1994 al 1998 la somministrazione dei farmaci in questione avvenne realmente e fu realizzata spesso con modalità off-label, ossia al di fuori del contesto autorizzativo individuato dal Ministero della salute ovvero in forme non consentite»; «Di conseguenza in relazione a tale aspetto dell'imputazione non può esservi spazio per una formula di proscioglimento diversa da quella derivante dalla impossibilità di applicare al caso di specie la normativa di cui alla legge n. 401 del 1989».*

La Corte di Cassazione (n. 21234/2007) ha ritenuto che la condotta degli imputati integrasse il delitto di cui all'art. 1 Legge n. 401/1989 (Frode in competizione sportive).

17.6.3 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 e 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, 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 peggiore 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 e 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 contro fattuale 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.

17.6.4 CONCLUSIONI

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 un'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 farraginosa 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.

Sul punto, si richiama quanto argomentato dal Giudice del Tribunale di Pistoia prima di risolvere il caso di cui sopra, evidenziano come la libertà di cura sia uno degli aspetti qualificanti della professione del medico: questi deve poter scegliere la migliore terapia, secondo scienza e coscienza e, di per sé, l'uso di un farmaco off label per finalità non previste dalla sua autorizzazione non è vietato né dalla legge né tanto meno dal Codice deontologico, purché vengano rispettati alcuni criteri fondamentali:

- **EFFICACIA DOCUMENTATA:** occorre che l'efficacia del farmaco e la sua tollerabilità siano documentate (requisito richiesto dall'articolo 13 del Codice deontologico e anche dall'articolo 3 della Legge n. 94 del 1998, la cosiddetta Legge Di Bella).
- **DOVERE DI INFORMAZIONE:** occorre che il medico informi dettagliatamente e compiutamente dei costi e dei benefici della terapia scelta il paziente e che questi fornisca il proprio consenso scritto a farla.

Tuttavia, il Tribunale di Pistoia ha ritenuto che nel caso sottoposto al suo esame più che di assenza di consenso al trattamento (il farmaco era stato, infatti, volontariamente acquistato e somministrato alla p.o. e non si trattava di intervento chirurgico fatto alla insaputa della paziente) si dovesse parlare di consenso non sufficientemente informato, e cioè in altre parole non era stata ben spiegata la possibile insorgenza di (ulteriori) effetti collaterali tenuto conto anche dell'alto dosaggio iniziale.

Il Tribunale, richiamando la precedente pronuncia della Corte di Cassazione (Sez. IV, n. 28132 del 12.07.2001), ha precisato che «...affermare l'intenzionalità della condotta, ogni volta che non vi sia il consenso del paziente, significa, in realtà, confondere il problema della natura del dolo richiesto per la fattispecie criminosa in esame con l'esistenza della scriminante costituita dal consenso dell'avente diritto...». Il problema era stabilire se il medico imputato prescrivendo il farmaco off label (e cioè per la cura dell'obesità e non dell'epilessia) e, soprattutto, somministrandolo a paziente in età pediatrica in dosi elevate avesse agito o no correttamente alla luce delle regole deontologiche e delle indicazioni normative.

- **NESSUNA ALTERNATIVA:** non devono esistere sul mercato altri farmaci con efficacia documentata in relazione alla patologia oggetto di cura.
- **DOVERE DI CONTROLLO:** il sanitario, che somministra il farmaco ha il dovere di monitorarne gli effetti. Sicurezza per il paziente, consenso informato (tanto più necessario quanto maggiori sono i rischi connessi all'assunzione del farmaco) e responsabilità del medico sono, quindi, le parole chiave.

L'orientamento generale, come precisato nel paragrafo 17.2.8, è quello del rigore scientifico perché l'impiego del farmaco dovrà essere conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e a condizione che sempre il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere trattato utilmente con medicinali *«per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione»*.

