

La prescrizione off-label in Medicina Interna: siamo davvero così costretti?

Off-label prescriptions: are we really so inhibited?

G. Scanelli *

Medicina Interna Ospedaliera, AO Universitaria di Ferrara "Arcispedale Sant'Anna", Ferrara

Sino al 1998, in ambito di prescrizione farmacologica, in Italia valeva il principio generale della "responsabilità professionale": il medico era libero di prescrivere qualsiasi medicinale, per qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per la salute del paziente.

Con l'entrata in vigore della Legge 94/1998, la prescrizione off-label è stata più strettamente "delimitata" e normata. Le conseguenze, anche penali, derivanti dalla prescrizione e/o somministrazione di farmaci con modalità non conformi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) – in riferimento non solo alle indicazioni ma anche a dose, via di somministrazione, età e genere dei pazienti, frequenza delle somministrazioni e durata del trattamento – ricadono sul medico prescrittore; a questo proposito interviene, nel presente numero di *IJM*, il dottor Zagari con l'articolo "La responsabilità professionale del medico nelle prescrizioni off-label" (pp. 76-79).

Le uniche eccezioni (al di là del cosiddetto uso compassionevole, regolato dal Decreto dell'8 maggio 2003) sono previste dalla stessa Legge 94/1998, per quanto riguarda i casi singoli, in cui il costo-terapia è a totale carico del paziente, e dalla Legge 648/1996 per gli altri casi, in cui il costo-terapia è rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale. Del tutto recentemente (29 maggio 2007) la lista dei farmaci prescrivibili off-label secondo le indicazioni di questa legge è stata aggiornata ed è disponibile on line [1]: si tratta di farmaci di uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto, nel trattamento dei tumori pediatrici e nel trattamento delle neoplasie ematologiche.

L'articolo di Gambetti, Lupattelli e Ventura, "Prescrizioni off-label in Medicina Interna: problematiche in causa", presentato nell'attuale numero di *IJM* (pp. 69-75), mette chiaramente in luce come la AIC, per quanto sancita da organismi autorevoli (per esempio l'Agenzia Europea dei Medicamenti, EMA), non garantisca la reale necessità e/o innovatività dei farmaci valutati e autorizzati ed evidenzia altresì come possa esistere un colossale "conflitto di interessi": questo ente è in massima parte sponsorizzato dalle industrie che richiedono la registrazione e il potere dei finanziatori può superare di gran lunga quello dei benefici clinici ottenibili dal farmaco di cui si richiede l'AIC, dimostrati dalle evidenze scientifiche disponibili.

In ogni caso, prescrivere e somministrare un farmaco off-label significa sottoporre il paziente/i pazienti a sperimentazioni cliniche non controllate; non va dimenticato il dato desunto dal lavoro di Radley *et al.* [2], da cui si evince che la prescrizione off-label è molto frequente e, nella maggior parte dei casi, si fonda su evidenze scientifiche scarse. Non solo, in tali prescrizioni viene comunemente e praticamente applicato il criterio della "transitività" dell'indicazione: se un farmaco appartenente a una determinata classe è registrato per una certa indicazione, tutti i farmaci di quella classe possono essere usati per quella indicazione. È necessario ribadire che, se dal punto di vista induttivo un ragionamento simile può avere qualche validità, anche clinica, nell'ottica delle possibili conseguenze medico-legali è del tutto privo di "tutela": sono le singole molecole che vengono testate nei trial clinici preregistrazione, quindi le indicazioni registrate riguardano soltanto quelle molecole.

D'altro canto, non va dimenticato che la prescrizione off-label ha portato a nuove indicazioni "autorizzate": si pensi al caso notissimo dell'uso dei beta-bloccanti nella terapia dello scompenso cardiaco. Tuttavia, la responsabilità di richiedere nuove indicazioni cliniche alle autorità regolatorie ricade solamente sulle industrie produttrici, e queste in genere sono restie a effettuare ulteriori investimenti, necessari per una nuova registrazione, quando l'uso off-label del farmaco è ampiamente accettato nella pratica cli-

* Corrispondenza:

Giovanni Scanelli, Medicina Interna Ospedaliera,
AO Universitaria di Ferrara Arcispedale Sant'Anna,
c.so della Giovecca 203, 44100 Ferrara,
e-mail: g.scanelli@ospfe.it

nica. Non solo: le industrie, attraverso canali alternativi (teleconferenze, programmi di educazione continua in medicina, uso selettivo della ricerca e delle pubblicazioni, meeting con consulenti, gadget...), “stimolano” la classe medica alla prescrizione off-label dei propri prodotti. Leggi e regolamenti che contrastano tali iniziative sono stati criticati, in particolare dall’industria ma anche dai medici, in quanto interpretati come restrittivi e limitativi della libertà del singolo.

Come comportarci? Come salvaguardare la tutela di questo diritto alla libertà prescrittiva ed evitare di esporre i pazienti a rischi inutili o potenziali danni?

Negli Stati Uniti, ormai da alcuni anni, esistono leggi che limitano le possibilità delle industrie e dei medici di “uscire dal seminato” e li costringono (dovrebbero costringerli) a dichiarare ogni possibile conflitto di interessi. Il problema è particolarmente sentito negli ospedali accademici, di insegnamento e di ricerca, in cui i medici hanno la doppia responsabilità di curare gli ammalati e di sviluppare la ricerca farmacologica con l’industria. In un interessante editoriale apparso nel 2006 in *Annals of Internal Medicine* [3], l’autore afferma che nessun paziente è curato bene se l’industria si espone, coinvolgendo i medici in attività in cui siano presenti conflitti di interesse. Conclude sostenendo che ogni medico deve attenersi ai più alti standard di eticità, ponendo l’interesse del paziente sopra ogni altra considerazione; comportandosi altrimenti, minerebbe l’integrità e la credibilità sue e della professione intera.

Proviamo a concludere anche noi: in condizioni abituali e routinarie, la prescrizione dei farmaci deve essere congrua con quanto stabilito dal RCP, in tutte le possibili sfaccettature (dosi, vie di somministrazione, durata dei trattamenti, età dei pazienti...). In casi selezionati, siano essi singoli, e quindi ricadano all’interno di quanto stabilito dal-

la Legge 94/1998 o dal Decreto dell’8 maggio 2003, oppure riguardino le patologie previste e periodicamente aggiornate dalla Legge 648/1996, sempre dopo avere ottenuto il consenso informato del paziente e avere redatto dichiarazione scritta che il medicinale sarà somministrato esclusivamente sotto la propria personale responsabilità, il medico ha la possibilità di prescrivere in modo off-label “garantito”, senza soverchie preoccupazioni di sottoporre il suo paziente a “sperimentazioni non controllate”. In tutti gli altri casi sarà indispensabile affidarsi alla letteratura medica, scegliendo i lavori meglio condotti dal punto di vista metodologico, con il minor numero di bias intrinseci, con la maggiore validità interna ed esterna, secondo quanto previsto dai concetti fondamentali della medicina basata sulle evidenze (il Ministero della Salute si limita a indicare che tali prescrizioni “siano note e conformi a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”: quali lavori? che tipo di lavori? quali riviste internazionali? e citate in quali banche dati?).

Nei casi, poi, in cui le evidenze scientifiche siano scarse o di basso livello, l’invito pressante è quello di *non* prescrivere farmaci off-label, ricordando che, sempre, l’imperativo medico fondamentale è *primum non nocere*.

Bibliografia

- [1] http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.khtml?target=&area_tematica=RICERCA&cache_session=true§ion_code=AIFA_ISR_SPERCLINICA_OFFLABEL
- [2] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1021-6.
- [3] Henney JE. Safeguarding patient welfare: who’s in charge? *Ann Intern Med* 2006;145(4):305-7.