



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**FARMACI «OFF-LABEL»
E RESPONSABILITÀ INFERMIERISTICHE**

Relatore:
Dott. MAURIZIO MERCURI



Tesi di Laurea di:
FRANCESCO PALMIERI



A.A. 2021/2022

Indice

1.1 Introduzione	1
Capitolo n°1: Evoluzione normativa dei farmaci “off-label”	
1.2 Cosa sono i farmaci “off-label”	2
1.3 Sintesi dell’evoluzione normativa e regolatoria cui è sottoposta l’attività prescrittiva dei farmaci “off-label” in Italia	4
1.3.1 DECRETO LEGGE DEL 21.10.1996, N. 536, CONVERTITO IN LEGGE del 3.12.1996, N. 648	5
1.3.2 PROVVEDIMENTO CUF (ORA AIFA) 17.01.1997	7
1.3.3 D.M. 11 FEBBRAIO 1997	8
1.3.4 LEGGE 8.4.1998 n. 94, DI CONVERSIONE DEL D.L. 17.2.1998 n. 23 (LEGGE DI BELLA)	8
1.3.5 PROVVEDIMENTO CUF del 20 luglio 2000	9
1.3.6 DECRETO MINISTERO DELLA SALUTE 8 MAGGIO 2003	10
1.3.7 LEGGE 27.12.2006, N. 296 (LEGGE FINANZIARIA 2007)	10
1.3.8 NOTA 12 FEBBRAIO 2007 DEL MINISTERO DELLA SALUTE	11
1.3.9 LEGGE 24.12.2007, N. 244 (LEGGE FINANZIARIA 2008)	12
1.4 Farmaci “off-label” e il ruolo delle agenzie regolatorie negli USA, Canada, Australia, Europa e Regno Unito	13

Capitolo n°2 : Principali setting operativi di utilizzo dei farmaci “off-label”

2.1 Farmaci “off-label” nella medicina palliativa	18
2.2 Farmaci “off-label” in psichiatria	23
2.3 Farmaci “off-label” in neurologia	27

Capitolo n°3 : Principali responsabilità infermieristiche

3.1 Responsabilità infermieristiche	34
-------------------------------------	----

Conclusione	38
--------------------	-----------

Bibliografia

1.1 INTRODUZIONE

Si definisce “*off-label*” l’impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme (per patologia, popolazione, posologia o via di somministrazione) rispetto a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato. L’uso “*off-label*” riguarda molto spesso molecole conosciute e impiegate da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale utilizzo anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio. Nel primo capitolo, in seguito ad una breve spiegazione del fenomeno “*off-label*”, viene proposta una sintesi dell’evoluzione normativa italiana in materia, resasi necessaria, data la particolare complessità e dinamicità in termini legislativi. Per avere un quadro generale quanto piu’ completo possibile, vengono proposti brevi cenni riguardanti il panorama estero e i vari approcci delle agenzie regolatorie proprie di ciascun paese considerato. La pratica “*off-label*” è ampiamente diffusa in vari ambiti della medicina, nel secondo capitolo ne sono presentati alcuni quali oncologia, neurologia e psichiatria. Verranno illustrati punti di forza e fragilità legati all’utilizzo e ai possibili risvolti per i pazienti, prendendo come esempio vari studi che hanno analizzato alcuni dei piu’ comuni farmaci adoperati in ciascun setting. Infine, nel terzo capitolo, si illustrano quelle che sono le responsabilità della figura infermieristica nel processo di gestione dei farmaci in generale e nello specifico nella gestione “*off-label*”. Segue la presentazione dei cosiddetti “*non medical prescribers*”, cioè figure non mediche, tra cui quella infermieristica che, previa formazione specifica, hanno la facoltà di prescrivere farmaci anche “*off-label*”. Questo riferimento ai professionisti del Regno Unito, vuole essere uno spunto di riflessione riguardo le possibilità che la figura infermieristica potrebbe avere in Italia, per ampliare non solo le conoscenze e le responsabilità professionali, ma anche per poter pensare ad una gestione sanitaria basata ancora di piu’ sul principio di collaborazione tra le varie figure in campo sanitario, al fine di erogare servizi quanto piu’ completi ed efficienti possibili per i pazienti.

CAPITOLO N°1 : EVOLUZIONE NORMATIVA DEI FARMACI

“OFF- LABEL” IN ITALIA

1.2 Cosa sono i farmaci “off-label”

"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'impiego 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 oncologica o psichiatrica, 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). 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 ad un singolo paziente con caratteristiche biologiche individuali che richiedono di dover ricorrere a vie e/o modalità di somministrazione differenti da quelle autorizzate, ad un “*off-label*” massimale, in cui il medico, sulla base del ragionamento fisiopatologico e delle conoscenze di farmacologia clinica, può trovarsi nella necessità di dover trattare un paziente con un farmaco per un'indicazione diversa e/o con vie e/o modalità diverse. Vale la pena precisare che in linea di massima l'attività curativa e prescrittiva del medico può ritenersi pienamente legittima solo qualora il medicinale abbia effettivamente ricevuto l'Autorizzazione alla Immissione in Commercio proprio con la modalità di somministrazione, dosaggio ed indicazioni terapeutiche per le quali viene utilizzato e prescritto. Nondimeno il medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco “*off-label*” nell'ambito del rispetto dei seguenti requisiti:

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

Tali requisiti evidenziano il carattere di eccezionalità di una prescrizione “*off-label*”. Ne consegue che la scelta terapeutica anomala da parte del medico non può essere generalizzata ed adottata come prassi, ma deve essere invece circoscritta in relazione ad ipotesi specifiche ed

allo specifico paziente. Nondimeno già oggi il ricorso all'uso "*off-label*" è ampiamente diffuso in medicina (in oncologia, reumatologia, neurologia, psichiatria), sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica. E' bene specificare che in ogni caso, qualora esista una terapia di riferimento approvata dal Ministero, il beneficio potenziale della terapia "*off-patent*" deve essere valutato in termini relativi ovvero rispetto alla terapia di riferimento seppur in termini presuntivi. L'intero evolversi della normativa che affronteremo di seguito si è sviluppato sul principio generale di approccio votato alla prudenza ed alla protezione del cittadino/paziente da un utilizzo inappropriato e potenzialmente dannoso. (Paolo Vinci, Irene Vinci, 2013)

1.3 Sintesi dell'evoluzione normativa e regolatoria cui è sottoposta l'attività prescrittiva dei farmaci "*off-label*"

Prima del 1998, la materia era regolata dal principio generale della responsabilità professionale: il medico era libero di prescrivere ogni medicinale, per risolvere qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per la salute del paziente. Operava, nel contempo, la regola generale valida per ogni atto medico (e quindi, anche per le prescrizioni di farmaci), vale a dire che "chiunque per imperizia, negligenza, ovvero per inosservanza di norme nello svolgimento della professione medica, cagiona ad altri lesioni, danni fisici o la morte, soggiace in sede penale a sanzioni restrittive della libertà personale, in sede civile ad obblighi risarcitori, in sede deontologica a sanzioni disciplinari". L'attività curativa del medico è, invece, reputata oggi pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente.

1.3.1 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 L. 23.12.1996, n. 648 introduce per la prima volta nel nostro ordinamento la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall’Autorità regolatoria.

L’art. 1, comma 4 “...qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN ...i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco...” (C.U.F.) [ora AIFA] ”... 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). (Paolo Vinci - Irene Vinci 2013)

L'eventuale inclusione di altri farmaci nella lista può essere proposta dallo stesso Comitato Tecnico Scientifico, dalle associazioni di pazienti, dalle società scientifiche, oppure sulla base di nuove evidenze scientifiche, come ad esempio quelle derivanti da grandi studi randomizzati controllati. (R. Lerosé et al. 2011)

È da precisare che comunque il Ministero non va a valutare la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali ai fini di una autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione "*off-label*" proposta, infatti 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 e può essere effettuata dal Servizio Farmaceutico in strutture prescrittrici o dalle ASL (Azienda Sanitaria Locale) di residenza dei pazienti.

1.3.2 PROVVEDIMENTO CUF (ORA AIFA) 17.01.1997

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

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

1. informazioni concernenti il tipo e la gravità della patologia da trattare;
2. l'inesistenza di valide alternative terapeutiche;
3. la descrizione del piano terapeutico proposto;
4. lo stato autorizzativo del medicinale in Italia e in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice;
5. la documentazione disponibile (pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici di fase 1 e 2, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso).

Una volta che i medicinali rispondenti ai requisiti prescritti abbiano poi ricevuto l'approvazione allo impiego da parte della CUF, restano iscritti nell'apposito elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno motivato l'inserimento nell'elenco stesso. Il medico deve 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".

1.3.3 D.M. 11 FEBBRAIO 1997

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

1.3.4 LEGGE 8.4.1998 n. 94, DI CONVERSIONE DEL D.L. 17.2.1998 n. 23

(LEGGE DI BELLA)

Gli ambiti esatti entro cui può legittimamente collocarsi la “prescrizione *off-label*” di un farmaco vengono definiti nella legge 94/1998, cosiddetta Legge Di Bella, in quanto nasce come conversione di un decreto maturato in un momento particolarmente complesso per la vicenda appunto del “Multitrattamento Di Bella”. Evidente in questa legge infatti l'esigenza di razionalizzare e contenere la spinta emotiva a prescrizioni dall'efficacia non ufficialmente riconosciuta. All'art. 3 comma 1 del D.L. 23/1998, convertito nella legge 94/1998 viene sancito il principio generale innanzi esposto secondo il quale l'attività curativa del medico è reputata pienamente legittima soltanto allorquando il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente. Tale norma statuisce: “fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità”. E' bene precisare in proposito che, qualora si prescriva al di fuori delle regole fissate nella scheda tecnica, in caso di contenzioso insorto tra medico e paziente, è onere del prescrittore dimostrare terapeuticità e sicurezza d'impiego di un medicinale; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria né sulla casa produttrice del medicinale eventuali responsabilità civili o penali. Il medesimo art.

3 della legge 94/1998 (dopo aver enunciato al comma 1 quale sia il criterio generale da adottare quale regola per la legittima prescrizione dei farmaci) al comma 2 si premura di precisare anche quale sia l'eccezione circoscrivendone gli ambiti e limiti di applicazione: "in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale".

L'art. 3, comma 2 L. 94/1998, quindi, delinea chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la "prescrizione *off-label*" dei farmaci, individuando le precise condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione con un preciso riferimento alla presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

1.3.5 PROVVEDIMENTO CUF del 20 luglio 2000

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

Detto elenco... è periodicamente integrato e/o modificato dall'AIFA.

1.3.6 DECRETO MINISTERO DELLA SALUTE 8 MAGGIO 2003

Il D.M. 8 maggio 2003 recante disposizioni in tema di “Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica” ha, infine, regolamentato il cd. “uso compassionevole”, assicurando in tal modo ai pazienti l’accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici. Il D.M. prevede che un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all’estero (purché oggetto di sperimentazioni favorevolmente concluse di fase terza o, in casi particolari, di fase seconda) possa essere richiesto all’impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica “...qualora non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita...”. L’autorizzazione all’uso può essere rilasciata solo nei seguenti casi:

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

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

La Finanziaria del 2007 (l’art. 1, comma 796, lettera z)) dispone che la fattispecie prevista dalla cd. Legge Di Bella all’art. 3 comma 2 “...non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell’ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all’immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento...”. Al riguardo, giova precisare, come chiarito anche dall’Agenzia

Italiana del Farmaco, che la citata disposizione normativa non preclude in modo categorico l'impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate ma persegue l'obiettivo di prevenire l'abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche a rischio della salute del cittadino, evitando così l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza adeguata verifica di indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie. La Finanziaria del 2007 (l'art. 1, comma 796, lettera z) prescrive che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è consentito solo nello ambito di sperimentazioni cliniche, mentre è viceversa vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad hoc.

1.3.8 NOTA 12 FEBBRAIO 2007 DEL MINISTERO DELLA SALUTE

(Dipartimento dell'innovazione D.G. dei farmaci e dispositivi medici)

A seguito della rivolta dei medici di medicina generale circa le restrizioni poste proprio dalla Finanziaria 2007 all'utilizzo di farmaci prescritti, *“off-label”* in data 8.02.2007 in risposta ad una interrogazione parlamentare è intervenuto l'allora Ministro Livia Turco, precisando che “Con la legge finanziaria 2007 è stata limitata la possibilità di utilizzare, in ospedale, farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle per le quali sono stati registrati (*“off-label”*), evitando così impieghi per i quali non è dimostrata alcuna efficacia terapeutica e che, quindi, in assenza di benefici, possono determinare effetti collaterali anche gravi. Esistono però alcuni farmaci che hanno dimostrato la loro efficacia anche per patologie non espressamente indicate nella registrazione. Per questo il Ministro della Salute ha chiesto all'AIFA, ... di stilare un elenco dei farmaci per i quali l'impiego *“off-label”* abbia una consolidata e comprovata base scientifica, allo scopo di garantire un loro definitivo riconoscimento ai fini prescrittivi anche per patologie originariamente non autorizzate (come previsto dalla legge n. 648/1996).

In attesa della definizione della lista, ... si deve comunque ricordare che il divieto previsto dalla legge finanziaria riguarda l'uso 'diffuso e sistematico' di medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate, quando per quelle stesse indicazioni siano comunque disponibili altri farmaci. Resta sempre possibile, pertanto, l'impiego "*off-label*" di un medicinale, quando tale impiego sia giustificato dalle specifiche condizioni del singolo paziente o quando si tratti di patologia per la quale non siano disponibili farmaci regolarmente autorizzati". (Paolo Vinci, Irene Vinci, 2013) In sintesi, la finanziaria 2007 si preoccupa dell'abuso delle prescrizioni "*off-label*" registrato in questi anni, laddove, quindi, il ricorso a tale facoltà assume "carattere sistematico" e in alternativa a farmaci presenti nel prontuario. Il rischio dichiarato è quello di non rispettare le norme previste per la sperimentazione. La nota ministeriale conclude invitando la stessa Agenzia del farmaco a "verificare le ragioni per le quali le aziende titolari, pur in presenza di un diffuso impiego "*off-label*" dei prodotti, non abbiano presentato domande di estensione delle indicazioni terapeutiche approvate al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio". (Luca Benci, 2014)

1.3.9 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. (Paolo Vinci, Irene Vinci, 2013)

Infine l'utilizzo delle prescrizioni "*off-label*" non può essere motivata per ragioni economiche e non può essere regolata dal legislatore regionale. Il recente decreto legge 36/2014 ha attribuito all'AIFA il potere di inserire direttamente come farmaci "*off-label*" anche i medicinali che abbiano un'altra alternativa terapeutica e che ritiene di inserire nell'elenco speciale. (Luca Benci, 2014)

1.4 Farmaci "*off-label*" e il ruolo delle agenzie regolatorie negli USA, Canada, Australia, Europa e Regno Unito

L'uso "*off-label*" non è regolamentato in modo uniforme in tutto il mondo. La *Food and Drug Administration* (FDA) è l'agenzia governativa responsabile della regolamentazione degli alimenti dietetici, integratori, farmaci, cosmetici, dispositivi medici, prodotti biologici, e prodotti sanguigni negli Stati Uniti. In particolare, la FDA valuta l'efficacia e la sicurezza di un farmaco e stabilisce le indicazioni contenute nell'etichetta del farmaco che riporta la dose del farmaco, le informazioni necessarie e le indicazioni per l'uso. Se un farmaco viene utilizzato con modalità diverse da quelle descritte nell'etichetta approvata dalla FDA, rappresenta un uso "*off-label*". L'uso "*off-label*" di farmaci approvati dalla FDA non è regolamentato ma tale utilizzo è comune e considerato legale negli Stati Uniti. Rappresentano un'eccezione alcune sostanze, compresi gli oppioidi come la morfina e fentanyl, che vengono somministrati per controllare il dolore; queste sostanze, a differenza di quanto scritto in precedenza, possono essere prescritte solo per scopi approvati. (The American Cancer Society, 2011)

Se da una parte è legale negli Stati Uniti che i medici prescrivano farmaci "*off-label*", dall'altra non è legale per le aziende farmaceutiche commercializzare i loro farmaci per usi "*off-label*". Le compagnie farmaceutiche sono solo autorizzate a promuovere il farmaco per usi

approvati dalla FDA ; anche promuovere un farmaco a dosaggi superiori a quelli approvati dalla FDA rappresenta una promozione “*off-label*”. Le compagnie farmaceutiche sono state recentemente multate perché promuovevano farmaci per usi non approvati dalla FDA.

(R. Lerosé, 2011)

In Canada, la licenza dei farmaci avviene attraverso l’agenzia *Health Canada*. Nessuna politica scritta formale è stata rilasciata dall’agenzia riguardo la prescrizione di farmaci “*off-label*”. Tuttavia, il *Marketed Health Products Directorate*, cioè il Dipartimento dei Prodotti Sanitari Commercializzati ha recentemente riassunto la posizione dell’ *Health Canada* sull’uso “*off-label*” dei farmaci come segue: (James Ruble, 2012)

"Anche se, *Health Canada* riconosce che l’utilizzo “*off-label*” di prodotti sanitari già commercializzati si verifica, non condanna o autorizza utilizzi “*off-label*”. In qualità di regolatore, *Health Canada*, può rilasciare la comunicazione dei rischi e influenzare i cambiamenti di etichettatura, tuttavia, spetta al fornitore di assistenza sanitaria (cioè, medico) decidere come i farmaci sono prescritti ai loro pazienti." (EAC-VHP, 2011)

Recenti conferenze che hanno riguardato i comitati consultivi dell’*Health Canada* indicano un interesse sostanziale nella valutazione del campo di applicazione della prescrizione “*off-label*” in Canada e delle potenziali implicazioni per la salute pubblica.

In Australia, i farmaci sono autorizzati dalla *Therapeutic Goods Administration* (TGA). Nessuna specifica dichiarazione o documento di orientamento presente sul sito web della TGA si riferisce alla prescrizione “*off-label*”. (Therapeutic Goods Administration, 2011)

Tuttavia tre ampie categorie d’uso “*off-label*” sono definite:

- (1) uso giustificato da prove di alta qualità;
- (2) utilizzo nel contesto di un protocollo di ricerca formale;
- (3) uso eccezionale, giustificato dalle circostanze del singolo paziente.

Le linee guida australiane indicano che in assenza di prove di alta qualità, e per un'utilizzazione non corrispondente alla ricerca o eccezionali circostanze, il farmaco non deve essere

usato “*off-label*”. Visti i crescenti utilizzi, “*off-label*” sta ricevendo una notevole attenzione e sorveglianza da parte delle rispettive autorità nazionali di rilascio delle licenze. Prima che un farmaco venga commercializzato in Europa, il farmaco deve essere valutato dall'*European Medicines Agency* (Agenzia Europea per i Medicinali, EMA). Questo normalmente avviene attraverso una procedura centralizzata, che è obbligatoria per i farmaci somministrati nel trattamento di cancro, HIV, diabete, malattie neurodegenerative, autoimmuni e malattie rare (“farmaci orfani”) e per i farmaci derivati dai processi biotecnologici. L'EMA comprende due comitati scientifici: uno per i medicinali per uso umano (*Committee for Proprietary Medicinal Products* CPMP), e uno per i medicinali veterinari (*Committee for Veterinary Medicinal Products* CVMP).

Gli Stati membri hanno un rappresentante in ciascun comitato. A seguito di una richiesta di approvazione da parte di un paese appartenente all'Unione Europea (UE), il comitato esprime un parere che precede l'eventuale approvazione formale da parte della commissione. Sulla base del parere espresso dal comitato, la commissione emette la decisione formale di autorizzare un prodotto attraverso una procedura centralizzata. Questa procedura si traduce in un'unica autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE, oltre che in Islanda, Liechtenstein e Norvegia. L'autorizzazione del farmaco da parte dell'EMA può avvenire anche tramite procedure decentrate e di mutuo riconoscimento. Infatti le aziende possono richiedere l'autorizzazione simultanea, in più di un paese dell'UE, di un medicinale che non è ancora stato autorizzato mediante procedura centralizzata in tutti i paesi dell'UE. Qualora lo desiderino, le aziende che hanno un farmaco autorizzato in uno stato membro dell'UE possono richiedere che tale autorizzazione sia riconosciuta in altri paesi dell'UE. In Europa esiste anche una procedura per la registrazione dei farmaci, denominata procedura nazionale, applicabile solo a pochi prodotti che non sono destinati ad essere commercializzati in più di un Paese UE. (James Ruble, 2012) L'EMA sostiene occasionalmente le sperimentazioni cliniche di farmaci per indicazioni “*off-label*”, specialmente nei bambini (EMA/480197/2010)

Tutte le informazioni raccolte su qualità, efficacia e la sicurezza dei farmaci approvati è riassunta nell'*European Public Assessment Report* (EPAR).

In Spagna, il gruppo GENESIS (*Group for Innovation, Assessment, Standardization and Research in the selection of drugs of the Spanish Society of hospital pharmacy*) ovvero il Gruppo per l'Innovazione, Valutazione, Standardizzazione e Ricerca nella selezione dei farmaci della Società Spagnola di Farmacia Ospedaliera conduce studi di valutazione su nuovi farmaci o nuove indicazioni di farmaci.

Il gruppo GENESIS fornisce anche raccomandazioni per l'uso “*off-label*” dei farmaci e i protocolli relativi ai farmaci “*off-label*” sono approvati dalla Farmacia ospedaliera e Comitati terapeutici (PTC) quando ci sono delle forti evidenze disponibili. (Duran-Garcia E., et al.2011)

Inoltre, il regio decreto 1015/2009 ha stabilito che i farmaci “*off-label*” possono essere utilizzati in via eccezionale nei casi in cui non esista una valida alternativa terapeutica e sotto la responsabilità del medico curante dopo che il paziente abbia fornito il consenso informato in forma scritta.

In Francia, l'Agenzia per la sicurezza dei prodotti sanitari (AFSSAPS - *Agency for the Security of Health Products*) può, in casi eccezionali, autorizzare temporaneamente l'uso di un farmaco “*off-label*”. Ci sono due tipi di autorizzazioni temporanee. La prima riguarda un gruppo specifico di pazienti e coinvolge farmaci la cui efficacia e sicurezza sono già note; l'autorizzazione è valida per un periodo di 1 anno, è rinnovabile, e richiede la presentazione di un protocollo terapeutico. Il secondo è applicabile ad un singolo paziente che non può essere incluso in trial clinici; in tal caso, la richiesta e il trattamento sono responsabilità del medico. (Synpreph, IPHN, 2011)

In Inghilterra e Galles il *National Institute for Health e Clinical Excellence* (NICE) cioè l'Istituto Nazionale per l'Assistenza e l' Eccellenza sanitaria pubblica rappresenta una guida sull'uso appropriato dei farmaci basato sulla valutazione clinica e l'efficacia in termini di costi. (Drummond M., Mason A., 2009)

In molti casi le evidenze scientifiche sono già state inserite nelle linee guida da enti governativi o professionali. Ad esempio il NICE possiede degli elenchi contenenti evidenze scienti-

fiche riguardo alcuni farmaci la cui prescrizione sarebbe “*off-label*”. Questi elenchi includono le migliori prove disponibili di farmaci già esistenti di cui sono state evidenziate nuove indicazioni considerate come significative dal *Nationale Health Service care* (NHS) . Tuttavia, linee guida del NICE sono ritenute una forma di evidenza piu’ forte rispetto agli elenchi citati in precedenza. (Levêque D., 2008)

Infine i medici dovrebbero prescrivere farmaci “*off-label*” solo quando c’è una favorevole relazione tra rischi e benefici; in ogni caso è necessario ottenere dal paziente il consenso informato sotto forma scritta, incluse informazioni sul trattamento proposto, sulle alternative, sui potenziali rischi e sui benefici attesi. (Camilla M., Haw Jean H., et al. 2014)

In generale l’uso “*off-label*” se eseguito in conformità con la normativa nazionale offre ai pazienti e ai medici un accesso anticipato ai farmaci e l'adozione di nuove pratiche basate sulle evidenze. Inoltre, può fornire un'opzione terapeutica disponibile per le malattie orfane. Tuttavia l’uso “*off-label*” ha conseguenze potenzialmente negative; infatti, questa pratica non sempre protegge la sicurezza del paziente in quanto le prescrizioni “*off-label*” spesso non sono supportate da forti prove scientifiche. Inoltre, l'uso improprio di farmaci “*off-label*” puo’ essere causa di aumento ingiustificato dei costi per il sistema sanitario e potrebbe rappresentare un rischio legale per il prescrittore se i pazienti hanno effetti indesiderati o cattivi esiti del trattamento. (Paolo Vinci, Irene Vinci, 2013)

Capitolo n°2 : Principali setting operativi di utilizzo dei farmaci

“off-label”

2.1 Farmaci “off-label” nella medicina palliativa

Le cure palliative rappresentano certamente un punto essenziale nell’assistenza delle patologie cronico degenerative in fase avanzata ed un diritto garantito dalla legge italiana. (Governo Italiano, G.U. Serie Generale, n. 65 del 19 marzo 2010)

La palliazione dei sintomi e della sofferenza in generale rappresenta tuttavia una componente fondamentale di qualsiasi “cura”, indipendentemente dalla prognosi. (Ting R., Edmonds P., et al. 2020)

Per poter programmare in modo corretto l’assistenza e garantire cure palliative appropriate diventa quindi fondamentale, particolarmente nei contesti territoriali, identificare precocemente tutti quei pazienti che potrebbero aver bisogno delle stesse, per riuscire ad avviare in tempo il processo di discussione e condivisione degli obiettivi e delle strategie assistenziali con il paziente e/o con la famiglia. Per i pazienti con compromissione dello stato di coscienza sarà necessario esplorare con la famiglia o il fiduciario eventuali preferenze espresse in precedenza dal paziente nonché la possibile presenza di Direttive Anticipate di Trattamento (DAT) formalizzate. (Governo Italiano, G.U. Serie Generale, n.12 del 16-01-2018)

Nel paziente senza compromissione cognitiva, la “Pianificazione Condivisa delle Cure”, così chiamata in Italia dalla legge 219/2017, diventa non solo un momento fondamentale, ma anche strumento indispensabile del percorso di cura in grado anche di porre le basi e rafforzare la relazione con il paziente stesso. (Giorgio Visca, Maria Teresa Ambrosini, et al. 2020)

Gli oppiacei rappresentano da anni il trattamento farmacologico di riferimento per la palliazione della dispnea nelle patologie cronico-degenerative in fase avanzata e la morfina rappresenta il farmaco di prima scelta in assenza di importante compromissione renale. (Qaseem A., Snow V., et al. 2008), (Hasselaar J., Vissers K., et al. 2020)

Pur non essendo contemplata ufficialmente tale indicazione in scheda tecnica, l'uso della morfina per il controllo della dispnea è pratica comune a livello internazionale ed è stato attivato un tavolo di lavoro presso l'AIFA per il suo uso "*off-label*" in cure palliative, unitamente ad altri farmaci di impiego comune. (SICP e AIFA, 2018)

Nel contesto dell'assistenza domiciliare, così come nel caso di pazienti ospiti di strutture residenziali, tale discussione diventa particolarmente sensibile e cruciale in quanto dovrà indagare e discutere, in tempi spesso ristretti, non solo le posizioni del paziente in merito alle possibili future scelte critiche, con particolare riguardo ad eventuali limiti nelle manovre terapeutiche/assistenziali, ma anche le volontà dello stesso in merito ad eventuali indicazioni a trasferimento in ambiente ospedaliero. Il consenso informato del paziente sia per i dati personali che per i trattamenti previsti, specialmente in caso di uso di farmaci "*off-label*", risulta ovviamente sempre mandatorio, nonché l'identificazione da parte dello stesso della persona/persona autorizzate a ricevere le informazioni relative alla condizione e all'assistenza. Da un punto di vista operativo è ancora importante evidenziare due elementi cardini della gestione del paziente nelle cure palliative: la terapia sottocutanea e la necessità di prevedere sempre una terapia al bisogno. La via sottocutanea costituisce infatti, quando non praticabile la via orale, specialmente nei contesti territoriali, una modalità semplice, scarsamente invasiva ed efficace di somministrazione di molti farmaci. (Tognoni G., Di Giulio P., 2007)

Condizione necessaria per il corretto assorbimento è tuttavia la presenza di una sufficiente quantità di tessuto sottocutaneo, l'assenza di edema, cicatrici o alterazioni cutanee.

(Morichon E., 2006)

Gli aghi cannula possono essere lasciati in sede senza necessità di sostituzione in genere per circa una settimana, monitorando tuttavia frequentemente l'eventuale comparsa di reazioni locali che implicano il necessario riposizionamento dell'ago. Ad esclusione della morfina, è necessario precisare che la somministrazione per via sottocutanea non è prevista nelle schede tecniche dei farmaci principalmente utilizzati in ambito palliativo, anche se largamente utilizzata in modo corrente e documentata a livello internazionale nel campo delle cure palliative da decenni. Oltre alla via sottocutanea, la terapia al bisogno rappresenta un altro "*must*"

delle cure palliative. Ciò implica la necessità di prevedere una terapia aggiuntiva sia per la possibile recrudescenza di un sintomo per il quale è già stata avviata regolare terapia, sia la possibilità di comparsa di altri sintomi sulla base delle probabilità cliniche del singolo paziente. (Giorgio Visca, Maria Teresa Ambrosini, et al. 2020)

La mancanza di informazioni precise nella letteratura riguardo alla somministrazione sottocutanea della maggior parte dei farmaci di interesse riflette il bisogno di avere più evidenze scientifiche che possano supportare il processo decisionale dei medici di *hospice* e, più in generale, di cure palliative anche in virtù del fatto che la responsabilità per l'utilizzo "*off-label*" ricade direttamente sugli stessi. Sarebbe preferibile poter consultare delle linee guida ben strutturate a supporto dei processi clinici decisionali, particolarmente riguardo alle prescrizioni "*off-label*". Infatti le raccomandazioni riguardo i dosaggi e le vie di somministrazione redatte per guidare la scelta di un farmaco o la dose specifica per quel singolo paziente sono raramente supportate da evidenze scientifiche di alto livello.

(Masman AD., van Dijk M., et al. 2015)

Le linee guida possono anche basarsi su esperienze cliniche ben documentate condivise tra le istituzioni. Per soddisfare i requisiti di una terapia farmacologica sicura ed efficace, soprattutto in pazienti altamente vulnerabili, al fine di prevenire la comparsa di eventi avversi che andrebbero ad inficiare sulla qualità di vita dei pazienti, è essenziale indagare la portata delle prove di queste pratiche ampiamente diffuse. (Sibylle Jean-Petit-Matile, et al. 2022)

L'utilizzo di farmaci "*off-label*" può essere considerato sia come un rischio che come un'opportunità : da una parte espone il paziente ai rischi che potenzialmente potrebbe comportare l'utilizzo "*off-label*", dall'altra è necessario anche per ampliare le opzioni di trattamento e, in termini di beneficio, potrebbe anche rivelarsi superiore alle alternative autorizzate in determinate circostanze. L'obiettivo principale dovrebbe sempre essere quello di identificare il trattamento con il massimo beneficio e il più basso potenziale di rischio per un singolo paziente nel contesto di trattamento attuale. Nella pratica clinica, tuttavia, il tempo per la ricerca e la successiva valutazione delle prove è molto limitato e l'esperienza corrispondente per la valutazione delle prove esistenti non è sempre disponibile. (Remi C., et al. 2020)

La prescrizione “*off-label*” negli *hospice* italiani indipendenti dalle unità ospedaliere è ancora limitata e molto inferiore rispetto ad altri paesi. A nostra conoscenza, non c'è spiegazione per queste differenze (simili alle differenze nella somministrazione sottocutanea tra i paesi). Le tre principali indicazioni fuori etichetta erano il controllo della secrezione/rantolo, dispnea e anoressia/affaticamento. Nei primi due casi, sono stati prescritti farmaci con una base razionale per sostenerne l'uso, (Back IN., Jenkins K., et al. 2001) anche se non autorizzati per tale indicazione. L'effetto della secchezza delle fauci data dalla ioscina è un noto effetto (normalmente considerato come effetto collaterale), e la sua efficacia sul rantolo prima della morte è confermato dalla ricerca empirica, così come lo sono gli oppioidi nel controllo della dispnea. (Janssens JP., De Muralt B., et al. 2000),(Jennings AL., Davies AN., et al. 2002)

In alcuni casi, tuttavia, le benzodiazepine sono state prescritte per la dispnea, anche se questa indicazione non è supportata dalla letteratura: solo il diazepam è suggerito per la dispnea dall'*Italian National Pharmaceutical Formulary* (INPF) nella sua prefazione, anche se non è chiaro su quale base. La prescrizione di steroidi è diffusa per cachessia/anoressia e affaticamento, due condizioni che sono spesso correlate e non sempre chiaramente distinte dai medici. L'effetto stimolante dell'appetito dei glucocorticoidi è affermato, ed è probabilmente vero, come è spesso riportato aneddoticamente. Tuttavia, non è stato confermato da studi clinici controllati, come per l'acetato di megestrolo. (Vadell C., et al. 1998) L'efficacia di questi farmaci per l'astenia e la cachessia non è suggerita o sostenuta dalla ricerca e non dovrebbe essere considerata accertata. (Pavis H., Wilcock A., 2001), (Società Italiana di cure palliative, 2006)

La raccomandazione sul consenso informato è probabilmente non praticabile, perché la maggior parte di questi pazienti sono molto malati o cognitivamente alterati. Ciò evidenzia la necessità di direttive internazionali condivise. La via di somministrazione sottocutanea sembra essere comunemente utilizzata nella maggior parte degli *hospice* italiani. È facile, e meno doloroso rispetto alla via intramuscolare e a quella endovenosa, soprattutto nei pazienti con scarso patrimonio venoso e scarsa massa muscolare che di fatto rappresentano la maggior parte dei pazienti terminali. Tuttavia la somministrazione sottocutanea non è priva di rischi ;

alcuni farmaci concepiti per la somministrazione intramuscolare potrebbero risultare isotossici se iniettati sottocute (ad esempio, clorpromazina e la maggior parte dei farmaci anti-infiammatori non steroidei). (Toscani F., Di Giulio P., et al. 2009)

Alcuni farmaci iniettati “*off-label*” nel sottocute hanno una giustificazione razionale, come il metoclopramide, midazolam, aloperidolo e desametasone. L'iniezione sottocutanea di questi farmaci è sostenuta dall'esperienza dato il loro ampio utilizzo clinico. Bisogna ricordare che anche per questi farmaci mancano studi clinici controllati o sono presenti ma hanno prove di evidenza deboli. (Agenzia Italiana del Farmaco, 2005) Anche le fonti ufficiali non sempre concordano; per esempio riguardo al Ketorolac e alla Ioscina *, l'uso sottocutaneo è supportato dalla letteratura (Myers KG., Trotman IF., 1994), (Hughes A., Wilcock A., et al. 1997) e suggerito dal British Palliative Care Formulary (PCF2), ma non supportato dall'Italian National Pharmaceutical Formulary (INPF).

* La scopolamina-*N*-butilbromuro, anche nota come *N*-butilbromuro di scopolamina o *N*-butilbromuro di joscina (o ioscina) è un principio attivo farmacologico ad azione antimuscarinica periferica e agente anticolinergico, impiegato specificamente come antispastico.

2.2 Farmaci “off-label” in psichiatria

Il concetto di malattia mentale descrive comportamenti e pensieri anomali. È stato recentemente introdotto il concetto di “spettro”, ossia l’idea che le patologie mentali non siano confinabili in categorie separate, ma piuttosto che siano distribuite in un continuum. Questo concetto mette in risalto la complessità di trattamento dei pazienti, in questo senso la farmacoterapia svolge sicuramente un ruolo chiave, ma generalmente solo una parte dei soggetti risponde in maniera soddisfacente ad essa. Anche in campo psichiatrico spesso si ricorre all’applicazione “*off-label*” di alcuni farmaci per il trattamento di disturbi o patologie, specialmente in pazienti refrattari alle terapie convenzionali.

Un numero crescente di piccoli studi clinici ha dimostrato che le dosi subanestetiche di ketamina possono produrre effetti antidepressivi in pazienti affetti da disturbi dell'umore che hanno dimostrato una refrattarietà alle terapie standard.

(Newport DJ., Carpenter LL., et al. 2015)

I pazienti in questi studi sono stati diagnosticati con disturbo depressivo maggiore e disturbo bipolare, e le dimensioni del campione sono variate da 8 a 99. Se da una parte è ampiamente riconosciuto che i farmaci simili alla ketamina hanno una notevole promessa come nuovi agenti antidepressivi, il crescente numero di medici che propongono la ketamina come un trattamento “*off-label*” per disturbi psichiatrici ha sollevato preoccupazione. (Wilkinson ST., Toprak M., et al. 2017)

Anche se la ketamina è stata approvata negli Stati Uniti dalla FDA come anestetico da più di 45 anni, rimangono preoccupazioni per la sicurezza del dosaggio ripetuto della ketamina. (Samuel T. Wilkinson, Gerard Sanacora, et al. 2017)

Gli effetti collaterali comuni osservati durante l'uso dell'anestesia comprendono: aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, allucinazioni, delirio e comportamenti irrazionali. (JHP Pharmaceuticals LLC., 2012)

Gli effetti collaterali più comuni dopo l'infusione di ketamina includono ansia, confusione, vertigini, sonnolenza, euforia intensa, disturbi percettivi, ipertensione, nausea e aumento del

tono muscolare scheletrico. Inoltre, le prove attuali sulla sicurezza della ketamina come anestetico fanno riferimento solo ai pazienti chirurgici e quindi all'uso “*una tantum*”, non ai pazienti psichiatrici che ricevono infusioni multiple. Questi effetti avversi sono di solito di natura transitoria, che dura da poche ore a 24 ore. (Zhang, et al.2016)

La FDA raccomanda di somministrare ketamina a basso dosaggio per via intramuscolare per ridurre il verificarsi di effetti avversi. (JHP Pharmaceuticals LLC., 2012) Inoltre, la FDA raccomanda anche la minimizzazione della stimolazione verbale, tattile e visiva quando viene somministrata la ketamina.

A causa del basso tasso di remissione e della breve emivita della ketamina, i ricercatori hanno indicato infusioni multiple di ketamina per mantenere il suo effetto antidepressivo.

(Diamond PR., Farmery AD., et al. 2014), (Aan Het Rot M., Collins K., et al. 2010)

Le preoccupazioni maggiori derivano in parte da segnalazioni di disturbi cognitivi e disfunzione della vescica associati a somministrazione ripetuta del farmaco nei modelli di roditori e negli esseri umani con disturbo da uso di ketamina. Inoltre, i timori di un sostanziale aumento del consumo di ketamina iatrogena legato all'uso più ampio di ketamina per il trattamento di disturbi di salute mentale hanno indotto alcuni a suggerire un uso limitato fino a quando non siano disponibili dati aggiuntivi. Tuttavia, la mancanza di protezione brevettuale che circonda l'uso del cloridrato racemico della ketamina come trattamento per i disordini dell'umore rende improbabile che studi di fase 3 più approfonditi, richiesti per la considerazione di FDA o gli studi standard di sorveglianza di postmarketing che affrontano le tematiche di sicurezza e efficacia saranno mai completati. Alla luce di quanto esposto, *l'American Psychiatric Association (APA) Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments* ha comunque emesso una dichiarazione di consenso sull'uso “*off-label*” della ketamina per il trattamento dei disturbi dell'umore. (Sanacora G., Frye MA., et al. 2017)

Questo punto di vista riassume una serie di importanti questioni relative all'uso clinico della ketamina per il trattamento dei disturbi psichiatrici affrontati nella dichiarazione di consenso e fornisce suggerimenti per affrontare le preoccupazioni rimanenti.

C'è stato un forte accordo tra coloro i quali hanno partecipato all'emissione del consenso che una selezione appropriata del paziente è un fattore critico e necessario per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio di questa nuova strategia di trattamento. Ciò richiede una valutazione completa e un'attenta considerazione dei potenziali rischi e benefici dell'individuo, considerando i fattori medici, psicologici e sociali specifici per ogni paziente. Considerando i limitati dati a lungo termine sulla sicurezza e l'efficacia, solo i pazienti che non hanno risposto a prove adeguate di trattamenti antidepressivi standard dovrebbero essere candidati. È stato anche raggiunto un accordo sul fatto che i pazienti dovrebbero essere informati della portata delle prove esistenti riguardo all'uso di ketamina nel trattamento di disturbi psichiatrici prima di fornire il consenso al trattamento. Questo dovrebbe includere il riconoscimento della relativa carenza di dati pubblicati su qualsiasi diagnosi diversa dagli episodi depressivi gravi, la limitata evidenza di efficacia a lungo termine, la possibile o probabile necessità di somministrazioni ripetute per mantenere la risposta, e le preoccupazioni relative a danni cognitivi, alle vie urinarie e alle responsabilità date dall'abuso di tale sostanza. (Samuel T. Wilkinson, Gerard Sanacora, et al. 2017)

L'unico studio esistente fino ad oggi che esamina la frequenza di dosaggio suggerisce che il dosaggio tre volte a settimana non è migliore del dosaggio di induzione di due volte a settimana, anche se questa evidenza proviene da un trial clinico randomizzato relativamente piccolo (n = 68). (Singh JB., Fedgchin M., et al. 2016) Anche se alcuni clinici hanno riportato strategie di dosaggio più frequenti, (Wilkinson ST., Toprak M., et al. 2017) non ci sono attualmente prove pubblicate a sostegno dei benefici di questa pratica su trattamenti a bassa frequenza. La maggior parte dei dati pubblicati che supportano l'uso della ketamina come trattamento per i disturbi dell'umore sono basati sulle prove che hanno seguito i pazienti per appena 1 settimana dopo una singola somministrazione del farmaco. Mentre alcune piccole prove (7 prove con le dimensioni del campione che variano da 9 a 68) hanno dimostrato la sicurezza relativa delle infusioni ripetute (4-6 infusioni totali per un paio di settimane), ci sono pochissimi dati pubblicati sull'efficacia e la sicurezza dell'uso a lungo termine. La maggior parte di questi studi di dosaggio ripetuto hanno dimostrato che il maggior beneficio sperimentato dai pazienti si verifica entro le prime due settimane di trattamento. Quindi, può essere ragionevole interrompere il trattamento dopo due settimane se non si ottiene alcun

beneficio significativo. La maggior parte degli studi fino ad oggi suggeriscono che un breve ciclo di ketamina di solito non fornisce benefici di lunga durata per i pazienti con una malattia cronica, ciò nonostante alcuni medici attualmente offrono un trattamento di mantenimento con ketamina, (Wilkinson ST., Toprak M., et al. 2017) tuttavia non ci sono prove sufficienti per informare significativamente riguardo al trattamento a lungo termine con ketamina. Considerando la responsabilità del potenziale di abuso, nonché le preoccupazioni per danno cognitivo e cistite associata a esposizione cronica data dall'elevata frequenza di somministrazione, è ragionevole suggerire che i medici limitino la somministrazione alla frequenza minima di dosaggio efficace e utilizzino valutazioni ricorrenti dello stato cognitivo e del funzionamento della vescica. Inoltre, durante questa fase iniziale dello sviluppo clinico, la dichiarazione di consenso mette fortemente in guardia contro la pratica del “*take-home*”, cioè l'auto-somministrazione della ketamina. (Samuel T. Wilkinson, Gerard Sanacora, et al. 2017)

Poiché la possibilità di abuso di ketamina non può essere esclusa da studi clinici condotti in ambienti di ricerca strettamente controllati, i medici devono considerare le prove empiriche sulla responsabilità di abuso di ketamina e le sue complicazioni prima di considerare ripetizione della prescrizione “*off-label*” . (Zhang, et al. 2016)

2.3 Farmaci “off-label” in neurologia

Le prospettive di utilizzo dei farmaci “off-label” si estendono, tra i vari setting, anche al campo neurologico oltre che a quello psichiatrico, a causa dell’invecchiamento della popolazione, si sta assistendo ad una crescente prevalenza della demenza e le relative complicanze pongono un problema clinico e di salute pubblica significativo. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008) Il danno cognitivo non è l'unico aspetto della demenza che ha un effetto sulla qualità della vita dei pazienti e sui costi per il sistema sanitario. Il termine sintomi comportamentali e psicologici di demenza (*behavioral and psychologic symptoms of dementia* BPSD) descrive un ampio spettro di sintomi non cognitivi, compresi quelli che sono semplicemente vessatori e quelli che possono mettere in pericolo i pazienti e gli altri. Questi ultimi sintomi includono aggressione verbale e fisica, agitazione, comportamento oppositivo, psicosi (ad esempio deliri, allucinazioni), disturbi del sonno e sonnambulismo. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008), (Scheurer D. 2012)

I BPSD non sono solo invadenti e angoscianti per i pazienti e gli operatori sanitari, ma sono anche un trigger per l'istituzionalizzazione e rappresentano una grande sfida per i medici. Dalla loro approvazione da parte della FDA per la gestione della schizofrenia più di 6 decenni fa, gli antipsicotici tipici sono stati utilizzati per la gestione dei BPSD nonostante una sostanziale mancanza di prove scientifiche e la mancanza di indicazioni approvate dalla FDA a sostegno del loro utilizzo in pazienti affetti da demenza. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008) Un crescente numero di prove suggerisce che l'uso di antipsicotici nella gestione dei BPSD è associato ad altri rischi per la salute e solo modesti benefici. (US Government Accountability Office, 2015), (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015), (US Food and Drug Administration, 2005), (Herrmann N., Mamdani M., et al. 2004)

Inoltre, i rischi associati all'uso di antipsicotici negli adulti anziani affetti da demenza non sono specifici per le persone che vivono in case di cura. (US Government Accountability Office, 2015) Poiché il Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani (*Health and Human Services HHS*) rivolge nello specifico le sue iniziative per ridurre l'uso di antipsicotici nelle case di cura e non negli altri ambienti, gli anziani che risiedono nella comunità generale possono essere esposti rischi maggiori dati dall'utilizzo degli antipsicotici. Dato che la popolazione

adulta più anziana negli Stati Uniti, ma anche nel resto del mondo, è in aumento, si prevede che i medici di assistenza primaria saranno sempre più chiamati a fronteggiare le sfide date dalla complessità del trattamento di questi pazienti. (Buffington AL., Lipski DM., et al. 2013)

I medici devono essere informati e considerare i rischi e i benefici associati all'uso di antipsicotici nei pazienti anziani con demenza quando si prendono decisioni riguardo la gestione ottimale dei sintomi. (Kevin T. Bain, Emily J. Schwartz, et al. 2017)

Nel complesso sono presenti pochi studi riguardo l'uso "*off-label*" di antipsicotici tipici per la gestione dei BPSD. Due studi sono stati caratterizzati da piccole dimensioni del campione e possibile mancanza di potere, e si sono concentrati sull'efficacia di Aloperidolo e Thioridazine, limitando così la generalizzazione dei loro risultati. Dati ricavati da questi studi (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008), (Schneider LS., Pollock VE., et al. 1990) hanno dimostrato un modesto beneficio degli antipsicotici tipici rispetto al placebo nella gestione dei BPSD concentrandosi in particolar modo sui sintomi quali aggressione e agitazione. Dopo l'approvazione della FDA e la conseguente introduzione nella pratica clinica, gli antipsicotici atipici sono diventati rapidamente la classe di farmaci preferiti per la gestione dei BPSD in quanto hanno riportato alcuni vantaggi rispetto agli antipsicotici tipici, in particolare per quanto riguarda i sintomi extrapiramidali e la discinesia tardiva. Da allora, la ricerca si è concentrata sull'efficacia degli antipsicotici atipici nella gestione dei BPSD in pazienti con demenza. (Scheurer D., 2012), (Maglione M., Ruelaz Maher A., et al. 2011) Tuttavia, similmente agli antipsicotici tipici, le evidenze mostrano solo modesti benefici di circa il 15% - 20% con l'uso di antipsicotici atipici rispetto al placebo, e gli oltre 20 studi pubblicati hanno incluso principalmente solo 3 antipsicotici atipici: aripiprazolo, olanzapina e risperidone. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008), (Schneider LS., Dagerman K., et al. 2006), (Maglione M., Ruelaz Maher A., et al. 2011) Nonostante questi benefici, bisogna ricordare che gli anziani sono particolarmente vulnerabili alle interazioni farmaco-farmaco ed esposti alle complicanze farmacologiche associate all'utilizzo degli antipsicotici, sia perché frequentemente assumono una polifarmacoterapia a volte complessa, sia perché molto spesso presentano comorbidità. Inoltre, gli anziani sono più sensibili agli effetti negativi degli antipsicotici a causa dei cambiamenti fisiologici legati all'età, tra cui una maggiore permeabilità della barriera emato-encefalica e una ridotta

attività colinergica centrale. L'uso diffuso di antipsicotici “*off-label*” per la gestione dei BPSD è associato a rischi per la salute, in particolare è stato constatato un aumento del rischio di mortalità tra i pazienti affetti da demenza e questo ha attirato l'attenzione delle agenzie regolatorie. Nel 2005, la FDA ha evidenziato un rischio più elevato di morte negli anziani affetti da demenza e a seguito di tale riscontro è emanato un avviso di salute pubblica ed è stata inoltrata una richiesta ai produttori di quei farmaci di aggiungere all'etichetta e al foglio illustrativo dei loro prodotti un avviso riguardante tali rischi. (US Food and Drug Administration, 2005) L'evidenza che porta all'introduzione dell'avviso nelle confezioni di questi prodotti è derivata principalmente da una meta-analisi (Schneider LS., Dagerman KS., et al. 2005) che ha valutato l'aumento del tasso di mortalità nei pazienti affetti da demenza che usavano antipsicotici. Lo studio ha valutato 15 studi controllati con placebo e ha rilevato che il tasso di mortalità nei pazienti con demenza che assumevano antipsicotici era circa 1,6 volte superiore rispetto a quello rilevato nei gruppi che assumevano placebo.

Sebbene gli studi non includessero tutti gli antipsicotici atipici, la FDA ha concluso che il rischio di mortalità era correlato agli effetti farmacologici comuni a tutti gli antipsicotici atipici. Il rischio di mortalità è stato considerato un effetto di classe perché l'aumento della mortalità è stato visto con tutte e tre le classi chimiche di antipsicotici atipici; le analisi di sensibilità non hanno mostrato evidenza di rischi differenziali per i singoli farmaci. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008)

L'uso di antipsicotici negli anziani comporta altri rischi per la salute oltre ad un aumento del rischio di morte. Gli antipsicotici differiscono nella loro interazione farmaco-farmaco, nell'interazione del farmaco rispetto alle patologie e nei possibili effetti collaterali. Per quanto riguarda questi ultimi, ciascun profilo di effetti avversi di ogni antipsicotico è unico, sulla base di diverse affinità di legame a vari recettori dei neurotrasmettitori (ad esempio, dopamina, istamina). (Scheurer D., 2012) In generale, gli antipsicotici tipici hanno maggiori probabilità di causare sintomi extrapiramidali e gli antipsicotici atipici hanno maggiori probabilità di causare sindrome metabolica. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008), (Scheurer D., 2012), (Lieberman JA., Stroup TS., et al. 2005) Esistono ancora differenze notevoli anche all'interno

delle classi. Ad esempio, tra gli antipsicotici atipici, la sindrome metabolica è più comunemente associata all'uso di clozapina, olanzapina e quetiapina e meno comunemente associata ad aripiprazolo e risperidone. Allo stesso modo, la tossicità anticolinergica è più comunemente associata all'uso di antipsicotici tipici, ad eccezione ad esempio, dell'aloiperidolo a causa della sua affinità molto maggiore per i recettori muscarinici dell'acetilcolina rispetto ad altri antipsicotici. (Scheurer D., 2012)

Quando ci si prende cura di un paziente con demenza, i benefici degli antipsicotici tipici e atipici per gli anziani con BPSD devono essere attentamente valutati rispetto ai potenziali rischi. Il 70-80% dei pazienti affetti da demenza non trarrà un beneficio clinicamente significativo dall'assunzione di un farmaco antipsicotico. (Scheurer D., 2012), (Schneider LS., Tariot PN., et al. 2006) I potenziali effetti collaterali e gli eventi avversi (Adverse drug events ADEs) associati all'uso di antipsicotici nei pazienti con demenza probabilmente superano i possibili benefici di questi farmaci nella maggior parte dei pazienti. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008), (Scheurer D., 2012), (Ballard C., Waite J., 2006), (Schneider LS., Dagerman K., et al. 2006) Poiché i benefici degli antipsicotici sono solo modesti nei pazienti con demenza, si stima che per ogni 9 - 25 pazienti che beneficiano di antipsicotici, 1 morirà. (Scheurer D., 2012), (Schneider LS., Dagerman KS., et al. 2005) Collettivamente, i dati suggeriscono che, nonostante i modesti benefici, siano presenti gravi rischi che confermano che gli antipsicotici non dovrebbero essere prescritti di routine nella pratica clinica per gestire le BPSD negli anziani; piuttosto l'utilizzo di questi farmaci dovrebbe essere limitato ai pazienti i cui sintomi sono abbastanza gravi da mettere se stessi ed altri in condizioni di pericolo. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008) Per questi pazienti, data la gravità dei sintomi e il fatto che non esiste un farmaco approvato dalla FDA per la gestione dei BPSD, i benefici associati all'uso di antipsicotici (miglioramento di circa il 15% al 20% dei sintomi) possono superare i rischi associati all'uso di antipsicotici. (Liperoti R., Pedone C., et al. 2008), (Schneider LS., Dagerman K., et al. 2006), (Scheurer D., 2012) Alcuni pazienti con demenza avvertiranno BPSD che non rispondono adeguatamente agli interventi di prima linea, non farmacologici e farmacologici. Nei casi in cui i medici abbiano esaurito tutte le altre opzioni e dopo aver avuto una discussione a scopo informativo sui benefici e sui rischi dell'eventuale uso di antipsicotici con i pazienti e i loro

assistenti, sono presenti diversi passaggi che dovrebbero essere implementati. Prima di iniziare la terapia con un antipsicotico, i medici dovrebbero documentare nella cartella clinica la diagnosi specifica data al paziente e i sintomi che vengono trattati nello specifico con l'antipsicotico, nonché il piano di cura per l'avvio, il monitoraggio e, infine, la riduzione della dose, preferibilmente con una cronologia specificata, quanto più possibile breve. Quando si seleziona un antipsicotico, si dovrebbe essere a conoscenza di quali hanno qualche evidenza di beneficio nella gestione dei sintomi del BPSD, come aripiprazolo, olanzapina, quetiapina e risperidone. (Scheurer D., 2012), (Maglione M., Ruelaz Maher A., et al. 2011)

La dose più piccola possibile dovrebbe essere inizialmente prescritta. Mentre un paziente sta assumendo un antipsicotico, l'efficacia nel mitigare i sintomi e la sicurezza (ad esempio, l'esperienza di tollerabilità e gli effetti avversi del farmaco) deve essere regolarmente monitorata e documentata nella cartella clinica del paziente. Quando i sintomi mirati non mettono più in pericolo il paziente e gli altri, il medico dovrebbe attuare una strategia per ridurre la dose prescritta. (Kevin T.Bain, Emily J. Schwartz, et al. 2017)

Un obiettivo della gestione del farmaco per gli anziani, indipendentemente dalla demenza, è quello di ridurre l'uso di farmaci inutili. (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015) Una volta prescritto, la maggior parte degli anziani con demenza continuano a prendere antipsicotici a tempo indeterminato, senza tentativi di ridurre il loro uso. (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015), (Bonner AF., Field TS., et al. 2015)

Diverse strategie per ridurre l'uso non necessario degli antipsicotici, tra cui l'interruzione improvvisa, la riduzione graduale della dose o strategie miste di dose e durata, sono state implementate con gradi variabili di successo. Ancora c'è una scarsità di informazioni pubblicate nella letteratura medica per offrire una guida specifica su come ridurre l'uso di antipsicotici nella popolazione anziana con BPSD. Gli eventi avversi correlati alla sospensione di tali farmaci sono particolarmente prevalenti negli anziani e comprendono la ricorrenza dei sintomi per i quali il farmaco era stato prescritto, le reazioni fisiologiche o psicologiche correlate alla sospensione, o esordio di nuovi sintomi. (Synpreph-INPH, 2011), (EAC-VHP, 2011), (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015), (Bain KT., Holmes HM., et al. 2008) Per quanto riguarda gli eventi avversi connessi alla sospensione degli antipsicotici, la preoccupazione primaria

riguarda la ricorrenza dei sintomi di natura comportamentale e psicologica. (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015), (McHenry MC., 2015), (Bain KT., Holmes HM., et al. 2008) Inoltre, reazioni fisiologiche quali insonnia e irrequietezza sono altrettanto importanti in quanto possono essere associate alla condizione di base che ha spinto alla prescrizione. (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015), (Bain KT., Holmes HM., et al. 2008) I dati disponibili sulla riduzione dell'uso di antipsicotici hanno dimostrato che l'interruzione improvvisa o la riduzione rapida di un antipsicotico è associata ad un rischio maggiore di eventi avversi di astinenza da farmaci rispetto alla riduzione graduale in diverse settimane. (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015), (Viguera AC., Baldessarini RJ., et al. 1997) Di conseguenza, una riduzione graduale della dose può non soltanto alleviare gli eventi avversi da astinenza farmacologica, ma può portare a risultati più favorevoli. Nel 2015, una strategia di riduzione graduale della dose basata sulla farmacocinetica è stata proposta, essa è costruita in relazione all'emivita prevista dei singoli antipsicotici disponibili negli Stati Uniti (rapportata in relazione ai cambiamenti fisiologici legati all'età). Questa strategia proposta raccomanda ai medici di ridurre la dose di antipsicotici del 50% in una progressione graduale. Per gli antipsicotici atipici, l'intervallo tra le riduzioni di dose dovrebbe essere compreso tra due e quattro settimane ad eccezione dell'aripiprazolo, che ha un'emivita prevista estremamente lunga e richiede circa due mesi tra le riduzioni di dose. Per gli antipsicotici tipici, l'intervallo di tempo tra le riduzioni di dose dovrebbe essere di due-tre settimane, ad eccezione del pimozide, che ha un'emivita prevista relativamente lunga e richiede quindi circa quattro settimane tra le riduzioni di dose. Nel complesso, questa strategia richiederebbe almeno due riduzioni della dose prima di interrompere l'antipsicotico e il tempo stimato per completare l'interruzione della maggior parte degli antipsicotici varia da quattro ad otto settimane. (Tija J., Reidenberg MM., et al. 2015) Anche se ulteriori ricerche sono necessarie per determinare l'effetto di questa strategia sui pazienti, si prevede che quest'ultima porti a risultati clinici più efficaci rispetto ad una riduzione più rapida. (Kevin T.Bain, Emily J. Schwartz, et al. 2017)

Le prescrizioni “*off-label*” e la polifarmacoterapia sono comuni nell'ambiente sanitario odierno. I pazienti sono trattati con farmacoterapie complesse e troppo spesso non c'è collaborazione tra i professionisti che si prendono cura del paziente. Gli infermieri possono affrontare questi problemi educando se stessi e i loro pazienti in merito alle indicazioni e agli

usi dei farmaci, agli effetti collaterali, ai rischi e ai benefici. Inoltre è necessario considerare tutta la farmacoterapia di un paziente, inclusi gli agenti da banco e identificare le indicazioni approvate dalle agenzie regolatorie nonché potenziali usi “*off-label*” ed effetti collaterali dati dalla sovrapposizione dei farmaci prescritti. Gli infermieri possono facilitare la collaborazione tra i prescrittori per ridurre la polifarmacoterapia, minimizzare gli effetti collaterali dei farmaci e alleviare le interazioni farmaco-farmaco, migliorando allo stesso tempo i risultati dei pazienti e la loro qualità della vita. (Laura G. Leahy, 2017)

Capitolo n°3 : Principali responsabilità infermieristiche

3.1 Responsabilità infermieristiche

Nell'ambito generale 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. (Paolo Vinci, Irene Vinci, 2013)

La responsabilità infermieristica nel processo di gestione del farmaco è rilevante in quanto le competenze infermieristiche sono determinanti in tutte le fasi del processo (esclusa la prescrizione): approvvigionamento, stoccaggio e conservazione, trascrizione/interpretazione, preparazione, somministrazione, monitoraggio effetti, smaltimento. Inoltre, dalla letteratura si evince che la maggior incidenza di errori di terapia si verifica oltre che nella fase di prescrizione anche in quelle di trascrizione (6%), distribuzione (4%) e somministrazione (34%), delle quali è responsabile l'infermiere. Dobbiamo ricordare che il processo terapeutico è multiprofessionale e che il ruolo e la responsabilità infermieristica in tale processo sono stati notevolmente rivisti, in termini giuridici e giurisprudenziali, dopo la legge 42/99. Nello specifico, il profilo professionale (DM 739/94) richiama l'infermiere a garantire la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostico-terapeutiche, prevede e dà per assunto da un lato che l'infermiere padroneggi un campo vasto di conoscenze e competenze per poter esercitare in modo appropriato una simile responsabilità e riconosce la responsabilità professionale infermieristica sul processo. Le implicazioni deontologiche e giuridiche quali le sperimentazioni, l'uso compassionevole, la terapia del dolore, coinvolgono l'infermiere per diversi mo-

tivi quali, ad esempio, la correttezza e la trasparenza nella produzione di conoscenze scientifiche che potrebbero avere ripercussioni importanti sui diritti dei pazienti; l'aggiornamento degli infermieri passa attraverso la lettura di studi e sperimentazioni, pertanto è importante conoscerne le possibili distorsioni. Fare uso di farmaci al di fuori delle indicazioni riportate nel foglietto illustrativo o in scheda tecnica (strumento utile ai sanitari per avere informazioni più dettagliate sul medicinale) è definito utilizzo "*off-label*". Questa pratica potrebbe essere rischiosa per il paziente in quanto lo sottopone a "sperimentazioni". Anche per il medico è molto rischioso contravvenire alle indicazioni riportate nel foglietto illustrativo, perché l'utilizzo "*off-label*" è una responsabilità che si assume e per la quale può avere anche ripercussioni penali, quindi conseguentemente per tutte le altre fasi del processo di gestione del farmaco di cui è responsabile l'infermiere, valgono le stesse considerazioni.

(Vanessa Manghisi, 2009)

Ancora oggi, però, si continua a sapere poco sulla loro frequenza o sul livello di evidenza scientifica a supporto di tale pratica. (Paolo Vinci, Irene Vinci, 2013)

Un importante innovazione in termini di possibilità e responsabilità professionali della figura infermieristica arriva dal Regno Unito dove la possibilità di prescrivere medicinali è stata concessa, previa formazione specifica, anche a figure non mediche, i "*non medical prescribers*", tra le quali anche quella dell'infermiere. Agli infermieri prescrittori è richiesto di applicare le loro conoscenze e competenze cliniche riguardo l'efficacia dei farmaci per far sì che vengano prescritti ai pazienti i medicinali appropriati e che garantiscano un risultato clinico migliore. In sostanza viene chiesto loro di applicare nella pratica clinica "*evidence-based prescribing*". Spesso si è portati a pensare che l'agire sulla base di evidenze scientifiche nella pratica clinica sia semplicemente sinonimo di ricerca e applicazione delle migliori evidenze. Tuttavia, anche se queste sono componenti fondamentali dell'"*evidence-based practice*", la sua definizione si è evoluta e include anche l'esperienza clinica nonché i bisogni specifici e le preferenze dei singoli pazienti. Il quadro di competenza per il processo decisionale condiviso con i pazienti del National Prescribing Centre (NPC) (2007) è un quadro che può aiutare il prescrivente a dimostrare la propria competenza.

Il Nursing and Midwifery Council (NMC), ha stabilito che gli infermieri e gli infermieri prescrittori debbano sempre agire nel campo delle loro competenze. Tuttavia, uno studio qualitativo di Maddox et al (2015), che includeva 10 prescrittori infermieri in cure primarie, ha rivelato che avevano preoccupazioni circa la loro competenza e i rischi associati alla prescrizione in generale, in particolare quando prescrivevano farmaci “*off-label*” . La prescrizione “*off-label*” è stata percepita dagli infermieri prescrittori come una pratica che li faceva sentire vulnerabili e spesso tali decisioni venivano rinviate ad alla figura medica. Mentre il quadro di competenza NPC (*Nurse Practitioner Certified*) promuove il saper riconoscere i propri limiti e lavorare in collaborazione con i colleghi, gli infermieri dovrebbero guardarsi dall'usare la mancanza di competenza come un meccanismo di auto-protezione, in particolare nelle situazioni in cui la prescrizione di una terapia “*off-label*” sarebbe il miglior approccio professionale anche nell’ interesse del paziente. La deferenza persistente nei confronti di un collega medico in particolare riguardo a prescrizioni “*off-label*” potrebbe anche andare a minare la reputazione dei professionisti infermieri autonomi. Piuttosto, gli infermieri prescrittori dovrebbero adottare misure per colmare le loro mancanze riguardo la prescrizione “*off-label*” per poter diventare più efficaci nel fornire una prescrizione veramente basata sulle prove. L’infermiere prescrittore deve essere soddisfatto delle prove di efficacia clinica e sicurezza quando si prescrive all'esterno delle indicazioni autorizzate. Se un paziente è danneggiato, quando un farmaco è stato prescritto , “*off-label*” la responsabilità ricade sul prescrittore. (Melanie S. Kendrew, 2017)

Ovviamente non tutti gli infermieri sono prescrittori e come indicazione generale per gli infermieri del Regno Unito, le linee guida dell’ NMC sui farmaci affermano che un infermiere “può somministrare un medicinale senza licenza con il consenso informato del paziente” (p. 35: Standard 22, NMC, 2007). Questi professionisti dovrebbero tenere presente che la responsabilità non ricade sul produttore ma sulla persona che prescrive e dispensa o fornisce il medicinale (NMC, 2007). Allo stesso modo, un infermiere può somministrare un medicinale che è stato prescritto “*off-label*” ma dovrebbe avere informazioni sufficienti su di esso per poterlo amministrare in sicurezza. Gli infermieri dovrebbero inoltre essere consapevoli che esistono, ove possibile, prove pubblicate accettabili per l'uso “*off-label*”. In ogni caso l'NMC

è chiaro sul fatto che gli infermieri dovrebbero conoscere gli usi terapeutici del medicinale da somministrare, il normale dosaggio, gli effetti collaterali, le precauzioni e le controindicazioni. (Camilla M., Haw Jean H., et al. 2014)

L'uso "*off-label*" rappresenta soprattutto un delicato equilibrio tra l'obiettivo normativo di proteggere i pazienti da farmaci non sicuri o inefficaci e la prerogativa dei prescrittori di usare il proprio giudizio professionale nel trattare i pazienti. Anche se un'indicazione "*off-label*" è giudicata accettabile da un'agenzia farmaceutica nazionale, gli operatori sanitari sono tenuti ad assumersi le responsabilità per il suo utilizzo. (Levêque D., 2008)

CONCLUSIONE

L'obiettivo principale che è stato posto all'inizio consisteva nell'avere un quadro generale quanto più completo possibile riguardo alla tematica "off-label". L'argomento scelto si è rivelato un vero e proprio "mare magnum", non solo per la mole di informazioni trovate durante le ricerche, ma anche per la loro eterogeneità in termini di applicazioni cliniche. Proprio questa versatilità del concetto di "farmaco off-label" ha fatto sì che, in corso d'opera, l'interesse a riguardo crescesse esponenzialmente. La scelta di proporre una sintesi dell'evoluzione normativa in Italia piuttosto che un semplice riferimento alle ultime leggi è stata necessaria perché era interessante capire non solo il presente dei farmaci "off-label", ma anche tutto il trascorso che ha portato all'attuale normativa in materia. Sicuramente, almeno per quanto riguarda l'Italia, la normativa sull'utilizzo dei farmaci "off-label" si è evoluta con l'obiettivo di regolamentare "l'off-label" al fine di evitare che diventasse un fenomeno sistematico, ma allo stesso tempo, che potesse garantire un trattamento efficace e quanto più sicuro possibile a diverse tipologie di pazienti che hanno particolari necessità. Durante la ricerca, il materiale trovato, proveniente da gruppi di ricerca o comunità scientifiche di tutto il mondo, ha fatto sì che fosse in qualche modo spontaneo l'inserimento di una sintesi dei ruoli delle agenzie regolatorie negli altri paesi. Non è stata fatta un'analisi approfondita di ciascun paese, ma dalle informazioni fornite, se pur sintetiche, si percepisce una forte disomogeneità di approccio alla materia "off-label". Certamente sarebbe necessaria una ricerca più approfondita riguardo l'agenzia regolatoria di ciascun paese per poter fare considerazioni più consistenti e solide in materia. Si è parlato poco prima dell'eterogeneità in termini di applicazioni cliniche dei farmaci "off-label" e si potrebbe sottolineare anche la trasversalità del fenomeno a praticamente tutti i setting operativi. La scelta di prendere in analisi solamente alcuni di questi è data dal particolare coinvolgimento che l'esperienza di tirocinio svolta presso l'ADO IOM (Assistenza Domiciliare Oncologica) ha suscitato in me; inoltre l'aver sperimentato l'uso "off-label", nel caso specifico non tanto per la tipologia di farmaci, ma piuttosto per il loro uso "off-label" legato alla via di somministrazione, ha dettato la scelta dell'argomento

di questa tesi. Per quanto riguarda l'applicazione dei farmaci "*off-label*" in psichiatria e neurologia, ho deciso di trattare questi due setting proprio perché, tra le tante esperienze di tirocinio svolte, non avevo avuto la fortuna di confrontarmi con questi due setting operativi e la curiosità ha fatto sì che mi orientassi proprio verso questi ultimi piuttosto che in altri. In definitiva la scelta di trattare questi setting è stata del tutto personale, dettata dalle motivazioni appena fornite e fatta con la consapevolezza della possibilità di analisi praticamente sconfinata riguardo la tematica "*off-label*" legata ai vari setting operativi. Nonostante gli esempi di farmaci forniti per ciascun setting operativo e indipendentemente dal farmaco, la scelta del suo utilizzo "*off-label*" andrebbe ponderata con cautela specialmente se esistono pochi studi a sostegno. Naturalmente le scelte terapeutiche vanno concordate con il paziente e la specificità di ogni caso clinico implica una certa soggettività della prescrizione che in ogni caso deve essere preceduta da un'attenta valutazione tra rischi e possibili benefici e sempre sostenuta da basi scientifiche quanto più solide possibile. L'ultima parte della tesi riguarda le principali responsabilità infermieristiche legate all'utilizzo dei farmaci "*off-label*" a cui segue il riferimento alla figura dell'infermiere prescrittore proveniente dal panorama inglese; questa presentazione vuole essere uno stimolo e un possibile risvolto che la figura dell'infermiere potrebbe avere in futuro anche in Italia. Ciò comporterebbe non solo un'ulteriore assunzione di responsabilità legate ad una conseguente crescita professionale, ma anche una possibilità innovativa di gestione del paziente.

Bibliografia

1. Aan Het Rot M, Collins K, Murrough J, Perez A, Reich D, Charney D, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;7
2. Agenzia Italiana del Farmaco. PFN 2005. Rome: Istituto Poligrafico dello Stato, 2005.
3. Back IN, Jenkins K, Blower A, Beckhelling J. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med* 2001;15:329e336.
4. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1946-1952. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01916.x
5. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003476.
6. Bonner AF, Field TS, Lemay CA, et al. Rationales that providers and family members cited for the use of antipsychotic medications in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63 (2):302-308. doi:10.1111/jgs.13230
7. Buffington AL, Lipski DM, Westfall E. Dementia: an evidence-based review of common presentations and family-based interventions. *J Am Osteopath Assoc*. 2013;113(10):768-775.
8. Camilla M. Haw Jean H. Stubbs Geoffrey L. Dickens , (2014), "Nurses' views about unlicensed and off-license medicines in forensic mental health", *Journal of Forensic Practice*, Vol. 16 Iss 3 pp. 194 – 202.

9. Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S, Haldar J, Williams N, Cowen PJ et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *J Psychopharmacol*. 2014. [Epub ahead of print].
10. Drummond M, Mason A (2009) Rationing new medicines in the UK. *Br Med J* 338:a3182.
11. Duran-Garcia E, Santos-Ramos B, Puigventos-Latorre F, Ortega (2011) A role of the hospital pharmacy and therapeutics committee in detecting and regulating off-label drug use, reply to letter. *Int J Clin Pharm* [Epub ahead of print].
12. Expert Advisory Committee on the Vigilance of Health Products (EAC-VHP) Off-label use of therapeutic products. Meeting Summary Report —May 31, June 1–2, 2011.
13. Franco Toscani, MD, Paola Di Giulio, RN, MSC, Rita Campi, ScD, Ivanoe Pellerin, MD, Anna De Luca, MD, and Giuseppe Casale, MD on behalf of the End of Life Observatory Research Group. Off-Label Prescriptions in Italian Hospices: A National Survey. Vol. 38 No. 3 September 2009 *Journal of Pain and Symptom Management* 365-371
14. Giorgio Visca, Maria Teresa Ambrosini, Matteo Buono, Massimo Bratta: Gruppo di lavoro SIFOP su Cure Palliative -COVID-19. Linee di indirizzo per le cure palliative “di base” nei pazienti con COVID-19. SIFOP CURE PALLIATIVE
15. Governo Italiano. Legge 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018.
16. Governo Italiano. Legge 15 marzo 2010, n. 38 : Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore, G.U. Serie Generale , n. 65 del 19 marzo 2010.

17. Hasselaar J, Vissers K , Mercadante S, Centeno C , et al. Palliative Sedation Consortium. Palliative sedation in the context of COVID-19: Expert opinions from the Palliative Sedation project. April 20, 2020.
18. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161 (6):1113-1115.
19. Hughes A, Wilcock A, Corcoran R. Ketorolac: continuous subcutaneous infusion for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:315e316.
20. James Ruble. Off-Label Prescribing of Medications for Pain: Maintaining Optimal Care at an Intersection of Law, Public Policy, and Ethics. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2012;26:146–152. Copyright © 2012 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 1536-0288 print / 1536-0539 online
DOI:10.3109/15360288.2012.671243
21. Janssens JP, de Murlat B, Titelion VJ. Management of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage* 2000;19: 378e392.
22. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939e944.
23. JHP Pharmaceuticals LLC. Ketamine Hydrochloride injection,
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/016812s0391bl.pdf).
Accessed 10 March 2023.
24. Kevin T. Bain, PharmD, MPH, CPH; Emily J. Schwartz, PharmD; Rengena Chanting, DO, CMD. *J Am Osteopath Assoc*. Reducing Off-Label Antipsychotic Use in Older Community-Dwelling Adults With Dementia: A Narrative Review.
2017;117(7):441-450 doi:10.7556/jaoa.2017.090

25. Laura G. Leahy, DrNP, APRN, PMH-CNS/FNP, BC Off-Label Prescribing and Polypharmacy Minimizing the Risks. © 2017 Shutterstock.com/Kuttelvaserova Stuchelova Journal of Psychosocial Nursing • Vol. 55, No. 2, 2017 17-22
26. Levêque D (2008) Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol* 9:1102–1107 .
27. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.
28. Liperoti R, Pedone C, Corsonello A. Antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(2):117-124. doi:10.2174 /157015908784533860.
29. Luca Benci, La prescrizione e la somministrazione dei farmaci. Responsabilità giuridica e deontologica. Composizione: Coppini - Firenze ISBN 978-88-940090-0-2 2a edizione: settembre 2014
30. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
31. Masman AD, van Dijk M, Tibboel D, et al. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *Int J Clin Pharm* 2015;37:767–775.
32. McHenry MC. Reducing antipsychotic medications: developing a systematic process. *Consult Pharm*. 2015;30(7):378-384. doi:10.4140/TCP.n.2015.378
33. Melanie S Kendrew. Off-label prescribing by nurse prescribers: Best practice? *Nurse Prescribing* 2017 Vol 15 No 9 452-456 © 2017 MA Healthcare Ltd
34. Myers KG, Trotman IF. Use of ketorolac by continuous subcutaneous infusion for the control of cancer-related pain. *Postgrad Med J* 1994;70: 359e362.
35. Morichon E. Guide pour l'Administration de Médicaments par Voie Sous-Cutanée. *Bulletin d'Information du médicament et de pharmacovigilance* 2006; 128.

36. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB; APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Ketamine and other NMDA antagonists. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):950-966.
37. Paolo Vinci - Irene Vinci. La prescrizione dei medicinali off-label - 3-2013. Year XIX. ISSN 2035 -1046. 665 ARCHIVES OF LEGAL MEDICINE AND DENTISTRY ISSN 2035 -1046
38. Pavis H, Wilcock A. Prescribing of drugs for use outside their license in palliative care: survey of specialists in the United Kingdom. *BMJ* 2001;323: 484e485.
39. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey Jr DE., et al. Evidence-Based Interventions to Improve the Palliative Care of Pain, Dyspnea, and Depression at the End of Life: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, *Annals of Internal Medicine* 15 January 2008.
40. Remi C, et al. Off-label drugs in palliative care: a Group Delphi treatment recommendation process. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2020;0:1–8.
doi:10.1136/bmjspcare-2019-002165
41. Rosa Lerosé & Pellegrino Musto & Michele Aieta & Carla Papa & Alfredo Tartarone. *Eur J Clin Pharmacol* (2012) Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. 68:505–512 DOI 10.1007/s00228-011-1173-6. Received: 3 August 2011 /Accepted: 15 November 2011 / Published online: 14 December 2011 # Springer-Verlag 2011
42. Samuel T. Wilkinson, MD Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; and The Yale Psychiatric Hospital, Yale New Haven Health, New Haven, Connecticut. Gerard Sanacora, MD, PhD Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; and The Yale Psychiatric Hospital, Yale New Haven Health, New Haven, Connecticut. Considerations on the Off-Label Use of Ketamine as a Treatment for Mood Disorders. August 14, 2017.
doi:10.1001/jama.2017.10697

43. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al; American Psychiatric Association (APA) Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(4):399-405.
44. Scheurer D. *Antipsychotic Medications in Primary Care: Limited Benefit, Sizeable Risk*. Boston, MA: The Alosa Foundation; 2012.
45. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(3):191-210.
46. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294 (15):1934-1943.
47. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38 (5):553-563. doi:10.7556/jaoa.2013.046
48. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1525-1538.
49. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2016;173(8):816-826.
50. Societa` Italiana di cure palliative. *Hospice in Italia. Prima rilevazione ufficiale 2006*. Available at: [http:// www.sicp.it/hospice_menu.asp](http://www.sicp.it/hospice_menu.asp). Accessed March 10, 2023.
51. Syneprefh (Syndicat national des Pharmaciens des Etablissements) – INPH (Inter-syndicat National des praticiens hospitaliers) Assises de médicament Groupe 3 “Encadrer les prescriptions hors AMM” (2011). Dispositifs dérogatoires.

52. Tavolo Tecnico di Lavoro sull'uso dei farmaci per le Cure Palliative offlabel composto dalla Società Italiana di Cure Palliative SICP e dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci Off-Label in cure palliative CP per la popolazione adulta. Proposta di immissione nell'elenco dei medicinali istituito con la L. 648/96 di farmaci utilizzati off-label nell'ambito delle Cure Palliative
- At: <https://www.aifa.gov.it/documenti-condivisi-con-società-scientifiche>. Acc. 8/03/2023
53. The American Cancer Society: Off-label drug use. Available at: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects.html>. Acc. 06/03/2023
54. Therapeutic Goods Administration. Updated March 2011. <http://www.tga.gov.au/>. Accessed 05/03/2023.
55. Tjia J, Reidenberg MM, Hunnicutt JN, et al. Approaches to gradual dose reduction of chronic off-label antipsychotics used for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Consult Pharm.* 2015;30 (10):599-611. doi:10.4140/TCP.n.2015.599
56. Ting R, Edmonds P, Higginson IJ, Sleeman KE. Palliative care for patients with severe covid-19 . *BMJ* 2020;370:m2710 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2710> Published: 14 July 2020.
57. Tognoni; G. Istituto "Mario Negri" Milano, Di Giulio P. IRCCS Istituto "Mario Negri" di Milano e Università degli Studi di Torino et al. Somministrazione di farmaci per via sottocutanea. *Informazioni sui Farmaci*, Anno 2007, n. Available at: <https://www.informazionisuifarmaci.it/somministrazione-di-farmaci-per-via-sottocutanea?lookfor=via%20sottocutanea> Acc. 10/03/2023
58. Updated priority list for studies into off-patent pediatric medicinal products.

European Medicines Agency: EMA/480197/2010. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/library/Other/2009/10/WC500004017.pdf. Accessed 10/03/2023.

59. Ursina Wernli, MSc, Fabienne Durr, BSc, Sibylle Jean-Petit-Matile, MD, Andrea Kobleder, PhD, and Carla Meyer-Masseti, PhD. Subcutaneous Drugs and Off-label Use in Hospice and Palliative Care: A Scoping Review. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 64 No. 5 November 2022;64:e250–e259. © 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of American Academy of Hospice and Palliative Medicine.
60. US Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2005.
61. US Government Accountability Office. Antipsychotic Drug Use: HHS Has Initiatives to Reduce Use among Older Adults in Nursing Homes, but Should Expand Efforts to Other Settings. Washington, DC: US Government Accountability Office; 2015.
62. Vadell C, Seguí MA, Giménez-Arnau JM, et al. Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998;21:347e351.
63. Vanessa Manghesi, et al. COMPETENZE INFERMIERISTICHE NELLA GESTIONE DEI FARMACI OFF-LABEL tratto da FILO DIRETTO Anno XXVII/ numero 5 settembre - ottobre 2009 / Poste Italiane / Sped. in A.P. / Art 2 comma 20/C - L. 662/96 / Filiale di Bari / Registrazione Tribunale di Bari n° 732/83 / Periodico dei Collegi IPASVI delle Province di Bari e BAT.

64. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen CP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(1):49-55.
65. Wilkinson ST, Toprak M, Turner MS, Levine SP, Katz RB, Sanacora G. A survey of the clinical, off-label use of ketamine as a treatment for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 2017;174(7): 695-696.
66. Zhang et al. *BMC Medical Ethics* (2016) Is Off-label repeat prescription of ketamine as a rapid antidepressant safe? Controversies, ethical concerns, and legal implications. 17:4 DOI 10.1186/s12910-016-0087-3 Published online: 14 January 2016

Ringraziamenti

Ringrazio tutti coloro che in questo percorso mi sono stati vicini, ognuno a modo suo. Ringrazio il Dott. Maurizio Mercuri per la sua costanza e professionalità. Ringrazio i miei genitori per avermi dato la possibilità di intraprendere questo percorso e tutta la mia famiglia. Ringrazio i miei amici per avermi sopportato e dato un po' di leggerezza e spensieratezza, Danilo, per avermi ascoltato e dato consigli, come del resto fa ormai da anni. Ringrazio Sara per essermi stata vicino con tutta se stessa, mettendomi sempre al primo posto in ogni momento, per avermi supportato ed aiutato quando ne avevo più bisogno con la dolcezza e la tenacia che la caratterizzano.

Un ringraziamento speciale va a te nonna, anche se oggi non puoi essere qui, sono sicuro che gioirai con tutti noi per questo traguardo raggiunto e posso dire di sapere con certezza che sei orgogliosa di me. Grazie per quelle parole dette anni fa, sei stata lungimirante, ma del resto non me ne meraviglio. Quelle parole mi hanno indirizzato verso ciò che ad oggi, con orgoglio, posso dire di essere diventato, mi hanno accompagnato fin qui e sempre mi accompagneranno. Continua ad illuminare il mio cammino e ad accompagnarmi, tenendomi per mano, lungo tutti gli altri percorsi che la vita ha in serbo per me.