

CRISCI A. (\*), DI MARTINO F. (\*):

## **La Pillola della Felicità: Utilizzo degli Psicofarmaci sui Minori**

Comunicazione alle VI Giornate Di Studio GISDI: “La medicina del piacere: tra benessere e danno alla persona”. Sestri Levante (GE) 27 - 29 Ottobre 2011

(\*): Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno. Corresponding Author: [acrisci@unisa.it](mailto:acrisci@unisa.it)

### **Riassunto**

Molte ricerche mettono in luce come essere felici abbia notevoli ripercussioni positive sul comportamento, sui processi cognitivi, nonché sul benessere generale della persona. Molti studi evidenziano, infatti, come la felicità non dipenda tanto da variabili anagrafiche come l'età o il sesso, né in misura rilevante dalla bellezza, ricchezza, salute o cultura. Al contrario sembra che le caratteristiche maggiormente associate alla felicità siano quelle relative alla personalità. In tale ottica è possibile spiegare quanto riportato in un recente report, ossia l'aumento dell'uso di farmaci antidepressivi tra bambini e adolescenti. L'attuale legislazione italiana ed europea consente, comunque, ai medici di prescrivere ai bambini farmaci non registrati per l'uso nella popolazione pediatrica, o per indicazioni diverse da quelle riportate nella licenza, cosiddetti farmaci off-label. L'uso di farmaci off-label, però, è stato associato ad un aumento di quattro volte delle reazioni avverse gravi da farmaci insorte in ospedale o che hanno resa necessaria l'ospedalizzazione del bambino. In questo lavoro, gli Autori, dopo aver esaminato l'ampia normativa italiana riguardante l'uso dei farmaci off-label, pongono l'accento sulle importanti questioni di ordine etico e medico-legale legate alla prescrizione di questi farmaci, che inevitabilmente condizionano la pratica clinica, soffermandosi, in particolare, sugli eventuali profili di responsabilità professionale. Se da un lato, infatti, la prescrizione di farmaci off-label, in alcune situazioni cliniche altamente selezionate, potrebbe rappresentare una preziosa opportunità per migliorare significativamente la conoscenza e la terapia di alcune patologie, dall'altro, invece, un uso diffuso e sistematico della prescrizione off-label, soprattutto di psicofarmaci sui minori, potrebbe esporre il paziente a rischi potenziali ed evitabili nei casi in cui siano disponibili opzioni terapeutiche autorizzate, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state spesso valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione off label.

### **Abstract**

#### **“Happiness Pills”: the Use of Psychotropic Drugs on Children and Teenagers**

Many researchers demonstrated that happiness can positively influence the behaviour, the cognitive processes and the general wellness of people. In fact, many studies notice that happiness doesn't depend by age, gender, beauty, wealth, wellness or culture. On the contrary, seems that the most happiness-related characteristics are those related with personality. This can explain the increased prescription of anti-depressant drugs to children and teen-agers. However, current Italian and European Legislation allow the doctors to prescribe for children

drugs which aren't registered for pediatric use, or for indications which are different from licence, such as off-label drugs. Moreover, the off-label drugs use was associated with an adverse reactions' increase, which comported, in many cases, the hospitalization of the child. In this work, after the examination of the Italian regulations on off-label drugs, the Authors analyze the paramount ethical and legal-medical aspects related to the prescription of these drugs, that influence inevitably the clinical practice, particularly on professional liability. In fact, while the off-label drugs prescription can represent a precious opportunity for increasing knowledge and therapy of some diseases, in selected cases, a diffuse and systematic off-label's prescription, particularly of psychotropic drugs among minors, could expose the patient to potential risks which could be avoided with allowed therapeutic options, considering that the efficacy and the safety of these drugs are often valuated on population different from the one object of off-label prescription.

**Parole chiave: psicofarmaci, minori, off-label**

**Key words: psychotropic drugs, minors, off-label**

### **Introduzione**

Il termine "Felicità" deriva dal latino "*felix*" che vuol dire soprattutto "ricco", in particolare di beni esteriori. Si distingue da "*beatus*", relativo allo stato d'animo interiore e che corrisponde maggiormente al significato che il termine ha assunto in generale nella storia della filosofia. In greco questo concetto era reso con "eudemonia", che deriva da *eu*, "buono" e *dàimon*, "demone", indicando quindi la buona sorte concessa da una divinità benevola e, in senso traslato, il benessere interiore, lo stare bene con se stessi. In seguito, grazie soprattutto alla riflessione filosofica, il termine è stato interiorizzato, rivestito di un abito etico e, quindi, riferito all'intimità dell'uomo e al connesso esercizio dell'"areté", della virtù. A questo proposito, Eraclito afferma che se la felicità si identificasse immediatamente con i piaceri del corpo, anche i buoi sarebbero felici.

Con ancor maggiore intensità così si esprime Democrito: "*La felicità non consiste nel possesso del bestiame e neppure nell'oro, l'anima è la dimora della nostra sorte*". E ancora: "*Ottima cosa è per l'uomo passar la vita conservando il più possibile la tranquillità dell'animo e affliggendosi il meno che si può. E si potrebbe vivere così, se non si riponesse il piacere in cose passeggere e mortali*". Come si vede, la felicità è ricondotta all'anima, a quella disposizione interiore che, come ci ricorda ancora Democrito: "*Ci è procurata dalla misura nei godimenti e dalla moderazione in generale nella vita, il troppo e il poco sono facili a mutare e quindi a produrre grandi turbamenti nell'animo*".

In ambito filosofico, si sono susseguite, negli anni, diverse accezioni di felicità: come realizzazione di sé, come piacere, come bene, come serenità d'animo. Possiamo distinguere in primo luogo tra una concezione "attiva" e una "passiva"

di felicità: nel primo caso essa è associata con il piacere; nel secondo caso essa coincide con la tranquillità d'animo, con la mancanza di dolore e/o con la mancanza di passioni, di turbamento (apatia, atarassia). Un terzo significato fa coincidere la felicità con la realizzazione di sé, della propria natura.

Al giorno d'oggi, si assiste ad un ritorno alla concezione filosofica della felicità intesa essenzialmente come piacere legato ai sensi. Questa posizione è in genere legata a una concezione materialistica dell'uomo, per cui egli si risolve interamente nel suo essere fisico, nel corpo. L'anima è strettamente legata al corpo e dunque è mortale. In questa prospettiva, il piacere del corpo equivale alla felicità perché non esiste una dimensione spirituale, né, a maggior ragione, ultraterrena.

Nella concezione della felicità come piacere, è necessario distinguere almeno due varianti principali. Da un lato l'*edonismo* (dal greco *hedoné*, piacere), secondo il quale il piacere è uno stato positivo da ricercare attivamente, è «un moto lieve dei sensi» (Aristipppo di Cirene) da rinnovare continuamente. Dall'altro lato, il piacere viene inteso come serenità d'animo, come assenza di turbamento e di dolore. La posizione di Epicuro è particolarmente rappresentativa di questa seconda tendenza.

Secondo Epicuro, il piacere non è sempre bene di per sé. Alcuni piaceri, infatti, possono turbare l'animo, o perché troppo violenti, o perché durano poco e il loro venir meno provoca dolore. Sarà allora necessario fare un calcolo dei piaceri, sotto la guida della ragione, in modo da scegliere quelli stabili, quelli facilmente raggiungibili, quelli che non provocano dolore futuro e che non privano di piaceri maggiori. «Noi riteniamo - scrive Epicuro - il piacere principio e fine della vita felice, perché lo abbiamo riconosciuto bene primo e a noi congenito. Ad esso ci ispiriamo per ogni atto di scelta o di rifiuto, e scegliamo ogni bene in base al sentimento del piacere e del dolore.

La felicità consiste nel piacere e nel soddisfacimento dei bisogni, che si traducono in desideri. Il calcolo dei piaceri si basa, di conseguenza, su una teoria dei bisogni. «*Bisogna anche considerare – argomenta Epicuro – che dei desideri alcuni sono naturali, altri vani; e tra quelli naturali alcuni sono anche necessari, altri naturali soltanto; tra quelli necessari poi alcuni sono in vista della felicità, altri allo scopo di eliminare la sofferenza fisica, altri ancora in vista della vita stessa. Una sicura conoscenza di essi sa rapportare ogni atto di scelta o di rifiuto al fine della salute del corpo e della tranquillità dell'anima, dal momento che questo è il fine della vita beata; è in vista di ciò che compiamo le nostre azioni allo scopo di sopprimere sofferenze e perturbazioni*» (Epistola a Meneceo). Da quanto detto, appare evidente come, secondo questa concezione,

l'uomo sia soprattutto alla ricerca di quelle sensazioni ed emozioni che lo facciano star bene e lo appaghino; in una parola è alla ricerca di quello stato emotivo di benessere che fa coincidere con la felicità (*Maggi GC, 2012*)<sup>1</sup>.

Molte ricerche mettono in luce come essere felici abbia notevoli ripercussioni positive sul comportamento, sui processi cognitivi, nonché sul benessere generale della persona. Molti studi evidenziano, infatti, come la felicità non dipenda tanto da variabili anagrafiche come l'età o il sesso, né in misura rilevante dalla bellezza, ricchezza, salute o cultura. Al contrario sembra che le caratteristiche maggiormente associate alla felicità siano quelle relative alla personalità. Da ogni parte si sente parlare del "Diritto alla Felicità", fin dall'infanzia. È da chiedersi, però, se sia davvero possibile pensare alla felicità come alimento che generi lo sviluppo di tutte le potenzialità di crescita presenti nel bambino.

In tale ottica è possibile spiegare quanto riportato in un recente report, ossia l'aumento dell'uso di farmaci antidepressivi tra bambini e adolescenti. Negli Stati Uniti il numero di prescrizioni di antidepressivi a bambini e adolescenti registra una crescita di circa il 10% l'anno (*Avenel S et al, 2000*)<sup>2</sup>.

Anche in Italia, una recente analisi ha riportato una prevalenza del 2,1 x 1.000 soggetti di età inferiore ai 18 anni (circa 22.000 pazienti) in terapia con farmaci antidepressivi della classe SSRI (Inibitori del Re-Uptake della Serotonina). La fascia di età più esposta è ritenuta quella compresa tra i 14 e i 17 anni (6,6 x 1.000), con una maggiore diffusione tra le ragazze (8,4 vs 4,8 x 1.000 dei maschi) (*Clavenna A et al, 2004*)<sup>3</sup>.

Il 27 ottobre 2003 la Food and Drug Administration (FDA), dopo aver compiuto una revisione preliminare di 20 studi clinici randomizzati, riguardanti citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina, rilevava un eccesso di segnalazioni di comportamenti suicidari tra i pazienti pediatrici in trattamento con i farmaci presi in esame rispetto ai pazienti trattati con placebo durante le sperimentazioni cliniche analizzate. Tuttavia, la FDA riconosceva che la depressione maggiore può rappresentare una condizione grave anche tra i pazienti pediatrici per i quali al momento vi sono poche opzioni terapeutiche consolidate. Pertanto, invitava i medici a prescrivere questi farmaci con cautela in attesa di ulteriori dati (*FDA, 2003*)<sup>4</sup>.

In Italia, secondo un'indagine condotta dall'Agenzia del Farmaco del Ministero della Salute, dei 9741 farmaci presenti sul mercato italiano nel periodo '96-'97, 205 (2,1%) erano registrati per l'uso in età pediatrica e solo per 134 prodotti

erano state condotte sperimentazioni cliniche controllate nei bambini (<http://www.agenziafarmaco.it>)<sup>5</sup>.

Analoga situazione si riscontra a livello europeo. Nel periodo '95-'98 l'EMEA (Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali) ha autorizzato al commercio 41 principi attivi di possibile utilizzo pediatrico, di questi il 24% è stato registrato per l'uso nelle varie fasce d'età pediatrica, mentre il 17% ha ricevuto l'autorizzazione per l'uso solo negli adolescenti (età superiore ai 12 anni). L'attuale legislazione italiana ed europea consente, comunque, ai medici di prescrivere ai bambini farmaci non registrati per l'uso nella popolazione pediatrica, o per indicazioni diverse da quelle riportate nella licenza (<http://www.emea.europa.eu>)<sup>6</sup>.

I termini della licenza, infatti, non precludono al medico di avvalersi del miglior trattamento nell'interesse del paziente. Tutto ciò nonostante le nuove linee guida per la sperimentazione in pediatria parlino espressamente di esecuzione di studi clinici selezionati per le diverse età pediatriche, di controindicazione dell'uso pediatrico in mancanza di dati specifici e di responsabilità dell'industria e degli organi regolatori nel completamento degli studi. Il problema è che questi interventi normativi sono stati recepiti più come un consiglio che come un insieme di regole da rispettare. Il risultato è così una scarsa conoscenza della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati.

### **Prescrizioni Off-Label a Bambini ed Adolescenti**

E' un equivoco piuttosto comune considerare i bambini come piccoli adulti sui quali utilizzare i farmaci sperimentati solo sugli adulti. In realtà, la crescita e la maturazione degli organi e i cambiamenti metabolici che si hanno nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza determinano sostanziali differenze tra adulti e bambini. Ne conseguono altrettante differenze nella modalità di eliminazione del farmaco e nel dosaggio, tali da richiedere studi specifici di sicurezza ed efficacia sulla popolazione pediatrica. Eppure molti nuovi farmaci e la maggior parte delle molecole da tempo in commercio non sono registrati per l'uso in età pediatrica. Questo comporta che non siano stati condotti adeguati studi clinici controllati nei bambini e che le evidenze disponibili siano spesso insufficienti. Se un farmaco privo di queste indicazioni viene comunque somministrato, si parla di impiego *off-label*, cioè “fuori dalla dose, dall'età, dalle indicazioni terapeutiche e dalla via di somministrazione che compaiono sul dossier di registrazione” (Jureidini JL et al, 2004)<sup>7</sup>.

Uno studio pubblicato nel 2012 ha rilevato una prevalenza molto alta di prescrizioni off-label di antidepressivi nei bambini e adolescenti in ambito

ambulatoriale degli Stati Uniti (9 visite su 10), auspicando per la messa in atto di sforzi coordinati in grado di valutare le possibili ragioni e i vari aspetti della prescrizione off-label di antidepressivi al fine di salvaguardare la sicurezza dei pazienti (*Lee E et al, 2012*)<sup>8</sup>.

L'uso di farmaci off-label, infatti, è stato associato ad un aumento di quattro volte delle reazioni avverse gravi da farmaci insorte in ospedale o che hanno resa necessaria l'ospedalizzazione del bambino. Molto indicativo in questo senso lo studio pilota condotto dall'Università di Chieti nell'ambito del progetto finalizzato del ministero della Sanità e coordinato dall'Istituto Mario Negri. Durante i nove mesi di valutazione, 1619 bambini sono stati ricoverati presso il reparto di pediatria, di questi 41 hanno sviluppato reazioni avverse (8 gravi e 33 moderate), di cui 29 conseguenti a prescrizioni effettuate in reparto. In 16 bambini le reazioni erano conseguenti alla somministrazione di farmaci utilizzati al di fuori della licenza: 38% insorte durante la terapia intra-ospedaliera e 42% extra-ospedaliera, all'origine del ricovero. Orticaria (11 casi), vomito ed eritema (5 ciascuno) e tremore (4) sono risultate le reazioni più frequenti. In conclusione, il tasso di off-label in Italia tocca il 66% delle prescrizioni, interessando l'86% dei bambini ricoverati (*Pandolfini C et al, 2001*)<sup>9</sup>.

Quindi, anche in Italia molti farmaci vengono prescritti ai bambini senza specifiche conoscenze circa il dosaggio ottimale, le caratteristiche farmacologiche e le potenziali reazioni avverse. Ciò avviene, innanzitutto, perché vi sono indiscutibili difficoltà tecniche, che vanno dalle problematiche etiche connesse alle sperimentazioni sui bambini, fino alle oggettive difficoltà nello smuovere sistemi così burocratizzati come quello italiano. Sicuramente, però, il disincentivo maggiore a studi sperimentali mirati è quello economico. Le grosse aziende infatti sono poco propense a investire tempo e risorse economiche per realizzare studi pediatrici, perché, ad eccezione di antibiotici, farmaci antifebbrili, vaccini e poche altre categorie terapeutiche, l'uso pediatrico rappresenta un segmento minoritario del mercato totale del farmaco, senza dimenticare che la prescrizione off-label in Italia è comunque ammessa. Va, peraltro, ricordato che un medico che, sulla base dell'esperienza e della convinzione personale, scegliesse di prescrivere un farmaco potenzialmente utile, ma con un profilo di efficacia e sicurezza poco documentato, può contribuire allo sviluppo delle informazioni sul farmaco a vantaggio degli altri pazienti. I medici andrebbero quindi incoraggiati a riferire della loro esperienza sull'uso off-label dei farmaci nei bambini, soprattutto allo scopo di promuovere studi formali che possano fornire informazioni sull'uso di certi farmaci nei bambini.

Nel nostro Paese, le normative che disciplinano la prescrizione dei farmaci off-label sono:

- la Legge 648/1996: medicinali erogabili a totale carico del SSN (attuazione del Decreto Legislativo 536/96). 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. I medicinali contenuti in questo elenco devono avere le seguenti caratteristiche: devono essere medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero e non sul territorio nazionale; devono essere medicinali sottoposti a sperimentazione clinica; devono essere medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. L'elenco che contiene questi medicinali è periodicamente aggiornato dalla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). In questi casi sono necessari: la sottoscrizione del consenso informato del paziente tramite uno specifico modulo; la stesura di un piano terapeutico e la prescrizione da parte di strutture specializzate ospedaliere, universitarie o IRCSS; la consegna del farmaco tramite servizio farmaceutico della struttura dove avviene la cura, o dell'ASL di residenza del paziente.
- Legge n. 94 del 1998, conosciuta come legge Di Bella in quanto emanata a seguito della nota vicenda che si fondava proprio sull'utilizzo di farmaci per indicazioni non registrate. La legge individua precise indicazioni e precisi limiti all'uso off-label dei farmaci. Secondo tale norma, il medico deve esprimere, con dati documentabili, una valutazione sull'inadeguatezza dell'impiego per il paziente di medicinali già autorizzati e l'assenza di alternative terapeutiche. L'uso off-label deve comunque essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni accreditate in campo internazionale.
- Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003: accesso anticipato o allargato. Viene ribadito il concetto che un prodotto medicinale sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio nazionale o estero privo di autorizzazione, può essere richiesto all'azienda produttrice per un uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esiste una valida alternativa terapeutica, in particolare, per patologie molto gravi, e si parla in questo caso di uso allargato o anticipato del medicamento. L'autorizzazione può essere rilasciata solo se il medicinale è oggetto di studi clinici sperimentali finiti o in

corso almeno di una fase III o, in casi particolari, di studi clinici già conclusi in fase II che “curino” pazienti in pericolo di vita. Deve essere presentato un protocollo che contenga i dati pertinenti alla relativa efficacia, tollerabilità e all’uso che si intende farne. Il protocollo dovrà essere approvato dal Comitato Etico dell’Azienda Ospedaliera o dell’Ente dove avviene la sperimentazione. Il medicinale verrà fornito gratuitamente dall’impresa autorizzata.

- La Legge finanziaria 2007, lettera Z, e la Finanziaria 2008. Definiscono come ricorrere in maniera diffusa e sistematica a terapie farmacologiche con farmaci off-label a carico del SSN: l’utilizzo di off-label non è consentito nell’ambito di strutture pubbliche o nel caso di trattamenti sanitari per la cura di patologie per le quali risultano già autorizzati dei farmaci efficaci con quella particolare indicazione. La scelta off-label è, quindi, una responsabilità diretta del medico. I costi per un eventuale uso per singoli pazienti restano a carico del paziente stesso, a meno che egli non sia ricoverato e quindi esonerato da qualsiasi pagamento. In tutti i casi è necessaria l’acquisizione del consenso informato, dopo una accurata ed efficace informazione al paziente in ordine alla scelta terapeutica, con specifica informazione sul fatto che si tratta di un utilizzo del farmaco non previsto nella autorizzazione all’immissione al commercio.

Nel 2001 sono state introdotte due importanti novità in tema di sperimentazione clinica pediatrica: a livello europeo la direttiva 2001/20/CE ed a livello nazionale il Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001 “Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta”. La prima riguarda l’esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano e sottolinea in particolare la necessità di effettuare la sperimentazione clinica in pediatria per migliorare il trattamento dei bambini. L’articolo 4 di tale direttiva è interamente dedicato alla “Sperimentazione clinica sui Minori”, e fissa le condizioni essenziali che devono essere soddisfatte affinché la sperimentazione clinica, in accordo ai principi di Buona Pratica Clinica (GCP) e a specifiche Linee guida per la conduzione di studi clinici in ambito pediatrico (ICH-E11-2000), possa essere intrapresa. La seconda novità è invece rappresentata, a livello nazionale, dal Decreto Ministeriale del 10 maggio che ha aperto al pediatra di base ed al medico di medicina generale la possibilità di svolgere attività di sperimentazione clinica anche relativamente all’età pediatrica. Obiettivo principale di tale decreto è stato quello di ricondurre anche la sperimentazione al significato di applicazione clinica e terapeutica non escludendola pertanto dall’ambito delle cure primarie. Tuttavia tale Decreto non ha evidenziato la necessità di adottare un ben differenziato approccio scientifico

e metodologico nella organizzazione e nella conduzione degli studi pediatrici rispetto a quelli in cui sono coinvolti adulti, assumendo come riferimento la specificità pediatrica intesa in senso farmacologico, etico e metodologico.

Successivamente il Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 che ha recepito la Direttiva 2001/20/CE ha permesso di regolamentare le modalità di esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per la prima volta anche dal punto di vista legislativo. Tra le novità introdotte da tale decreto legislativo, rientrano le sperimentazioni cliniche sui minori che dovranno essere intraprese soltanto se esistono determinate condizioni, quali quelle dettagliate nell'art. 4 e di seguito riassunte:

- è indispensabile ottenere il consenso del rappresentante legale
- il minore deve avere ricevuto informazioni adatte alla sua capacità di comprenderle ed accettarle
- il gruppo di pazienti deve trarre diretti benefici dalla sperimentazione
- le sperimentazioni devono ridurre al minimo il disagio per il minore
- il protocollo deve essere stato approvato da un Comitato Etico che si avvale di competenze specifiche pediatriche
- l'interesse del singolo paziente prevale sugli interessi della scienza e della società.

### **Considerazioni Medico-Legali**

Come abbiamo visto, in Italia la prescrizione di farmaci off-label è consentita e disciplinata da un punto di vista normativo. La prescrizione di tipo off-label, al di là del rispetto delle normative emanate dalle Autorità regolatorie responsabili dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, pone delle importanti questioni di ordine etico e medico-legale che inevitabilmente condizionano la pratica clinica. Se da un lato, infatti, la prescrizione di farmaci off-label, in alcune situazioni cliniche altamente selezionate, potrebbe rappresentare una preziosa opportunità per migliorare significativamente la conoscenza e la terapia di alcune patologie, dall'altro, invece, un uso diffuso e sistematico della prescrizione off-label, soprattutto di psicofarmaci sui minori, potrebbe esporre il paziente a rischi potenziali ed evitabili nei casi in cui siano disponibili opzioni terapeutiche autorizzate, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state spesso valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione off-label. Pertanto, è necessario che il medico spieghi al paziente, od al legale rappresentate in caso di minore, il rationale della terapia, il rischio di possibili eventi avversi e quali dati di efficacia sono

effettivamente disponibili nell'uso off-label del farmaco che si intende somministrare. Per una corretta informazione (tanto più necessaria quanto maggiori sono i rischi connessi all'assunzione del farmaco) anche a protezione del medico prescrittore, dovrebbe essere predisposto un testo di informazione ed il consenso al trattamento dovrebbe sempre essere acquisito per iscritto.

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

Un possibile profilo di colpa professionale può essere ravvisato allorché il paziente, danneggiato dalla terapia off-label, avrebbe potuto essere trattato con farmaci ed indicazioni già autorizzate dal Ministero della Salute, ovvero non siano reperibili significativi dati scientifici che inducano a privilegiare un trattamento sperimentale rispetto ad uno già riconosciuto a livello regolatorio o, ancora, qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro ed avallo nella letteratura scientifica internazionale. Se un medico, nel prescrivere un medicinale, non si attiene alle indicazioni terapeutiche, si assume la piena responsabilità, anche penale, di ogni effetto indesiderato derivante al paziente. Una volta individuati i parametri generali per la definizione della colpa in caso di prescrizione off-label, occorre, però, tentare di circoscrivere quale evento lesivo a danno del paziente possa assumere rilevanza al fine di radicare concretamente la responsabilità del medico. La reazione avversa deve essere direttamente riconducibile all'utilizzo di un farmaco fuori indicazione, non riscontrabile invece in un trattamento autorizzato, ove questo sia disponibile. Ma occorre anche analizzare un ulteriore evento lesivo che, in caso di prescrizione off-label, può assumere rilevanza. È infatti pacifico che la responsabilità contrattuale è potenzialmente ravvisabile non soltanto in caso di violazione del principio dell'*alterum non laedere*, cioè quando il paziente destinatario della cura si trovi successivamente in una condizione peggiore rispetto a quella precedente l'avvio della terapia, ma anche quando non venga soddisfatta l'aspettativa di un miglioramento della propria situazione soggettiva. In questo contesto, allora, è ipotizzabile che possa costituire un evento lesivo rilevante non solo una cura che abbia arrecato un danno addizionale al paziente, ma anche una terapia farmacologica che, in costanza di stato patologico, non abbia determinato vantaggi realmente dimostrabili. Ne consegue che, in caso di prescrizioni off-

label, il paziente “danneggiato” possa assolvere il proprio onere probatorio dimostrando il nesso causale con una condotta terapeutica da considerarsi presuntivamente inidonea per il fatto stesso di essere anomala, mentre il medico sarebbe esonerato da responsabilità soltanto qualora fosse in grado di provare che la criticità del caso clinico imponeva una cura fuori indicazione e che pertanto la somministrazione di farmaci autorizzati non avrebbe arrecato un maggiore beneficio (*Massimino F, 2003*)<sup>10</sup>.

In altri termini, il regime probatorio delineato dagli artt. 2050, 2236 e 2697 c.c., specificamente contestualizzato all’interno del quadro normativo previsto per la prescrizione dei medicinali fuori indicazione, impone al medico di dimostrare che il mancato conseguimento di un risultato curativo positivo non costituisce, di per sé, un evento lesivo della salute del paziente, essendo inoltre a suo carico l’obbligo di dimostrare la correttezza della scelta farmacologica adottata e la presumibile inefficacia di una terapia tradizionale in relazione al caso concreto.

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

Altra possibile fonte di colpa professionale è la mancata acquisizione del consenso informato scritto dei genitori. A tal proposito, è da rimarcare che con la Legge n. 145 del 28 marzo 2001, il Parlamento Italiano ha ratificato la Convenzione di Oviedo del Consiglio d’Europa “per la protezione dei diritti umani e la dignità dell’essere umano con riguardo all’applicazione della biologia e della medicina”. Tale Convenzione consta di XIV capitoli, che si articolano su temi fondamentali di interesse etico e bioetico, di cui il Capitolo II è interamente dedicato al Consenso Informato all’atto medico. Per quanto attiene la trattazione oggetto di questo lavoro, ricordiamo che, accanto a quanto disposto dal vigente codice civile (ex art. 2) e dal Codice di Deontologia Medica (art. 37 “Consenso

del legale rappresentate”), la Convenzione di Oviedo e, quindi, la Legge 145/2001 dispone che “*il parere di un minore è preso in considerazione come fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità*”.

Appare ovvio come tale disposizione possa comportare non poche criticità nel caso di prescrizione di psicofarmaci off-label a minori, in particolare a pazienti infradiciottenni, in mancanza del consenso di chi detiene la potestà genitoriale. In tale ottica è utile ricordare che tra i doveri professionali posti a carico del medico, accanto alla prestazione terapeutica, assume certamente un significato pregnante l’obbligo di informare compiutamente il paziente – obbligo cui Dottrina e Giurisprudenza riconoscono un’autonoma valenza contrattuale ed un connesso dovere di adempimento secondo diligenza – e che esso diventa centrale in caso di somministrazione di cure farmacologiche *off-label*, come condizione indispensabile cui è subordinata la validità del consenso ad un trattamento sanitario atipico e come parte integrante della prestazione contrattualmente dovuta. Si ha già avuto modo di affermare che il consenso informato sta divenendo sempre di più un *contratto* tra medico e paziente; esso è, però, stipulato tra due “contraenti” che non hanno ancora raggiunto eguali diritti, in quanto il medico, in particolare lo specialista, detiene un potere che è sempre maggiore di quello del paziente: quello della conoscenza. Inoltre, la volontà del paziente è, in ogni caso, influenzata dal “*contenuto del contratto*” disciplinante il consenso, in relazione all’aspettativa della prestazione. Dunque, proprio per la particolarità dell’attività, si può ritenere che l’elemento volitivo del paziente rimane comunque condizionato e tale influenza potrebbe andare ad incidere sulla validità del consenso stesso (Crisci A, 2007)<sup>11</sup>.

Quanto detto appare di ancora maggior rilievo nel caso di prescrizioni off-label a minori, forse più che in altri ambiti professionali, tenuto conto che, da un lato, il “contenuto del contratto” è, per così dire, viziato anche dalla ovvia scarsa conoscenza degli effetti della suddetta prescrizione sul minore da parte del medico e, dall’altro, la pluralità di “contraenti” comporta che l’informazione fornita debba avere i requisiti idonei ad essere compresa sia dal legale rappresentante che dal paziente. Solo dopo avere fornito la più completa informazione il medico richiederà ai genitori il consenso, tenendo in assoluta considerazione soprattutto qualsiasi espressione di dissenso, anche del minore, relativamente a singoli aspetti legati all’intervento stesso o a sue conseguenze.

Se questo è, in termini necessariamente approssimativi, il contesto generale in materia di responsabilità del medico nell’ambito delle prestazioni ordinarie, diventa allora essenziale valutare più specificamente come la gradazione della

colpa assuma rilevanza nella fattispecie della prescrizione *off-label* ed a tal fine il primo elemento testuale da cui procedere è sicuramente individuabile nell'art. 1176, comma 2, c.c. che, applicato alla più generale attività del professionista, già di per sé esige, quale requisito necessario, un'adeguata preparazione ed una attenzione scrupolosa nell'esecuzione della prestazione da parte del soggetto obbligato.

Tale norma deve essere tuttavia letta anche in correlazione con l'art. 2236 c.c., la cui centralità nell'ambito della tematica qui in esame è confermata dalla legittimità della sua applicazione al caso di specie indipendentemente dall'orientamento assunto in materia di responsabilità del medico, cioè sia nell'ipotesi in cui si ritenga attribuibile al professionista una responsabilità contrattuale, che in quella che affermi invece l'opportunità di adottare una tipologia extracontrattuale. Per questo motivo, il diritto costituzionale del paziente alla tutela della propria integrità fisica e psichica suggerisce di estendere alla peculiare terapia farmacologica non autorizzata il medesimo carattere di *attività pericolosa* ex art. 2050 c.c. che la Dottrina ha riconosciuto alla sperimentazione clinica, dal quale deriva su tutti gli attori in essa coinvolti l'onere supplementare di provare di «avere adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno» (*Santosuso, 1998*)<sup>12</sup>.

È vero, infatti, che la scelta del medico di attuare un trattamento non ancora approvato dal Ministero della Salute impone al professionista un'attenta valutazione preventiva in merito alla reale necessità dell'opzione curativa in via di adozione e, successivamente, un'accurata sorveglianza in ordine al suo svolgimento.

## **Conclusioni**

Nell'ambito della più generale tematica della responsabilità professionale dei medici, l'argomento delle responsabilità derivanti dalla prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni, delle vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute, costituisce certamente una questione ancora in gran parte inesplorata dalla dottrina e dalla giurisprudenza. D'altra parte, è indubitabile che la prassi di prescrivere medicinali al di fuori dell'avallo regolatorio sia largamente diffusa tra i medici - soprattutto in aree terapeutiche critiche quali quella psichiatrica o oncologica - e che, quindi, tale problematica possa essere fonte di rilevanti dubbi interpretativi. Alla luce della normativa riportata precedentemente, si può affermare che - in linea di massima - l'attività curativa del medico attraverso il farmaco può reputarsi pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato in

sede ministeriale per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente, così come l'ammissione del farmaco all'interno del regime di rimborsabilità stabilito dal Ministero della Salute può avvenire soltanto in relazione alle modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali si sia rilevato un comprovato beneficio in un numero statisticamente significativo di destinatari, per patologie di rilevante interesse sociale.

Ovviamente, la valutazione operata dal medico non può che avvenire in termini presuntivi, percorrendo quindi un'ipotesi terapeutica che, nel caso specifico ed in ragione di provati elementi di esperienza scientifica, può essere ritenuta preferibile ad una cura tradizionale. L'assunzione di una responsabilità diretta rispetto alla terapia farmacologica ipotizzata e la preliminare identificazione di un avallo esterno di ordine scientifico non esauriscono, tuttavia, gli obblighi che il medico deve soddisfare ai fini di un legittimo utilizzo off-label dei farmaci. Accanto alla complessiva valutazione clinica, infatti, è necessario che si proceda ad un'appropriata informazione del paziente ed all'ottenimento del suo consenso. Alla luce dell'asimmetria conoscitiva esistente tra il medico ed il paziente ed in ragione della relazione di dipendenza che potrebbe instaurarsi tra i due, occorre, tuttavia, rilevare che il consenso informato, quand'anche scritto, non può considerarsi, di per sé, uno strumento idoneo a conseguire realmente l'obiettivo di garantire il paziente dal rischio di affrontare la cura senza la necessaria consapevolezza e libertà di scelta. L'adempimento formale richiesto dalla normativa vigente non equivale, infatti, ad una tutela sostanziale del soggetto, che anzi - magari attraverso la mera sottoscrizione di un modulo - potrebbe quasi rischiare di trovarsi *autoresponsabilizzato* in ordine a conseguenze cliniche che non sarebbe in grado di valutare pienamente: il sistema così delineato comporterebbe, quindi, il rischio di ridurre il dialogo tra medico e paziente ad un rapporto rituale, finalizzato essenzialmente ad un trasferimento di responsabilità dal primo al secondo mediante un'informazione a ciò strumentale.

Per questo motivo, è essenziale che i formulari talvolta utilizzati rappresentino semplicemente un supporto esplicativo e che non sostituiscano in alcun modo un rapporto personale tra medico e paziente, soprattutto quando questi sia rappresentato da un minore.

## **Bibliografia**

1. Maggi GC. *Epicuro e oltre. Per un'etica della felicità*. Ed. Barra, 2012.
2. Avenel S, Bomkraz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. *The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit*. Arch Pediatr, Feb 2000.
3. Clavenna A, Bonati M, Rossi E, De Rosa M. *Increase in non evidence based use of antidepressants in children is cause for concern*. BMJ, 2004.
4. FDA Statement Regarding the Anti-Depressant Paxil for Pediatric Population. FDA Talk Paper, T03-43 June 19, 2003.
5. <http://www.agenziafarmaco.it>
6. <http://www.emea.europa.eu>
7. Jureidini JL et al. *Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents*. BMJ 2004.
8. Lee E, Teschemaker AR, Johann-Liang R, et al. *Off-label prescribing patterns of antidepressants in children and adolescents*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012.
9. Pandolfini C, Impicciatore I et al. *Prescrizioni off-label nei reparti di pediatria generale in Italia*. Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 2001.
10. Massimino F. *La prescrizione dei farmaci «off label»: adempimenti, obblighi e responsabilità del medico*. Danno e Responsabilità, N.10, 2003.
11. Crisci A, Di Martino F, et al. “La complessità nella comunicazione della diagnosi al paziente oncologico: aspetti deontologici e medico-legali”. Civitas Hippocratica anno XXVIII n. 3/2007.
12. Santosuosso A. *Libertà di cura e libertà di terapia. La medicina tra razionalità scientifica e soggettività del malato*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 1998.