- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.82 Tue, 13 Oct 2026, 08:27:29

A cura di *Mariarosaria Cillo*

L'uso off label dei farmaci

Lo scorso 14 maggio è stata approvata anche dal Senato la legge di conversione del decreto legge sulle droghe e l'uso "off-label" dei farmaci proposto dal Ministro della Salute e già approvato dal Consiglio dei Ministri il 24 aprile.
Gli usi "off-label" sono definiti come gli utilizzi di farmaci in situazioni che non sono previste dalla scheda tecnica del prodotto: usi in specifiche popolazioni di pazienti (es. popolazione pediatrica), usi per indicazione, dosaggio, frequenza di somministrazione, durata o via di somministrazione diversi rispetto a quelli autorizzati.
La disciplina attuale vieta l'uso di farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate, se non sono disponibili sperimentazioni almeno di fase II, ma è possibile nel rispetto di alcune norme:

1. LEGGE 23 DICEMBRE 1996 N. 648 – COMMA 4 DELL'ARTICOLO 1

Essa prevede che, qualora non esista valida alternativa terapeutica, siano erogabili a totale carico del SSN:

1. i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
2. i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
3. i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché inseriti in un apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dall'AIFA.

Il medico che utilizza un farmaco inserito nell'elenco della Legge 648/96 deve farlo nel rispetto delle condizioni indicate ed inserite in tale elenco, dichiarando l'assunzione di responsabilità del trattamento ed acquisendo il consenso informato dal paziente.
A partire dal 2007, l'elenco è stato integrato mediante l'aggiunta di una specifica sezione concernente i medicinali di uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate.
Attualmente sono stati stilati 17 elenchi che possono essere sottoposti a revisione periodica.

2. D.L 17 FEBBRAIO 1998, N. 23 COORDINATO CON LA LEGGE DI CONVERSIONE 8 APRILE 1998, N. 94 COMMA 2 DELL'ARTICOLO 3 (COSIDDETTA "LEGGE DI BELLA")

Essa dispone che: "In singoli casi il medico può, sotto la propria responsabilità e previa informazione del paziente ed acquisizione del consenso informato dello

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.82 Tue, 13 Oct 2026, 08:27:29

stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, 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 stata approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale".
In nessun caso, tuttavia, il ricorso del medico a tale modalità prescrittiva, può costituire il riconoscimento del diritto del paziente all'erogazione di medicinali a carico del SSN.

3. USO SPECIALE DEI FARMACI AI SENSI DEL DM 08/05/2003, COSIDDETTO "USO COMPASSIONEVOLE"

In Italia, l'uso "compassionevole" è regolamentato dal Decreto Ministeriale 8 maggio 2003: "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica." (G.U. n. 173, 28 luglio 2003, Serie Generale).
Esso prevede che farmaci sottoposti a sperimentazione nel territorio italiano o in un Paese estero, privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Salute (vedi all'art. 8 del D.lgs 178, 29 maggio 1991), possono essere richiesti direttamente all'impresa produttrice per un uso al di fuori della sperimentazione clinica e che la stessa impresa li debba fornire a titolo gratuito. In questi casi si parla del cosiddetto "uso compassionevole".
Il valore etico di queste norme è manifesto: infatti, la ratio evidente è consentire a pazienti senza altre risorse terapeutiche l'uso di farmaci non ancora completamente studiati (o comunque per loro indisponibili a titolo gratuito), quando le probabilità rischio/beneficio appaiano favorevoli. A garanzia dei pazienti, la legge ne esige il consenso informato e prevede che il medicinale debba essere in fase avanzata di sperimentazione.
In sintesi, i punti fondamentali del DM 8/5/2003 sono:

- il farmaco può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando 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 può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le seguenti condizioni:
  a) il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi di particolari condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda;
  b) i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto;
- la fornitura del medicinale può essere richiesta alla casa farmaceutica produttrice:
  a) dal medico per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici;
  b) da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
  c) dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.82 Tue, 13 Oct 2026, 08:27:29

una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

A seguito della richiesta, l'impresa produttrice può fornire il farmaco sulla base di un protocollo in cui siano presenti ed adeguatamente documentate:

a) la motivazione clinica della richiesta;
b) i dati pertinenti relativi alla efficacia ed alla tollerabilità;
c) il grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni di cui all'art. 2, comma 1, lettera a), e di coloro per cui è formulata la richiesta;
d) le modalità di informazione al paziente;
e) le modalità di raccolta dati, secondo la logica di uno studio osservazionale.

Il protocollo deve essere:

a) sottoposto da parte del medico alla approvazione da parte del comitato etico nel cui ambito di competenze origina la richiesta, il quale può operare anche mediante procedura di urgenza, accompagnato da una nota di assunzione di responsabilità del trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente;
b) notificato, contestualmente alla notifica di cui alla lettera a), al Ministero della salute - Direzione generale valutazione medicinali e farmacovigilanza – Ufficio sperimentazione clinica, i cui uffici possono formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso.

4. LEGGE 296/2006 – "LEGGE FINANZIARIA ANNO 2007" – ART.1, COMMA 796, TITOLO Z

La Legge Finanziaria per il 2007 ha stabilito che il ricorso "diffuso e sistematico" all'utilizzo dei medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN, nei Presidi Ospedalieri o in altre Strutture Sanitarie non è consentito quando siano già disponibili in commercio farmaci che recano l'indicazione terapeutica specifica.
Al riguardo, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha chiarito che questa 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 norma prevedeva anche che le Regioni provvedessero ad adottare, entro il 28 febbraio 2007, "disposizioni per le aziende sanitarie locali, per le aziende ospedaliere, per le aziende ospedaliere universitarie e per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla presente lettera, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale. Fino alla data di entrata in vigore delle disposizioni regionali di cui alla presente lettera, tale responsabilità è attribuita al direttore sanitario delle aziende sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, delle aziende ospedaliere universitarie e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico" .
Di seguito, riportiamo come esempio alcuni riferimenti di norme regionali:

- Regione Campania: D.D. n°15 del 27.02.2007,
- Regione Toscana: DGRT n° 148/2007,
- Regione Sicilia: Decreto Assessorile n° 2679 del 19.11.2009.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.82 Tue, 13 Oct 2026, 08:27:29

5. LEGGE 244/2007 – ART. 2, COMMA 348

Con la Legge Finanziaria anno 2008 viene precisato che: "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". Inoltre "è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi della Legge Di Bella (art. 3, comma 2) un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti della legge 23 dicembre 1996 n.648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda". In questo caso, l'elemento nuovo 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, mentre prima era sufficiente la sussistenza di dati appropriati, condivisi, tangibili della letteratura.

COSA CAMBIA ORA?

In sintesi, per quanto sopra detto, il medico prescrittore può, in singoli casi, utilizzare un farmaco off-label rispettando i seguenti requisiti:

- mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili;
- informazione al paziente (chiara, comprensibile ed adattata al suo livello culturale);
- acquisizione del consenso informato;
- assunzione di responsabilità del medico;
- profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco suffragato da dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda;
- erogazione dei medicinali non a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

La norma sull'off-label, contenuta nel nuovo decreto, si è resa necessaria dopo la pubblicazione della deliberazione dell'Antitrust che ha sanzionato le aziende farmaceutiche Roche e Novartis per un cartello che ha condizionato le vendite dei farmaci Avastin (off-label) e Lucentis (on-label) destinati alla cura della maculopatia.
La norma favorisce e promuove l'uso off-label di un farmaco per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata al momento della sua commercializzazione.
Nel corso dell'esame al Senato del testo originario del decreto, l'ex articolo 3 è stato interamente sostituito da una disposizione che favorisce l'inserimento nella lista della Legge 648/96 dei farmaci off-label sulla base di evidenze scientifiche, secondo parametri di economicità ed appropriatezza, e previo parere dell'AIFA.
In particolare, si prevede che parte delle risorse del Fondo istituito presso l'AIFA grazie ad un contributo delle aziende farmaceutiche, pari al 5% delle spese promozionali autocertificate, potranno essere destinate, anche su richiesta delle Regioni e Società scientifiche, sentito il Consiglio Superiore di Sanità, alla sperimentazione clinica su medicinali per indicazioni terapeutiche diverse da quelle indicate nell'autorizzazione all'immissione in commercio.
È stata, quindi, cancellata la parte del decreto che affidava All'AIFA l'avvio di trial clinici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.82 Tue, 13 Oct 2026, 08:27:29

Nel testo si spiega che anche in presenza di una valida alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, è possibile inserire nell'elenco della L. 648/96 i farmaci che possono essere utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale ed internazionale, secondo parametri di economicità ed appropriatezza. L'inserimento può avvenire solo previa valutazione dell'AIFA, con conseguente erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale. In caso di inserimento di un medicinale off label nell'elenco della L. 648/96, l'AIFA dovrà attivare idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume tempestivamente le necessarie determinazioni.

Questo decreto legge ha il merito di cercare di orientare l'uso di questi farmaci in maniera trasparente e in particolare, come recentemente accaduto, quando le posizioni delle società scientifiche specialistiche sono in conflitto con le decisioni assunte dall'Ente regolatore sulla base dei rapporti delle Società farmaceutiche interessate. Inoltre, dovrebbe anche permettere di risolvere il problema al Medico di Medicina Generale che quotidianamente si trova a prescrivere direttamente, o su indicazione dello specialista, farmaci per uso "off-label", non previsti dalla Legge 648/96 (ad esempio eparine a basso peso molecolare in soggetti in trattamento anticoagulante orale non a target perché hanno un INR troppo basso). Con il decreto legge si dà invece la possibilità di autorizzare un off-label anche se c'è un medicinale alternativo con l'indicazione specifica: la condizione è che l'efficacia del primo farmaco sia nota e conforme a ricerche condotte dalla comunità scientifica nazionale ed internazionale, cioè devono esserci degli studi che ne provino l'efficacia per quella determinata patologia che pure non rientra nelle sue indicazioni.

Area Scientifica Legislazione farmaceutica (Francesco E. Bernardini, Anna Cerollo, Mariarosaria Cillo, Elena Galfrascoli, Laura Ricci, Paola Stasi).
E-mail: sifo.legislazione@g.mail.com