

LA RESPONSABILITA' DEL MEDICO

Avv. Andrea Castelnovo

www.castelnovo.us

Desperate, but not serious !!



three strike law la legge del baseball

- **The newly (2004) approved amendment to the Florida Constitution would automatically revoke the medical license of any doctor hit with three malpractice judgments.**

CIVILE/PENALE

www.castelnuovo.us



RESPONSABILITA' CIVILE E PENALE
A CONFRONTO

doppia antigiuridicità del fatto

Elementi comuni del fatto illecito e del reato

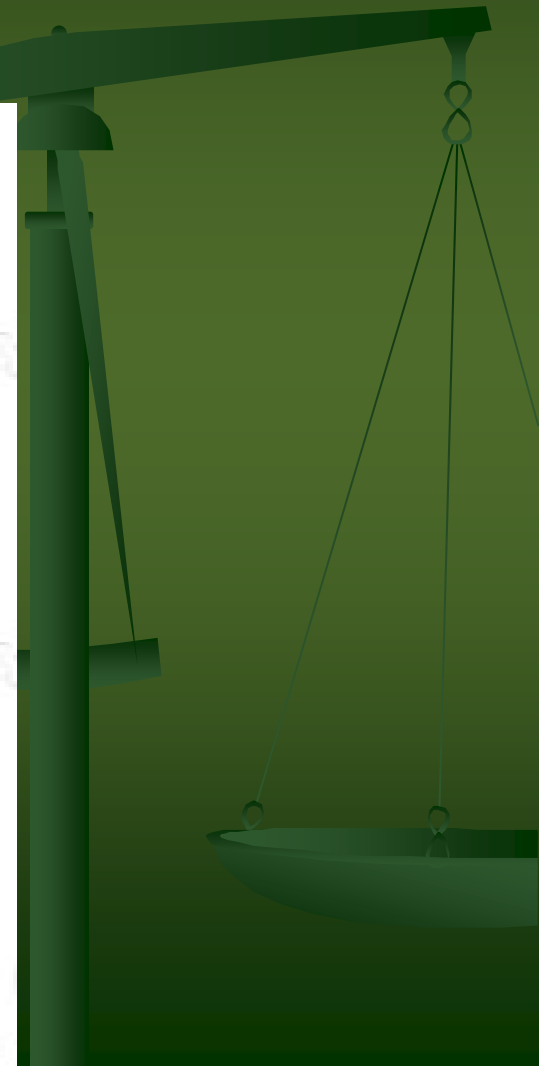
- 1) elemento oggettivo:
condotta + nesso di causa + danno
- 2) elemento soggettivo:
dolo o colpa

RESPONSABILITA' CIVILE E PENALE A CONFRONTO

- La responsabilità penale è **personale**.
- La responsabilità civile può anche essere **indiretta**:
(l'ospedale risponde per il medico e viceversa)

Le sanzioni civili

sono diverse da quelle penali ...



RESPONSABILITA' CIVILE E RESPONSABILITA' PENALE A CONFRONTO

nel penale è il PM che deve dare prova certa che il reo ha commesso il fatto con dolo o colpa.

RESPONSABILITA' CIVILE E RESPONSABILITA' PENALE A CONFRONTO

- Nel civile, si risponde anche se non c'è prova che il responsabile abbia agito con dolo o colpa (presunzioni, inversioni dell'onere probatorio): è l'accusato che deve provare di non aver colpa, o di aver fatto il possibile per evitare il danno.
- sono i casi più frequenti: così funziona la responsabilità contrattuale come per esempio quella professionale quella del medico

LA GIURISDIZIONE CIVILE:



il giudice civile:
accerta l'illecito o l'inadempimento
dichiara la responsabilità
assegna alle vittime un risarcimento.

IL CIVILE

responsabilità

CONTRATTUALE
EXTRACONTRATTUALE

LA RESPONSABILITA' DEL MEDICO

AL MEDICO E' RICHIESTO QUALCOSA DI PIU' CHE IL SEMPLICE NON LAEDERE:

è il **Dovere di cura**

IMPOSTO DAL CONTRATTO DI CURA + DAI DOVERI PROFESSIONALI E DEONTOLOGICI

1° differenza:

Prescrizione: 10 anni contrattuale

5 anni extracontrattuale

2° differenza: la PROVA

Nel contrattuale la vittima prova il danno e il nesso ma non deve provare la colpa (è il medico che deve provare di aver fatto il possibile per adempiere al contratto di cura, e che non c'è riuscito per causa a lui non imputabile)

Nell'extracontrattuale la vittima deve provare danno + nesso + colpa

Il processo civile



IL PROCESSO CIVILE



L'attore: atto di citazione

Il convenuto: comparsa di risposta

Il terzo chiamato (l'assicurazione)

L'istruzione probatoria

La sentenza

Le impugnazioni

IL PENALE



Il processo penale

- ◆ Denuncia - querela
- ◆ Indagini preliminari
- ◆ Archiviazione / rinvio a giudizio
- ◆ Udienza preliminare
- ◆ Dibattimento
- ◆ Riti alternativi: patteggiamento / abbreviato
- ◆ Sentenza
- ◆ impugnazioni

3° SEZIONE I DANNI



Danno patrimoniale

- 1) Danno emergente
- 2) lucro cessante-mancato guadagno

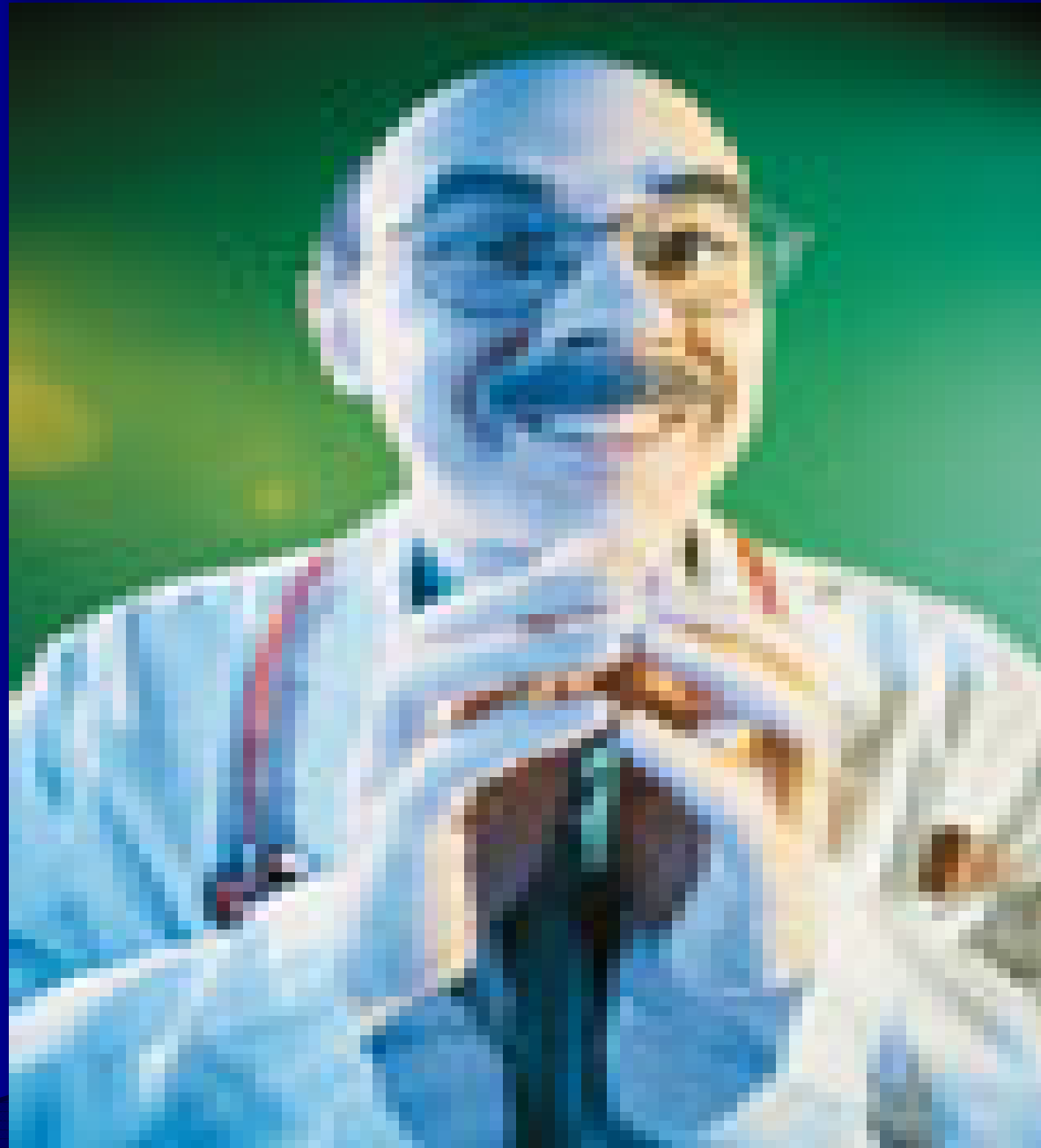
danno non patrimoniale

- **Biologico permanente**
- **Biologico temporaneo (ITT-ITP)**
- **Morale puro**
- **Esistenziale**
- **Danno da morte per i congiunti: iure proprio e iure haereditatis**

Danno da PERDITA DI CHANCE
si risarcisce il danno anche se non c'è
certezza che l'intervento omesso
avrebbe impedito il danno: si
risarcisce la perdita di chance di
guarigione, come un valore a sé

Il consenso informato

Perchè è legittima l'attività medica ?



Il trattamento medico è lecito solo se:

1. C'è consenso (informato)

2. C'è stato di necessità (art 54 cp:

non e' punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare se od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona.

Stato di necessità putativo, quando cioè il medico abbia agito con ragionevole convinzione dell'esistenza dello stato di necessità

3. C'è TSO.

AUTOLEGITTIMAZIONE DELL'ATTIVITÀ MEDICA:

- L'attività medica trova fondamento e giustificazione non tanto nel consenso dell'avente diritto (50 c.p.) che incontra l'ostacolo di cui all'art. 5 c.c. , ma perché è legittima in sé: il medico è abilitato dallo Stato a tutelare la salute che è un bene costituzionalmente garantito.
- Il CONSENSO però è comunque importante

CONSENSO INFORMATO

- Preventivo
- Attuale
- Puntuale

Oggetto: la portata dell'intervento, le difficoltà, gli effetti conseguibili, i rischi prevedibili, dotazione ospedaliera di attrezzature

CONSENSO INFORMATO

Art. 35 Cod.Deont. Medici dicembre 2006

Art 32 Cod.Deont. Medici 1998

Il medico non deve intraprendere attività diagnostica o terapeutica senza il consenso informato (scritto) del paziente

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



CONSENSO INFORMATO

ART. 32 COST

i TSO sono leciti solo se previsti dalla legge.

Legge 180/1978:

Gli accertamenti e i trattamenti sanitari sono volontari.

I TSO (nei confronti delle sole persone affette da malattie mentali) sono disposti dal sindaco, su proposta motivata di un medico.

Assenza di consenso?

- Sentenza Massimo n. 5639/92

sottoporre il paziente ad un intervento operatorio di più grave entità di quello info/cons = lesioni volontarie e omicidio preterintenzionale

irrilevante la finalità pur sempre curativa

sentenza Barese, n. 28132/2001

Non può esserci omicidio preterintenzionale, stante la finalità curativa delle lesioni

sentenza Firenzani, n. 35822/2001

manca consenso = arbitrarietà trattamento.

trattamento non chirurgico: violenza privata

intervento chirurgico: lesioni dolose

intervento nella convinzione colposa (per negligenza o imprudenza) della esistenza del consenso: lesioni colpose

sentenza **Volterrani** , n. 26446/2002

- il medico è sempre legittimato ad effettuare il trattamento terapeutico giudicato necessario per la salvaguardia della salute del paziente, anche in mancanza di esplicito consenso
- È insuperabile SOLO l'espresso, libero e consapevole rifiuto
- Intervento nonostante il dissenso: violenza privata

S.U. penali 21-01-2009 n. 2437

- Agire contro il dissenso: violenza privata
- una condotta "istituzionalmente" rivolta a curare (quella del medico) e, dunque, a rimuovere un male non può essere messa sullo stesso piano di una condotta destinata a cagionare quel "male".

CONSENSO INFORMATO

DM 1/9/1995 CONSENSO INF. ALLA TRASFUSIONE

Io sottoscritto/a ... nato/a a ... il .../.../... sono stato informato dal dott. ... che per le mie condizioni cliniche potrebbe essere necessario ricevere trasfusioni di sangue omologo/emocomponenti, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus dell'immunodeficienza, dell'epatite, ecc.). Ho ben compreso quanto mi è stato spiegato dal dott. ... sia in ordine alle mie condizioni cliniche, sia ai rischi connessi alla trasfusione come a quelli che potrebbero derivarmi se non mi sottoponessi alla trasfusione. Quindi acconsento/non acconsento [*] ad essere sottoposto presso codesta struttura al trattamento trasfusionale necessario per tutto il decorso della mia malattia.

ART.4: quando vi sia un pericolo imminente di vita, il medico può procedere a trasfusione di sangue anche senza consenso

il caso del testimone di geova

i testimoni di Geova considerano vietata l'emotrasfusione ritenendo che in alcuni passi del Pentateuco sia fatto tassativo divieto di spargere o usare sangue.

il caso del testimone di geova

1990 PRETORE DI MODICA (700 cpc)

Il giudice autorizza il medico ospedaliero a praticare le necessarie trasfusioni.

Il medico ha obbligo e diritto di esplicitare la propria attività professionale senza subire interferenze da parte di soggetti estranei all'organizzazione sanitaria.

l'opposizione della paziente e dei parenti lede quel diritto e limita la sua libera ed esclusiva determinazione e discrezionalità tecnica nella scelta della terapia

La morte avrebbe innescato un giudizio di responsabilità nei confronti del medico

il caso del testimone di geova

il «**tesserino**» dei testimoni di Geova è
IRRILEVANTE (non è attuale)

il caso del testimone di geova

Se c'è stato di urgente necessità (e quindi il paziente non può esprimere consenso/dissenso) il parere dei parenti è irrilevante, ed il medico decide secondo coscienza e secondo tecnica.

il caso del testimone di geova

Pret. Roma, 3 aprile 1997

Non rispondono di omicidio colposo i medici che non praticano le trasfusioni, al fine di rispettare la volontà del ricoverato.

le trasfusioni di sangue non sono ricomprese fra i **trattamenti sanitari obbligatori** previsti dalla legge a norma dell'art. 32 comma 2 cost.

il caso del testimone di geova

GIP Messina 11/7/1995

Non esiste obbligo del medico di attivarsi per impedire l'evento-morte (previsto, per il caso di mancata trasfusione), in presenza di un dissenso del paziente

il caso del testimone di geova

Più severità per i genitori:

Trib.Minori Trento 30/12/1996: il rifiuto dei genitori, testimoni di geova, a emotrasfusione sul figlio minore in pericolo di vita, giustifica la sospensione della potestà genitoriale.

Il rappresentante legale del minore deve tutelarne la salute e la vita, e non può sacrificarla alle sue credenze: deve, quantomeno, rivolgersi al Giudice Tutelare

I FARMACI

D.Lgs. 24-04-2006, n. 219

(dir [2001/83/CE](#) codice comunitario medicinali)

A.I.C.

art. 6 Codice Comunitario

- Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria
- ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione

Art. 39. - Effetti dell'autorizzazione

Il rilascio dell'autorizzazione non esclude la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC.

Art. 8. - Domanda di autorizzazione (AIFA decide entro 210 gg)

- a) ragione sociale;
- b) denominazione del medicinale;
- c) composizione qualitativa e quantitativa del medicinale riferita a tutti i componenti;
- d) valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente;
- e) descrizione del metodo di fabbricazione;
- f) indicazioni terapeutiche, controindicazioni e reazioni avverse;
- g) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata presunta di stabilità;
- h) misure per la conservazione del medicinale, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui;
- i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal produttore;
- l) risultati:
 - 1) delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche);
 - 2) delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche);
 - 3) delle sperimentazioni cliniche;
- m) descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e, se del caso, del sistema di gestione dei rischi che sarà realizzato dal richiedente;

Art. 38

- L'AIC ha validità di 5 anni.
- Rinnovo per altri 5
- Dopo il rinnovo, l'AIC ha validità illimitata
- decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro 3 anni dal rilascio

Art. 40. - Diniego dell'autorizzazione

- a) il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;
- b) l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente;
- c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

Ritiro dal commercio

- 141-142: disposta da Aifa dopo la revoca dell'AIC (nocività, inefficacia, squilibrio rischio/beneficio, composizione difforme dalla dichiarata)
- 34: ritiro del produttore

Il ritiro del farmaco dal commercio non significa “tutti in Tribunale!”

Il ritiro può esprimere un giudizio su rischi/benefici nel contesto di trattamenti alternativi:

- il troglitazone non venne ritirato dal commercio, nonostante si fossero verificati casi di morte per insufficienza epatica in pazienti che l'assumevano, fino a quando la FDA non ebbe approvato nuovi e più sicuri farmaci con benefici simili.
- la grepafloxacin è stata ritirata dal commercio sulla base di un numero relativamente ristretto di segnalazioni di eventi avversi perché erano disponibili farmaci alternativi con pari efficacia e maggiore sicurezza.
- la numesulide è stata ritirata dal commercio in Spagna poiché le autorità di quel paese ritennero che esistevano in commercio FANS con uguale efficacia e minor rischio di eventi avversi a carico del fegato.

Il farmaco può essere ritirato non perché tossico quando usato correttamente, ma perché sanitari e pazienti ne fanno un uso che ne accentua gli aspetti dannosi per la salute:

- il bromfenac venne approvato dalla FDA come antidolorifico da usare per non più di 10 giorni, ma alcuni medici cominciarono a prescriverlo per periodi più lunghi, nonostante gli sforzi fatti, sia della FDA che dell'industria produttrice, per informare i medici dei pericoli di tale prescrizione.
- il rischio associato alla terfenadina si presentava quando il farmaco veniva assunto in associazione con farmaci che erano riportati come controindicati nella scheda tecnica della terfenadina.

Il farmaco, quando usato **off-label**, si dimostra inefficace o pericoloso:

- la fenfluramina venne approvato per un impiego di breve durata come anoressizzante, ma la sua prescrizione rapidamente si espanse e venne associata alla prescrizione di un altro inibitore dell'appetito, la fentermina, nella terapia dell'obesità e nel management a lungo termine della perdita di peso. L'uso off-label di questa associazione, nota come “**fen-phen**” pone seri problemi di rischio (ipertensione polmonare) per la salute. L'FDA ha richiesto il ritiro dal commercio di dexfenfluramina e fenfluramina (ma curiosamente non quello della fentermina)

Art. 10. - Domande semplificate per i generici

- *stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento*
- il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento autorizzato da almeno 8 anni
- Un medicinale generico così autorizzato non può essere immesso in commercio, finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento

Art. 16. - Procedura semplificata di registrazione per gli omeopatici

procedura semplificata di registrazione, soltanto se il medicinale:

- a) e' destinato ad essere somministrato per via orale od esterna;
- b) non reca specifiche indicazioni terapeutiche sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo che si riferiscono al prodotto;
- c) ha un grado di diluizione tale da garantirne la sicurezza; in ogni caso il medicinale non può contenere più di una parte per diecimila di tintura madre, nè più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopattia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica.

D.Lgs. 24-04-2006, n. 219 (dir [2001/83/CE](#) codice comunitario medicinali)

Art. 87. - Classi dei medicinali ai fini della fornitura

All'atto del rilascio dell'AIC, i medicinali sono classificati:

- a) soggetti a prescrizione medica;
- b) soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta;
- c) soggetti a prescrizione medica speciale (droghe);
- d) soggetti a prescrizione medica limitativa, comprendenti:
 - 1) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (richiedono che la diagnosi sia effettuata in ambienti ospedalieri o in centri che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, o che la diagnosi stessa e, eventualmente, il controllo in corso di trattamento sono riservati allo specialista);
 - 2) medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile;
 - 3) medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista in ambulatorio
- e) medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:
 - 1) medicinali da banco o di automedicazione;
 - 2) restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica

88 - Medicinali soggetti a prescrizione medica

- a) possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico;
 - b) sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in modo non corretto e, di conseguenza, con rischio di un pericolo diretto o indiretto per la salute;
 - c) contengono sostanze o preparazioni di sostanze la cui attività o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini;
- (89): prescrizione medica da rinnovare volta per volta possono determinare, con l'uso continuato, stati tossici o possono comportare, comunque, rischi particolarmente elevati per la salute.

Art.8 L.537/93

abolisce il prontuario terapeutico del SSN
attribuisce all'AIFA di classificare i farmaci nelle classi a-c

- a) farmaci essenziali e farmaci per malattie croniche : carico SSN
- c) altri farmaci
- c-bis) farmaci non soggetti a ricetta medica con accesso alla pubblicità al pubblico (OTC): medicinale di automedicazione

LA PRESCRIZIONE DEL FARMACO

Prescrizione ON LABEL

- È la normalità: si prescrive il farmaco secondo l'indicazione terapeutica per cui è stata rilasciata la AIC
- Il medico prescrive secondo SCIENZA E COSCIENZA, seguendo linee guida e protocolli
- Ma tiene conto degli aspetti economici (fascia A a carico ssn, fascia C a carico paziente, sostituibilità o non col generico)
- Tiene conto delle NOTE AIFA

NOTE AIFA

- alcuni farmaci sono prescrivibili in classe A a carico del SSN soltanto per specifiche patologie precisate dalle note
- Prescrizioni poste a carico del SSN in difformità alle note AIFA sono considerate danno erariale

NOTE AIFA

- nascono nel 1993, a seguito dell'istituzione del nuovo Prontuario Terapeutico
- prodotte dall'Agenzia Italiana del Farmaco
- Definiscono la rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione.
- Il medico deve rispettarle per prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN

NOTE AIFA

strumento di governo della spesa farmaceutica, sono diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza prescrittiva, orientando le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate

NOTE AIFA

Una Nota può essere introdotta in tre casi:

- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

La Nota tenderà a favorire la rimborsabilità nelle sole condizioni rilevanti in un'ottica di sanità pubblica.

NOTE AIFA

- **Le Note equivalgono alle Linee Guida?**

No. Le Linee Guida sono modelli comportamentali che propongono agli operatori le scelte professionali più appropriate.

NOTE AIFA

- Le Linee Guida partono dalla problematica e presentano le possibili soluzioni.
- Le Note partono dal farmaco e indicano per quali patologie e in quali condizioni c'è il rimborso del SSN

NOTE AIFA

- Le Note non hanno fini fiscali e non sono una restrizione alla libertà del medico di prescrivere secondo scienza e coscienza, ma lo richiamano sul fatto che quel farmaco ha una indicazione scientificamente riconosciuta e che il SSN si fa carico di rimborsare la spesa solo in tale circostanza.

PRESCRIZIONE OFF LABEL

(dal caso M.D.B. alle leggi del '96 e '98
alle prime sentenza)

Il caso DI BELLA 1997-1998

un malato terminale di cancro ricorre al Pretore e chiede di ordinare alla ASL la somministrazione gratuita della somatostatina.

era gratuitamente prescrivibile, come farmaco di fascia A per alcune malattie, quali l'acromegalia, ma non per i tumori, ed era reperibile solo con difficoltà nelle farmacie italiane al costo di £ 500.000 circa a dose

Dopo la vicenda Di Bella

la disciplina dell' OFF LABEL

(DL 17/2/98 n. 23)

La sperimentazione ufficiale sul MDB diede esito
negativo,

ma il DL venne convertito nella Legge 94, che
disciplina l'off label

Off label

ART 12 CODICE DEONTOLOGICO MEDICI

La prescrizione di farmaci, per indicazioni non previste dalla scheda tecnica o non ancora autorizzate al commercio, è consentita purchè la loro efficacia e tollerabilità sia scientificamente documentata. Acquisito il consenso scritto del paziente debitamente informato, il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti.

Normativa di riferimento per l'uso off-label

- Legge 8/4/1998 n. 94
Normativa sull'uso speciale dei farmaci **“Legge Di Bella”**
- Legge 23/12/1996 n. 648
- D.M. 8/5/2003 (**uso compassionevole**)

OFF LABEL

Legge 8 aprile 1998, n. 94 (Di Bella)

Art. 3. *Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate*

- il medico si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Salute.
- in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e col consenso informato del pz, impiegare un medicinale 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 AUTORIZZATI e purché tale impiego *sia noto e conforme a* lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.
- L' off label non dà diritto alla erogazione dei medicinali a carico del SSN
- La violazione, da parte del medico, *e' oggetto di procedimento disciplinare*

OFF LABEL

rimborsabilità SSN

L. 23/12/1996 n. 648

- erogazione a carico del SSN di farmaci innovativi già autorizzati all'estero ma non ancora in Italia, oppure ancora in sperimentazione, oppure autorizzati per indicazione diversa (OFF LABEL) a condizione che:
 - non ci sia alternativa
 - siano preventivamente inseriti in elenco predisposto dall'AIFA
 - tetto max 30 mld lire anno
 - Provvedimento CUF 17/1/97: nell'elenco solo farmaci per cui sia completata la fase 1 e 2 degli studi clinici, + col consenso informato

DETERMINA AIFA 29/5/2007

L'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN (648) è integrato mediante l'aggiunta di una specifica sezione concernente i medicinali che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate.

Con la presente determinazione in tale sezione sono inserite le liste costituenti gli allegati 1, 2 e 3, relative rispettivamente ai farmaci con uso consolidato sulla base dei dati della letteratura scientifica

1) nel trattamento dei tumori

solidi nell'adulto

2) nel trattamento dei tumori pediatrici e

3) nel trattamento delle neoplasie ematologiche.

DETERMINA AIFA 18 maggio 2011

- I 5 allegati sono stati aggiornati ed integrati con l'aggiunta di nuove indicazioni terapeutiche relative ad usi consolidati sulla base delle evidenze scientifiche presenti in letteratura
- inserito un nuovo elenco (Allegato 6) relativo ai Radiofarmaci

Exemestane

Indicazioni già autorizzate

Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata, in donne in stato di postmenopausa naturale o indotta, nelle quali la malattia e' progredita dopo trattamento con terapia anti-estrogenica.

Trattamento adiuvante nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale e con recettori estrogenici positivi, dopo iniziale terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni.

Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.

Trattamento del tumore della mammella maschile.

Anastrozolo

Indicazioni già autorizzate

Trattamento carcinoma mammario in fase avanzata in donne in postmenopausa.

L'efficacia non è stata dimostrata in pz con ER -, a meno che non avessero precedentemente avuto una risposta clinica positiva al Tamoxifene.

Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma invasivo della mammella con ER+, in donne in post-menopausa.

Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura

Trattamento del tumore della mammella maschile.

Dm 8/5/2003

uso terapeutico compassionevole di farmaco in
sperimentazione

regolamenta l'uso compassionevole assicurando ai
pazienti l'accesso a terapie farmacologiche
sperimentali con oneri a carico delle imprese
produttrici, cui il medico può chiedere il farmaco.

L'autorizzazione è rilasciata se:

1. il medicinale sia sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o estero con studi clinici in FASE 3° (2° per malattie che pongono il pz in pericolo di vita)
2. non esista una valida alternativa terapeutica;
3. patologia grave o rara o condizione di malattia che ponga il paziente in pericolo di vita;

L'off label nella giurisprudenza

Trib.Pistoia n°440 del 20/1/06 (conf C.App FI)

psichiatra condannata a 6 mesi per LESIONI DOLOSE per aver curato una bambina obesa con Topamax off label:

Senza consenso informato

In dosaggi superiori a quelli consentiti (200 mg al giorno senza seguire il lento incremento della dose raccomandata).

Lesioni personali: sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, eccitabilità, episodi di allucinazione, disturbi oculari; colecistopatia

- la diagnosi di obesità di matrice psichica era corretta
- il TOPAMAX è un farmaco per la terapia aggiuntiva dell'epilessia regolarmente autorizzato dal Ministero per questa specifica patologia: il medico lo usa off label per sfruttarne l'effetto collaterale del dimagrimento

Effetti avversi da topiramato (15/01/2006 su farmacovigilanza.it)

- Il topiramato è un antiepilettico, che può essere somministrato come farmaco aggiuntivo per il trattamento delle crisi epilettiche parziali semplici o complesse generalizzate e non che non rispondono alla sola terapia classica.
Il suo profilo di sicurezza è oggi meglio conosciuto grazie a 3 trial clinici, in cui è stato utilizzato in monoterapia:
- nei trial, la percentuale di trattamenti interrotti per reazioni avverse è stato dell'11- 22%
- più frequenti reazioni avverse: parestesia (13-35% dei pazienti), cefalea (18-25%), fatica (17-23%), sonnolenza (12-19%), vertigini (12-19%), e perdita dell'appetito (8-14%); incrementa il rischio di litiasi renale.
il 23,9% dei pazienti sviluppava, in maniera dose-dipendente, problemi psicologici (**Disturbi del linguaggio e cognitivi**)

pistoia

Il medico ha violato tutti i criteri di legge

1° presupposto per l'off label (art. 3 L. n. 94/1998)

“lavori su pubblicazioni accreditate in campo internaz.”.

nel giugno 1999, quando il medico prescrisse *off label* il topiramato per la cura dell'obesità in una bambina di meno di 12 anni NON c'erano *“lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”* che rendessero razionale la scelta terapeutica

2° presupposto di legge consenso informato

Non c'è prova del consenso informato

Il medico dice che c'è stato consenso implicito (il paziente ha comprato il farmaco) ma comunque non era, non sufficientemente informato: non fu spiegata la possibile insorgenza di effetti collaterali tenuto conto anche dell'alto dosaggio iniziale

3 ° presupposto

Non ci sono alternative on label

prima di ricorrere all'uso di farmaci
anoressizzanti occorreva seguire vie
alternative: una dieta...

CTU: Gli effetti collaterali del Topamax scompaiono dopo qualche giorno dalla cessazione della somministrazione <<..è possibile escludere con certezza la presenza di qualsiasi rapporto fra la terapia con Topiramato e le manifestazioni riferite dopo la sospensione del trattamento (disturbi visivi, calcolosi della coleciste, dolori addominali) né emergono postumi derivanti dalla pregressa esposizione al farmaco..>> anche se quei danni sono in astratto rientranti tra gli effetti avversi del farmaco.

“...sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, eccitabilità oltre ad un episodio di allucinazione” costituiscono MALATTIA rilevante ex art. 582 c.p.? SI perchè:

- ⑩ Sono effetti *indesiderati/avversi* dell'assunzione del TOPAMAX alle dosi consigliate dalla casa farmaceutica produttrice : Veronica prese 200 mg/die anzichè i 25 consigliati dal bugiardino!!
- ⑩ non vi sono spiegazioni alternative altrettanto plausibili

dolo eventuale!

- l'imputata prescrisse di iniziare la cura con una dose di 200 mg/die senza nessun incremento graduale (c.d. "stadeazione"): significa che si era rappresentata la possibile insorgenza a quel dosaggio anche degli altri effetti collaterali del farmaco e, accettando il rischio della loro comparsa, ha nonostante ciò agito, quindi le lesioni e la conseguente malattia della paziente sarebbero da attribuire alla stessa a titolo di c.d. dolo eventuale

Perché DOLO?

il rapporto costi/benefici era assolutamente squilibrato verso i primi, perché a fronte di uno sperato effetto dimagrante (il beneficio) si propettavano in concreto tutta una ulteriore serie di effetti avversi (i costi) di non trascurabile gravità

Quando lo squilibrio è conosciuto, c'è DOLO perché il medico, pur animato da intenzioni terapeutiche, agisce essendo conscio che il suo intervento produrrà una non necessaria menomazione dell'integrità fisica o psichica del paziente

Corte d'Appello di Firenze

in parziale riforma della sentenza di primo grado, dichiarava M. D. responsabile del reato di lesioni colpose gravi

**Cassazione, IV Penale, n. 37077
del 24/6/2008 (dep. 30/10/2008)**

- annulla senza rinvio la sentenza impugnata perché il reato è estinto per intervenuta prescrizione. Conferma le statuizioni civili (danni da liquidarsi in separato giudizio civile. Provvisionale x danno biologico (ITP 4 mesi) e morale: € 7.000

- La finalità curativa è concettualmente incompatibile con il dolo
- L'attività medica, per essere legittima, presuppone il "consenso informato", ma non è doloso (o preterintenzionale) l'intervento effettuato in assenza di consenso o con un consenso invalido

Perché non c'è dolo?

- non si trattava di prescrizioni di farmaco per tentare una sperimentazione pura, dato che vi era qualche pubblicazione scientifica proprio sulla utilizzazione di detto effetto collaterale da un punto di vista terapeutico, sottolineando altresì che la pubblicazione, normalmente, segue di qualche anno quello che è oggetto di studi.

- negligenza professionale a carico del sanitario che, pur avvertito degli effetti indesiderati del farmaco somministrato [e ciò a maggior ragione allorquando si tratti di farmaco che tali effetti rappresenti come possibili controindicazioni], lungi dal sottoporre ad una attenta verifica la originaria prescrizione, si limiti – senza neppure visitare il paziente- a confermarla o addirittura ad accentuare (qui, a raddoppiare) la dose

- L'inosservanza del rapporto rischio/beneficio è, pertanto, individuato dal giudice di appello , quale limite al quale il medico deve attenersi nella prescrizione *off label*, il cui superamento costituisce fondamento per la responsabilità a titolo di colpa.
- al medico di sottoporre ad attenta verifica la originaria prescrizione proprio per evitare quel superamento del rischio non consentito
- l' obbligo di monitoraggio assume delle connotazioni ancora più pregnanti qualora si tratti, come nel caso, di farmaci prescritti per un'indicazione terapeutica diversa da quella contenuta nell'autorizzazione ministeriale d'immissione in commercio.

- la valutazione del comportamento del medico, sotto il profilo penale, quando si sia in ipotesi sostanziata in una condotta [vuoi omissiva, vuoi commissiva] dannosa per il paziente, non ammette un diverso apprezzamento a seconda che l'attività sia stata prestata con o in assenza di consenso.
- In altri termini, il giudizio sulla sussistenza della colpa e quello sulla causalità tra la condotta colposa e l'evento dannoso non presenta differenze di sorta a seconda che vi sia stato o no il consenso informato del paziente.

- la mancanza di consenso quale elemento della colpa, perché l'obbligo di acquisire il consenso informato non integra una regola cautelare la cui inosservanza influisce sulla colpevolezza.

- 'acquisizione del consenso non è preordinata [in linea generale] ad evitare fatti dannosi prevedibili (ed evitabili), ma a tutelare il diritto alla salute e, soprattutto, il diritto alla scelta consapevole i

Il mancato consenso] rileva non direttamente, ma come riflesso del superficiale approccio del medico all'acquisizione delle informazioni necessarie per il corretto approccio terapeutico.

- In un unico caso la mancata acquisizione del consenso potrebbe avere rilevanza come elemento della colpa: allorché, la mancata sollecitazione di un consenso informato abbia finito con il determinare, mediatamente, l'impossibilità per il medico di conoscere le reali condizioni del paziente e di acquisire un'anamnesi completa (si pensi, alla mancata conoscenza di un'allergia ad un determinato trattamento farmacologico)

- contenuto del bugiardino. Tale contenuto non può essere necessariamente considerato come *ex se* dimostrativo dell'unica lettura possibile delle controindicazioni e degli effetti collaterali dei farmaci, giacchè tali controindicazioni e tali effetti collaterali ben possono essere anche diversi e di diversi effetti e durata. Diversamente opinando dovrebbe fondarsi [in termini chiaramente inaccettabili] sul contenuto del bugiardino quasi una sorta di "prova legale", tale da comprimere il principio del libero convincimento del giudice,

Cass. pen., 12-9-2006 n. 30057

off label in estetica

- Due modelle si sottopongono, presso un centro estetico di Torino ad un trattamento mesoterapico anticellulitico, con inoculazione di vari farmaci OFF LABEL (nessuno indicato per la terapia della cellulite; per nessuno era prevista la somministrazione sottocutanea; le posologie indicate non corrispondevano a quelle praticate)
- Non vengono sottoposte a preventivi test o indagini circa eventuali allergie o intolleranze, non viene acquisito il loro consenso informato
- Compaiono gravi ascessi

Cosa dicono i periti

- insufficiente igiene del luogo
- insufficiente igiene della cute delle pazienti prima delle iniezioni
- contaminazione originaria o successiva all'apertura delle fiale riutilizzate dei farmaci iniettati.
- il Fleboside è vietato secondo disposizioni ministeriali dal 1997 perchè non vi sono studi clinici controllati che ne attestino la sicurezza.
- il Venoplant, pur non vietato (ma ritirato dal mercato a seguito di decreto ministeriale dell'8 luglio 1997, perchè ritenuto inefficace) ha controindicazioni, in quanto il principio attivo (escina) può dar luogo a segnalate reazioni immunogene e istolesive dirette se iniettato in via sottocutanea, che possono dar luogo ad ascessi asettici
- l'Ateroid può provocare istolesione diretta o ipersensibilità ritardata, produttive di ascessi asettici;
- l'Irrodan può provocare allergia cutanea;
- per l'Aminomal erano stati segnalati alti rischi di sensibilizzazione immunogena e, se immesso in una soluzione con PH inferiore a 8 (come nella specie era avvenuto) è soggetto a precipitazioni di cristalli di principio attivo che costituiscono uno stimolo irritativo flogogeno.
- Sul cocktail di tali farmaci: non si conoscono le loro compatibilità ed il loro contemporaneo uso può aumentare in modo esponenziale i rischi di tossicità diretta istolesiva di ciascun farmaco.

La colpa dell'imputata secondo il giudice

- Ha operato in un ambiente soggetto ad alti rischi di inquinamento igienico,
- non ha sottoposto le pazienti ad anamnesi su possibili intolleranze,
- non ha richiesto ed ottenuto il consenso informato
- Ha utilizzato un cocktail di farmaci non indicati per la cura della cellulite, idonei a determinare rischi di complicanze per il loro contestuale assemblaggio e, comunque, aventi, già di per sè, connotazioni di inefficacia e di controindicazioni specifiche, anche in riferimento alla possibile insorgenza di ascessi asettici, che poi in effetti si verificarono

L'OFF LABEL NELLE LEGGI FINANZIARIE

art. 1 comma 796 lettera Z,
Legge 296/2006 (Finanziaria 2007)

Vietato l'OFF LABEL a carico del SSN con carattere diffuso e sistematico nell'ambito di strutture sanitarie per la cura di patologie "per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento";
consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Le regioni provvedono ad adottare entro il 28/2/2007 disposizioni per le ASL e az.osp. volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale.

L'AIFA ha aggiornato con Determinazioni 29/5/2007 e 16/10/07 l'elenco dei farmaci di cui alla legge 648/96 ponendo particolare riguardo ai settori dell'oncologia e della pediatria, i quali maggiormente avrebbero risentito di un'interpretazione restrittiva della norma contenuta nella Legge Finanziaria.

Art 1 comma 349 **LEGGE FINANZIARIA 2008** (Legge
24 Dicembre 2007, n. 244)

Ai fini delle decisioni da assumere ai sensi
dell'articolo 1, comma 4, L 1996/648 (elenco dei
farmaci of label per uso compassionevole a
totale rimborso) , e dell'articolo 2, L 1998/ 94,
la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA valuta,
oltre ai profili di sicurezza, la presumibile
efficacia del medicinale, sulla base dei dati
disponibili delle sperimentazioni cliniche già
concluse, almeno di fase seconda.

Problemi???

Circolare Ministeriale n. 15 del 5 ottobre 2000 sulla **sperimentazione clinica dei medicinali**

Definizione degli studi clinici.

ogni studio sistematico sull'uomo al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa ... al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.

- Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. **Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi**
- Fase II: studi terapeutici pilota. Scopo è di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine in pazienti affetti dalla malattia per cui il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo).

Off label "obbligatorio"?

- dopo le limitazioni all'utilizzo di farmaci off label previste dalla Finanziaria 2007, con *determinazione del 23 Maggio 2007 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inserito la specialità medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) (fascia H) nel trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare.*

Il farmaco generico

rappresenta il fattore di comparazione dei prezzi dei medicinali

La sostituibilità non è fisica ma solo finanziaria, riguarda solo i farmaci con brevetto scaduto

Art. 10. - Domande semplificate per i generici

- *stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento*
- il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento autorizzato da almeno 8 anni
- Un medicinale generico così autorizzato non può essere immesso in commercio, finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento

I generici

art. 3 c.130 **L 549/95**

Farmaci a brevetto scaduto

identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo

bioequivalenza

Art 7 DL **347/01** (L 405/01)

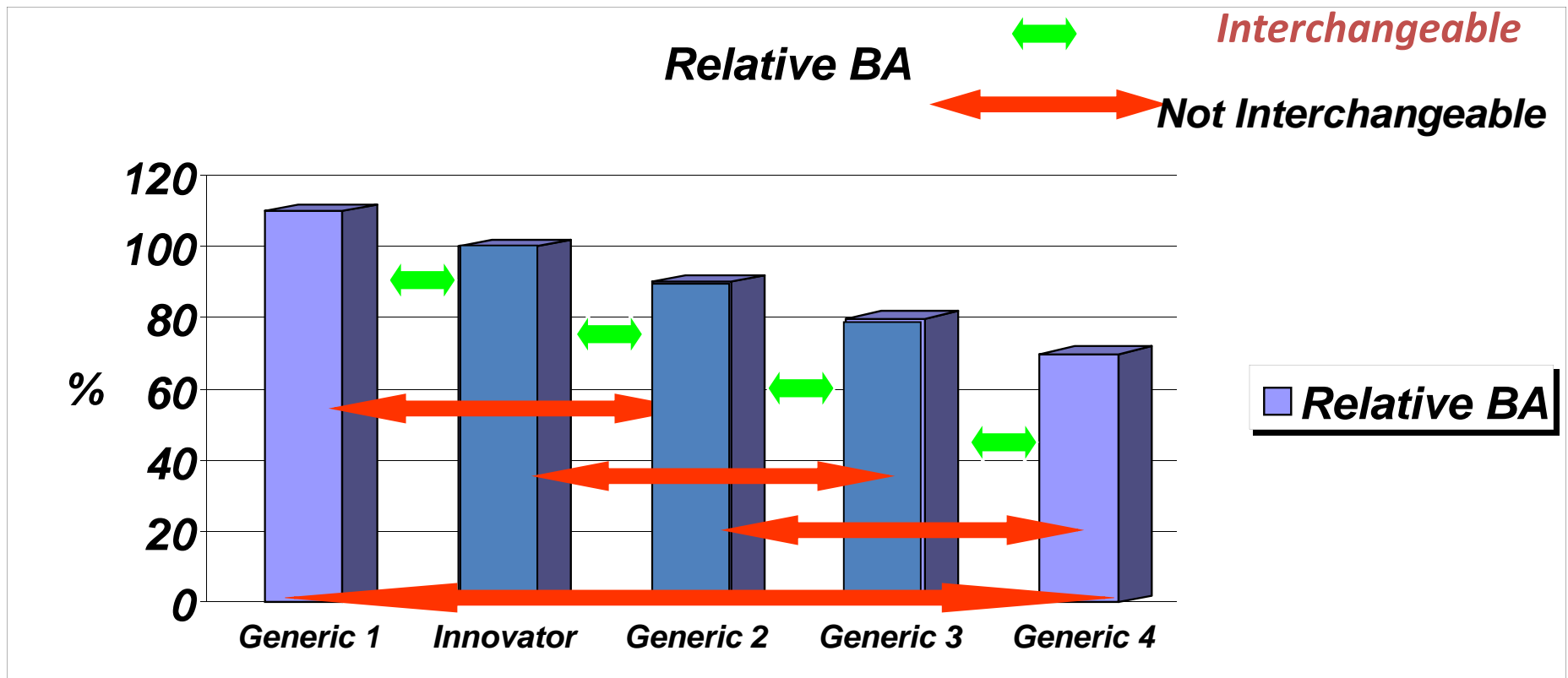
LE REGOLE

- i medicinali non coperti da brevetto sono rimborsati al farmacista dal SSN fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale
- Il medico nel prescrivere i farmaci a brevetto scaduto di prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso: SIC VOLO; NON SOSTITUIBILE
- Il farmacista, in assenza del SIC VOLO, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo
- In caso di insostituibilità o se il pz non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito

Perplexità sulla b.e.

- I test di BE interessano solo un piccolo numero di volontari sani (circa 10–30)
- Incertezza sulla BE del singolo prodotto. Non rintracciabile.
- La BE non sfrutta un campione di pazienti che saranno gli “utilizzatori finali” del farmaco e che possono avere comorbidità ed essere sottoposti ad altre terapie che possono influenzare l'attività del farmaco testato.
- LA BE non ci dice niente sulla comparabilità tra generici

„Bio-Creep“



La responsabilità

Medico o farmacista?

Cass.28 marzo 2008, n. 8073

- operazione chirurgica
- Dimessa da clinica, con prescrizione di Coumadin in misura di 3/4 di cp. al dì
- MMG erroneamente prescrive 3 cp/die
- Il farmacista appone sulla confezione la scritta *"1+1+1"*
- sovradosaggio>> morte

- a fronte della precisa indicazione del medico, il farmacista non aveva il compito di verificare se la posologia del farmaco prescritto fosse effettivamente corrispondente alle particolari esigenze terapeutiche
- l'apposizione (meramente confermativa della dose prescritta dal medico) sulla scatola del farmaco da parte del N., della medicazione *1+1+1* era del tutto irrilevante, atteso che tale dosaggio ben poteva rientrare nell'ambito di una terapia di mantenimento, consentita nella misura massima di 15 milligrammi (corrispondenti, appunto, alle tre capsule)

- imprevedibile una qualsiasi forma di responsabilità in capo al farmacista (inspiegabilmente evocato in un giudizio di responsabilità che pur avrebbe avuto un ben preciso destinatario, in persona del medico di base autore della erronea prescrizione farmacologica)

Cass.civ. 2 luglio 2010, n. 15734

- Farmacista consegna, piuttosto che il prodotto medicinale prescritto nel dosaggio indicato dal veterinario, altro medicinale con lo stesso principio attivo, ma destinato a curare animali di diversa e grossa taglia: 4 cani muoiono

- La responsabilità del farmacista deve essere esclusa quando lo stesso si attiene alle prescrizioni mediche contenute nella ricetta, che è il documento, compilato dal professionista abilitato, contenente tutte le informazioni necessarie per la dispensa del medicinale

- Il farmacista, invero, non ha il compito di verificare se la posologia del farmaco prescritto sia effettivamente corrispondente alle necessità terapeutiche della cura occorrente, in quanto egli, non abilitato all'esercizio della professione medica, non è tenuto né autorizzato a sindacare il trattamento terapeutico o farmacologico né a controllare l'eventuale dissonanza tra la cura occorrente e le indicazioni della ricetta, a questa avendo l'obbligo di attenersi scrupolosamente

- "macroscopica" la responsabilità del farmacista che, pur in presenza di ricetta ove si precisava la denominazione del prodotto destinato a cani e gatti, consigliava l'acquisto di altro prodotto con diversa concentrazione del principio attivo e senza nessuna avvertenza, in termini chiari e precisi, circa le modalità di utilizzazione e somministrazione del prodotto.

Art 7 DL **347/01** (L 405/01)

LE REGOLE

- i medicinali non coperti da brevetto sono rimborsati al farmacista dal SSN fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale
- Il medico nel prescrivere i farmaci a brevetto scaduto di prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso: SIC VOLO; NON SOSTITUIBILE
- Il farmacista, in assenza del SIC VOLO, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo
- In caso di insostituibilità o se il pz non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito

Art 5 L. 222/2007

- 5-quater. Nella prescrizione dei farmaci equivalenti il medico indica in ricetta o il nome della specialita' medicinale o il nome del generico.

D.L . 24 gennaio 2012, n. 1

- 9. Il medico, nel prescrivere un farmaco, e' tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonche' forma farmaceutica, via di somministrazione, modalita' di rilascio e dosaggio unitario uguali.
- Il medico aggiunge ad ogni prescrizione di farmaco le seguenti parole: "sostituibile con equivalente generico", ovvero, "non sostituibile", nei casi in cui sussistano specifiche motivazioni cliniche contrarie.
- Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilita' del farmaco prescritto, e' tenuto a fornire il medicinale equivalente generico avente il prezzo piu' basso, salvo diversa richiesta del cliente.

Legge del 24 marzo 2012 n. 27

conversione dl 1/12

- Il medico, nel prescrivere un farmaco, e' tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonche' forma farmaceutica, via di somministrazione, modalita' di rilascio e dosaggio unitario uguali.
- Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilita' del farmaco prescritto, dopo aver informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo, e' tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale fra quelli indicati nel primo periodo del presente comma abbia prezzo piu' basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo piu' basso

Chiarimento Min Salute 25 gennaio 2012

interpretazione letterale: il farmacista deve dare il generico con prezzo più basso, anche quando se quel prezzo è risultato uguale o addirittura superiore al prezzo del *branded* indicato come prima scelta dal medico.

NON E' COSI': si fornisce al cliente il farmaco prescritto, ove questo abbia il prezzo più basso

Consiglio di Stato 5790/27-10-11

- legge regionale Puglia n.39/06: all'atto delle dimissioni del paziente dal ricovero o della visita specialistica, le strutture ASL devono dispensare i farmaci necessari per il primo ciclo di terapia.
- Regolamento n. 15/07: la prescrizione dei farmaci concedibili deve riportare il solo principio attivo

- il medico non può essere obbligato a indicare nella prescrizione esclusivamente il nome del principio attivo e quindi non può essere rimessa al farmacista la scelta concreta del farmaco da somministrare, non avendo questo ultimo né la competenza tecnica, né la conoscenza del quadro clinico dell'assistito.

- in nessun caso il medico potrebbe essere obbligato a prescrivere il nome del principio attivo nella ipotesi in cui sia disponibile sul mercato il solo branded.
- Se c'è ancora il brevetto , non ci sono generici: la prescrizione del principio attivo non può avvenire o comunque non potrebbe che risolversi nella indicazione del farmaco brevettato.

Hypersensitivity to Generic Drugs with Soybean Oil

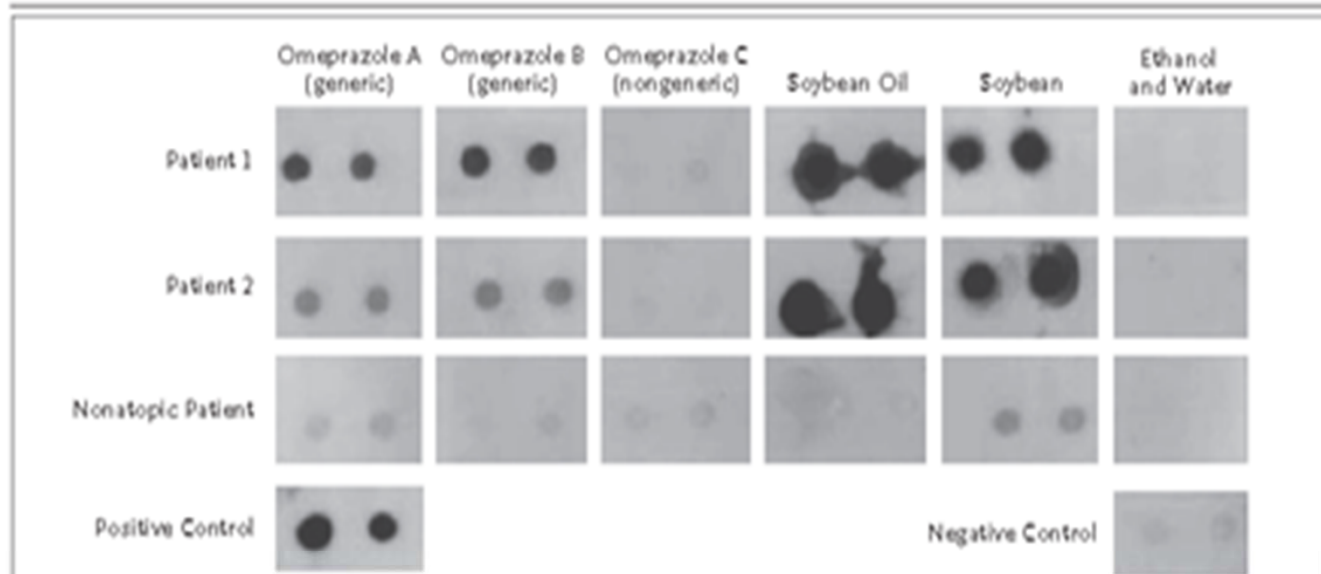


Figure 1. Results of IgE Dot Blot Assay.

Responses of serum from Patients 1 and 2 and from a nonatopic patient to generic omeprazole from two different manufacturers, to nongeneric omeprazole, to soybean oil, to soybean extract, and to diluents are shown. The response to *Dermatophagoides pteronyssinus* of serum from a patient who was sensitized to *D. pteronyssinus* extract, which was used as a positive control of the assay, is also shown.

GLI ANTIDEPRESSIVI: venlafaxina RP						composizione
	depressione	prevenzione recidive	GAD	ansia sociale	DAP	
EFEXOR RP - Faxine	X	X	X	X	X	senza glutine e lattosio
Venlafaxina ALTER	X					senza glutine e lattosio
Venlafaxina BLUEFISH	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina DOC GENERICI	X					senza lattosio
Venlafaxina EG	X	X				senza lattosio
Venlafaxina Eurogenerics (37,5mg)	X	X				contiene lattosio
Venlafaxina FIDIA	X					senza lattosio
Venlafaxina MYLAN GENERICS	X			X		senza lattosio
Venlafaxina PENSAPHARMA	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina RANBAXY	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina RANBAXY (37,5 mg)	X					contiene lattosio
Venlafaxina RATIOPHARM	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina SANDOZ	X					senza lattosio
Venlafaxina TEVA	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina WINTHROP	X	X		X		senza lattosio
ZARELIS venlafaxina ITALFARMACO	X					contiene lattosio

Fonte dati: CTF 2000 Compendio farmaceutico Telematico Ottobre 2010

Clinical picture

Medication error caused by confusing drug blisters

A Pathak, J M Senard, T Bujaud, H Bagheri, M Lapeyre-Mestre, M C Tressieres, J L Montastruc

A 71-year-old woman with chronic renal failure was admitted for heart failure and atrial fibrillation. 48 h later, she presented with hypotension and bradycardia. A review of the charts showed that she had received generic acebutolol instead of generic amiodarone. Both types of pills are packaged in similarly looking blisters, which was the reason for the dispensation error (figure)—blisters from original acebutolol and amiodarone are different. The patient was admitted to intensive care for 24 h where dobutamine drips antagonised betablocker effects.

Blisters used for generic medication often have the same aspect to minimise cost. In France, generics are still underused. Errors related to the similarity of generic drugs blister could be one reason for French general practitioners' reluctance to prescribe generic drugs and patients' reluctance to use them. Improvements in the packaging could reduce the likelihood of serious adverse drug reactions, especially in elderly people. The French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) has now asked companies producing generic medication to modify the packaging and labelling of their blisters.



RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI “LOOKALIKE/SOUND-ALIKE

Min Salute 12 agosto 2010

- **Gli errori riferiti all’uso dei farmaci “Look-Alike/Sound-Alike”, ossia farmaci LASA, possono causare danni anche gravi**
- Raccomandazioni per gli operatori sanitari
- Raccomandazioni per i farmacisti di comunità
- Raccomandazioni per i medici di medicina generale e i pediatri di famiglia
- Raccomandazioni per le Direzioni delle Aziende sanitarie
- Raccomandazioni per le Aziende farmaceutiche

Farmaci biotecnologici

- medicinali costituiti da **proteine** ottenute da **substrati** cellulari mediante **tecniche di ingegneria genetica o tecnologie del DNA ricombinante**
- **Insieme eterogeneo di tecniche che permettono di estrarre il DNA dalla cellula di un organismo, isolarne i geni d'interesse, clonarli, introdurli (tal quali o previa modificazione) ed esprimerli in un ospite eterologo (batterio, lievito, cellula eucariotica)**

- ◆ La sintesi di un **prodotto farmaceutico classico** dipende da **esperienza e capacità dell'operatore**
- ◆ La sintesi di un **prodotto biotecnologico** è molto **complessa** e dipende dalle **materie prime e dalle tecniche utilizzate, oltre che dalle capacità dell'operatore**

Il Prodotto è il Processo

Processi diversi danno luogo a prodotti non identici tra loro

- **Proprietà biologiche e attività clinica (efficacia/sicurezza, immunogenicità, caratteristiche farmacocinetiche) dei farmaci biotecnologici dipendono criticamente da natura dei materiali di partenza, modalità e condizioni di produzione, di purificazione, di conservazione e di manipolazione**
- **Qualsiasi variazione (anche minima) apportata ad un qualsiasi passaggio del processo di produzione può influire significativamente sulle caratteristiche del prodotto finale**

Bioequivalenza?

◆ A causa delle complesse caratteristiche dei prodotti biotecnologici, **non è scientificamente appropriato applicare a tali prodotti l'approccio di valutazione dei farmaci equivalenti** (dimostrazione della bioequivalenza)

◆ Consiglio di Stato 7690/09

I farmaci biotecnologici non sono composti da molecole identicamente replicabili perché vengono estratti attraverso appositi processi di utilizzazione di materia vivente, e, successivamente, utilizzati per la terapia e la cura dell'uomo.

- ◆ La composizione del farmaco biotecnologico varia a seconda della cellula di partenza perché ciò che caratterizza un farmaco biotecnologico è il procedimento utilizzato per ricavare la sostanza finale, non la composizione chimica della sostanza stessa che non è replicabile identicamente



LE REGOLE DEL CDS

1) per i farmaci a sintesi chimica l'equivalenza terapeutica è in re ipsa e può desumersi dalla categoria terapeutica omogenea assegnata all'atto dell'immissione in commercio



2) per i farmaci biologici diversi, aventi principi attivi differenti ma biosimilari, ancorché commercializzati per le stesse indicazioni terapeutiche,

non vi è equivalenza,

a meno che essa non sia accertata, in modo specifico, in occasione della formazione del singolo bando, tra taluni farmaci aventi identiche indicazioni terapeutiche, in relazione ad una o più di esse, e sulla base delle relative evidenze cliniche.



3) In sede di acquisto dei farmaci ciascuna azienda sanitaria non può limitarsi a porre a concorso un farmaco biologico con quelli aventi le medesime indicazioni terapeutiche ma deve accertare caso per caso l'equivalenza concreta degli effetti terapeutici di ciascun farmaco.

