

## LA PRESCRIZIONE OFF-LABEL IN NEFROLOGIA: SITUAZIONE ATTUALE E PROPOSTE OPERATIVE PER LA SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

**F. Aucella**

Responsabile della Unità Operativa di Dialisi, P.O. "Lastaria", Lucera (FG), ASL della Provincia di Foggia; Consulente Scientifico della "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

### GENERALITÀ

Col termine *off-label* si indica la pratica di prescrivere un farmaco o un presidio medicale "al di fuori dalla dose, dall'età, dalle indicazioni terapeutiche e dalla via di somministrazione che compaiono sul dossier di registrazione". La dicitura *off-label* non significa però che il prodotto sia usato in maniera inappropriata, bensì che per la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia non si dispone di dati sufficienti nel particolare uso in questione (1). Si tratta di molecole ampiamente conosciute e utilizzate secondo schemi e Linee Guida ufficiali, ma per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale d'uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo di farmaci autorizzati all'immissione in commercio dal Ministero della Salute o dall'EMA (Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali), ai sensi dell'art. 8 del decreto legislativo 178/1991 (Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n. 178: "Recepimento delle direttive della Comunità Economica Europea in materia di specialità medicinali").

La scheda tecnica, come detto, è il documento ufficiale destinato al professionista sanitario che fa da riferimento per l'autorità giudiziaria. Pertanto, l'utilizzo del farmaco per indicazioni non contemplate nella scheda tecnica costituisce formalmente una irregolarità, per evitare la quale il medico dovrebbe sollecitare un uso compassionevole del farmaco. Il problema però sorge quando l'uso "*off-label*" diventa una pratica clinica abituale e non uno sporadico uso compassionevole limitato a pazienti in fin di vita o a prognosi infausta: in tal caso è il medico che agisce in maniera formalmente "irregolare". Poiché molte delle prescrizioni *off-label* si riferiscono a farmaci presenti in prontuario, ma con altre indicazioni, il medico non sempre è consapevole di tale uso "irregolare".

L'industria ha generalmente interesse a raccogliere le evidenze a favore di nuove indicazioni e ad approntare opportuni studi di efficacia e sicurezza. Tuttavia, a volte tali studi non sono sufficientemente supportati e non raggiungono evidenze tali da trovare riscontro

nelle autorità preposte a modificare le schede tecniche. Ciò nonostante, l'attitudine "commerciale" dell'industria ne promuove comunque l'utilizzo, "scaricando" sul medico la responsabilità di tale uso. In caso poi di farmaci a basso costo o in scadenza di brevetto, tali da prevedere a breve l'arrivo dei generici, l'industria non ha un sufficiente ritorno economico per finanziare gli studi necessari per nuove indicazioni. Ma se la pratica clinica o le Linee Guida ne suggeriscono un utilizzo specifico, sarebbe oltre modo importante che tali indicazioni trovassero posto nelle schede tecniche o avessero comunque un avallo ufficiale dell'autorità sanitaria per la tranquillità dei pazienti e per la sicurezza giuridica dei medici. A tal fine le Società Scientifiche dovrebbero farsi promotrici di tali interventi presso l'autorità sanitaria, ivi compresa la disponibilità a partecipare a gruppi di esperti per dirimere la materia. A complicare vieppiù la faccenda, va tenuto in conto che la modifica della scheda tecnica rappresenta di per sé, oltre agli studi necessari, un costo non indifferente per il fabbricante per le pratiche burocratiche necessarie a tal fine.

L'utilizzo dei farmaci per indicazioni non comprese nella scheda tecnica è una pratica molto diffusa, ed è abituale nei bambini, nelle donne in gravidanza e nei pazienti con insufficienza renale. Numerose sono le discipline mediche che prevedono l'uso in modalità *off-label* di farmaci. L'esempio più lampante è quello della Pediatria, sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale, trovando la sua giustificazione nel fatto che la maggior parte dei farmaci utilizzati nei bambini e negli adolescenti sono stati autorizzati per una popolazione adulta e ad essa dovrebbero essere destinati (2). Infatti, 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. Uno studio di sorveglianza Epidemiologica dei trattamenti farmacologici nella popolazione pediatrica italiana, condotto su 9 ospedali campione, ha messo in evidenza che il 60% delle prescrizioni era *off-label* ed aveva interessato

l'89% dei bambini ricoverati (3); questa situazione, rispetto alla prescrizione secondo scheda tecnica, può comportare un aumento sino a 4 volte delle reazioni avverse gravi insorte in ospedale o che avevano reso necessaria l'ospedalizzazione del bambino (4). Secondo l'indagine, condotta dall'Istituto Mario Negri di Milano, dei 9741 farmaci presenti sul mercato italiano nel periodo 1996-97, un numero limitato, 205 (2.1%), erano registrati per l'uso in età pediatrica e solo per 134 prodotti erano state condotte sperimentazioni cliniche controllate nei bambini. Analoga situazione si riscontra a livello Europeo. Nel periodo 1995-98 l'EMA 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).

La prescrizione *off-label* non riguarda solo la pediatria, ma anche la popolazione adulta in vari campi della medicina (5), quali, ad esempio, l'oncologia, la reumatologia, la neurologia, la psichiatria e non ultima la nefrologia (anticorpi monoclonali nel trattamento delle vasculiti, antipsicotici nel trattamento dei sintomi comportamentali e psicologici nella demenza, antiepilettici nel trattamento del dolore neuropatico e dell'emicrania, antidepressivi nel trattamento della fibromialgia e dell'emicrania, ACE-inibitori per la riduzione della proteinuria) (6, 7).

#### CONDIZIONI PER LA LEGITTIMITÀ DELLA PRESCRIZIONE OFF-LABEL DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI

La normativa vigente in Italia è stata recentemente chiarita da una nota ministeriale del 12 febbraio 2007 (8). In tale nota si ribadiscono le condizioni per la legittimità della prescrizione *off-label* delle specialità medicinali, che alcuni avevano ritenuto essere stata messa in dubbio dal disposto dell'art. 1, comma 796, lettera z della Legge finanziaria dell'anno 2006 (Legge 27/12/2006, n. 296) (9). In linea di massima l'attività curativa del medico attraverso il farmaco è pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato in sede ministeriale per le medesime modalità di dosaggio, via di somministrazione e altro; tale condizione regola anche la rimborsabilità da parte dello Stato. La prescrizione fatta in maniera difforme deve richiamarsi al comma 2 dell'art 3 della Legge 94/1998, il quale recita che "in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di sommini-

strazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata", "qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già 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". La nota ministeriale conferma tale disposizione, richiamando al fatto che la Legge finanziaria 2006 aveva sottolineato l'inapplicabilità per un uso *diffuso e sistematico*, e non occasionale. Quindi, presupposto per l'attivazione della cura *off-label* è l'esistenza nella letteratura Internazionale di studi che confermino che l'uso proposto sia già noto e verificato. Ulteriore fattispecie di ammissibilità è ravvisabile nell'art. 1, comma 4, della Legge 648/1996, per cui è lecita la prescrizione di farmaci non autorizzati a condizione che siano già inclusi in un elenco predisposto dalla CUF con finalità compassionevoli in ragione dell'assenza di alternative terapeutiche. Tuttavia, questa stessa circolare non fa altro che confermare quanto citato in finanziaria 2006 nel non avallare l'uso "diffuso e sistematico" della prescrizione *off-label*, come invece avviene in numerosi casi anche in Nefrologia (vedi oltre).

Inoltre, l'assunzione diretta di responsabilità da parte del medico rispetto alla terapia farmacologia ipotizzata e la preliminare identificazione di un avallo esterno di ordine scientifico non esauriscono gli obblighi del medico: accanto alla complessiva valutazione clinica, infatti, è necessario che si proceda ad una appropriata informazione del paziente e all'ottenimento del suo consenso (10).

Lo scenario appare diverso altrove. Ad esempio negli Stati Uniti ogni medico può legalmente variare le condizioni di utilizzo di un farmaco al di là di quelle indicate dalla FDA (*Food and Drug Administration*) (11), così come il FDCA (*Food, Drug and Cosmetic Act*) (12), non pone limiti stretti all'utilizzo di un prodotto da parte dei sanitari. Il concetto di "*medicine exemption*", letteralmente "eccezione della medicina", consente ad ogni medico di prescrivere un farmaco se lo considera appropriato per una data condizione clinica, pur se non presente in scheda tecnica (13). È però evidente che il medico deve conoscere evidenze o avere esperienza su cui basarsi per adottare una simile pratica. Per questo è fondamentale condividere le esperienze su database disponibili per consultazioni *online*, sull'esempio dei sistemi dell'*American Hospital Formulary Service-Drug Information* e simili. Si pensi al riguardo che la rimborsabilità da parte di enti terzi di tali farmaci si basa proprio sulla presenza o meno del loro uso *off-label* in tali *database*. Anche le organizzazioni professionali hanno preso posizione riguardo al tema (1). Ad esempio l'*American*

Pharmacists Association (AphA) e l'American Society of Health System Pharmacists (ASHP) supportano entrambi l'utilizzo *off-label*. La loro posizione si può riassumere nella dichiarazione di irrinunciabilità della libertà e responsabilità nel prescrivere la terapia ad ogni singolo paziente. L'American Medical Association (AMA) prende più o meno le stesse posizioni.

### ASPETTI LEGALI ED ETICI

La procedura di una prescrizione "al di fuori delle regole" può essere valutata dal paziente o da attori estranei al processo di cura in maniera anche alquanto singolare, sino a considerarla "*malpractice*". Citiamo testualmente dal sito di un avvocato statunitense (14): "*off-label Prescriptions: Another Name For Malpractice? Would you want to serve as an ignorant guinea pig in a totally unstructured drug experiment the next time you visit your physician? I know my answer, but some patients are not even being asked the question before the experiment begins. These patients are being prescribed a medication for a use "off-label", one that even the drug manufacturer does not recommend*". Risulta evidente il bisogno di tutela del medico di fronte a tali interpretazioni, tutela che ad oggi manca del tutto. Infatti, in base alla normativa vigente, prevale un criterio meccanicistico di non pertinenza della prescrizione e della violazione delle regole generali sulla rimborsabilità dei farmaci, senza che sia prevista una deroga per particolari situazioni cliniche tali da giustificare la prescrizione *off-label*. Tale orientamento è stato confermato dalla Suprema Corte in un suo pronunciamento a Sezioni Unite, che afferma l'ammissibilità del ricorso a nuove terapie solo nell'ambito della sperimentazione clinica, "*dovendosi reputare riprovevole qualsiasi differente utilizzazione*" (15). Com'è evidente siamo dinanzi ad una situazione del tutto particolare e pericolosa per la tutela del medico e per la sua indipendenza di giudizio clinico, foriera anche in tal caso di quell'atteggiamento "precauzionale" del professionista che spesso finisce per danneggiare il paziente.

È opportuno quindi segnalare l'assoluta importanza di una puntuale informazione del paziente e di un consenso scritto: ciò non esime dalla colpa, ma testimonia il corretto espletamento delle procedure (10). Una sollecita segnalazione di effetti collaterali è altresì d'obbligo: il ricordo della tragedia della talidomide deve sempre farci tenere alta la guardia sull'uso dei farmaci in popolazioni particolarmente a rischio. Ovviamente, come già detto, il problema sorge quando tale uso non è occasionale, ma costante, per cui l'adozione di simili procedure comporterebbe uno stravolgimento della quotidiana attività clinica.

### SICUREZZA

Gli eventi avversi di un farmaco per una indicazione approvata risultano inseriti nella scheda tecnica e sono desunti dalle osservazioni dei *trials* effettuati prima della commercializzazione o in fase di *post-marketing*. Usando un composto in *off-label* vi può essere un aumentato rischio di effetti collaterali. Tale teorico aumento del rischio proviene dall'assenza di informazioni nella letteratura medica. In ogni caso il medico, oltre ad acquisire il consenso per l'uso *off-label*, deve avvisare il paziente degli effetti collaterali già noti (1, 5, 10).

### RILIEVO CLINICO DELL'USO OFF-LABEL

L'attività clinica e la prescrizione *off-label* hanno spesso rappresentato un ruolo basilare per la scoperta di nuove indicazioni terapeutiche, visto che la gran parte delle indicazioni approvate sono scaturite dall'osservazione clinica piuttosto che dalle ricerche effettuate nello sviluppo di una molecola (16). Una *review* ha stimato al 57% la percentuale delle nuove indicazioni scoperte dei clinici e sottoposte ad approvazione ministeriale (17). Si pensi ad esempio al caso dei  $\beta$ -bloccanti, che 20 anni or sono erano controindicati nello scompenso e oggi invece hanno questa specifica indicazione (18). Per questo alcuni Autori dichiarano apertamente che "la prescrizione *off-label* favorisce il progresso delle cure, aumenta i presidi a disposizione dei pazienti e abbassa il costo dell'innovazione in medicina" (19). Anche in Nefrologia la ricerca di nuove indicazioni rappresenta una opportunità e una sfida per la comunità scientifica (6).

### PRINCIPALI ESEMPI DI INTERESSE NEFROLOGICO

La Nefrologia è una branca particolarmente coinvolta nell'uso comune di farmaci in modalità *off-label*. Non è questa la sede per una elencazione esaustiva, ma si vogliono porre in risalto alcuni tra i casi più emblematici per sottolineare le dimensioni della problematica nel nostro quotidiano lavoro.

#### IPERTENSIONE ARTERIOSA IN GRAVIDANZA O ALLATTAMENTO

È un caso sempre più frequente per l'aumento dell'età alla quale le donne partoriscono. La gran parte delle schede tecniche degli antipertensivi sconsiglia l'uso nelle suddette condizioni, quasi sempre per mancanza di dati. Una recente *review* ha però indicato che "ACE-

inibitori, metildopa e  $\beta$ -bloccanti con elevato legame proteico, oltre ad alcuni calcio-antagonisti, appaiono essere sufficientemente sicuri per il trattamento dell'ipertensione nel periodo dell'allattamento". Vanno invece evitati i  $\beta$ -bloccanti con basso legame proteico. Tuttavia le evidenze sono ancora limitate (20).

### GLOMERULONEFRITI

Ad eccezione del diabete, l'indicazione delle Linee Guida di usare ACE-inibitori o antagonisti recettoriali per trattare la proteinuria indipendentemente dalla sua origine non ha riscontro nelle schede tecniche. Se prendiamo in considerazione la nefropatia diabetica, solo per alcuni dei farmaci citati compare nelle schede tecniche la relativa indicazione, ovviamente solo di quelli che hanno effettuato studi in merito. Spesso invece l'utilizzo di tali composti avviene per un supposto effetto di classe con un uso quindi fuori dalle regole in molti casi, evidente se il paziente non è anche iperteso. Inoltre, l'uso pediatrico degli ACE-inibitori non è ancora autorizzato (21).

### CITOSTATICI E IMMUNOSOPPRESSORI

Il loro uso nelle glomerulopatie e nelle vasculiti non è supportato dalle schede tecniche. Farmaci usati da decenni, come la Azatioprina, non hanno indicazione nelle GN primitive, e lo stesso si può dire della ciclofosfamide e del micofenolato (22).

### TROMBOSI O DISFUNZIONE ACCESSO VASCOLARE

Aspirina, clopidogrel e ticlopidina non hanno la relativa indicazione. Non esiste nessuno studio che avvalori tale pratica, l'unico che prevedeva la combinazione di aspirina e clopidogrel fu sospeso per l'eccessivo rischio di emorragia (23).

### CHELANTI DEL FOSFORO

Né l'idrossido di alluminio né il carbonato di calcio sono indicati, e lo stesso sevelamer lo è solo nei dializzati ma non in DP o prima della dialisi.

### ALTRI FARMACI

I difosfonati sono ufficialmente controindicati nell'IRC (24), gli antidepressivi o la gabapentin non hanno indicazione nella polineuropatia uremica, il rasburicase è indicato solo nella lisi tumorale da neoplasie ematolo-

giche, ma non in altre forme tumorali o altre patologie in cui comunque ha dimostrato la sua efficacia (25). Il defibrotide è comunemente usato per la prevenzione della coagulazione del circuito extracorporeo in assenza di eparina, ma questo suo utilizzo non è presente in scheda tecnica (26).

### MIELOMA

Un'altra situazione Nefrologica in cui è previsto l'uso *off-label* di farmaci, riguarda il trattamento dell'insufficienza renale in corso di mieloma multiplo con talidomide, un farmaco sedativo-ipnotico, tragicamente noto in passato, che è stato riscoperto in tempi recenti, per i suoi effetti anti-angiogenici e antinfiammatori (27). Uno studio dell'aprile 2007 ha valutato l'effetto della terapia con elevate dosi di desametasone associato o meno a talidomide e a bortezomib sulla reversione del danno renale in pazienti a cui era stato recentemente diagnosticato il mieloma multiplo (28). Nel 73% dei pazienti trattati con solo desametasone si è verificata una regressione dell'insufficienza renale, mentre nei pazienti trattati con desametasone associato a talidomide e bortezomib tale percentuale ha raggiunto valori pari a 80%.

### PRESIDI MEDICALI

L'uso *off-label* è avvertito anche per i presidi medicali (29). Si pensi ad esempio al campo degli stent medicati in cardiologia, ove un recentissimo lavoro ha messo in evidenza come rispetto all'uso effettuato in precise indicazioni, quello "allargato" si associa ad un più elevato tasso di eventi cardiaci fatali a 1 anno (30). In particolare questi pazienti in cui l'applicazione dello stent medicato non era così stringente, avevano una più alta frequenza di trombosi dello stesso. Per questo gli Autori sottolineano la necessità di valutare con attenzione l'uso di tali presidi per pazienti ad alto rischio non valutati nei RCT.

Nell'ambito Nefrologico il problema sembra meno evidente, tuttavia anche in questo caso per metodiche particolari, come quelle aferetiche o le plasmaperfusioni adottate nelle terapie intensive per i pazienti settici, è necessario uno sforzo per definire meglio gli ambiti e le modalità di utilizzo.

### PROPOSTE OPERATIVE PER LA SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

Risulta quindi evidente da quanto sinora descritto che spesso la pratica clinica o le Linee Guida suggerisco-



no l'utilizzo di farmaci in *off-label*. Tale modalità non è occasionale, bensì diffusa e sistematica proprio come richiamato dalla citata nota ministeriale per escluderne l'utilizzo. Il loro uso sistematico, peraltro, non ne fa possibile nemmeno quello "compassionevole", per definizione occasionale, ed è per questo che la materia deve trovare regolamentazione affatto differente. Pertanto, sarebbe oltre modo importante che tali indicazioni trovassero posto nelle schede tecniche per la tranquillità dei pazienti e per la sicurezza giuridica dei medici. A tal fine le Società Scientifiche dovrebbero farsi promotrici di tali interventi presso l'autorità sanitaria, ivi compresa la disponibilità a partecipare a gruppi di esperti per dirimere la materia (7). Una volta che specifiche indicazioni trovino evidenza chiara in letteratura e vengano quindi raccomandate nelle Linee Guida, le stesse dovrebbero essere trasmesse al Ministero della Salute con la richiesta di un confronto con l'ufficio competente per autorizzarne l'uso in deroga alla scheda tecnica. La Società si dovrebbe quindi impegnare a richiedere ai suoi iscritti un monitoraggio attento dei profili di tollerabilità, sicurezza e efficacia, trasmettendoli poi al ministero stesso.

A tal proposito è rilevante segnalare che, con la Gazzetta Ufficiale del 6 giugno 2007 (31), rifacendosi alla già citata Legge 648 del 1996, il Ministro della Salute ha ufficializzato l'uso fuori indicazione per un certo numero di molecole, divise per branche terapeutiche, e riguardanti soprattutto neoplasie pediatriche, ematologiche e tumori dell'adulto. Tra le altre molecole, oltre a carboplatino e cisplatino, ve ne sono anche alcune con interesse Nefrologico, quali il rituximab e l'alemtuzumab. Tale risultato sembra essere dovuto all'azione concertata delle Società Scientifiche, come l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), che, coerentemente, hanno richiesto non già la semplice validazione di consuetudini terapeutiche, bensì il riconoscimento dell'esistenza di studi controllati. Poiché in tale processo l'AIFA si è impegnata a fare revisioni semestrali degli elenchi dei preparati e degli usi consentiti, al fine di garantire un costante aggiornamento delle opportunità curative, esiste lo spazio e la modalità per altre Società come la nostra, di intervenire in merito.

Il processo potrebbe quindi seguire le seguenti tappe:

- 1) Stesura delle Linee Guida.
- 2) Evidenza di raccomandazioni di utilizzo di prodotti in modalità *off-label*.

- 3) Richiesta di confronto con il Ministero.
- 4) Avvio monitoraggio sul territorio da parte della Società Scientifica con durata e campionamento adeguati, da concordare con il Ministero.
- 5) Analisi dei dati e trasmissione al Ministero.
- 6) Analisi congiunta dei dati e, se del caso, passaggio alla richiesta di inserimento dell'indicazione nella scheda tecnica o quanto meno nell'elenco degli usi *off-label* autorizzati.

Un simile procedimento avrebbe diversi vantaggi:

- intanto, acquisizione di forza e prestigio per la Società Scientifica, che si verrebbe a costituire come vero consulente del ministero;
- accesso a possibili finanziamenti per la ricerca applicata in campo Nefrologico;
- tutela dei propri associati per l'uso *off-label*, in quanto inserito in un programma ministeriale;
- maggior chiarezza nel rapporto tra curante e paziente.

Ovviamente, ove la richiesta di modifica della scheda tecnica del farmaco o del presidio venga avanzata dalla Società Scientifica, il Ministero dovrà prevedere una diversa attribuzione dei costi burocratici della procedura, normalmente accollata al fabbricante. Una collaborazione tra Società Scientifica, Ministero e Farmindustria potrebbe portare alla stesura di un protocollo trilaterale per finanziare tali costi. Anche in tal senso la nostra Società potrebbe farsi promotrice dell'iniziativa.

Nel frattempo, è importante che tutti i Nefrologi Italiani abbiamo coscienza della problematica non solo per le ovvie implicazioni medico-legali, ma anche per dar forza alla Società Italiana di Nefrologia nell'intraprendere un ruolo ancor più attivo nel panorama della Sanità Italiana.

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Dr. Filippo Aucella  
 Responsabile U.O. Dialisi  
 P.O. "Lastaria"  
 Viale Lastaria  
 71036 Lucera (FG)  
 e-mail: faucel1@alice.it  
 uodialisi.lucera@libero.it

**BIBLIOGRAFIA**

1. Dooley AG. Off-label drug use. *Adv Pharmacol* 2007; 90: 63-5.
2. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 125-31.
3. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M, Italian Paediatric Off-label Collaborative Group. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 339-47.
4. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965-8.
5. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1021-6.
6. Bennett WM. Off-label use of approved drugs: Therapeutic opportunity and challenges. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 830-1.
7. Arrieta J. La Ficha Técnica de los medicamentos y la práctica nefrológica. *Nefrologia* 2005; 2: 103-6.
8. Circolare del Ministero della Salute del 12 febbraio 2007.
9. Legge Finanziaria 2006, 27/12/2006 n. 269.
10. Massimino F. La prescrizione dei farmaci "off-label": adempimenti, obblighi e responsabilità del medico. *Danno e Responsabilità* 2003; (10): 925-37.
11. McEvoy GK, Snow EK, et al. AHFS Drug Information. Bethesda (MD): American Society of Health system Pharmacists, Inc. 2005.
12. Committee on Drug. Unapproved uses of approved drugs. The physician, the package insert and the food and drug administration. *Pediatrics* 1996; 98: 143-5.
13. McEvoy GK, Snow EK, et al. AHFS Drug Information. Bethesda (MD): American Society of Health System Pharmacists, Inc. 2005.
14. [www.Tampa Bay Personal Injury Lawyer.htm](http://www.Tampa Bay Personal Injury Lawyer.htm)
15. Cassazione, Sezioni Unite, 19 febbraio 1997, n. 1532.
16. De Monaco HJ, Ali A, von Hippel E. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 323-32.
17. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 353-9.
18. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
19. Tabarrok AT. Assessing the FDA via the Anomaly of Off-Label Drug Prescribing. *The Independent Review*, v.V. Summer 2000; (1): 25-53.
20. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of anti hypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 85-95.
21. Raes A, Malfait F, Van Aken S, France A, Donckerwolcke R, Vande Walle J, Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8 (1): 3-12.
22. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
23. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zang JH, Cronin RE. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2313-21.
24. Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Clin Geriatr Med* 2003; 19 (2): 395-414.
25. Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (2): 431-3.
26. Filimberti E, Cinotti S, Salvadori M, et al. Hemodialysis with defibrotide: effects on coagulation parameters. *Int J Artif Organs* 1992; 15 (10): 590-4.
27. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003; 25: 342-95.
28. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92 (4): 546-9.
29. Russell ME, Friedman MI, Mascioli SR, Stolz LE. Off-label use: an industry perspective on expanding use beyond approved indications. *J Interv Cardiol* 2006; 19 (5): 432-8.
30. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, Granada JF, Marulka S, Nassif D, Cohen DJ, Kleiman NS, EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297 (18): 2001-9.
31. Gazzetta Ufficiale, 6 giugno 2007, Supplemento 132.