

Intelligenza artificiale nell'utilizzo dei farmaci off-label: il caso dell'Istituto Materno-Infantile IRCCS Burlo Garofolo

Irina Dokalskaya, Anna Arbo, Anna Flamigni, Andrea Garlatti*

La prescrizione off-label è una prassi diffusa in pediatria ospedaliera, area caratterizzata da limitata registrazione di indicazioni e formulazioni dedicate. Il suo impatto clinico, organizzativo ed economico richiede una governance multiprofessionale strutturata e apre la prospettiva di sistemi di supporto decisionale basati sull'intelligenza artificiale (IA) capaci di sostenere simultaneamente l'appropriatezza prescrittiva e l'analisi farmaco-economica.

Il presente contributo si propone di esplorare le pratiche assistenziali che coinvolgono l'uso di farmaci off-label in ambito pediatrico presso un IRCCS specializzato, ricostruirne l'impatto economico-organizzativo percepito dai diversi attori del processo e indagare aspettative, criticità e condizioni di accettabilità di un sistema di IA dedicato.

Offre un caso studio qualitativo interpretativo riguardante l'Ospedale pediatrico di ricerca Burlo Garofolo (Trieste), che ha recentemente condotto un'indagine preliminare sul contributo dei Large Language Model nei processi decisionali relativi alla prescrizione off-label in pediatria.

Lo studio indaga le principali caratteristiche del processo delle prescrizioni off-label attraverso le interviste semi-strutturate svolte a figure professionali rappresentative dei principali "snodi" del percorso prescrittivo. La selezione è avvenuta tramite *purposive sampling*, una tecnica di selezione del campione non probabilistica ampiamente utilizzata nella ricerca qualitativa a massima variazione. L'analisi tematica ha seguito un approccio ibrido (deduttivo a partire dalle sei sezioni del questionario; induttivo per i temi emergenti dalle narrative libere).

L'analisi identifica tre tensioni strutturali: asimmetria informativa tra prescrizione e governance, differente grado di ottimismo tecnologico in base al ruolo professionale e frammentarietà della base evidenziale pediatrica. Tali risultati suggeriscono che un sistema di IA per l'off-label pediatrico dovrebbe esse-

S O M M A R I O

1. Introduzione
2. Approccio metodologico
3. Il caso IRCCS Burlo Garofolo
4. Risultati
5. Considerazione di sintesi, spazi di generalizzazione e prospettive di evoluzione futura

* Irina Dokalskaya, Ricercatore di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze Economiche e Statistiche-Uniud.

Anna Arbo, Direttore CS Farmacia IRCCS Burlo Garofolo.

Anna Flamigni, Ricercatore sanitario Farmacia IRCCS Burlo Garofolo.

Andrea Garlatti, Professore ordinario di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze Economiche e Statistiche-Uniud.

re progettato come supporto *human-in-the-loop* (HITL, approccio metodologico nei sistemi computazionali e di IA, che prevede l'integrazione attiva dell'intervento umano nel processo decisionale), integrato a monte del flusso prescrittivo e orientato alla tracciabilità clinica, regolatoria ed economica, piuttosto che come sostituto del giudizio clinico.

L'analisi porta infine a formulare considerazioni e proposte sulle prospettive di sviluppo dell'esperienza considerata.

Parole chiave: off-label, pediatria, intelligenza artificiale, appropriatezza prescrittiva, analisi farmaco-economica, ricerca qualitativa, analisi processi organizzativi, sistemi informativi aziendali.

Artificial Intelligence in Off-Label Drug Use: The Case of the Institute for Maternal and Child Health IRCCS Burlo Garofolo

Off-label prescribing is a widespread practice in hospital pediatrics, a field characterized by the limited availability of authorized indications and age-appropriate formulations. Its clinical, organizational, and economic implications require a structured, multi-professional governance framework and open the perspective for artificial intelligence (AI) – based decision support systems capable of simultaneously fostering prescribing appropriateness and pharmacoeconomic analysis.

This contribution aims to explore clinical practices involving off-label drug use in pediatrics within a specialized IRCCS, to reconstruct the perceived organizational and economic impact from the perspective of the various stakeholders involved, and to investigate expectations,

critical issues, and conditions of acceptability of a dedicated AI-based system.

The study presents an interpretative qualitative case study conducted at the Burlo Garofolo Pediatric Research Hospital (Trieste), which has recently undertaken a preliminary investigation into the contribution of Large Language Models to decision-making processes related to off-label prescribing in pediatrics.

The analysis examines the key characteristics of the off-label prescribing process through semi-structured interviews with professional figures representing the main decision-making nodes along the prescribing pathway. Participants were selected using maximum-variation purposive sampling, a non-probabilistic technique widely adopted in qualitative research. Thematic analysis followed a hybrid approach, combining deductive coding based on the six sections of the interview guide with inductive identification of themes emerging from open narratives.

Three structural tensions were identified: informational asymmetry between prescribing and governance levels, role-dependent variability in technological optimism, and fragmentation of the pediatric evidence base. These findings suggest that AI systems for pediatric off-label prescribing should be designed as human-in-the-loop decision support tools, integrated upstream within the prescribing workflow and oriented toward clinical, regulatory, and economic traceability, rather than as substitutes for clinical judgment.

The analysis concludes by outlining considerations and proposals regarding future development perspectives of the experience examined.

Keywords: off-label use, pediatrics, artificial intelligence, prescribing appropri-

ateness, pharmacoeconomic analysis, qualitative research, analysis of organizational process and institutional information systems.

Articolo sottomesso: 18/05/2026,
accettato: 08/06/2026

1. Introduzione

La prescrizione off-label indica l'impiego di medicinali in modo diverso da quanto autorizzato ufficialmente. Ciò rappresenta in pediatria una necessità strutturale più che un'eccezione: la registrazione di indicazioni, posologie e formulazioni pediatriche è storicamente carente, e numerose patologie – in particolare onco-ematologiche, autoimmuni, neuropsichiatriche e rare – non dispongono di alternative autorizzate. Le società scientifiche internazionali e l'Agenzia Italiana del Farmaco hanno progressivamente riconosciuto la dimensione fisiologica del fenomeno, accompagnandolo con strumenti regolatori dedicati, tra cui la L. n. 648/1996, l'art. 3, comma 2, L. n. 94/1998, il DM 7 settembre 2017 sull'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica e il DM 11 febbraio 1997 sull'importazione di medicinali esteri. Resta, tuttavia, una distanza non trascurabile tra la dimensione clinica della pratica – la decisione del singolo medico di fronte al singolo paziente – e la sua dimensione di sistema.

Tale distanza configura un problema specificamente di governance: la prescrizione off-label genera infatti questioni di appropriatezza, responsabilità professionale, equità di accesso, sostenibilità economica e farmacovigilanza che eccedono la sola sfera cli-

nica e coinvolgono direzioni sanitarie, farmacie ospedaliere, amministrazioni e funzioni di ricerca. La frammentazione dei flussi informativi tra questi nodi rende difficile ricostruire a posteriori gli esiti delle prescrizioni e i loro costi reali, limitando le opportunità di audit, di ottimizzazione e di apprendimento istituzionale.

In questo contesto, l'intelligenza artificiale (IA) emerge come prospettiva tecnologica potenzialmente trasformativa, ossia in grado di modificare in profondità le modalità di lavoro. Le esperienze pubblicate restano tuttavia eterogenee, prevalentemente sperimentali e raramente focalizzate sulla popolazione pediatrica. Le condizioni di reale implementabilità – accettabilità professionale, integrazione nei flussi clinici, sicurezza dei dati, sostenibilità organizzativa – non sono note a priori e richiedono un'indagine empirica situata.

Il presente contributo si propone, in chiave esplorativa, di ricostruire le pratiche di prescrizione off-label presso un IRCCS pediatrico, di indagarne l'impatto economico-organizzativo percepito dai diversi attori del processo e di documentare aspettative, riserve e criticità rispetto all'introduzione di un sistema di IA dedicato all'appropriatezza prescrittiva e all'analisi farmaco-economica. La scelta del disegno qualitativo interpretativo riflette la finalità di profondità ermeneutica sui significati attribuiti dagli operatori, piuttosto che di rappresentatività statistica.

È appena il caso di aggiungere che la prospettiva qui adottata non è di carattere clinico o farmacologico, ma quella dei processi organizzativi e dei sistemi informativi in chiave economico-aziendale.

2. Approccio metodologico

Ai fini dell'analisi del processo di adozione e utilizzo di soluzioni di IA in sanità ospedaliera, questo contributo propone lo studio di un caso aziendale di tipo esplorativo definito: l'ospedale pediatrico IRCCS Burlo Garofolo (Trieste), che oggi rappresenta un'eccellenza italiana per qualità della ricerca scientifica (*TriestePrima*).

Lo studio adotta un disegno qualitativo interpretativo (Denzin & Lincoln, 2018) fondato sulla *thematic analysis* di cinque interviste semistrutturate condotte secondo il framework di Braun & Clarke (2006). Le interviste sono state svolte in lingua italiana con figure professionali a profilo eterogeneo ma funzionalmente complementare lungo il percorso prescrittivo: (i) Medico clinico, specialista in pediatria, con ventennale esperienza; (ii) Dirigente medico della Direzione Sanitaria, con un decennio di esperienza nel ruolo; (iii) Direttore di Farmacia Ospedaliera, con ventennale esperienza; (iv) Ricercatrice, con due anni e mezzo di esperienza nel contesto pediatrico; (v) Amministrativo responsabile acquisti, con tre anni e mezzo di esperienza nel settore dei farmaci. Nelle attribuzioni delle citazioni il profilo è indicato in forma sintetica e uniforme: Clinico, Direzione, Farmacia, Ricerca.

Gli intervistati sono stati selezionati mediante *purposive sampling* a massima variazione, criterio finalizzato a coprire tutti gli snodi del processo (prescrizione, valutazione tecnico-scientifica, autorizzazione, governance economica, prospettiva di ricerca). Le interviste sono state registrate e trascritte *verbatim*, quindi riorganizzate secondo la struttura del questionario

semistrutturato somministrato, conservando le risposte chiuse, le gerarchie ordinali fornite dagli intervistati e le narrative discorsive associate, con una traccia iniziale di 25 domande (riportate in Appendice 1).

L'approccio analitico è stato ibrido: la dimensione deduttiva ha utilizzato come *coding framework* iniziale le sette sezioni del questionario (inquadramento; contesto clinico; processo decisionale; percezione dell'IA; impatto economico; criticità; prospettive future); la dimensione induttiva ha consentito la codifica aperta delle narrative libere e l'aggregazione in temi emergenti (es. *de-skilling concern*, frame epistemico verso l'IA, scarsa visibilità a valle della prescrizione, sottoarticolazione del consenso informato). La codifica è stata svolta da un singolo analista; la ridotta numerosità ha reso impraticabile il calcolo di una *intercoder reliability* formale, un indicatore metodologico che valuta il grado di accordo tra due o più ricercatori indipendenti nella codifica dei dati. Il disegno ha previsto pertanto una *triangolazione interna per profilo*, verificando sistematicamente convergenze e divergenze tematiche fra i quattro snodi del processo. In presenza di interpretazioni ambigue è stata privilegiata la lettura più conservativa, segnalando esplicitamente come tali le inferenze a carattere speculativo, ossia formulate in modo prudenziale, esplicitamente riconosciute come non pienamente corroborate dai dati e quindi aventi natura interpretativa. Lo studio ha finalità esplorativa e di profondità interpretativa, non di rappresentatività statistica.

Lo studio è stato condotto nel rispetto della riservatezza degli intervistati: trattandosi di ricerca qualitativa non

interventistica condotta su personale sanitario e non su pazienti, le interviste sono state registrate previo consenso verbale alla registrazione e all'uso dei contenuti a fini di ricerca; le citazioni riportate nel testo sono state anonimizzate e attribuite esclusivamente al profilo professionale.

3. Il caso IRCCS Burlo Garofolo

3.1. Informazioni generali

L'IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo di Trieste costituisce un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico, riconosciuto dal Ministero della Salute sin dal 1968, con una specifica vocazione nell'ambito della pediatria e della salute materno-infantile. Esso rappresenta un presidio ad alta specializzazione di rilievo nazionale per la tutela della salute della donna e del bambino ed è l'unico IRCCS materno-infantile del Triveneto, nonché uno dei pochi a livello nazionale con analoga specializzazione (Ministero della Salute, 2024; AOPI, 2025).

L'Istituto svolge la funzione di *hub* clinico-scientifico su scala regionale, nazionale e internazionale, distinguendosi per l'integrazione tra assistenza a elevata complessità, ricerca clinica e traslazionale e formazione universitaria, in stretta sinergia con l'Università degli Studi di Trieste. Tale integrazione configura un contesto organizzativo favorevole allo sviluppo e all'implementazione di soluzioni di sanità digitale e di intelligenza artificiale, in particolare in ambiti clinici ad alta complessità e intensità informativa (IRCCS Burlo Garofolo, 2025).

Sotto il profilo organizzativo, l'Istituto dispone di 124 posti letto ed è articolato in dipartimenti clinici, diagnostici

e di supporto che coprono l'intero spettro delle specialità materno-infantili. L'attività assistenziale è strettamente connessa a una rilevante produzione scientifica, oggetto di valutazione periodica da parte del Ministero della Salute ai fini del mantenimento del riconoscimento come IRCCS. Tale sistema valutativo, basato su indicatori quantitativi e qualitativi, costituisce un prerequisito anche per l'adozione e la validazione di strumenti di intelligenza artificiale orientati al supporto decisionale e alla ricerca traslazionale, ossia quella volta a trasferire le conoscenze derivanti dalla ricerca di base in applicazioni cliniche o pratiche. L'Istituto presenta una dotazione organica di oltre 800 unità di personale, includente profili sanitari, tecnici, amministrativi e di ricerca, in linea con la complessità assistenziale e scientifica delle attività svolte.

La governance si conforma alla normativa vigente per gli IRCCS pubblici e si fonda sulla distinzione tra funzioni di indirizzo strategico e gestione operativa. Gli organi istituzionali comprendono il Direttore Generale, il Consiglio di Indirizzo e Verifica, il Direttore Scientifico e il Collegio Sindacale.

Un nodo organizzativo centrale nella trasformazione digitale è rappresentato dalla Struttura Complessa di Ingegneria Clinica, Informatica e Approvvigionamenti, responsabile dei sistemi informativi, delle tecnologie sanitarie e dei progetti di innovazione digitale. È inoltre presente il Responsabile per la Transizione Digitale (RTD), con funzioni di coordinamento delle iniziative di digitalizzazione e di integrazione con il sistema informativo socio-sanitario regionale (IRCCS Burlo Garofolo, 2025).

L'Istituto è impegnato nello sviluppo di piattaforme digitali avanzate a supporto della clinica e della ricerca pediatrica, tra cui sistemi di screening sensoriale per il monitoraggio precoce, infrastrutture di telemedicina interoperabili tra IRCCS, interventi PNRR per l'implementazione di architetture ICT sicure e progetti di salute digitale dedicati agli impatti neuropsicologici delle tecnologie e alla didattica in ambito pediatrico (Bava *et al.*, 2019; GARR, 2019).

3.2. Descrizione del progetto IA

Il progetto, avviato dal Burlo Garofolo nel 2024, prende avvio da un'indagine preliminare volta a esplorare il potenziale contributo dei modelli linguistici di grandi dimensioni (Large Language Models, LLM, un tipo di intelligenza artificiale generativa in grado di elaborare e produrre diverse tipologie di dati, come testo, immagini e video) nel supporto ai processi decisionali relativi alla prescrizione di farmaci off-label in ambito pediatrico. Tale ambito risulta particolarmente rilevante sotto il profilo clinico e gestionale, in considerazione della frequente necessità di ricorrere a terapie fuori indicazione a fronte della limitata disponibilità di farmaci specificamente studiati e autorizzati per la popolazione pediatrica, soprattutto in presenza di malattie rare.

In particolare, il progetto in essere si è posto l'obiettivo di valutare il contributo dei LLM alla valutazione dell'appropriatezza prescrittiva in ambito pediatrico, con particolare riferimento alla prescrizione off-label, attraverso il recupero e la sintesi strutturata di evidenze biomediche a supporto del processo decisionale. L'analisi si è focalizzata su tre dimensioni critiche: il

razionale scientifico dell'impiego off-label, il profilo di sicurezza e le potenziali interazioni farmacologiche. È stato inoltre condotto un confronto sistematico tra le prestazioni dei LLM e le sintesi prodotte da esperti, al fine di verificarne l'allineamento con i principi della *evidence-based medicine* e con i criteri adottati nei contesti istituzionali. Tale confronto assume rilievo in una prospettiva di governance clinico-organizzativa, configurando i sistemi di intelligenza artificiale quali strumenti di supporto al giudizio professionale.

L'analisi empirica, riferita a 20 casi di malattie pediatriche rare, ha coinvolto quattro LLM (GPT-4o, Sophos 2, Claude 3, Scopus AI). Le risposte, strutturate secondo le tre dimensioni analitiche, sono state valutate mediante indicatori quantitativi (sensibilità, precisione, accuratezza, F1 score) e qualitativi, integrati in un indice composito di performance.

Complessivamente sono stati analizzati 2.758 riferimenti bibliografici e 480 output. I risultati evidenziano differenze significative tra i modelli ($p = 0,001$), con performance superiori per GPT-4o rispetto a Scopus AI. La qualità mediana dei riferimenti bibliografici prodotti dai LLM ha frequentemente eguagliato, e in alcuni casi superato, quella delle sintesi umane; tuttavia, l'elevata variabilità osservata suggerisce cautela nell'interpretazione dei risultati e non consente di affermare una superiorità sistematica dei modelli rispetto agli esperti.

4. Risultati

4.1. Inquadramento dei profili e stratificazione del percorso

La stratificazione funzionale del processo è netta: prescrizione (Clinico) →

valutazione tecnico-scientifica (Farmacia) → approvazione (Direzione Sanitaria) → analisi sistemica e prospettiva di ricerca (Ricerca). Solo la Farmacia assume esplicitamente la dimensione di gestione economica, mentre la Direzione introduce la peculiarità del rapporto con l'“azienda di appartenenza” del paziente, marcatore di un circuito amministrativo extra-ospedaliero che intercetta la sostenibilità finanziaria della prescrizione.

4.2. Contesto clinico (solo profilo prescrittore)

Il Clinico circoscrive l'uso off-label all'ematologia pediatrica e alla medicina d'urgenza, qualificandolo come un'opzione terapeutica spesso necessaria, dettata da esigenze cliniche. I principi attivi più ricorrenti riflettono un pattern di terapia di seconda linea per patologie autoimmuni e onco-ematologiche. Le motivazioni prevalenti riguardano l'indicazione e l'età. I driver clinici sono gerarchizzati con la pratica consolidata, con riferimento esplicito alle linee guida della società scientifica di area emato-oncologica pediatrica (AIEOP). Si configura così una *evidence-based local practice* radicata nella tradizione scientifica delle società di riferimento più che in protocolli aziendali formalizzati. La transizione di linea (ossia il passaggio da una linea terapeutica a un'altra, generalmente verso un trattamento successivo) è governata da un orientamento collegiale.

4.3. Processo decisionale e governance

- *Collegialità della decisione.* Si evidenzia una convergenza unanime tra i quattro profili riguardo alla prescrizione off-label adottata come decisione collegiale. La Ricerca ne rico-

struisce la sequenza procedurale completa: la richiesta del clinico (motivata con riferimenti bibliografici e quadro clinico) è sottoposta alla valutazione della Farmacia, che verifica RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), inserimento in L. n. 648/96, possibilità di uso compassionevole e fondamento evidenziale; il report di valutazione è poi trasmesso alla Direzione Sanitaria per l'approvazione finale.

- *Grado di formalizzazione.* Emerge una divergenza: il Clinico parla in particolare di pratiche condivise, mentre Farmacia, Direzione e Ricerca convergono sull'esistenza di una SOP (Standard Operating Procedure) istituzionale strutturata. Il dato può essere letto come una possibile differenza di percezione tra normativa formale e pratica quotidiana del clinico, che tende a riconoscersi nelle linee guida scientifiche più che nella procedura ospedaliera; va però considerato che il Clinico opera in una subspecialità – l'ematologia – in cui le società scientifiche internazionali esercitano un'influenza normativa *de facto* particolarmente marcata.
- *Peso dell'evidenza scientifica.* Si osserva una correlazione apparentemente inversa rispetto alla distanza dal letto del paziente: i profili regolatori (Farmacia e Ricerca) attribuiscono all'evidenza valore determinante per ragioni normative, mentre Clinico e Direzione la collocano come importante ma temperata da *expert opinion*, cultura locale e – soprattutto nella narrativa del Clinico – dal divario tra raccomandazione e prevalenza reale del trattamento.
- *Monitoraggio.* Costituisce la criticità più stridente. Per la Direzione il

sistema è sostanzialmente assente. Il Clinico riferisce di riunioni multidisciplinari e follow-up informali; la Farmacia ammette l'esistenza di registri locali e la lacuna di audit clinici formale, riconoscendone l'opportunità; la Ricerca conferma l'esistenza di un database locale che raccoglie le prescrizioni approvate.

- *Dimensione etica.* Il bilanciamento rischio-beneficio è dimensione cardinale trasversale; la Direzione la integra con la vulnerabilità del minore; la Farmacia introduce con originalità le dimensioni della responsabilità professionale e dell'equità di accesso, prospettiva di giustizia distributiva assente altrove.
- *Conformità normativa.* Si osserva una convergenza sulla supervisione congiunta Direzione Sanitaria-Farmacia; con qualche spazio di miglioramento relativamente alla formalizzazione delle procedure.

4.4. Tema trasversale: consenso informato e relazione con la famiglia

Il consenso informato emerge come tema trasversale. Viene identificato come seconda questione etica più rilevante da parte del Clinico. Inoltre, la relazione con la famiglia introduce una dimensione ulteriore di vulnerabilità: il Clinico solleva un punto delicato circa l'accettazione familiare di un eventuale supporto decisionale algoritmico; la Ricerca ipotizza al contrario un potenziale valore informativo per i genitori, in termini di miglioramento della comprensione del trattamento e di potenziale riduzione dell'incertezza e dell'ansia, nell'eventualità dell'integrazione di un sistema di IA. Le narrative restituiscono una zona di tensione tra trasparenza algoritmica e accettabilità

relazionale che non è attualmente disciplinata esplicitamente dalla SOP, in quanto il sistema di IA non è altrettanto integrato.

4.5. Percezione dell'IA

- *Aspettative di supporto all'appropriatezza e analisi farmaco-economica.* Si delineano frame differenziati per profilo. Il Clinico assume una postura *pragmatico-scettica*: riconosce il potenziale di personalizzazione della terapia, sostenendo che l'IA potrebbe aiutare a caratterizzare meglio quale tipo di paziente gioverebbe di più di un certo trattamento. Tuttavia, respinge la dimensione farmaco-economica come "totalmente teorica", argomentando una mancata conoscenza da parte sua del prezzo reale delle terapie. La Direzione adotta una visione *olistico-sistemica*, in cui le singole funzioni dell'IA sono "frammenti di una risposta olistica" orientata alla personalizzazione tarata sull'ampio spettro pediatrico, che va dal bambino di 1 anno al 17enne, soggetti che presentano caratteristiche molto diverse tra loro. La Farmacia articola la posizione più matura, ipotizzando un sistema federato di confronto con strutture comparabili e individuando come limite strutturale non la disponibilità del dato ma la sua organizzazione. La Ricerca esprime una posizione costruttiva, attribuendo all'IA la capacità di integrare parametri bioclinici e analisi di follow-up per orientare la prescrizione e identificare alternative a costo inferiore.
- *Effetti clinici attesi.* Il Clinico privilegia l'efficacia terapeutica via *patient-stratification*, cioè la suddivisione di una popolazione di pazienti in sottogruppi omogenei sulla base

di specifiche caratteristiche cliniche, biologiche, demografiche o di rischio; la Direzione si concentra sugli esiti complessivi, intesi come obiettivo “lontano”; la Farmacia si focalizza sulla riduzione degli errori prescrittivi e l’ottimizzazione dell’uso off-label; la Ricerca mira a un effetto integrato.

- *Sicurezza dei dati e affidabilità del sistema.* Si registra una *frattura percettiva*. La Direzione è l’unica figura esplicitamente preoccupata, con focus sulla possibile alterazione dei dati. La preoccupazione espressa dalla Direzione circa la produzione di “risultati compiacenti” può essere letta, in termini interpretativi, come una forma embrionale di consapevolezza del rischio di *syncophancy* algoritmica – fenomeno descritto in letteratura come tendenza di un modello a conformarsi alle aspettative dell’utente piuttosto che a fornire l’output più accurato (Perez *et al.*, 2023; Sharma *et al.*, 2024). Si tratta di una lettura interpretativa, non di una formulazione esplicita dell’intervistato. Le altre figure escludono criticità rilevanti, sia per delimitazione dell’uso, escludendo l’inserimento di dati sensibili dei pazienti (Clinico), sia per fiducia nella validazione dei sistemi sanitari (Farmacia, Ricerca).
- *Farmacovigilanza.* Polarizzazione interessante. Il Clinico nega un possibile impatto rilevante, in quanto gli eventi avversi vengono segnalati dal medico. Direzione e Ricerca attribuiscono invece all’IA un valore trasformativo: la Direzione la paragona a un “buon soldato” disciplinabile su compiti circoscritti; la Ricerca riconosce un rimedio alla sottosegnalazione strutturale, ipotizzando una

funzione di pre-compilazione automatica con interfaccia conclusiva del Clinico per prevenire sovrastime. La Farmacia adotta una posizione intermedia, riconoscendo una possibile utilità dell’IA in farmacovigilanza.

4.6. Impatto economico

La rappresentazione dei costi relativamente all’uso di farmaci prescritti in off-label è frammentata e indica una scarsa visibilità sistemica del fenomeno. Il Clinico riconosce sia i costi diretti dei farmaci ad alto prezzo sia gli impatti indiretti su degenze e accessi; la Direzione li circoscrive ai costi diretti e alle difficoltà di rimborso, ammettendo una limitata tracciabilità a valle. La Farmacia si focalizza sulle difficoltà di rimborso, mentre la Ricerca segnala la traslazione del costo sul paziente nella continuità extra-ospedaliera, esplicitando la criticità della continuità territoriale già richiamata nel quadro normativo.

Sul potenziale dell’IA come strumento di efficientamento si osserva un gradiente di ottimismo coerente con il ruolo strutturale dell’intervistato: cautela in Clinico e Direzione (“sì, in parte”), convinzione in Farmacia e Ricerca (“sì, in modo significativo”). Il dato – pur rilevato in un campione limitato – suggerisce che i profili più coinvolti nella valutazione tecnica e nella governance complessiva intravedano un potenziale di sistema, mentre il prescrittore e la Direzione mantengono una postura più scettica.

4.7. Criticità

- *De-skilling concern.* Convergenza trasversale sul rischio di *riduzione del giudizio clinico a favore di automatismi*. Il Clinico la lega all’incapacità

dell'IA di cogliere il contesto familiare e sociale. La Direzione la integra con la possibilità che la macchina sostituisca un'abitudine non sempre fondata. La Ricerca la subordina al problema dell'integrazione nei flussi clinici esistenti.

- *Barriere organizzativo-culturali.* La scarsa familiarità con strumenti digitali è il fattore più trasversale. La Ricerca aggiunge la difficoltà di integrazione nei flussi. L'intervistato si interroga inoltre sul posizionamento di un sistema di IA *a monte* o *a valle* del processo prescrittivo, esprimendo preferenza per la prima opzione, posto che sarà poi il Clinico a confermare o meno quanto suggerito dall'IA.
- *Funzioni più desiderate.* L'*accesso rapido alle evidenze scientifiche* è la funzionalità più richiesta in modo trasversale, integrata da supporto alla documentazione (Clinico), riduzione della variabilità prescrittiva e supporto alla valutazione rischio-beneficio (Direzione, Ricerca).

4.8. Prospettive future

Sulle strategie di appropriatezza emerge una divergenza tra orientamento *retrospettivo-evidenziale* (registri clinici dedicati: Clinico, Farmacia, Ricerca) e *prospettivo-normativo* (protocolli condivisi e accesso alle evidenze: Direzione). Sul dialogo tra pratica, ricerca e regolazione, il Clinico privilegia trial pragmatici, Direzione e Farmacia la collaborazione strutturata tra centri, la Ricerca le integra in una visione di piattaforma federata, dove ogni centro tiene traccia in qualche modo della sua esperienza con il farmaco somministrato in off-label. La proposta è metodologicamente significativa in quanto identifica nel *pooling* di dati secondari – inclusi esiti negativi raramente

pubblicati – un meccanismo simultaneo di addestramento del sistema e di accumulo evidenziale.

Lo studio restituisce un quadro coerente in cui la prescrizione off-label pediatrica si configura come pratica strutturata ma con una governance a valle ancora frammentaria, specialmente sul versante del monitoraggio degli esiti e della tracciabilità economica. Le aspettative verso un sistema di IA dedicato sono articolate e profilo-dipendenti, ma convergono su un nucleo operativo condiviso: accesso rapido alle evidenze, riduzione della variabilità e supporto alla valutazione rischio-beneficio. Un disegno multicentrico, multiprofilo e idealmente longitudinale potrà testare le tendenze qui delineate, contribuendo a chiarire le condizioni di reale implementabilità di un sistema di IA dedicato all'appropriatezza prescrittiva e all'analisi farmaco-economica delle terapie off-label in ambito pediatrico.

5. Considerazione di sintesi, spazi di generalizzazione e prospettive di evoluzione futura

L'analisi delle interviste fa emergere tre tensioni strutturali, da intendersi come *ipotesi interpretative* fondate sull'esperienza considerata e non come asserzioni generalizzabili.

La prima è un'*asimmetria informativa tra prescrizione e governance*: la visibilità clinica del singolo caso si scontra con la limitata tracciabilità degli esiti aggregati e dei costi reali, come testimoniato dalla Direzione e ammesso dallo stesso Clinico riguardo alla propria capacità di stima della spesa. Tale *gap* configura il fronte operativo prioritario su cui un sistema di IA potrebbe agire, restituendo a Direzione e Farmacia una tracciabilità farmaco-

Tab. 1 – Mappa comparativa multi-profilo

Dimensione	Clinico (pediatra)	Direzione Sanitaria	Farmacia ospedaliera	Amministrazione/ Ricerca
Ruolo nel circuito	Prescrizione	Valutazione + approvazione	Valutazione tecnica + gestione economica	Ricerca/analisi sistemica
Formalizzazione protocolli	Pratiche condivise (AIEOP)	SOP + pratiche	SOP istituzionali	SOP istituzionale strutturata
Peso delle evidenze	Importante (con <i>expert opinion</i>)	Importante (cultura locale)	Determinante (normativa)	Determinante
Monitoraggio attuale	Riunioni + follow-up informali	Assente ("nessun ritorno")	Registri locali, audit assenti	Database locale
Etica prevalente	Rischio-beneficio + consenso	Rischio-beneficio + vulnerabilità	Rischio-beneficio + responsabilità + equità	Rischio-beneficio + vulnerabilità
Aspettative IA – appropriatezza	Personalizzazione (pazienti orfani di terapia)	Personalizzazione	Pazienti orfani + spesa	Personalizzazione + spesa
Aspettative IA – esiti clinici	Efficacia per stratificazione	Esiti complessivi (visione olistica)	Riduzione errori + ottimizzazione	Esiti + controllo sintomi
Preoccupazioni cybersecurity	No	Sì (manipolazione dati)	No (cautela teorica)	No (personale)
IA per farmacovigilanza	No (atto medico)	Sì significativo	Sì in parte	Sì significativo
Impatto economico attuale	Costi diretti + indiretti	Costi diretti + rimborso	Difficoltà di rimborso	Rimborso (anche su paziente)
Potenziale IA su costi	In parte (teorico)	In parte (cauto)	Significativo	Significativo
Criticità prevalente IA	<i>De-skilling</i> clinico	<i>De-skilling</i> + incertezza	<i>De-skilling</i>	Integrazione flussi
Strategia prioritaria	Registri clinici	Protocolli + evidenze	Registri	Registri + formazione
Postura epistemica verso IA	Scetticismo pragmatico	Visione sistemica	Realismo tecnico-organizzativo	Ottimismo tecnologico informato

Fonte: elaborazione propria

economica oggi strutturalmente preclusa.

La seconda è una *gradualità di ottimismo tecnologico correlata al ruolo strutturale*: i profili più distanti dall'atto prescrittivo (Farmacia e Ricerca) attribuiscono all'IA un potenziale trasformativo maggiore, mentre i profili clinici e di direzione adottano cautele riconducibili rispettivamente alla complessità della relazione di cura e alla consapevolezza dei rischi di affidabilità. La differenza, pur osservata in un campione limitato, può essere

letta come un possibile *bias di ruolo* da considerare nel disegno di interventi formativi e implementativi.

La terza è la *dimensione pediatrica come ambito di possibile sottorappresentazione evidenziale*: la convergenza sull'esigenza di registri dedicati, collaborazione inter-centro e piattaforme federate suggerisce che il valore dell'IA possa risiedere non nella sostituzione del giudizio clinico, ma nella costituzione di una base di evidenze condivisa, oggi frammentaria. La sostenibilità di un'implementazione richiederebbe

pertanto un'architettura *human-in-the-loop* integrata possibilmente a monte dei flussi prescrittivi, in coerenza con la proposta della Ricerca di un supporto al clinico in fase di richiesta più che a valle, in fase di valutazione farmaceutica.

Sul piano delle implicazioni operative, lo studio suggerisce le seguenti tre priorità: (i) attivazione di audit clinici periodici sulle prescrizioni off-label, già auspicata dalla Farmacia; (ii) costruzione di registri pediatrici dedicati interoperabili e federabili in piattaforme nazionali ed europee; (iii) prototipazione di sistemi di supporto decisionale integrati a monte del flusso prescrittivo, con interfaccia conclusiva del Clinico nella validazione delle proposte.

In termini di prospettive future si ritiene che il caso suggerisca l'opportunità dei seguenti sviluppi economico-aziendali:

1) incremento delle relazioni interprofessionali/rafforzamento dei sistemi operativi di integrazione e coordinamento: il caso conferma che, specialmente nelle organizzazioni a vocazioni plurime ma colle-

gate (nel caso ricerca e assistenza) il naturale progresso delle specializzazioni va accompagnato da corrispondente progresso della integrazione interprofessionale in logica di interdisciplinarietà, che rappresenta una delle maggiori sfide del presente momento storico;

2) sviluppo di una formazione condivisa in materia di IA: quest'ultima costituisce uno strumento a supporto di definiti meccanismi operativi e processi aziendali; la teoria aziendale consolidata indica, per l'efficacia di qualsiasi strumento, il requisito di coerenza tra strumenti e capacità di utilizzarli, che deve essere adeguata ai vari livelli decisionali;

3) sviluppo di adeguati sistemi di contabilità analitica per cogliere gli effetti economici delle decisioni assunte: le difficoltà da questo punto di vista richiedono interventi di innovazione precisa, per la quale la dottrina mette a disposizione proposizioni sufficientemente compiute, in grado di supportare e di integrare valutazioni organizzative, tecniche e anche di carattere etico-sociale.

BIBLIOGRAFIA

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (n.d.). *Lista dei medicinali erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/1996*.

Arbo A., Flamigni A., Zamagni G., Abbate S., Migliore G., & Rocchi F. (2025). Off-label prescribing in Italian pediatric practice: insights from a nationwide survey. *European Journal of Pediatrics*, 184(12), 807. DOI: 10.1007/s00431-025-06660-1.

Associazione Ospedali Pediatrici Italiani (AOPI) (2025). Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Burlo Garofolo. -- Disponibile su: <https://www.aopi.it/strutture/istituto-di-ricovero-e-cura-a-carattere-scientifico-irccs-burlo-garofolo/>.

Bava M., Mallozzi V., Dal Cin M., Cinello M., & Zanchiello S. (2019). Un ecosistema digitale per la salute della donna e del bambino: Sperimentazione di una piattaforma per l'innovazione gestionale per l'IRCCS materno-infantile Burlo Garofolo. In *Proceedings della Conferenza GARR 2019. Consortium GARR*. DOI: 10.26314/GARR-Confl9-proceedings-04.

Borgonovi E. (2021). *Management per la salute: Scienza, diritti, responsabilità sociale, efficienza*. Milano: FrancoAngeli.

Braun V., & Clarke V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3(2): 77-101. DOI: 10.1191/1478088706qp0630a.

Consortium GARR (2019). Un ecosistema digitale per una sanità sempre più smart. -- <https://www.garrnews.it/storie/un-ecosistema-digitale-per-una-sanita-sempre-piu-smart>.

Denzin N.K., & Lincoln Y.S. (Eds.). (2018). *The SAGE handbook of qualitative research* (5th ed.). SAGE Publications.

Flamigni A., Zamagni G., Paternuosto G., Arbo A. (2025). Paediatric rare diseases: Can large language models assist off-label prescribing?. *Br J Clin Pharmacol*, 91(11): 3201-3123. DOI: 10.1002/bcp.70168.

Freeman S., Wang A., Saraf S., Potts E., McKimm A., Coiera E., & Magrabi F. (2025). Developing an AI governance framework for safe and responsible AI in health care organizations: Protocol for a multimethod study. *JMIR Research Protocols*, 14, e75702. DOI: 10.2196/75702.

Garlatti A. (2017). L'economicità nelle aziende composte pubbliche. I cinque equilibri fondamentali. In Garlatti A., Gescon F. (2017). *Economia aziendale. Casi e testi*. Padova: CEDAM.

Magalhães J., Rodrigues A.T., Roque F., Figueiras A., Falcão A., & Herdeiro M.T. (2015). Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(1): 1-13. DOI: 10.1007/s00228-014-1768-9.

Perez E., Ringer S., Lukošiušė K., Nguyen K., Chen E., Heiner S. et al. (2023). Discovering language model behaviors with model-written evaluations. *Findings of the Association for Computational Linguistics: ACL 2023*. DOI: 10.18653/v1/2023.findings-acl.847.

Regolamento (UE) 2025/327 del Parlamento europeo e del Consiglio (2025). Relativo allo Spazio europeo dei dati sanitari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Sharma M., Tong M., Korbak T., Duvenaud D., Askeel A., Bowman S.R. et al. (2024). Towards understanding sycophancy in language models. *Proceedings of the International Conference on Learning Representations (ICLR 2024)*. DOI: 10.48550/arXiv.2310.13548.

Sutton R.T., Pincock D., Baumgart D.C., Sadowski D.C., Fedorak R.N., & Kroeker K.I. (2020). An overview of clinical decision support systems: Benefits, risks, and strategies for success. *npj Digital Medicine*, 3, 17. DOI: 10.1038/s41746-020-0221-y.

Topol E.J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25: 44-56. DOI: 10.1038/s41591-018-0300-7.



Appendice 1: Traccia dell'intervista agli informatori chiave

CONTESTO CLINICO E DESCRIZIONE DELLE PRESCRIZIONI OFF-LABEL – solo per i Clinici

- 1) In quali ambiti clinici pediatrici ricorre più frequentemente all'uso di farmaci off-label?
- 2) Si tratta di uso occasionale o sistematico?
- 3) Quale farmaco prescrive maggiormente come off-label? (indicare il principio attivo del farmaco e la forma farmaceutica)
- 4) Qual è la motivazione della prescrizione off-label di tale farmaco?
- 5) Quali bisogni clinici la portano generalmente alla prescrizione off-label?

PROCESSO DECISIONALE E PERCORSO DI ADOZIONE CLINICA

- 6) Come avviene il processo decisionale che porta alla prescrizione off-label?
- 7) Nella struttura esistono protocolli interni, raccomandazioni o pratiche condivise?
- 8) Che ruolo hanno le evidenze scientifiche (letteratura, trial, linee guida internazionali)?
- 9) Quali strumenti di controllo sono previsti per il monitoraggio delle prescrizioni off-label?
- 10) Quali sono le principali questioni etiche che emergono nella prescrizione di farmaci off-label in ambito pediatrico?
- 11) Come viene garantita la conformità al quadro normativo vigente?

PERCEZIONE DELL'IA

- 12) Quale aiuto potrebbe dare l'implementazione di un sistema di IA che aiuti a determinare l'appropriatezza prescrittiva e che svolga anche un'analisi farmaco-economica?
- 13) Quali effetti clinici ci si aspetta da un sistema di IA che aiuti a determinare l'appropriatezza prescrittiva?
- 14) Ritiene che un sistema di IA per supportare le prescrizioni off-label possa sollevare problemi di sicurezza (es. cybersecurity, privacy dei dati)?
- 15) Se sì alla precedente risposta: Quali aspetti della sicurezza destano maggiore preoccupazione?
- 16) Ritiene che un sistema di IA possa migliorare l'identificazione e la segnalazione degli eventi avversi ai fini della farmacovigilanza?
- 17) In che modo un sistema di IA potrebbe influenzare l'esperienza di cura di pazienti e famiglie?

IMPATTO ECONOMICO

- 18) Nella vostra esperienza, quali implicazioni economiche derivano attualmente dalla prescrizione di farmaci off-label?

- 19) Ritiene che un sistema di IA dedicato alla gestione delle prescrizioni off-label possa contribuire a ridurre i costi o migliorare l'efficienza economica?

CRITICITÀ

- 20) Quali potrebbero essere le principali criticità cliniche associate all'uso di un sistema di IA per supportare le prescrizioni off-label?
- 21) Quali difficoltà organizzative o culturali potrebbero emergere nell'adozione di un sistema di IA per supportare le prescrizioni off-label in ambito pediatrico?
- 22) Quali aspetti del percorso decisionale nella prescrizione off-label potrebbero essere migliorati con il supporto di un sistema di IA?

PROSPETTIVE FUTURE E RACCOMANDAZIONI

- 23) Quali strategie ritiene utili per migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni off-label in pediatria?
- 24) Come potrebbe essere rafforzato il dialogo tra pratica clinica, ricerca e regolazione nell'ambito delle prescrizioni off-label?
- 25) Quali raccomandazioni riterrebbe più utili per altre strutture che gestiscono prescrizioni off-label in pediatria?

