

# **PRESCRIZIONE OFF-LABEL**

Normative e applicazioni

---



**Achille Patrizio Caputi**  
**Maria Rosa Luppino**

© SEEd srl  
C.so Vigevano, 35  
10152 Torino  
Tel. 011.566.02.58  
Fax 011.518.68.92  
info@edizioniseed.it  
www.edizioniseed.it

ISBN 978-88-8968-827-4

Tutti i diritti riservati  
Prima edizione  
Settembre 2008

---

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero all'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto/dall'editore.

---



# INDICE

	<b>Introduzione</b>	5
<b>1</b>	<b>Normative nazionali di riferimento</b>	11
1.1	Legge n. 94/1998	12
1.2	Legge n. 648/1996	12
1.3	Come si accede alla Legge 648/1996	14
1.4	Modalità di dispensazione	16
1.5	Il consenso informato	17
1.6	La Legge finanziaria 2008	19
1.7	La responsabilità del medico nel caso di prescrizione off-label	20
<b>2</b>	<b>Uso off-label in pediatria</b>	23
2.1	Prescrizione pediatrica off-label: perché potrebbe essere non appropriata	24
2.2	Le iniziative europee	26
2.3	Le iniziative italiane	27
2.4	La mancanza di evidenze sui bambini per i decongestionanti nasali e per i farmaci per tosse e raffreddore	29
2.5	I dati pediatrici della Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel 2007	31
2.6	La sperimentazione clinica in pediatria: un problema di scelta di esiti o di pubblicazione selettiva degli studi?	34

2.7	L'incidenza delle prescrizioni off-label in ospedale e in medicina generale	36
<b>3</b>	<b>Uso off-label in psichiatria</b>	41
3.1	I farmaci antidepressivi nei bambini	43
3.2	I comunicati sulla sicurezza degli antidepressivi da parte delle Agenzie regolatorie	46
3.3	Evidenze cliniche controverse	47
3.4	Altri usi off-label degli SSRI	50
3.5	Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza	52
3.6	Modalità di prescrizione in Italia del trattamento farmacologico dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza	54
<b>4</b>	<b>Prescrizione off-label in oncologia</b>	59
4.1	I tempi di approvazione dei farmaci: EMEA vs FDA	61
4.2	Off-label in oncologia: aspetti etici	62
4.3	Gli elenchi dell'AIFA	64
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	75
<b>6</b>	<b>Appendice</b>	79
	<b>Bibliografia</b>	85
	<b>Glossario</b>	95
	<b>Indice analitico</b>	105
	<b>Indice dei farmaci citati</b>	107
	<b>Autori</b>	111



## INTRODUZIONE

Per “off-label” si intende l’impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) autorizzato [Anonimo, 2006]. Molto spesso, l’uso off-label riguarda molecole note e utilizzate da tempo per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un impiego razionale anche in situazioni cliniche non formalmente approvate da parte dell’Autorità regolatoria [Anonimo, 2006].

Per “situazioni cliniche” si deve intendere non solo un impiego del farmaco al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate, ma anche [Collier, 1999] (Tabella I):

- modalità di somministrazione alternative;
- impiego di dosi diverse da quelle previste dallo schema posologico autorizzato;
- superamento delle controindicazioni presenti nel RCP (es. impiego pediatrico della maggior parte degli anti-depressivi).

La prescrizione di tipo off-label, al di là del rispetto delle normative emanate dalle Autorità regolatorie responsabili dell’autorizzazione all’immissione in commercio dei farmaci, che va comunque garantito, pone delle importanti questioni di ordine etico che inevitabilmente condizionano la pratica clinica. Se da un lato, infatti, la prescrizione di farmaci off-label, in alcune situazioni cliniche altamente selezionate, potrebbe rappresentare una preziosa opportunità per migliorare significativamente la conoscenza e la terapia di alcune patologie [Anonimo, 2006],

Farmaco	RCP	Uso off-label	Tipologia d'uso off-label
Azitromicina	Antibatterico	Anti-infiammatorio (nella fibrosi cistica)	Indicazione
Clonidina	Ipertensione arteriosa	Analgesico o nel trattamento del disordine da deficit dell'attenzione	Indicazione
Desametasone	Somministrazione parenterale	Via orale (in pediatria)	Via di somministrazione
Diazepam	Somministrazione parenterale	Somministrazione rettale (epilessia)	Via di somministrazione
Fluoxetina	Depressione maggiore	Eiaculazione precoce	Indicazione
Infliximab	Artrite reumatoide	Colite ulcerosa, vasculite sistemica	Indicazione
Pregabalin	150 mg/die incrementabile in funzione della risposta del soggetto	600 mg/die (nel trattamento iniziale del dolore neuropatico)	Dose
Risperidone	Schizofrenia	Autismo	Indicazione
Tobramicina	Somministrazione parenterale	Inalazioni (fibrosi cistica)	Via di somministrazione
Valaciclovir	La sicurezza e l'efficacia del farmaco nei bambini non è stata stabilita	Usato nei bambini < 12 anni	Età

**Tabella 1**

*Alcuni esempi di utilizzi off-label*

dall'altro, invece, un uso diffuso e sistematico della prescrizione off-label potrebbe esporre il paziente a rischi potenziali ed evitabili nei casi in cui siano disponibili opzioni terapeutiche autorizzate.

Va, quindi, tenuto presente che quanto viene dichiarato nell'ambito del RCP di un medicinale non rappresenta una mera procedura burocratica a cui il medico deve scrupolosamente attenersi. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco, infatti, pur con i suoi limiti intrinseci (es. man-

canza di confronto con le opzioni terapeutiche disponibili) si basa su sperimentazioni cliniche i cui risultati delineano il profilo preliminare di efficacia e di sicurezza del farmaco. A questi dati preliminari, nel tempo, si aggiungono evidenze ulteriori sia sulla sicurezza sia sull'efficacia che derivano da un ampio uso nella popolazione generale e, nella fattispecie, dalle attività di farmacovigilanza attiva e passiva (studi epidemiologici e segnalazione spontanea) e dagli studi di *outcome research*.

Quando un farmaco viene prescritto al di fuori delle condizioni previste dal RCP, tutto ciò viene meno e l'atto prescrittivo tende ad essere supportato da dati pubblicati senz'altro inferiori dal punto di vista quantitativo e qualitativo o da estrapolazioni e opinioni. Questo tipo di approccio è comune soprattutto nel campo dei farmaci impiegati nella popolazione pediatrica nella quale, di solito, le evidenze prodotte sono lontane dagli standard richiesti per ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione di un principio attivo [Collier, 1999]. Nonostante ciò, si assiste alla documentazione, anche in Italia, di un tasso di prescrizione off-label nei bambini e negli adolescenti molto elevato, dovuto soprattutto all'esiguità di studi clinici randomizzati e controllati condotti in questa fascia di età (vedi Sezione 2).

Se da un lato le limitazioni prodotte dalla normativa vigente sono volte a proteggere alcune fasce di popolazione nelle quali l'uso di determinati farmaci è controindicato o, talvolta, pericoloso (es. antidepressivi nei bambini o antipsicotici nei pazienti anziani affetti da demenza), la scarsa tendenza ad allargare le indicazioni terapeutiche di principi attivi già in commercio da parte di chi promuove le sperimentazioni cliniche potrebbe escludere da opzioni probabilmente utili pazienti con particolari patologie neoplastiche o malattie rare.

La questione dell'impiego dei farmaci off-label, inoltre, pone il medico di fronte al dovere di informare il paziente in merito al tipo di trattamento che sta ricevendo, attraverso un idoneo modulo di consenso informato, tanto più necessario quanto maggiori sono i rischi correlati all'assunzione del farmaco o minori le evidenze che ne supportano l'efficacia [Anonimo, 2006].

Negli ultimi anni, sono numerosi gli esempi che rendono ancora più controversa la possibilità di prescrivere in modo off-label trattamenti autorizzati per indicazioni diverse: uno per tutti la terapia ormonale sostitutiva (TOS) per la prevenzione primaria del rischio cardiovascolare in menopausa. Infatti, fino al 2002, quando sono stati pubblicati i risultati dello studio WHI (*Women's Health Initiative*) [Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002] che hanno dimostrato l'aumento del rischio cardiovascolare e di stroke, milioni di donne negli Stati Uniti hanno assunto in modo off-label la TOS per la prevenzione primaria cardiovascolare, indicazione non approvata dalla *Food and Drug Administration* [Patsy, 2008]. Questo costituisce un esempio pratico di come l'acquisizione di ulteriori evidenze, nel tempo, possa aiutare a capire se sia il caso o meno di prescrivere un trattamento al di fuori delle condizioni autorizzate, pratica che espone la popolazione a rischi diretti e indiretti non facilmente quantificabili.

Il fenomeno dell'uso off-label non è circoscritto a particolari situazioni cliniche, né a singoli Stati. Si tratta di un problema internazionale di proporzioni comparabili in Europa e negli Stati Uniti. Si tratta inoltre di una metodica che comprende sia farmaci somministrati in ambiente ospedaliero che farmaci somministrati al di fuori degli ospedali, dai medici di base o per la terapia domiciliare.

#### Tipologie di uso off-label

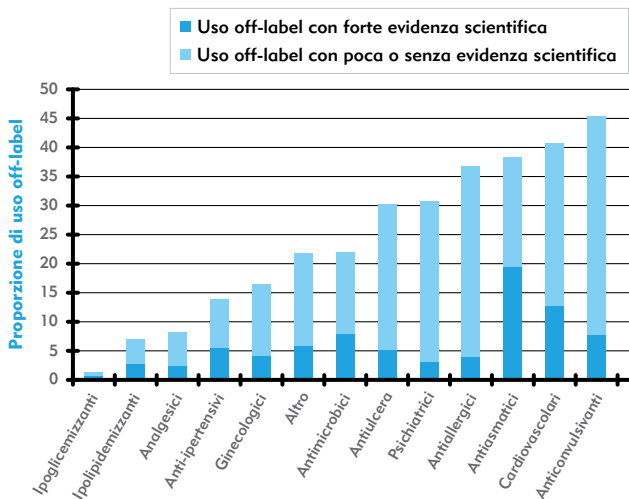
- Uso consolidato ma non "ufficializzato" (es. vecchi farmaci oncologici)
- Uso "peri-registrativo" (es. farmaco in valutazione EMEA)
- Uso in popolazioni speciali (es. bambini, anziani, pazienti psichiatrici)
- Uso "compassionevole" (es. in oncologia)

L'incidenza dell'uso off-label varia dal 7,5 al 40% negli adulti [Rayburn, 1997; Laetz, 1991; Brosgart, 1996; Douglas-Hall,

2001] e può raggiungere vette pari al 90% in alcuni pazienti pediatrici ospedalizzati [Pandolfini, 2002].

Tra le aree terapeutiche in cui la prescrizione off-label è più frequente, si possono citare:

- pediatria: si tratta probabilmente dell'ambito in cui la prescrizione off-label è più frequente e ciò è principalmente dovuto al fatto che molti farmaci non hanno indicazione pediatrica a causa della mancanza di sperimentazioni condotte sui bambini (vedi Sezione 2);
- psichiatria: frequente soprattutto per gli antipsicotici atipici (vedi Sezione 3);
- oncologia: in riferimento sia all'indicazione, sia ai dosaggi (vedi Sezione 4);
- infettivologia: in particolare nella terapia antiretrovirale;
- ginecologia: prescrizioni off-label durante la gravidanza;



**Figura 1**

Utilizzo off-label nella medicina generale [Radley, 2004]

- geriatria: a causa, come per la pediatria, della carenza di studi condotti specificatamente su pazienti anziani;
- reumatologia;
- trapianti.

L'uso off-label, entro determinate norme, è consentito. Vi sono inoltre casi in cui l'uso di farmaci al di fuori dell'indicazione registrata è supportata da forti evidenze scientifiche. In molti casi, tuttavia, terapie con alta prevalenza di usi off-label mancano di evidenze di efficacia clinica (Figura 1). Un caso particolarmente evidente è quello di gabapentin per il quale solo il 20% dell'uso fuori indicazione presenta un forte supporto scientifico, a fronte di un 80% che presenta un supporto limitato o nessun supporto [Radley, 2004].

Per un uso corretto, sicuro e il più possibile efficace dei farmaci è necessario pertanto fare chiarezza sia su quali siano i limiti normativi all'interno dei quali l'uso fuori indicazione è consentito, sia su quali siano le basi razionali per un buon impiego di questa metodica di prescrizione nella pratica clinica quotidiana.