

GIORNATA REGIONALE DELLA SICUREZZA E QUALITÀ DELLE CURE 2022

La gestione dei farmaci off label

Dott.ssa Anna Arbo
IRCCS Burlo Garofolo Trieste

Udine
13 Dicembre 2022

Palazzo della Regione
Auditorium "A. Comelli"

FARMACO AUTORIZZATO

dalle Autorità Regolatorie (EMA, AIFA) Significa valutazione di QUALITÀ, SICUREZZA, EFFICACIA BENEFIT/RISK



In Italia è consentito l'accesso gratuito a una terapia farmacologica prima che l'AIFA ne autorizzi la commercializzazione o, per farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato in Italia (uso off-label).

- Legge 648/1996
- «Uso compassionevole» DM uso terapeutico secondo DM 8/5/2003 e successivo DM 7.9.2017
- Fondo nazionale AIFA (Legge 326/2003 – “fondo 5%”) successivamente integrato dalla legge 10 novembre 2021 n.175
- Uso non ripetitivo di terapie avanzate

UTILIZZO OFF LABEL

Si intende per utilizzo off-label l'utilizzo di un farmaco al di fuori delle condizioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per quanto riguarda:

- Indicazioni (sezione 4.1)
- Dosaggio, modalità e via di somministrazione, formulazione (in generale posologia) (sezione 4.2)
- Popolazione target (popolazioni non studiate nei trials registrativi es. popolazione pediatrica o anziani)

Off-Label: Legge 94/98 cd. Di Bella

Art. 3. Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate

- 1. *Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità' medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità' di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità.*
- 2. In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità' di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già 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

A carico di chi?

A carico del SSN (648/96, malattie rare, studi no-profit finalizzati al miglioramento della pratica clinica)

A carico dell'Azienda Farmaceutica produttrice (uso terapeutico secondo DM 8/5/2003 e successivo DM 7.9.2017)

A carico della Azienda Sanitaria in caso di ricovero (compreso nel DRG di ricovero) (Legge 8/4/1998 n. 94)

A carico del cittadino (Legge 8/4/1998 n. 94)

Legge Finanziaria 2007 (art.1, comma 796, titolo z)

- delimita gli usi off-label: “ la Legge Di Bella non è applicabile agli usi off-label diffusi e sistematici, ossia all'uso routinario di farmaci al di fuori delle condizioni di registrazione, quando questi non costituiscano l'unica (e ultima) alternativa possibile”
Un utilizzo di questo tipo è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

- demanda alle Regioni l'individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi di tale disposizione anche relativamente alla responsabilità per danno erariale

ALCUNI NUMERI SULL' USO OFF LABEL NEGLI STATI UNITI E IN ITALIA

	Percentuale di prescrizioni <i>off-label</i> in pediatria
Francia	42%
USA	16-62% Neonatologia: 55-80% Cure primarie: 11-37%
India	27,9-35,7%
Indonesia	50,8-65,9%
Brasile	56%
Canada	38,2%
Svezia	64%
Italia	60%
Spagna	41,4-53,9%
Giordania	28%
Palestina	35,3%
Gran Bretagna	65%
Malesia	34,1%
Australia	54%
Iran	38,1%
Etiopia	75,8%
Cina	47,9%

Popolazione pediatrica

- «La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni **non sono state studiate. Non ci sono dati disponibili**»

<https://www.farmacovigilanza.eu>

13-69%

Range di prescrizioni off label in popolazioni pediatriche nei paesi europei

European Commission, 2017. Study on off-label use of medicinal products in the European Union

Impiego differente di un medicinale rispetto a quanto autorizzato

Necessità di garantire la **SICUREZZA** delle cure al paziente pediatrico

Lack of authorised medicines and consequent **off-label use** due to:

- the difficulty in conducting clinical trials,
- the relatively low patient numbers
- the generally smaller size of the market.

In neonates, the situation is particularly challenging due to the vulnerability of newborns and even lower patient numbers.

... e se il bambino è affetto da **malattia rara** ?

L'80% circa delle malattie rare sono di origine genetica.

Quasi il 90% può esordire durante l'infanzia.

Tuttavia, molte malattie rare non hanno ancora una cura specifica.

Ricorso utilizzo off label di farmaci in
pazienti pediatrici affetti da malattia rara

Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor

IL CASO

- fibrosi cistica
- almeno una mutazione F508del nel gene CFTR
- in associazione con ivacaftor
- età pazienti > 6 anni
- data prima autorizzazione: 21 agosto 2020



- paziente > 6 anni di età
- fibrosi cistica
- in terapia con ivacaftor
- omozigosi per tale mutazione
- sottoposto a trapianto di organo

RCP – AVVERTENZE SPECIALI

IVA/TEZ/ELX in associazione a IVA **non è stato studiato** in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. **Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato.**

>>> *L'USO NON E'*

<<<

RACCOMANDATO
CONTROINDICAZIONE ?

RESPONSABILITA' DI
CHI ?

SICUREZZA DELLA
CURA ?

UTILIZZO OFF
LABEL ?

DATI DI
LETTERATURA ?

Altre eventuali modalità di accesso al farmaco:

USO COMPASSIONevole

D.M. 7 settembre 2017

FONDO AIFA del 5%

L.326/2003 art.38

**IN CASO DI
EMERGENZA ?**

TEMPISTICHE

?

REMDESIVIR (aprile 2022)

Adulti e adolescenti > 12 anni di età e/o > 30 kg*

- 6 anni
- Sindrome di Down
- Leucemia linfoblastica acuta
- Metotressato,
mercaptopurina



SOTROVIMAB (febbraio 2022)

Adulti e adolescenti > 12 anni di età e > 40 kg

- 2 anni
- ADA-SCID
- Anemia emolitica
autoimmune
- Terapia genica con Strimvelis



OFF LABEL in
EMERGENZA

COVID-19



- 6 mesi
- Atrofia muscolare
spinale di tipo 1
- Nusinersen



- 8 mesi
- Epatoblastoma
- Cisplatino,
carboplatino,
doxorubicina

IN URGENZA

SICUREZZA NON DETERMINATA

EFFICACIA DA STUDI CLINICI SU ADULTO

Quale strumento per condividere i risultati di queste esperienze?



Potrebbe essere utile alimentare un **costante flusso di informazioni** tra i professionisti delle diverse strutture coinvolte nel processo decisionale, ma anche per il paziente e la sua famiglia



Necessità di un
**PERCORSO CONDIVISO
REGIONALE**

Quali informazioni condividere?



Iter decisionale



Aggiornamento dell'efficacia della terapia



Maggiori informazioni sulla sicurezza della terapia



Contributo alle **evidenze** disponibili off label

Prescrizioni off label IRCCS Burlo Garofolo (Gennaio 2020 – Dicembre 2022)

Totale prescrizioni off label	229
Totale pazienti	177
Prescrizioni ospedaliere	167 (73%)
Prescrizioni domiciliari	62 (27%)
Reparti con maggiori richieste off label	CLINICA PEDIATRICA 80 (35%) ONCOLOGIA 33 (15%) TRAPIANTI 25 (11%)

Grazie per l'attenzione