

Medicina off label

carlomaurozio montecuccio

*Unità Operativa di Reumatologia
Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo
Università di Pavia*

Medicina off label: Libera scelta ?

Possibili problemi giuridici

- . Uso improprio
- . Uso potenzialmente pericoloso
- . Costo ingiustificato

Legge finanziaria 2007

L'art. 1, comma 796 (lettera z) prescrive che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad hoc.

L'art. 2, comma 348 prevede che in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio, quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda.

Medicina off label e Medicina difensiva

Quando il medico dovrebbe prescrivere un farmaco off label ?

- ✓ **Mai**

- ✓ **Assoluta necessità di trattamento e sufficiente evidenza di efficacia e tollerabilità in caso di**
 - ✓ Inefficacia delle alternative terapeutiche approvate
 - ✓ Intolleranza o controindicazione alle alternative terapeutiche
 - ✓ Mancanza di alternative terapeutiche approvate (previo consenso informato)

Medicina off label e malattie rare

- ✓ Malattia rara = casistica insufficiente per RCTs
- ✓ Malattia rara = la maggior parte dei trattamenti è off label
- ✓ lo stesso accade per le patologie pediatriche o per l'uso dei farmaci in gravidanza

Medicina off label

Possibili problemi giuridici

- . Uso improprio
- . Uso potenzialmente pericoloso
- . Costo ingiustificato

Disposizioni ASL

- Il Direttore di Struttura Complessa è identificato quale **responsabile del danno erariale relativo** all'applicazione di protocolli che prevedano l'uso diffuso e sistematico di farmaci off-label, che non siano stati notificati alla Direzione Sanitaria.

Medicina off label

Quanto incide il costo dei farmaci

- ✓ cortisone
- ✓ colchicina (FMF, vasculiti)
- ✓ aspirina (gravidanza aPL)
- ✓ HD IgIV (miositi)
- ✓ anti-TNF (uveiti, vasculiti)

TNFa blocker indications

| | Infliximab | Etanercept | Adalimumab |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| RA | + | + | + |
| AS | + | + | + |
| PsA | + | + | + |
| Psoriasis | + | + | + |
| Crohn's | + | | + |
| UC | + | | + |
| JIA | | + | |

Anecdotal studies of TNFa blockers

(Furst DE et al. Ann Rheum Dis 2008)

| Disease | Author(s) | Medication | No. of patients |
|-------------------------------|---|---------------------------|-----------------|
| Adult Still's disease | Huffstutter and Sienknecht ²⁴⁷ | Infliximab | 2 |
| | Kraetsch et al ²⁴⁸ | Infliximab | 6 |
| | Weinblatt et al ⁴⁹ | Etanercept | 12 |
| | Fernandez-Nibro ²⁴⁹ | Etanercept | 3 |
| Behçet's disease | Estrach et al ²⁶⁰ | Infliximab/ adalimumab | 7 |
| | Gulli et al ²⁶¹ | Infliximab | 1 |
| | Hassard et al ²⁶² | Infliximab | 1 |
| | Licata et al ²⁶³ | Infliximab | 1 |
| | Melikoghu et al ²⁶⁴ | Etanercept | 20 |
| | Morillas et al ²⁶⁵ | Adalimumab/ etanercept | |
| | Rosenbaum et al ²⁶⁶ | Anti-TNF | 1 |
| | Saulsbury and Mann ²⁶⁷ | Infliximab | 1 |
| | Sangle et al ²⁶⁸ | Infliximab | 1 |
| | Sfikakis et al ²⁶⁹ | Infliximab | 5 |
| | Sfikakis ²⁷⁰ | Infliximab | 11 |
| | Ribi et al ²⁷¹ | Infliximab | 1 |
| | Sweiss et al ²⁷² | Infliximab | 3 |
| Van Laar et al ²⁷³ | Adalimumab | 6 | |
| Dermatomyositis | Hengstman et al ²⁸² | Infliximab | 2 |
| | Miller et al ²⁸³ | Etanercept | 10 |
| | Sprott et al ²⁸⁴ | Etanercept | 1 |
| | Nzeusseu et al ²⁸⁵ | Infliximab | 1 |
| | Saadeyh ²⁸⁶ | Etanercept | 4 |
| | Norman et al ²⁸⁷ | Etanercept | 2 |

Adult Still's disease

Behcet's disease

Dermatomyositis

Anecdotal studies of TNFa blockers

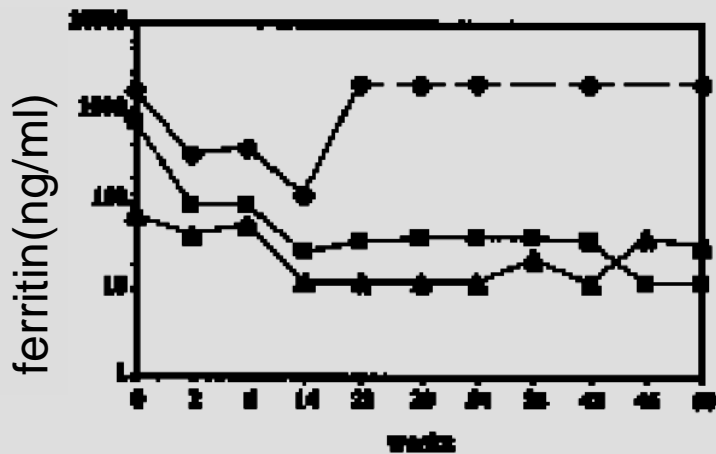
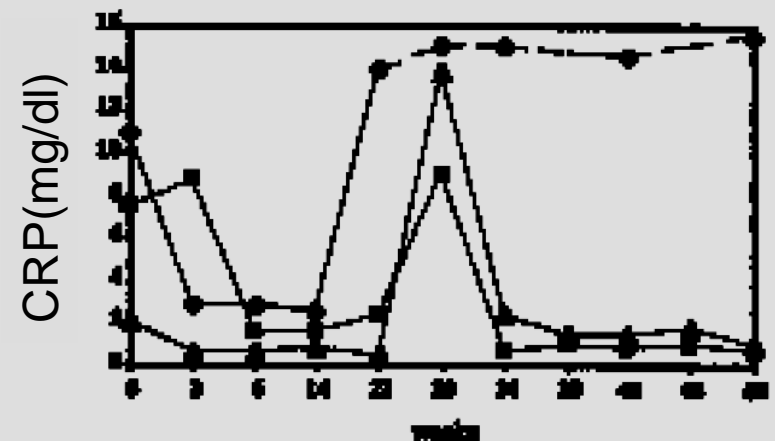
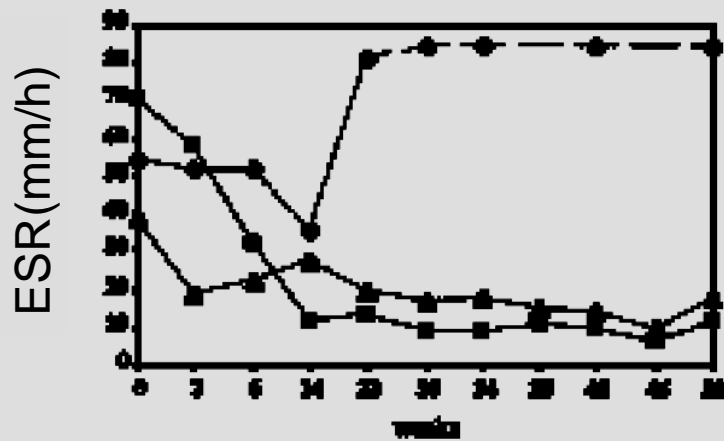
(Furst DE et al. Ann Rheum Dis 2008)

| Disease | Author(s) | Medication | No. of patients | |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|---------------------|----|
| Uveitis | Estrach et al ²⁶⁰ | Infliximab/ adalimumab | 7 | |
| | Joseph et al ²⁶⁹ | Infliximab | 5 | |
| | Smith et al ²⁷⁰ | Etanercept | 7 | |
| | Braun et al ²⁷¹ | Etanercept/Infliximab | 717 (uveitis in AS) | |
| | Foster et al ²⁷² | Etanercept | 20 (ineffective) | |
| | Biester et al ²⁷³ | Adalimumab | 18 | |
| | Foeldvari et al ²⁷⁴ | Anti-TNF | 47 | |
| | Vazquez-Cobain et al ²⁷⁵ | Adalimumab | 14 | |
| | Reiff et al ²⁷⁶ | Etanercept | 10 | |
| | Schmeling and Horneff ²⁷⁷ | Etanercept | 20 (ineffective) | |
| | Guignard et al ²⁷⁸ | Adalimumab | 8 | |
| | Vasculitis (see also Behcet's, GCA, Takayasu's, Wegener's) | Booth et al ²⁷⁹ | Infliximab | 32 |
| | | Feinstein and Arroyo ³⁸⁰ | Etanercept | 1 |
| Van dan Bijl ³⁸¹ | | Infliximab | 11 | |
| Saji et al ²⁸² | | Infliximab | 1 (Kawasaki's) | |
| Sangle et al ²⁶⁸ | | Infliximab | 1 (Churg-Syrauss) | |
| Wegener's granulomatosis | Arbach et al ²⁸³ | Etanercept/infliximab | 3 | |
| | Gause et al ²⁸⁴ | Infliximab | 10 | |
| | Sangle et al ²⁶⁸ | Infliximab | 3 | |

**Uveitis
&
Vasculitis**

Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy

Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C.



Clin Exp Rheumatol. 2001

Tumour necrosis factor α blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases

B Fautrel, J Sibilila, X Mariette, B Combe, the Club Rhumatismes et Inflammation

Ann Rheum Dis 2005;64:262-266. doi: 10.1136/ard.2004.024026

Table 1 Summary of patient characteristics

| Characteristic | |
|--|-------------------------|
| Age at ASD diagnosis | |
| Mean (SD) (range) | 32.2 (19) (11 to 72) |
| Median | 28 |
| Childhood onset (no.) | 4 |
| Disease free interval between childhood and adult symptoms | 1 |
| Disease duration (years) | |
| Mean (SD) (range) | 8.5 (6) (2 to 21) |
| Median | 6.5 |
| Age at anti-TNF start (years) | |
| Mean (SD) (range) | 40.7 (17) (18 to 74) |
| Median | 34.5 |
| Predominant clinical expression | |
| Chronic arthritis | 15 |
| Systemic | 5 |
| Symptoms (no.) | |
| Fever | 20 |
| Arthralgia | 20 |
| Polyarthritis | 18 |
| Sore throat/pharyngitis | 14 |
| Rash | 16 |
| Seritis | 4 |
| Lymphadenopathy | 6 |
| Increased leukocyte level | 20 |
| Polymorphonuclear level >10 000 mm ³ | 20 |
| Abnormal liver function test result | 6 |
| High serum ferritin level | 14 |
| Disseminated intravascular coagulation syndrome | 5 |
| Previous treatments | |
| Prednisone | 20 |
| Methotrexate | 20 |
| Intravenous polyvalent immunoglobulin | 5 |
| Sulfasalazine | 2 |
| Hydroxychloroquine | 6 |
| Gold salts | 2 |
| D-Penicillamin | 1 |
| Thalidomide | 1 |
| Cyclosporine A | 5 |
| Cyclophosphamide | 4 |
| Azathioprine | 3 |

Table 3 Treatment response

| | All treatments (n=25)* | Etanercept (n=10) | Infliximab (n=15) |
|-----------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Treatment duration (months) | | | |
| Mean (SD) | 13 (14) | 13 (14) | 14 (14) |
| Median | 9 | 9 | 10 |
| Range | 1 to 44 | 1 to 43 | 1 to 44 |
| Response to therapy | | | |
| Complete remission | 5 | 1 | 4 |
| Partial response | 16 | 7 | 9 |
| Failure | 4 | 2 | 2 |

*A total of 25 treatments in 20 patients were analysable. 10 patients received etanercept, 15 infliximab, and 5 both drugs.

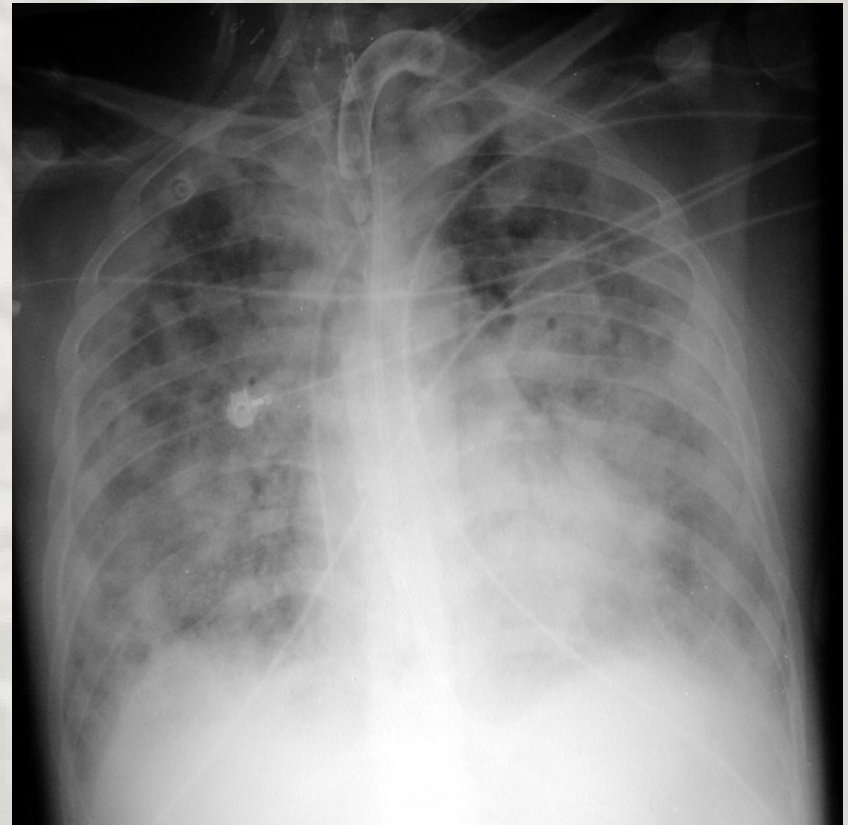
La sindrome da distress respiratorio acuto nella malattia di Still dell'adulto è complicanza rara ma spesso fatale

- Manganelli P et al *Clin Exp Rheumatol* 2003
- Mito K. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002
- Suleiman M et al *Scand J Rheumatol* 2001
- Iglesias J et al *Chest* 1999
- Pedersen JE et al *Intensive Care Med* 1991

sindrome da distress respiratorio acuto in paziente di 41 anni con malattia di Still dell'adulto

**Il trattamento con dosi
ripetute di Infliximab è
risultato efficace
portando alla
remissione completa in
due mesi**

Broggini M, Montecucco C (unpublished)

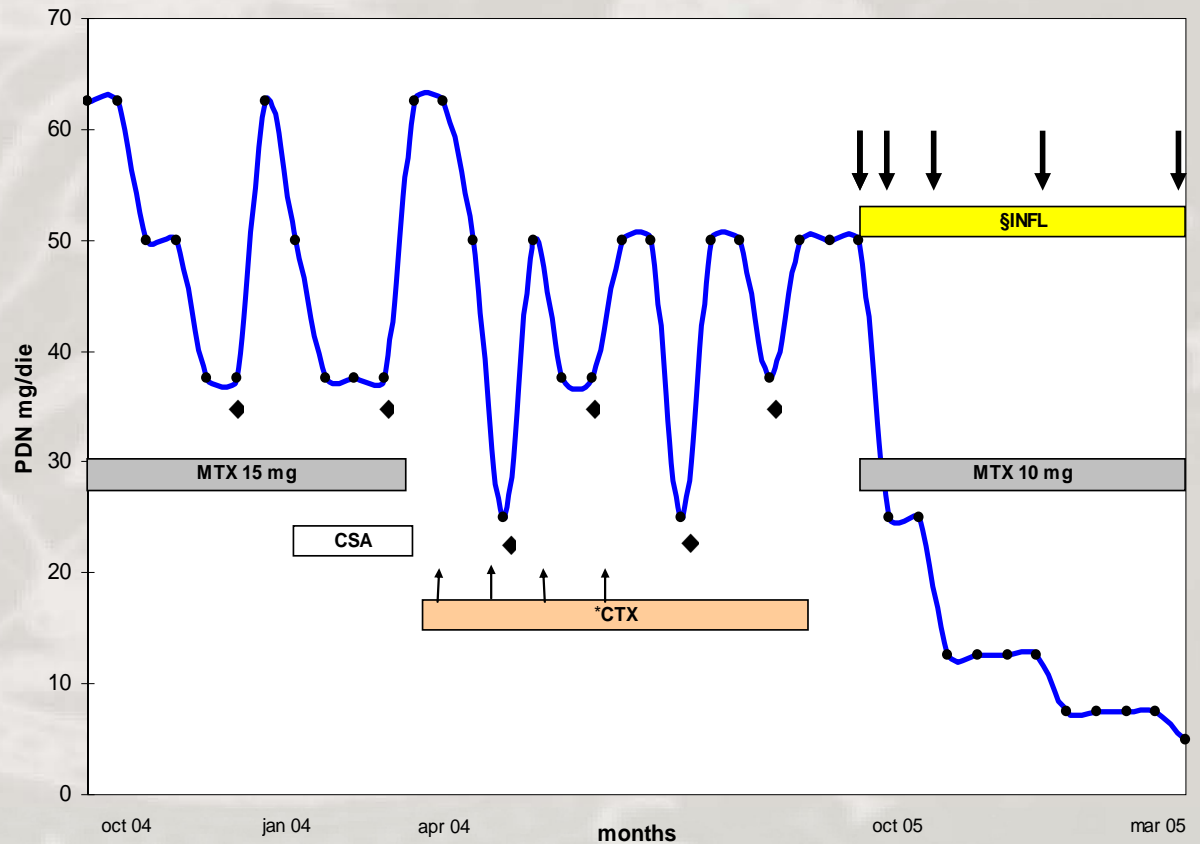


Anti-TNF α in PAN

- Vega Gutierrez J et al. Successful treatment of childhood cutaneous polyarteritis nodosa with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(4):570-1
- Brik R et al. Tumor necrosis factor blockade in the management of children with orphan diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1783-5.
- Wu K et al. A new treatment for polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):1710-2
- de Kort SW et. Infliximab in a child with therapy-resistant systemic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2006;25(5):769-71.
- Al-Bishri J et al. Refractory polyarteritis nodosa successfully treated with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32(7):1371-3

Panarterite nodosa (PAN)

- maschio di 40 anni
- esordio nel 2003
- trattamento iniziale con cortisone

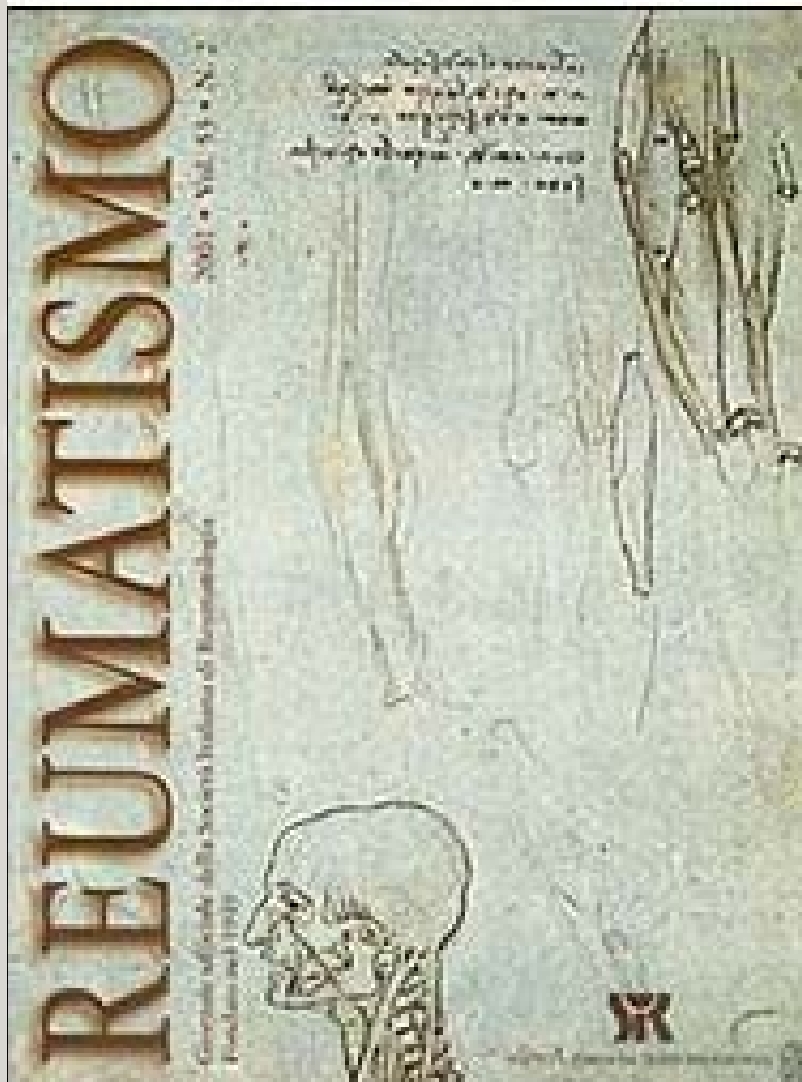




Medicina off label

Il farmaco indovinato ?

Medicina off label



**Numero monografico:
Raccolta della letteratura sui
trattamenti off label nelle malattie
reumatologiche.**

**Prima edizione 2007
Aggiornamento previsto per fine
2009**

**Recepito dalla Regione Toscana
DGR 836/2008**

Direttiva alle aziende sanitarie toscane
sull'impiego dei farmaci fuori dalle
indicazioni di registrazione.

Medicina off label

- ✓ Conoscenza
- ✓ Prudenza
- ✓ Ponderazione
- ✓ Condivisione