

Attività regolatoria e uso off-label dei farmaci

L'uso off-label di un farmaco si riferisce all'impiego per una indicazione, o via di somministrazione o posologia non approvati dalle agenzie regolatorie. Nel tempo, le critiche verso questa modalità di impiego sono arrivate da fronti opposti. Per molti anni, l'uso off-label è stato associato a una pratica delle aziende farmaceutiche tesa a estendere il trattamento anche in condizioni cliniche per le quali non erano presenti adeguate dimostrazioni di efficacia. Così facendo, le imprese potevano aumentare il fatturato, ma medici e pazienti si trovavano a utilizzare un farmaco senza sapere se l'uso al di fuori delle indicazioni approvate mantenesse un profilo beneficio-rischio favorevole.

Di recente, invece, sono soprattutto le aziende farmaceutiche a criticare l'uso off-label, in particolare in presenza di alternative terapeutiche con indicazioni approvate¹. Secondo questa posizione, la tutela dei pazienti passa attraverso un utilizzo coerente con quanto approvato dalle agenzie regolatorie e inserito nella scheda tecnica dei farmaci. L'uso off-label dovrebbe quindi essere evitato dai medici e scoraggiato dalle autorità sanitarie.

Anche se entrambe le critiche sono tese a ridurre l'uso off-label, a ben vedere l'obiettivo cui mirano è molto diverso. Nel primo caso, si cerca di ridurre l'uso (off-label) non sostenuto da evidenze scientifiche. Nel secondo, si intende limitare l'uso alle indicazioni approvate dalle agenzie regolatorie.

Ora, quando si usa un farmaco è importante sapere se l'utilizzo sia coerente o meno con ciò che è stato richiesto dalle aziende e approvato dalle agenzie regolatorie. Ancora più importante, tuttavia, è chiedersi se l'uso in questione sia sostenuto o meno da adeguate prove di efficacia. In molti casi, infatti, un farmaco è utilizzato off-label, in indicazioni nelle quali il profilo beneficio-rischio è largamente favorevole, solo perché le aziende produttrici rinunciano a

chiedere il riconoscimento di una o più indicazioni.

A prima vista, questo comportamento delle aziende può apparire strano, ma il fatto è che l'estensione delle indicazioni potrebbe non corrispondere a un vantaggio economico. Ad esempio, per i farmaci già utilizzati (off-label) in una condizione, potrebbe non esserci alcun cambiamento nelle confezioni vendute a seguito del riconoscimento formale delle indicazioni. Si pensi al caso del misoprostolo che viene utilizzato, a distanza di 36-48 ore dall'assunzione della RU-486 (mifepristone), nell'interruzione farmacologica di gravidanza. Che si debba utilizzare il misoprostolo è addirittura previsto dalla scheda tecnica del mifepristone, ma ancora oggi questa indicazione manca nella scheda tecnica del misoprostolo (almeno in alcuni Paesi fra cui l'Italia).

Ancora, se nel trattamento di una condizione sono disponibili, con efficacia documentata, sia farmaci (consolidati) poco costosi che nuovi farmaci ad alto costo, l'interesse delle aziende farmaceutiche è (ovviamente) quello di orientare la prescrizione verso i nuovi prodotti. Se, in più, arrivano nuovi farmaci con indicazioni approvate per il trattamento di condizioni che in precedenza erano trattate off-label, allora si rafforza l'atteggiamento critico verso l'off-label. Il recente caso Avastin-Lucentis, relativo all'uso intravitale di farmaci antiangiogenetici per il trattamento della maculopatia degenerativa dell'anziano, è emblematico di un uso off-label dovuto non alla mancanza di dati, ma alla mancata richiesta da parte dell'azienda produttrice². Anche le critiche nei confronti dell'utilizzo off-label del bevacizumab per le indicazioni intravitreali, contenute nel documento EFPIA appena citato, non tengono conto della mole di dati a sostegno di questa indicazione. Per fortuna, la decisione dell'Organizzazione Mondiale della Salute di includere nella lista dei farmaci essenziali anche il bevacizumab nelle indicazioni intravitreali, nonostante si tratti di uso off-label, è stata guidata dalle evidenze scientifiche anziché dalle critiche interessate.

Per regolare l'off-label nell'interesse dei

pazienti andrebbe rivisto il ruolo delle agenzie regolatorie. Queste non dovrebbero limitarsi a verificare le domande delle aziende – le uniche titolate a richiedere il riconoscimento ufficiale delle indicazioni – lasciando la responsabilità dell'uso off-label ai singoli medici. Ad esempio, in un'area come l'oncologia si stima che fino al 50% dell'uso di farmaci avvenga off-label. Si comprende allora l'appello dell'associazione degli oncologi europei affinché le agenzie regolatorie assumano la responsabilità di definire liste di indicazioni con un profilo beneficio-rischio favorevole anche se off-label³. Che si tratti di una richiesta sensata è testimoniato anche da una norma lungimirante approvata in Italia (legge 648/1996), che ha consentito di utilizzare farmaci efficaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale, anche di fuori delle indicazioni approvate, previo parere positivo della commissione scientifica dell'AIFA.

Le agenzie regolatorie non sono, e non devono diventare, una società di accreditamento delle aziende farmaceutiche. Se un'azienda evita

di fare domanda per il riconoscimento di un'indicazione, nonostante la presenza di prove di efficacia, la tutela della salute dei cittadini esige di non girare la testa da un'altra parte delegando queste questioni al rapporto medico-paziente.

Giuseppe Traversa

Centro nazionale di epidemiologia
Istituto Superiore di Sanità
giuseppe.traversa@iss.it

BIBLIOGRAFIA

1. EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Promotion of off-label use of medicines by European healthcare bodies in indications where authorised medicines are available. May 2014.
www.efpia.eu/documents/106/48/Promotion-of-off-label-use-of-medicines-by-European-healthcare-bodies-in-indications-where-authorised-medicines-are-available
2. Addis A. Label in, label off. *Ricerca e pratica* 2014; 30: 80.
3. Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2007;18: 1923-25.