



Ministero del Lavoro
e delle Politiche Sociali

Iniziativa finanziata
dal Ministero del Lavoro
e delle Politiche Sociali
Legge 383/2000
lettera d) annualità 2012

determinazione
RARA



OLTRE UN USO OFF-LABEL DEI FARMACI

Prospettive di lavoro
a partire da un'esperienza
di indagine con le associazioni

promossa da:

UNIAMO

FEDERAZIONE ITALIANA
MALATTIE RARE
ONLUS

determinazione



OLTRE UN USO OFF-LABEL DEI FARMACI

Prospettive di lavoro
a partire da un'esperienza
di indagine con le associazioni

Indice

1	Alcune nozioni preliminari	3
1.1	La definizione «off-label»	3
1.2	La normativa sull'uso «off-label» di farmaci	3
1.3	Il bisogno informativo	4
2	Metodologia di indagine	5
2.1	L'indagine “in pillole”	5
3	I risultati dell'indagine	7
3.1	L'assunzione “off-label” di farmaci	7
3.2	Gli effetti dell'assunzione “off-label” di farmaci	12
3.3	L'accessibilità dei farmaci “off-label”	15
3.4	L'informazione ai pazienti sull'uso “off-label” di farmaci	17
4	Conclusioni	20
4.1	Prospettive di lavoro	21

Allegati (*disponibili all'interno del CD*)

Allegato A. Il questionario

Allegato B. Associazioni Rispondenti

Allegato C. Patologie rare rappresentate



1. Alcuni nozioni preliminari

1.1. La definizione «off-label»

Con l'espressione **utilizzo «off-label» di un farmaco**, si intende riferirsi all'assunzione di un farmaco per un uso diverso da quello autorizzato in etichetta (ovvero fuori dall'indicazione terapeutica). Questo può avvenire perché il farmaco è assunto per una malattia diversa o perché l'età, il dosaggio o le modalità di assunzione differiscono da quelle riportate sull'etichetta, ovvero sono diverse da quelle previste dalla autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata dall'autorità regolatoria competente.

1.2. La normativa sull'uso «off-label» di farmaci

La prescrizione di un farmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate per uso personalizzato e individuale è normata dalla **Legge 8 aprile 1998, n. 94** ("Legge Di Bella"). Questa legge consente la prescrizione "off-label" dei farmaci in casi singoli e a particolari condizioni: in assenza di valide alternative terapeutiche e se l'impiego del medicinale proposto è conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

La **Legge n. 648/1996** prevede l'istituzione di un elenco di medicinali erogabili a totale carico del SSN, qualora non esista valida alternativa terapeutica, che include:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero ma non sul territorio nazionale;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano disponibili risultati di studi clinici di Fase II;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (usi "off-label").

L'elenco dei medicinali e delle relative indicazioni di utilizzo, è predisposto e periodicamente aggiornato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

La materia è stata oggetto di un recentissimo aggiornamento anche a seguito della deliberazione dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato del 27 febbraio 2014 che ha sanzionato le aziende farmaceutiche Roche e Novartis per un cartello che ha condizionato le vendite dei farmaci Avastin ("off-label") e Lucentis ("on-label") destinati alla cura oculare. La Legge 16 maggio 2014 n. 79, infatti, favorisce e promuove l'uso "off-label" di un farmaco per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata al momento della sua commercializzazione. La nuova norma prevede che, anche



in presenza di una valida alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, è possibile inserire nella cd. Lista 648 ("off-label") i farmaci che possono essere utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità ed appropriatezza. L'inserimento può avvenire solo previa valutazione dell'AIFA, con conseguente erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Inoltre, si prevede che parte delle risorse del Fondo istituito presso l'AIFA grazie ad un contributo delle aziende farmaceutiche pari al 5% delle spese promozionali autocertificate, potranno essere destinate, anche su richiesta delle Regioni e delle Società scientifiche, sentito il Consiglio Superiore di Sanità, alla sperimentazione clinica su medicinali per indicazioni terapeutiche diverse da quelle indicate nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

1.3. Il bisogno informativo

UNIAMO FIMR Onlus ha sentito la necessità di realizzare un'indagine sull'utilizzo "off-label" di farmaci alla luce di una serie di evidenze maturate nel corso degli ultimi anni di attività.

L'informazione sull'accesso ai farmaci per i malati rari è risultato, infatti, l'argomento a cui è stato associato il maggiore grado di utilità percepita dalle 104 associazioni di malati rari contattate nell'anno 2011 in occasione della realizzazione dell'iniziativa "Mercurio", promossa da UNIAMO FIMR Onlus grazie ad un contributo del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai sensi della L.383/2000 lettera f) bando annualità 2009.

Spesso nelle patologie rare vengono usati, per svariate ragioni, farmaci importanti o addirittura essenziali fuori indicazione terapeutica («off-label»). Se tali farmaci perdono interesse commerciale, possono scomparire dal mercato senza che venga fatta una adeguata analisi delle conseguenze per i pazienti affetti da malattie rare non comprese nelle indicazioni terapeutiche.

Un esempio è quello della mexiletina, un antiaritmico utilizzato "off-label" (ovvero fuori indicazione terapeutica) nella terapia delle miotonie. Il farmaco non ha alternative terapeutiche per la terapia delle miotonie. Tuttavia, quando il prodotto è stato ritirato dal mercato nel 2010 non è stata effettuata alcuna analisi delle conseguenze che tale ritiro avrebbe avuto sui pazienti miotonici poiché le sindromi miotoniche non erano comprese fra le indicazioni terapeutiche ufficiali. La mexiletina è oggi prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, una struttura pubblica che non persegue scopi di lucro. Il farmaco, tuttavia, è stato indisponibile per un periodo di oltre sette mesi con conseguenze altamente negative per i pazienti. L'ultimo esempio in ordine di tempo è relativo alla Niaprazina per la quale, dal 7 maggio 2014, lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare raccoglie le richieste di fornitura a favore, in particolare, delle persone con la Sindrome di Aicardi-Goutières.

L'indagine pilota realizzata da EURORDIS sull'utilizzo «off-label» dei farmaci (maggio-luglio nel 2012; 250 risposte circa) ha messo in evidenza la necessità di concentrare l'attenzione non solo sull'aspetto del farmaco (è stata segnalata l'assunzione «off-label» di oltre 100 farmaci per 90 patologie diverse) ma, più in generale, sul complessivo processo di assunzione di un farmaco fuori dall'indicazione terapeutica prevista dall'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (in breve, AIC).

2. Metodologia di indagine

2.1. L'indagine "in pillole"

Obiettivi dell'indagine: raccogliere informazioni non solo su quali farmaci siano utilizzati «off-label» ma anche sul processo di assunzione (informazione, consapevolezza, consenso informato, rischi, supporti, ...)

Metodologia di rilevazione: indagine on-line, con questionario rivolto ai presidenti delle associazioni

- Mailing alle associazioni con link alla compilazione del questionario elaborato per l'iniziativa «Determinazione Rara»
- Eventuale sollecito telefonico per la risposta

Periodo di rilevazione: 14 novembre 2013 - 20 dicembre 2013

Il grado di collaborazione: all'indagine hanno collaborato 46 associazioni sulle 109 invitate a compilare il questionario (tasso di risposta: 42,2%)

I temi affrontati nel questionario (disponibile nel CD allegato) sono stati i seguenti:

Assunzione di farmaci "off-label"

- Quali farmaci sono utilizzati "off-label"
- Il canale di segnalazione
- L'inserimento nel Piano Terapeutico Assistenziale
- Quali informazioni vengono date al paziente
- Consapevolezza del paziente

Gli effetti dell'assunzione "off-label"

- La sicurezza nell'assunzione
- Gli effetti positivi
- Gli eventi avversi
- La soddisfazione

L'accessibilità dei farmaci "off-label"

- L'ottenimento del farmaco "off-label"
- La rimborsabilità del farmaco "off-label"

L'informazione ai pazienti

- Il supporto prima dell'assunzione del farmaco "off-label"
- Il consenso informato
- Il supporto post-assunzione del farmaco "off-label"



Alcune note:

- È stato indagato il consumo “off-label” di farmaci nel corso degli ultimi 12 mesi
- Alla voce “farmaco” è stata considerata qualunque sostanza assunta per la cura della malattia al di fuori dell’indicazione terapeutica contenuta nel foglietto illustrativo, compresi integratori, prodotti erboristici, vitamine, prodotti omeopatici ecc.
- Non sono stati, invece, compresi i farmaci che sono ancora in fase di sperimentazione clinica

3. I risultati dell'indagine

3.1. L'assunzione "off-label" di farmaci

Sono 14 (su 46; 30,4%) le associazioni che hanno riferito l'assunzione off-label di almeno un farmaco da parte di persone con malattia rara che fanno riferimento alla propria associazione nel corso degli ultimi 12 mesi.

5 (11,0%) associazioni segnalano l'assunzione off-label di un solo farmaco

- Atrofia muscolare spinale (SMA); Sindrome di Aicardi-Goutieres; Epidermolisi Bollosa Distrofica; Associazione Charge
- Malformazione di Chiari e Siringomielia
- Malattie reumatiche infantili
- NBIA (Neurodegenerazione da Accumulo di Ferro)
- M.E./CFS Encefalomielite mialgica/ sindrome da fatica cronica / Fibromialgia (FM)

2 (4,4%) associazioni segnalano l'assunzione off-label di 2 farmaci

- Malattie auto-infiammatorie (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS, PFAPA, CRMO...)
- Sindrome da Cisti di Tarlov

7 (15,4%) associazioni segnalano l'assunzione off-label di 3 farmaci

- Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)
- Cistite interstiziale
- Patologie demielinizzanti di origine autoimmunitaria
- Malattie mitocondriali
- Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti
- PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci
- Sensibilità chimica multipla, Encefalomielite mialgica, Sindrome da fatica cronica, Fibromialgia ed altre patologie correlate alla presenza di fattori tossico-ambientali

Complessivamente è stata riferita l'assunzione «off-label» nel corso degli ultimi 12 mesi di 28^{(1)*} prodotti diversi, di cui 5 integratori/vitamine e, in un caso, di medicinali omeopatici vari. Si tratta di medicinali utilizzati in tutti i casi in età adulta (con una sola eccezione – Riboflavina -) e nel 60% dei casi utilizzati anche in età pediatrica.

L'uso off-label dei farmaci in questione viene proposto alla persona con malattia rara in genere il medico del Centro di competenza (in via esclusiva per circa la metà dei farmaci considerati – vd. Fig. 2);

⁽¹⁾ Il Coenzima Q10 ha ricevuto 2 segnalazioni (contato una sola volta nel dato complessivo). Le Ig sono state segnalate in 3 casi e con 2 diverse modalità di assunzione (contato due volte nel dato complessivo).



seguono le segnalazioni da parte di altre persone con malattia rara (in particolare per Ig endovena, TAD 600 (glutazione), Coenzima Q10, Benzilpenicillina benzatinica, Vitamina C, medicinali omeopatici e Idabenone) e quindi i casi di assunzione diretta del farmaco da parte della persona con malattia rara (agli ultimi appena indicati si aggiunge la Pantetina); le segnalazioni da parte di altri soggetti sono residuali.

Farmaco	Patologia	Utilizzo off-label in età pediatrica	Utilizzo off-label in età adulta
Anakinra	Malattie auto-infiammatorie (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS, PFAPA, CRMO...)	Sì	Sì
Benzilpenicillina benzatinica	PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci	Sì	Sì
Broncovaleas	Atrofia muscolare spinale (SMA); Sindrome di Aicardi-Goutieres; Epidermolisi Bollosa Distrofica; Associazione Charge	Sì	Sì
Canakinumab	Malattie auto-infiammatorie (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS, PFAPA, CRMO...)		Sì
Ciclosporina	Patologie demielinizzanti di origine autoimmune		Sì
Cymbalta	Malformazione di Chiari e Siringomielia		Sì
Dasatinib	Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)	Sì	Sì
Fibrase	Cistite interstiziale		Sì
Idebenone	Malattie mitocondriali	Sì	Sì
Laroxyl	Cistite interstiziale		Sì
Lyrica	Sindrome da Cisti di Tarlov		Sì
Methotrexate	Malattie reumatiche infantili	Sì	Sì
Naltrexone (Ldn a basso dosaggio galenico orale)	M.E./CFS Encefalomielite mialgica/ sindrome da fatica cronica / Fibromialgia (FM)	Sì (gel)	Sì
Nilotinib	Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)	Sì	Sì
Normast	Sindrome da Cisti di Tarlov		Sì
Olanzapina	Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti		Sì
Pantetina	NBIA (Neurodegenerazione da Accumulo di Ferro)	Sì	Sì
Riluzolo	Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti		Sì
Sorafenib	Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)	Sì	Sì
TAD 600 (glutazione)	Sensibilità chimica multipla, Encefalomielite mialgica, Sindrome da fatica cronica, Fibromialgia ed altre patologie correlate alla presenza di fattori tossico-ambientali		Sì
Ig endovena	Patologie demielinizzanti di origine autoimmune	Sì	Sì
Ig endovena	PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci	Sì	Sì

Farmaco	Patologia	Utilizzo off-label in età pediatrica	Utilizzo off-label in età adulta
Ig sottocute	Patologie demielinizzanti di origine autoimmune	Sì	Sì
Coenzima Q10	Malattie mitocondriali	Sì	Sì
Coenzima Q10 mg 100	Sensibilità chimica multipla, Encefalomielite mialgica, Sindrome da fatica cronica, Fibromialgia ed altre patologie correlate alla presenza di fattori tossico-ambientali		Sì
Creatina	Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti	Sì	Sì
Pelvilen	Cistite interstiziale	Sì	Sì
Riboflavina	Malattie mitocondriali	Sì	
Vitamina C gr 1	Sensibilità chimica multipla, Encefalomielite mialgica, Sindrome da fatica cronica, Fibromialgia ed altre patologie correlate alla presenza di fattori tossico-ambientali		Sì
Medicinali omeopatici	PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci	Sì	Sì

Figura 1. L'assunzione off-label di farmaci per patologia ed età della persona con malattia rara

Nonostante il più delle volte l'uso off-label del farmaco sia proposto dal medico del Centro di competenza, solo in 6 casi su 10 (vd. Figura 3) l'utilizzo di questo farmaco viene inserito con una certa frequenza nel Piano Terapeutico Assistenziale della persona con malattia rara (sempre 13%; spesso 47%); nel 23% di casi che non vengono mai inseriti si deve tener conto anche delle situazioni in cui i farmaci in questione sono assunti in autonomia dal paziente (in particolare nel caso della Benzilpenicillina benzatinica, delle Ig endovena e dei medicinali omeopatici).

Indipendentemente da chi ne ha consigliato l'utilizzo 'off-label', desta una certa preoccupazione osservare che in 1 caso su 3 la persona con malattia rara non abbia l'abitudine di parlare con il proprio medico di riferimento (medico di famiglia e/o medico del centro di competenza) rispetto all'assunzione "off-label" del farmaco (vd. Figura 4).

L'indagine ha evidenziato un'altra serie di aspetti ai quali è necessario porre attenzione come la ridotta informazione da parte del medico rispetto al fatto che si sta assumendo «off-label» un farmaco: in 5 casi su 10 la persona con malattia rara non viene informata del fatto che l'assunzione del farmaco in questione è "off-label". Analogamente, il consenso informato non risulta essere una pratica molto diffusa: solo in 3 casi su 10 ne viene generalmente richiesta la sottoscrizione. Nonostante ciò, come ben evidenzia la Figura 7, le persone con malattia rara sembrano essere comunque abbastanza consapevoli (in 7 casi su 10) di assumere «off-label» un farmaco (dato praticamente sovrapponibile con quello dell'indagine Eurordis).

Probabilmente per questo in 8 casi su 10 le persone con malattia rara si sentono sicure nell'usare "off-label" il farmaco in questione (17% molto sicuri; 63% abbastanza sicuri); mentre 2 casi su 10 non si sufficientemente tutelati: si tratta di quanti hanno dichiarato l'assunzione "off-label" di: Broncovaleas, Laroxyl, Methotrexate, TAD 600 (glutazione) e Vitamina C gr.1 e Coenzima Q10 mg.100.



Chi propone in genere l'uso di questo farmaco alla persona con malattia rara? (n=30)

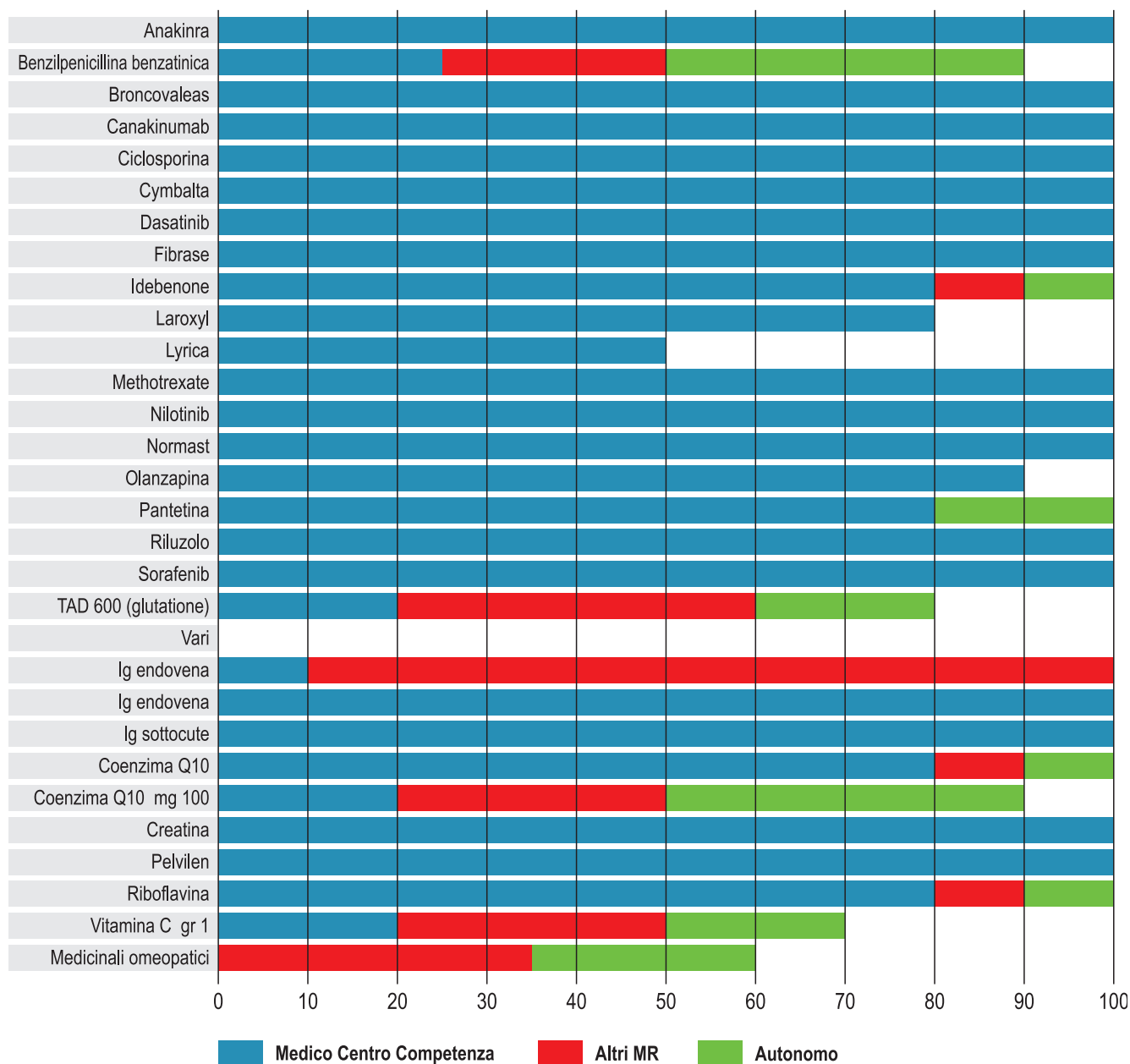


Figura 2. Soggetti che propongono l'assunzione off-label dei farmaci

Quanto spesso l'utilizzo di questo farmaco viene inserito nel Piano Terapeutico Assistenziale della persona con malattia rara? (n=30)

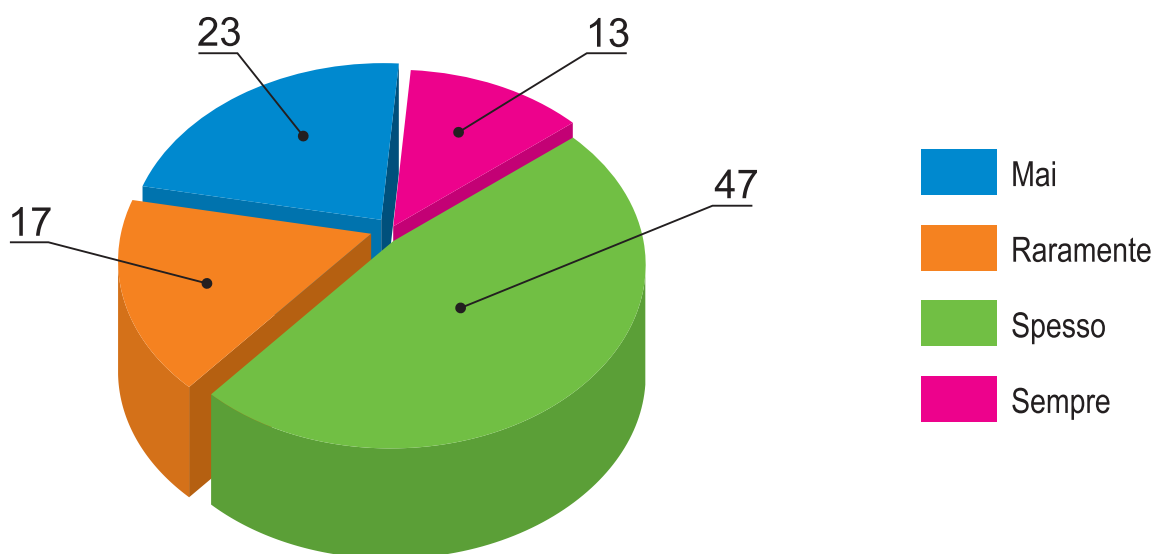


Figura 3. Frequenza di inserimento dell'uso off-label del farmaco nel Piano Terapeutico Assistenziale

Indipendentemente da chi ne ha consigliato l'utilizzo 'off-label', quanto spesso la persona con malattia rara ne ha parlato con il proprio medico di riferimento (medico di famiglia e/o medico del centro di competenza)? (n=30)

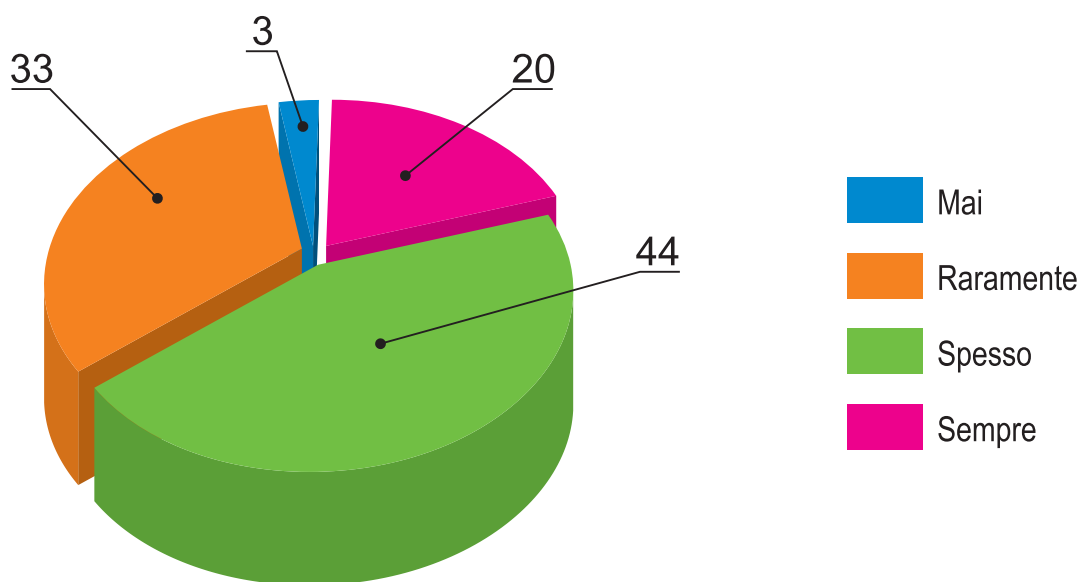


Figura 4. Frequenza con la quale le persone con malattia rara parlano dell'uso off-label del farmaco con il proprio medico di riferimento



Quanto spesso... (n=30)

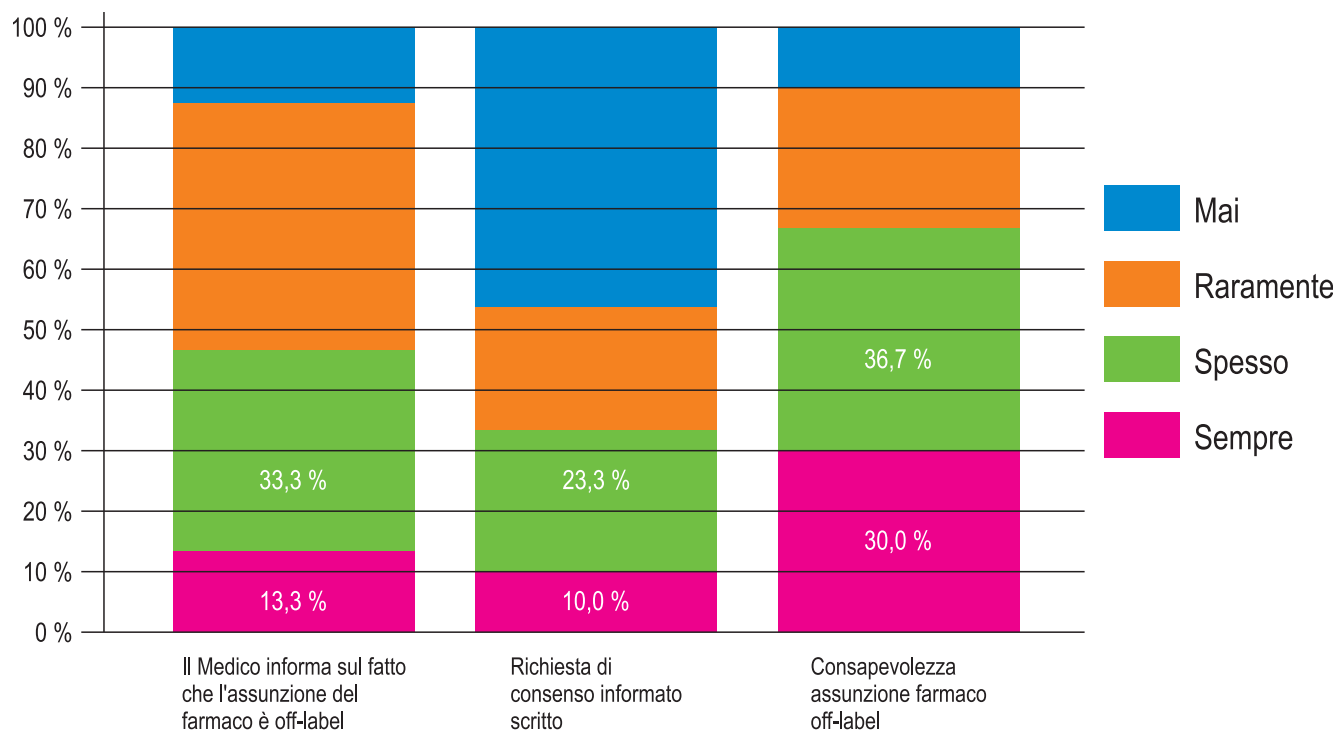


Figura 5. L'informazione e la consapevolezza rispetto all'assunzione off-label del farmaco

3.2. Gli effetti dell'assunzione "off-label" di farmaci

L'assunzione "off-label" è motivata dal riscontro empirico di una serie di benefici che variano notevolmente in funzione della patologia di volta in volta considerata e che sono più dettagliatamente descritti per ciascun farmaco in Figura 6.

Farmaco	Patologia	Benefici riferiti
Anakinra	Malattie auto-infiammatorie (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS, PFAPA, CRMO...)	Riduzione/scomparsa dei sintomi e prevenzione dell'aggravamento
Benzilpenicillina benzatinica	PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci	Riduzione/scomparsa della sintomatologia
Broncovaleas	Atrofia muscolare spinale (SMA); Sindrome di Aicardi-Goutieres; Epidermolisi Bollosa Distrofica; Associazione Charge	Aumento forza muscolare
Canakinumab	Malattie auto-infiammatorie (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS, PFAPA, CRMO...)	Scomparsa dei sintomi e scomparsa dell'alterazione dei parametri infiammatori
Ciclosporina	Patologie demielinizzanti di origine autoimmune	Attenua il progredire della patologia

Farmaco	Patologia	Benefici riferiti
Cymbalta	Malformazione di Chiari e Siringomielia	Dolori neuropatici centrali e periferici
Dasatinib	Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)	Stabilizzazione della malattia oncologica metastatica
Fibrase	Cistite interstiziale	Ripara la barriera dell'impermeabilità dell'urotelio, fa riassorbire gli edema intra ed extra fascicolari, ripara le zone fibrotiche stimolando la neoangiogenesi, migliora la media del volume di svuotamento vescicale
Idebenone	Malattie mitocondriali	Proprietà antiossidanti
Laroxyl	Cistite interstiziale	Azione anticolinergica centrale e periferica, blocca l'attività di trasporto dei nervi presinattici, aumenta la soglia del dolore, rilassa la muscolatura pelvica, azione sedativa
Lyrca	Sindrome da Cisti di Tarlov	Diminuzione del dolore
Methotrexate	Malattie reumatiche infantili	Antinfiammatorio
Naltrexone (Ldn a basso dosaggio galenico orale)	M.E./CFS Encefalomielite mialgica/ sindrome da fatica cronica / Fibromialgia (FM)	Riduzione dei sintomi
Nilotinib	Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)	Stabilizzazione della malattia oncologica metastatica
Normast	Sindrome da Cisti di Tarlov	Diminuzione del grado di dolore correlato direttamente al difetto funzionale
Olanzapina	Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti	Benefici sul disordine del movimento
Pantetina	NBIA (Neurodegenerazione da Accumulo di Ferro)	Presunto miglioramento condizioni delle generali, in particolare distonia
Riluzolo	Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti	Rallentamento della progressione della malattia
Sorafenib	Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)	Stabilizzazione della malattia oncologica metastatica
TAD 600 (glutazione)	Sensibilità chimica multipla, Encefalomielite mialgica, Sindrome da fatica cronica, Fibromialgia ed altre patologie correlate alla presenza di fattori tossico-ambientali	Disintossicazione e integrazione del glutazione
Ig endovena	Patologie demielinizzanti di origine autoimmunitaria	Miglioramento delle situazioni cliniche
Ig endovena	PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci	Attenuazione o scomparsa dei sintomi per un discreto numero di mesi. Il farmaco è curativo
Ig sottocute	Patologie demielinizzanti di origine autoimmunitaria	Riduzione della stanchezza. Riduzione del danno mielinico e quindi mantenimento o forse anche recupero della autonomia funzionale
Coenzima Q10	Malattie mitocondriali	Proprietà antiossidanti
Coenzima Q10 mg 100	Sensibilità chimica multipla, Encefalomielite mialgica, Sindrome da fatica cronica, Fibromialgia ed altre patologie correlate alla presenza di fattori tossico-ambientali	Energia, lucidità, eliminazione tossine



Farmaco	Patologia	Benefici riferiti
Creatina	Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti	Preservazione del peso corporeo
Pelvilen	Cistite interstiziale	Modulazione ed inibizione dell'attività dei mastociti
Riboflavina	Malattie mitocondriali	Proprietà antiossidanti, favorisce il metabolismo dei macronutrienti
Vitamina C gr 1	Sensibilità chimica multipla, Encefalomielite mialgica, Sindrome da fatica cronica, Fibromialgia ed altre patologie correlate alla presenza di fattori tossico-ambientali	Eliminazione dei radicali liberi
Medicinali omeopatici	PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci	Lieve diminuzione dell'infiammazione e/o di alcuni sintomi

Figura 6. I benefici dell'assunzione off-label dei farmaci

L'altra faccia della medaglia è rappresentata dal fatto che in quasi 1 caso su 2 (46,7%) durante l'assunzione "off-label" del farmaco si sono manifestati degli eventi avversi (percentuale superiore al dato rilevato nell'indagine Eurordis - 1 su 3): in un terzo di questi casi tali eventi avversi sono stati giudicati abbastanza gravi (cfr. Figura 7 i casi con l'asterisco); negli altri casi gli eventi avversi sono stati di lieve entità.

Farmaco	Eventi avversi riferiti
Anakinra	Reazioni
Broncovaleas	Tachicardia
Fibrase	Formazione di lividi superficiali, caduta dei capelli, gastrite, osteoporosi per trattamenti superiore ai due anni
Laroxyl *	Tachicardia, stipsi, aumento ponderale
Lyrica[^]	Eccessivo aumento di peso, dispepsia, disturbi dell'umore
Methotrexate	Aumento delle transaminasi, nausea
Naltrexone (Ldn a basso dosaggio galenico orale)	Oltre i 2 mg alcuni pazienti hanno riferito nausea e vomito, entro i 2 mg nessuno
Normast*	Eccessivo aumento di peso, dispepsia, disturbi dell'umore
Riluzolo	Rialzo dei markers epatici
TAD 600 (glutazione)	Reazioni di intolleranza, cefalea, malessere
Ig endovena	Nausea, vomito, mal di testa, febbre. I sintomi possono presentarsi contemporaneamente
Ig endovena*	Mal di testa, shock anafilattico
Pelvilen*	Gastrite, effetto paradossoso
Riboflavina	Disturbi gastrici e vomito

Figura 7. Gli eventi avversi derivanti dall'assunzione off-label dei farmaci

La quasi totalità (86,7%) degli eventi avversi che si sono verificati durante l'assunzione «off-label» del farmaco è stata segnalata a qualcuno, in particolare:

- al medico del Centro di Competenza (100%)
- all'associazione dei pazienti (91,7%)
- al medico di famiglia (75%)

Solo in un caso è stata fatta segnalazione direttamente all'AIFA (8,3%) (Ig umane endovena). Non sono state fatte segnalazioni per Riluzolo e TAD 600 (glutazione) (ma si trattava di eventi avversi che sono stati giudicati poco o per nulla gravi dall'associazione).

Le persone con malattia rara si dichiarano molto soddisfatte dell'uso "off-label" dei farmaci considerati: la somma dei giudizi positivi (molto e abbastanza soddisfatto) raggiunge l'80% (86% nell'indagine Eurordis) in ragione degli effetti benefici riscontrati con l'assunzione del farmaco. Il maggior grado di insoddisfazione si registra per la Pantetina (per niente soddisfatto) e, a scalare, per Ciclosporina, Idabenone, Riblofavina (per il quale sono stati segnalati eventi avversi) e Coenzima Q10 (ritenuto poco sicuro).

Il 100% consiglierebbe comunque l'utilizzo "off-label" del farmaco ad altre persone con la stessa malattia rara.

3.3. L'accessibilità dei farmaci "off-label"

Dato che il farmaco non è approvato per l'indicazione specifica della patologia, sono stati segnalati dei problemi per ottenerlo nel corso degli ultimi 12 mesi in più di un caso su due (56,7%), soprattutto per la complessità delle procedure e la lunghezza dei tempi di erogazione e per le differenze regionali e/o fra ASL all'interno della stessa regione (in 8 casi su 10 dei casi che hanno segnalato problemi): solo per il Laroxyl, il Lyrica e il Normast non si segnalano problemi di disomogeneità territoriale.

Farmaco	Problemi segnalati rispetto all'ottenimento del farmaco
Anakinra	Procedure non uniformi e semplici per avere il farmaco. Tempi lunghi
Benzilpenicillina benzatinica	Il farmaco italiano è di difficile somministrazione. I genitori dei pazienti lo acquistano all'estero anche per via del costo notevolmente inferiore
Canakinumab	Procedure non chiare e risposte contraddittorie
Dasatinib	<i>n.i.</i>
Fibrase	Tempi di attesa lunghi
Idabenone	I tempi per ottenerlo sono piuttosto lunghi e non tutte le regioni lo forniscono. Inoltre le autorizzazioni devono essere rinnovate ogni sei mesi o nel caso migliore ogni anno dovendo ripresentare ogni volta la documentazione completa
Laroxyl	<i>n.i.</i>
Lyrica	Obbligo di prescrizione solo attraverso centri di riferimento/specialisti
Nilotinib	<i>n.i.</i>
Normast	Diagnosi diversa da quella indicata nel farmaco
Riluzolo	Mancanza di indicazione specifica
Sorafenib	<i>n.i.</i>
Ig endovena	Non disponibile e/o posto letto in ospedale non disponibile



Farmaco	Problemi segnalati rispetto all'ottenimento del farmaco
Ig endovena	Il farmaco è stato somministrato in tutto al massimo 15 volte, talvolta sullo stesso paziente. I pazienti trattati con IVIG nella PANDAS sono in tutto 4
Ig sottocute	Costo
Coenzima Q10	I tempi per ottenerlo sono piuttosto lunghi e non tutte le regioni lo forniscono. Inoltre le autorizzazioni devono essere rinnovate ogni sei mesi o nel caso migliore ogni anno dovendo ripresentare ogni volta la documentazione completa
Creatina	Farmaco integratore non previsto dal prontuario farmaceutico
Pelvilen	Mancata erogazione oppure ritardo fino a sei mesi per erogarlo al paziente

Figura 8. I problemi segnalati per l'ottenimento del farmaco

Analogamente sono stati segnalati dei problemi per il rimborso del farmaco utilizzato "off-label" nel corso degli ultimi 12 mesi in più di un caso su due (53,3%), soprattutto per le differenze regionali e/o fra ASL all'interno della stessa regione (in 9 casi su 10 dei casi che hanno segnalato problemi): solo per il Normast non si segnalano problemi di disomogeneità territoriale.

Farmaco	Problemi segnalati rispetto al rimborso del farmaco
Benzilpenicillina benzatinica	Il farmaco va pagato per intero, essendo disponibile gratuitamente solo per chi fruisce della Nota 92, nella quale la nostra patologia non rientra. Il farmaco non viene rimborsato in nessuna regione, a meno che la commissione della ASL di appartenenza non acconsenta al rimborso
Dasatinib	Il SSN non rimborsa il farmaco off-label e né i centri di cura, né i pazienti non sono in condizioni di pagare il farmaco
Idebenone	Non tutte le regioni lo rimborsano
Nilotinib	Il SSN non rimborsa il farmaco off-label e né i centri di cura, né i pazienti non sono in condizioni di pagare il farmaco
Naltrexone (Ldn a basso dosaggio galenico orale)	Non essendo patologia riconosciuta non viene rimborsato
Normast	Alcuni di questi farmaci sono integratori alimentari, quindi non soggetti a prescrizione medica
Riluzolo	Mancata approvazione da parte della ASL per mancanza dell'indicazione specifica
Sorafenib	Il SSN non rimborsa il farmaco off-label e né i centri di cura, né i pazienti non sono in condizioni di pagare il farmaco
TAD 600 (glutazione)	In Sicilia non è possibile avere il rimborso perché la MCS non è riconosciuta
Ig endovena	È un farmaco off-label costoso, non di certo rimborso, e la somministrazione dipende dal budget dell'ospedale
Ig sottocute	Poiché si tratta di farmaco off-label allora non è rimborsabile dal SSN e quindi deve esser esposto a carico dell'ASL. Alcune regioni hanno il farmaco da scambio plasma e quindi ad un prezzo contenuto. Altre regioni invece comprano il farmaco a prezzo pieno e questo va reso compatibile con i budget
Coenzima Q10	Non tutte le regioni lo rimborsano
Creatina	Farmaco integratore non inserito nel prontuario
Pelvilen	Mancato rimborso

Figura 9. I problemi segnalati per il rimborso del farmaco

3.4. L'informazione ai pazienti sull'uso "off-label" di farmaci

È opinione diffusa e condivisa che le persone con malattia rara dovrebbero ricevere maggiori spiegazioni circa il rapporto rischio/beneficio – che sia noto o no – dell'uso "off-label" dei farmaci (vd. Figura 10): il 98% dei rispondenti si dichiara, infatti, d'accordo con questa affermazione. Richiesti di indicare i temi sui quali le persone con malattia rara dovrebbero ricevere maggiori spiegazioni circa il rapporto rischio/beneficio dell'uso "off-label" dei farmaci, gli intervistati segnalano principalmente l'aspetto relativo alle contro-indicazioni e ai possibili eventi avversi che potrebbero derivare dall'assunzione "off-label" del farmaco in questione. Sono 4 su 10 i rispondenti che segnalano di avere esigenze informative anche su altri aspetti quali, in primis, sull'efficacia, ovvero sui benefici dell'assunzione off-label del farmaco, quindi sulla durata della cura, ovvero sul tempo di assunzione necessario per ottenere una risposta e, infine, sull'interazione con l'assunzione di altri farmaci e/o la situazione della persona con malattia rara (es. età, stato di salute, etc. etc.).

Quali sono i temi sui quali le persone con malattia rara dovrebbero ricevere maggiori spiegazioni circa il rapporto rischio/beneficio dell'uso "off-label" dei farmaci? (n=46)

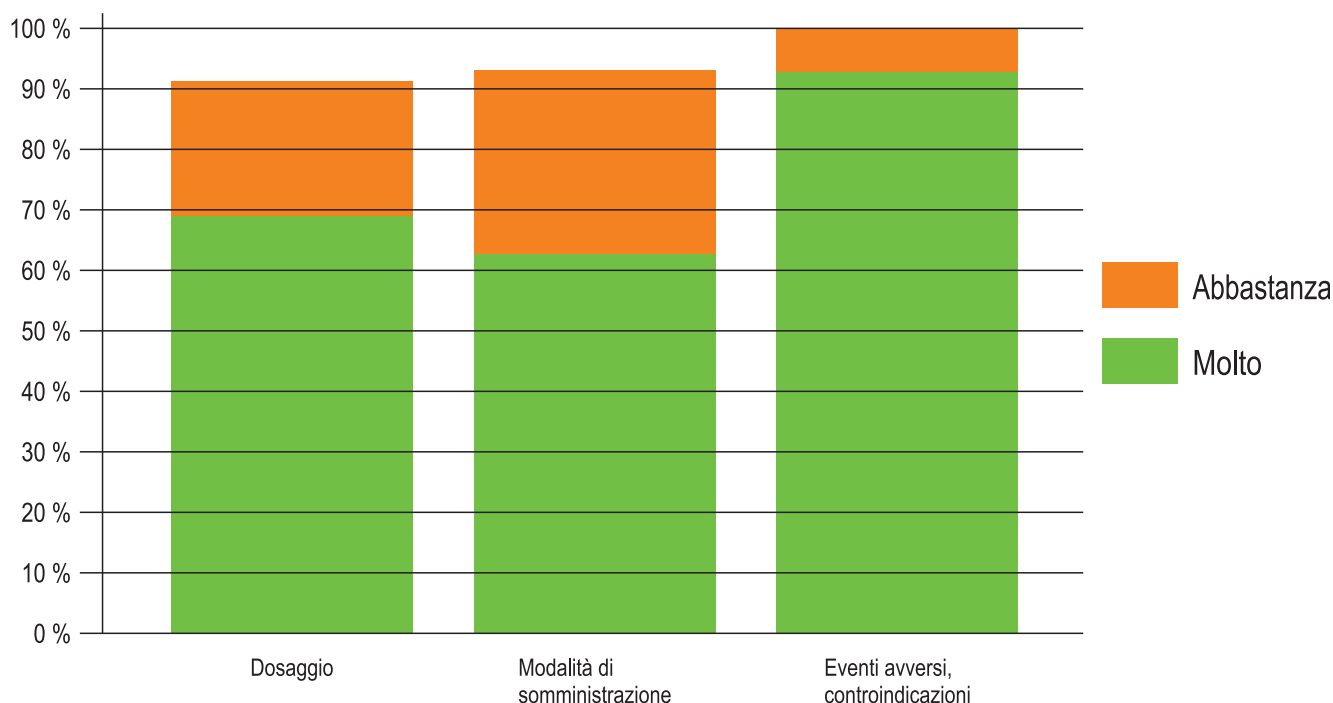


Figura 10. Temi sui quali le persone con malattia rara necessitano di maggiori informazioni sul rapporto rischi/benefici dell'assunzione off-label di farmaci

Tutte le persone che hanno risposto all'indagine dichiarano di conoscere il processo del consenso informato⁽²⁾ e lo ritengono molto (85%) o abbastanza (13%) importante, in particolare per l'assunzione off-label di farmaci, a causa della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del farmaco

⁽²⁾ Il consenso informato è un processo attraverso il quale un medico ed un paziente condividono tutta l'informazione necessaria al fine di esprimere una scelta libera e consapevole da parte del paziente rispetto alla proposta di cura del medico. Il consenso informato presuppone la discussione delle motivazioni della proposta di cura, le caratteristiche della cura, i rischi e i benefici che comporta, le alternative possibili. per questo è un processo che non si esaurisce nella firma di un modulo.



per l'indicazione terapeutica proposta. Il consenso informato è ritenuto importante per una serie di motivi:

- Fornire informazioni chiare al paziente
- Favorire il coinvolgimento del paziente e una migliore compliance alla cura
- Favorire la consapevolezza del paziente rispetto al processo/diritto di scelta
- Offrire tutela e garanzia per il paziente e per i medici

Per dirla con le parole di alcuni dei rispondenti:

«È sempre auspicabile/indispensabile che la proposta di cura off-label venga accompagnata da un adeguato e corretto Consenso Informato (con tutte le informazioni necessarie e al momento disponibili) perché così il pazienti o i genitori del bambino, possono valutare nel modo migliore se intraprendere o no la terapia consigliata, affrontando così in modo veramente consapevole la difficile decisione di assumere un farmaco ancora non adeguatamente testato per quella patologia».

«Perché attraverso il consenso informato il medico ed il paziente condividono tutta l'informazione e presuppone la discussione delle motivazioni della proposta di cura, le caratteristiche della cura, i rischi e i benefici che comporta, le alternative possibili: per questo è un processo che non si esaurisce nella firma».

Quanto ritiene utile l'introduzione... (n=46)

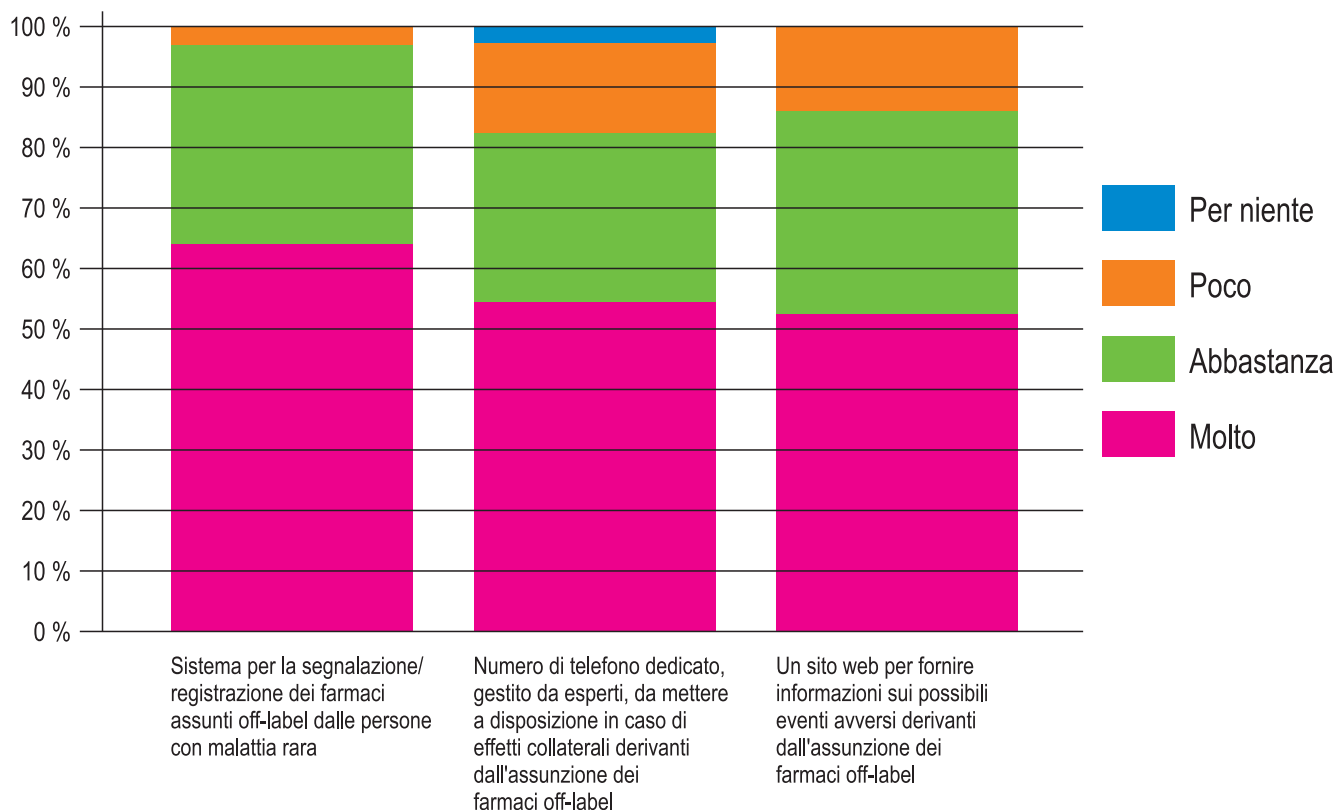


Figura 11. Utilità percepita dell'introduzione di alcuni supporti per aumentare la sicurezza dei pazienti in relazione all'assunzione "off-label" di farmaci

La specificità dell'assunzione "off-label" dei farmaci va comunque inquadrata nel più ampio quadro dell'assunzione di farmaci in generale rispetto ai quali, attraverso la stessa indagine, si è rilevato un potenziale problema di chiarezza dell'informazione: il 43,5% dei rispondenti ritiene, infatti, poco o

per nulla chiaro il foglietto illustrativo inserito nella confezione dei farmaci. Da un lato sembra quindi necessario lavorare sull'informazione, ma altrettanto importante è lavorare sulla cultura e sull'educazione terapeutica della persona assistita, anche in ragione del fatto che si è evidenziata una, a volte, ridotta abitudine dei pazienti alla lettura: l'11% dei rispondenti dichiara di non leggere il foglietto informativo inserito nella confezione quando assume un nuovo farmaco.

Rispetto all'utilità dell'introduzione di alcuni sistemi per aumentare la sicurezza dei pazienti in relazione all'assunzione "off-label" di farmaci, la quasi totalità dei rispondenti (98%) si dichiara concorde con l'ipotesi di attivazione di un sistema per la registrazione dei farmaci assunti "off-label" dalle persone con malattia rara; l'86% con la proposta di istituzione di un sito web con la FAQ (risposte alle domande più frequenti) per fornire informazioni sui possibili eventi avversi derivanti dall'assunzione dei farmaci "off-label" e l'82% con l'idea di istituire un numero di telefono dedicato, gestito da esperti, da mettere a disposizione in caso di effetti collaterali derivanti dall'assunzione dei farmaci "off-label" (vd. Fig. 11).

Fra gli altri aspetti che i rispondenti hanno ritenuto importante segnalare rispetto al tema dell'utilizzo "off-label" di farmaci è opportuno ricordare l'esigenza di garantire un sostegno anche psicologico al paziente («Pensare un po' anche all'aspetto psicologico del paziente che sta affrontando una malattia rara che spesso non ha cura») e la necessità di valorizzare, in una logica di empowerment⁽³⁾, l'apporto delle associazioni di patologia («L'AIFA dovrebbe iniziare ad interagire con le Associazioni di pazienti che hanno, spesso più del medico specialista, il pugno della situazione sia degli effetti benefici e sia degli effetti collaterali dei farmaci che assumono i propri associati»), anche in ragione del cd. "sapere dell'esperienza" che le persone acquisiscono nel loro percorso di malattia.

⁽³⁾ Definizione di empowerment: "processo dell'azione sociale attraverso il quale le persone, le organizzazioni e le comunità acquisiscono competenza sulle proprie vite, al fine di cambiare il proprio ambiente sociale e politico per migliorare l'equità e la qualità di vita" Wallerstein (2006).



4. Conclusioni

La ricerca conferma le evidenze dell'indagine pilota di Eurordis e le completa con alcune specificità locali specifiche del contesto italiano:

- il fenomeno dell'utilizzo «off-label» di farmaci sembra avere una discreta diffusione in Italia: è stata segnalata l'assunzione «off-label» di circa una trentina di farmaci da parte delle persone con malattia rara afferenti a circa un terzo delle cinquantina di associazioni di persone con malattia rara rispondenti;
- 2/3 degli utilizzi «off-label» di farmaci sono consigliati dai medici (soprattutto dei centri di competenza); mentre 1/3 sono assunti direttamente dai pazienti (in ragione anche della crescente diffusione delle pratiche di auto-cura) o su segnalazione di altre persone con malattia rara;

I pazienti sono soddisfatti dell'assunzione «off-label» dei farmaci e manifestano una certa propensione a consigliarli ad altre persone con la stessa patologia in ragione dei benefici riscontrati, pur in presenza di qualche evento avverso e di un processo di prescrizione non sempre adeguato.

Sono stati, infatti, segnalati numerosi problemi rispetto all'accessibilità «off-label» dei farmaci: in primis, per una mancanza/carenza di informazioni adeguate e chiare, per la quale si rende necessario garantire maggiori informazioni alla persona con malattia rara rispetto all'assunzione «off-label» di farmaci, soprattutto rispetto agli eventi avversi anche attraverso la valorizzazione del processo del consenso informato che sembra essere attualmente poco praticato ma è ritenuto molto importante dai pazienti. L'esigenza di una maggiore chiarezza di informazione vale in generale per tutti i farmaci. Si evidenzia, altresì, anche un possibile problema di pazienti poco «educati» alla corretta assunzione di tutte le informazioni e alla condivisione su ciò che prendono con MMG/PLS (salvo riferirsi anche a questi in quasi 8 casi su 10, quando ci sono eventi avversi durante l'assunzione del farmaco).

Non si può non ricordare, poi, la presenza di diseguità territoriali, soprattutto in termini di differenze regionali e/o fra ASL all'interno della stessa regione sia rispetto all'ottenimento (procedure e tempi lunghi) che al rimborso del farmaco (costi a carico della persona con malattia rara).

In una frazione, seppure contenuta, di casi le persone non si sentono sicure nell'assunzione «off-label» del farmaco e vorrebbero maggiori informazioni sull'efficacia, sui benefici dell'assunzione «off-label» del farmaco, da cui anche l'interesse per «tenere traccia» del dato sull'assunzione «off-label» del farmaco, attraverso un idoneo sistema di registrazione, integrato nei sistemi informativi esistenti per la gestione del caso.

In metà delle esperienze sono stati segnalati eventi avversi durante l'uso off-label del farmaco, in alcuni casi anche gravi, motivo per il quale sono ritenute utili sia un numero di telefono dedicato, gestito da esperti, da mettere a disposizione in caso di effetti collaterali derivanti dall'assunzione dei farmaci «off-label» che un sito web per fornire informazioni sui possibili eventi avversi.

4.1. Prospettive di lavoro

È sicuramente difficile sintetizzare le piste di lavoro che possono aprirsi di fronte ad un quadro così ampio e ricco di interessanti dettagli come quello evidenziato attraverso l'indagine, che si presta a numerosi e ulteriori approfondimenti. Ci proviamo con l'unico intento di offrire alla riflessione alcuni elementi che, più di altri, assumono un ruolo chiave, soprattutto in termini strategici per il futuro dell'assistenza alle persone con malattia rara e alle loro famiglie in Italia.

Per farlo partiamo da un dato che solo grazie alla pronta collaborazione e piena disponibilità dell'AIFA è stato possibile acquisire. Solo per due dei farmaci dei quali attraverso l'indagine è stato riferito l'uso "off-label" da parte di persone con malattia rara è già stata effettuata la richiesta di inserimento negli elenchi di cui alla Legge 648/1996 per la malattia rara segnalata anche nel questionario (si tratta di Anakinra e Fibrase, in entrambi i casi con esito negativo). In altri 8 dei farmaci considerati la richiesta di inserimento negli elenchi di cui alla Legge 648/1996 è stata, invece, avanzata per altre patologie e in cinque di questi casi è stata positivamente valutata, come chiaramente indicato in Figura 12.

Farmaco	INDICAZIONE TERAPEUTICA INDICATA NELL'INDAGINE UNIAMO	INDICAZIONE TERAPEUTICA RICHIESTA PER LA L. 648/1996	ESITO RICHIESTA L. 648/1996
Anakinra	Malattie auto-infiammatorie (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS, PFAPA, CRMO...)	1-Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) 2- Artrite idiopatica giovanile sistemica	Negativo
Canakinumab	Malattie auto-infiammatorie (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS, PFAPA, CRMO...)	Sindrome di Schnitzler	Negativo
Ciclosporina	Patologie demielinizzanti di origine autoimmunitaria	Nefrite lupica	Positivo
Fibrase	Cistite interstiziale	Cistite interstiziale	Negativo
Idebenone	Malattie mitocondriali	Trattamento della miocardiopatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich	Positivo
Laroxil	Cistite interstiziale	Dolore neuropatico	Positivo
Metotrexate	Malattie reumatiche infantili	Trattamento medico della gravidanza ectopica	Positivo
Olanzapina	Malattia di Huntington, Demenze correlate alla malattia di Huntington, Atassie Dominanti	Schizofrenia e disturbo bipolare nell'adolescente e nel bambino dell'età > 7 anni	Positivo
Sorafenib	Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)	Epatocarcinoma avanzato	Negativo
IG endovena	Patologie demielinizzanti di origine autoimmunitaria; PANDAS: Pediatric Acute Neuropsychiatric Disorders Associated with A Streptococci	1- Sclerosi multipla; 2- Dermatomiosite demielinizzante; 3- Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione; polimiosite; poliradiculopatia cronica infiammatoria	Negativo

Figura 12. Esito della richiesta di inserimento in L. 648/1996 per i farmaci di cui è stato dichiarato l'uso off-label nell'indagine (Fonte: AIFA)

L'ispezione della figura, incrociata con i risultati dell'indagine promossa da UNIAMO, rende evidente la necessità di avviare un percorso condiviso fra Associazioni, Clinici e Istituzioni per valorizzare, in un'ottica di empowerment, la disponibilità e sensibilità dei medici e il sapere dell'esperienza di cui sono portatrici le persone con malattia rara e loro familiari e "instradarli" sulle procedure corrette da seguire (e sulle relative evidenze necessarie da produrre) per verificare la possibilità di ricondurre



gli utilizzi off-label segnalati attraverso l'indagine ai canali di erogazione e rimborsabilità dei farmaci attualmente previsti dalla normativa. Una sfida nuova e stimolante, anche nei confronti dei professionisti sanitari, per accrescere la cittadinanza scientifica e rispetto alla quale la Federazione UNIAMO si candida fin da ora ad agire un ruolo di stimolo alla crescita della consapevolezza e della cultura su questi temi.

segreteria organizzativa:
UNIAMO F.I.M.R. o.n.l.u.s.
San Marco 1737 - 30124 Venezia
Tel. e Fax 041 2410886
segreteria@uniamo.org
www.uniamo.org

UNIAMO
FEDERAZIONE ITALIANA
MALATTIE RARE
ONLUS

