



Medicina off label

carlomauro montecucco

*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

Behçet's disease

Dermatomyositis

Anecdotal studies of TNFa blockers

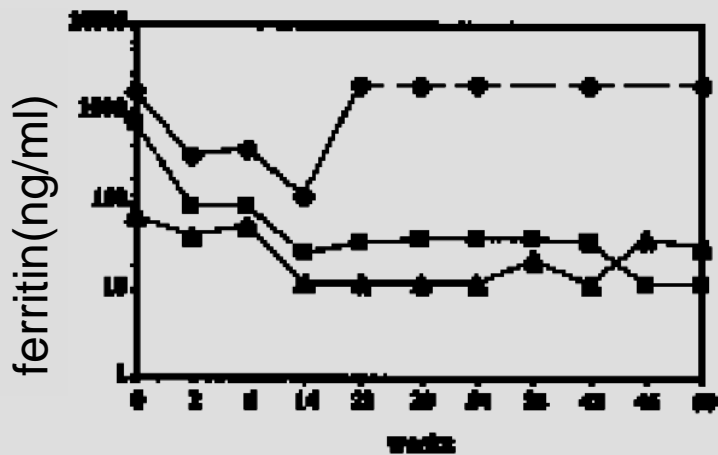
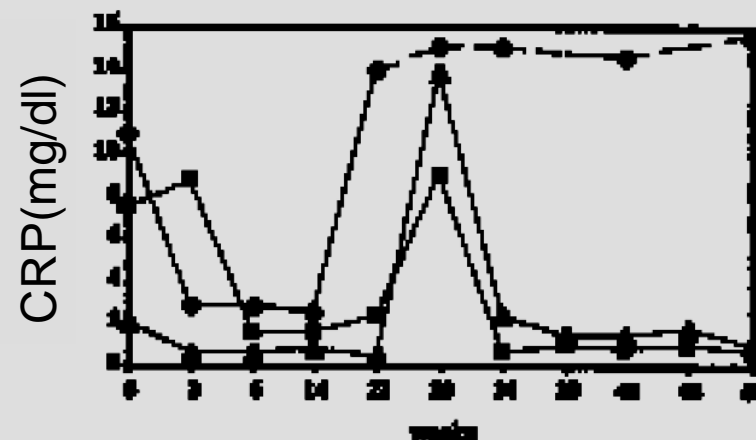
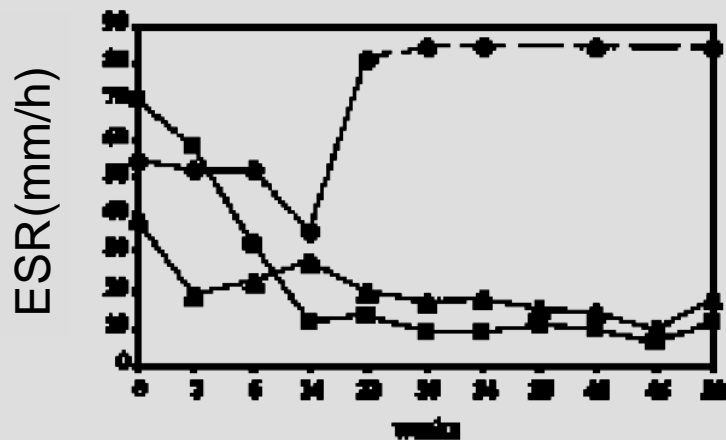
(Furst DE et al. Ann Rheum Dis 2008)

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.

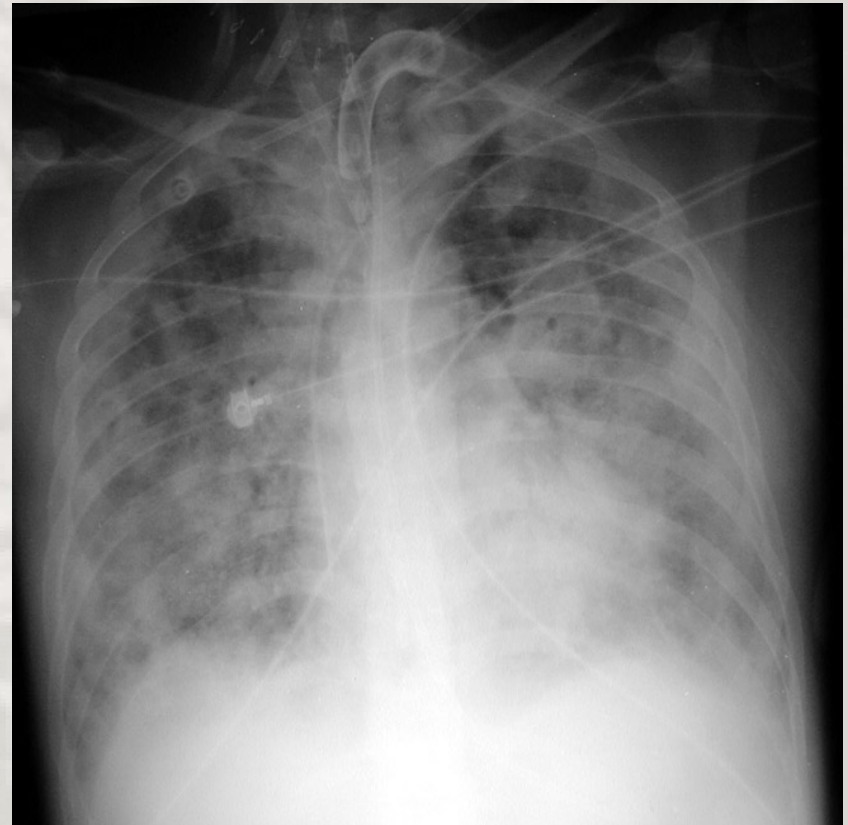
La sindrome da distress respiratorio acuto nella malattia di Still dell'adulto è complicanza rara ma spesso fatale

- 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)

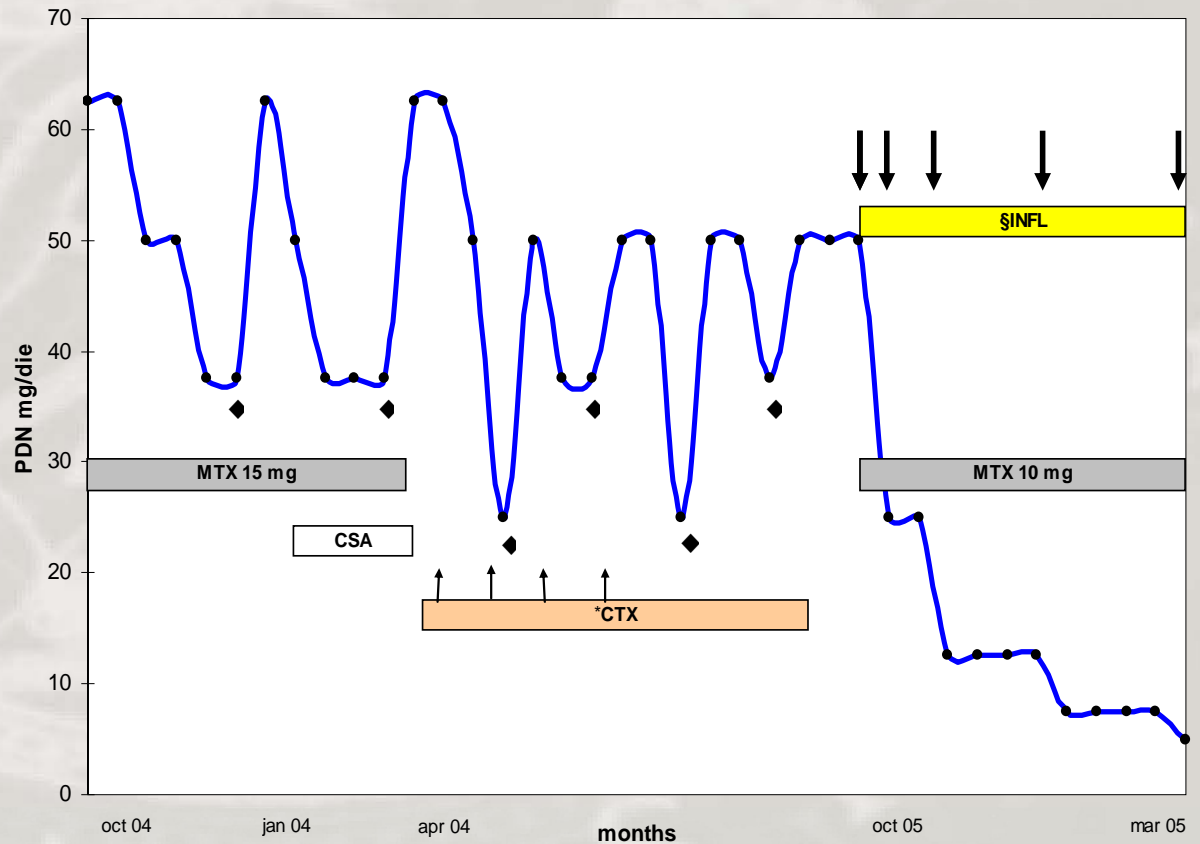


Anti-TNF α in PAN

- 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

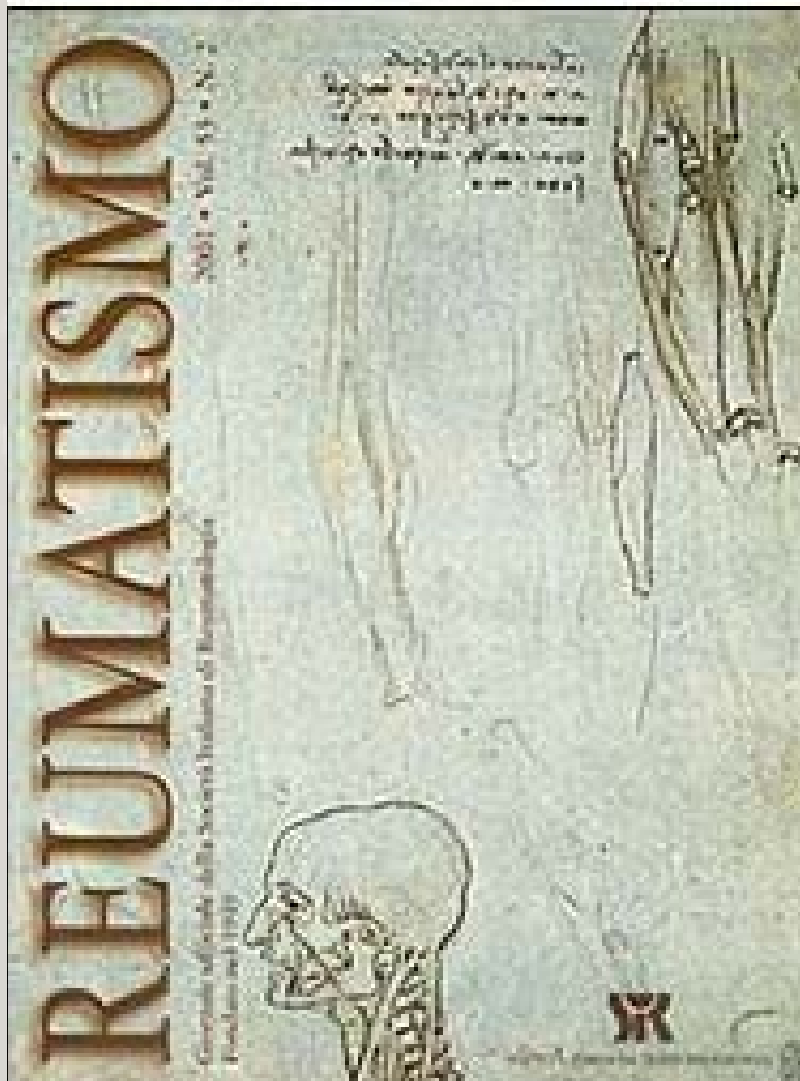




Medicina off label

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