

# **Uso non registrato (off-label)**

## **Introduzione**

L'uso non registrato di un farmaco è l'utilizzo di un farmaco autorizzato da parte di un operatore sanitario al fine di trattare un paziente in un modo non previsto dall'autorizzazione all'immissione al commercio (Marketing Authorization, MA) e non descritto in dettaglio nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del farmaco.

L'uso non registrato dei farmaci non è regolamentato dalla legislazione dell'Unione europea e non è disponibile una definizione uniforme. È proibito pubblicizzare l'uso non registrato di un prodotto medicinale autorizzato. Tutta la pubblicità deve attenersi all'RCP.

## **Farmaci non brevettati e uso non registrato (off-label)**

Un farmaco è "non brevettato" quando non ha un'autorizzazione all'immissione in commercio (MA). Un farmaco non brevettato non è disponibile sul mercato e può essere usato solo in studi clinici o nell'ambito dell'uso compassionevole/ad accesso allargato.

L'uso non registrato (off-label), invece, prevede un farmaco brevettato (che ha una MA) e che è disponibile sul mercato. Nell'uso non registrato, un operatore sanitario utilizza un farmaco autorizzato al fine di trattare un paziente in un modo diverso da quello per cui il medicinale è autorizzato. Ciò può comprendere:

- Utilizzo di un regime di disaggio diverso
- Utilizzo per una indicazione/malattia diversa
- Utilizzo per una popolazione differente, ad esempio uso pediatrico (bambini) quando il farmaco è previsto solo per l'utilizzo in adulti.

## **Quando l'uso non registrato è appropriato?**

In certe circostanze, l'uso non registrato può essere appropriato dal punto di vista medico e un elemento importante nell'ambito di un'assistenza del paziente di elevata qualità, ma solo nel quadro di severi requisiti normativi esistenti. Ciò include informare il paziente/i genitori/chi assiste il paziente:

- se il farmaco sia autorizzato o non registrato per il trattamento di quel particolare disturbo;
- se esista un'alternativa autorizzata;
- se il trattamento non registrato abbia svantaggi a confronto con alternative autorizzate, o
- se l'uso non registrato sia supportato da ricerche affidabili.

La necessità di comunicare tali informazioni protegge l'autonomia dei pazienti e li educa riguardo alle alternative e ai rischi, portando a migliori decisioni sanitarie. Poiché il farmaco viene utilizzato fuori dall'uso registrato, devono essere fornite informazioni aggiuntive relative a tutte le incertezze associate a tale utilizzo. I pazienti dovrebbero chiedere ulteriori informazioni per risolvere specifiche problematiche. Le decisioni di un medico riguardo all'eventualità di prescrivere un farmaco per un uso non registrato devono essere guidate dalla medicina basata su evidenze e inoltre dal miglior interesse e dalle esigenze mediche dei pazienti.

È consigliabile documentare il processo di consenso e, in alcuni casi, potrebbe essere appropriato ottenere un consenso informato.

Quando un medico prescrive un farmaco off-label, è responsabile di qualsiasi problema derivante dall'uso del medicinale stesso. Anche quando un trattamento off-label ha successo e, a confronto con altri possibili trattamenti, è nel miglior interesse del paziente, il trattamento potrebbe non essere rimborsato poiché non è in linea con la pratica standard. Tuttavia, in molti casi, le prescrizioni off-label possono essere parte di un trattamento d'elezione e di una terapia standard.

## **Esempi**

### **Terapie contro l'HIV**

Un esempio di prescrizione per uso non registrato è una terapia di combinazione utilizzata spesso off-label per la prevenzione del virus dell'immunodeficienza umana (Human Immunodeficiency Virus, HIV). Il medicinale è indicato solo per il trattamento dei pazienti positivi all'HIV, ma numerosi pazienti lo assumono a scopo di prevenzione. Le organizzazioni di pazienti hanno un ruolo chiave nella richiesta di estensione dell'indicazione al fine di includere la prevenzione oltre al trattamento.

Un altro esempio è un farmaco contro l'HIV che è stato dimostrato di funzionare a dosi inferiori rispetto a quelli brevettati per adulti. Tuttavia, una piccola a basso dosaggio non è disponibile per pazienti adulti. È stata introdotta una differente formulazione (granuli per uso orale) per uso pediatrico, che permette un dosaggio ridotto dello stesso composto. I pazienti adulti colpiti da HIV scelgono di utilizzare la formulazione pediatrica off-label per ridurre gli effetti collaterali e la sovraesposizione al farmaco.

## **Oncologia**

La situazione off-label è più diffusa in oncologia che in altri ambiti sanitari per diversi motivi, ma la ragione principale è l'ampio numero di differenti tipi di cancro. Un medicinale anti-cancro può essere utile per diversi tipi di cancro. Esistono molti farmaci anti-cancro ampiamente utilizzati che non sono brevettati per tutte le indicazioni secondo le quali possono essere impiegati in modo efficace.

## **Pazienti pediatrici**

Le prescrizioni per popolazioni pediatriche sono frequentemente off-label, dato che molti farmaci non vengono studiati per l'utilizzo in popolazioni pediatriche e quindi non sono brevettati per l'uso nei bambini. Gli esempi più comuni per l'uso non registrato in bambini sono farmaci prescritti a una dose o con una frequenza diversa rispetto a quella indicata. Vi sono anche casi in cui i bambini hanno ricevuto il farmaco per una diversa indicazione o tramite una via alternativa di somministrazione.

Al fine di risolvere il problema dell'uso non registrato in pazienti pediatrici, nell'Unione europea è entrato in vigore il Regolamento pediatrico. Tale normativa mira a migliorare la salute dei bambini in Europa facilitando lo sviluppo e la disponibilità di farmaci per bambini e ragazzi tra 0 e 17 anni e assicura che i farmaci siano di elevata qualità, vengano studiati in modo etico e autorizzati in modo appropriato.

## **Farmacovigilanza e uso non registrato**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorization Holder, MAH) deve comunicare alle autorità competenti "qualsiasi nuova informazione che potrebbe influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del

prodotto medicinale interessato”, inclusi “dati sull’uso del prodotto medicinale dove tale uso è fuori dai termini della MA”.<sup>2</sup> Se si rendono disponibili informazioni importanti sulla sicurezza relative a un uso non registrato, queste devono essere inserite nell’RCP. Ulteriori orientamenti sono forniti dalle linee guida dell’Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency, EMA) sulle buone pratiche di farmacovigilanza.

Con il recente emergere dell’utilizzo dei social media e la diretta interazione tra comunità di pazienti, le organizzazioni di pazienti possono avere un ruolo strumentale nell’estendere e approfondire la portata e l’efficacia della farmacovigilanza. Ciò è particolarmente importante nel caso di un uso non registrato. Le aziende farmaceutiche monitorano sempre di più i siti di social media e stabiliscono interazioni formali con organizzazioni di pazienti allo scopo di seguire il ciclo di vita dei loro prodotti in altre modalità rispetto agli studi del periodo di post-commercializzazione.

## Ulteriori risorse

- Parlamento europeo (2003). *Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai prodotti medicinali per uso umano*. Scaricato il 14 settembre 2015, da <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1442234648988&uri=CELEX:32001L0083>
- Commissione europea (2015). *Prodotti medicinali per uso umano: Farmaci per bambini*. Scaricato il 14 settembre 2015 da [https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines_en)

# Riferimenti bibliografici

1. Centers for Disease Control and Prevention (2015). *CDC Statement on IPERGAY trial of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among men who have sex with men*. Retrieved 14 September, 2015, from <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2015/croi-media-statement.html>
2. European Medicines Agency (2014). *EMA/873138/2011 Rev 1 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1)*. Retrieved 14 September, 2015, from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf)

A2-5.14-v1.1