

# Farmaci off label: di chi è la colpa e come se ne esce ?

G.M. Zanini

11° corso di aggiornamento per il  
medico di base

Giubiasco, 17 ottobre 2013

## IL MEDICO DI MICHAEL JACKSON (COSA CONVIENE SAPERE SULL'USO OFF-LABEL DEI MEDICAMENTI)

G. M. Zanini

**L'impiego dei medicinali per indicazioni, in gruppi di pazienti oppure secondo modalità, posologie o vie di somministrazione differenti da quelle omologate e figuranti nel compendio (= uso off-label) è molto frequente in tutti gli ambiti**

generale e per la sedazione di adulti ventilati in cure intense. Deve essere somministrato soltanto da parte di specialisti in anestesia o in cure intense, inoltre i pazienti devono essere sorvegliati costantemente e devono essere tenute a disposizione le apparecchiature per la ventilazione assistita e la rianimazione. *Michael Jackson's death came as a direct result of a doctor who had no training in anaesthesiology administering a highly dangerous and potent drug never intended to be used outside of an operating room*<sup>1</sup>. Con la morte di Michael Jackson, l'espressione "off-label use" dei medicinali ha fatto il giro del mondo e richiamato l'attenzione dei media – e degli avvocati – sulle forme non convenzionali d'impiego dei medicinali.

### Definizione

I medicinali possono essere immessi in commercio in Svizzera soltanto se sono stati omologati da Swissme-

precisa e determinata maniera di impiegarlo.

Nella cura dei suoi pazienti, il medico è per principio tenuto a impiegare solo medicinali omologati. Ci sono però alcune eccezioni, che derivano dalla libertà di prescrizione del medico e che si giustificano siccome sono volte a correggere le imperfezioni del sistema di controllo concepito dallo Stato<sup>2</sup>. Una di esse è il cosiddetto uso "off-label".

Per uso "off-label" – letteralmente: "fuori etichetta" – si intende la prescrizione e la somministrazione di farmaci omologati per indicazioni, gruppi di pazienti, vie di somministrazione e schemi posologici non omologati. In concreto, c'è impiego off-label ogni qual volta si fa qualcosa di diverso rispetto a quanto previsto nella versione più recente dell'informazione ufficiale riportata nel Compendio. Anche il non rispetto delle controindicazioni rientra in questa definizione.

# Perché « conviene » saperlo ?

- a) per offrire terapie migliori !
- b) per coprirsi le spalle ...

10.3167 – Postulato

## Miglioramento della sicurezza dei farmaci off-label

Depositato da



Carobbio Guscetti  
Marina

Data del deposito

17.03.2010

### Dalla risposta del Consiglio Federale:

Se un agente terapeutico è utilizzato al di fuori delle applicazioni autorizzate nell'informazione professionale si parla di utilizzo off-label. Tale pratica rientra nella libertà terapeutica medica ed è quindi, in linea di principio, consentita. Tuttavia, il medico curante si assume la totale responsabilità della terapia. Se subentrano complicazioni, il medico deve essere in grado di dimostrare di avere rispettato il suo obbligo di diligenza e che il trattamento corrispondeva allo stato della scienza.

# Uso off label e responsabilità dei medici

- La cattiva notizia:

gli avvocati si stanno organizzando...

- La buona notizia:

i nostri tribunali sono (finora) di manica (molto) larga nei confronti dei medici

## Ein Arzt-Freispruch mit Widerhaken

Von Jochen Schmid. Aktualisiert am 16.02.2011 5 Kommentare

**Das Basler Strafgericht hat einen leitenden Intensivmediziner am Universitätsspital vom Vorwurf der fahrlässigen Tötung, der Körperverletzung und der Aussetzung freigesprochen.**

### Artikel zum Thema

- ▶ Bedingte Geldstrafe für Ex-Chefarzt
- ▶ Vorwurf: Ärztliches Versagen



Umstrittener Einsatz bei Kindern: Das Anästhetikum Propofol. (Bild: Keystone)

### Stichworte

- ▶ Prozess
- ▶ Universitätsspital Basel
- ▶ Strafgericht Basel-Stadt

Auslöser des **Prozesses** war der Tod des siebenjährigen Raphaël auf der Intensivstation OIB des Universitätsspitals. Er war nach einem Schädelhirntrauma, erlitten bei einem Verkehrsunfall, am 26. Mai 2004 operiert, dann mit dem Anästhetikum Propofol über 39 Stunden und dann noch 12 Stunden im künstlichen Koma gehalten worden, bevor er am 2. Juni starb. Der Angeklagte versah damals teilweise den «Hintergrunddienst», teilweise die Aufgaben eines verantwortlichen Oberarztes der Station. Er war zudem stellvertretender Leiter des Departements Anästhesie, dem die OIB zugeordnet war.

Das Gericht hegte nun keinen Zweifel, dass Raphaël an einem sogenannten Propofol-Infusions-Syndrom gestorben ist. Die Langzeitgabe von Propofol an Kinder war damals vom Arzneimittel-Kompendium als «kontraindiziert» betrachtet worden und entsprach laut Sachverständigengutachten weder dem medizinischen Standardwissen noch der pädiatrischen Praxis in der Schweiz. Dem folgte das Gericht und sah in der Behandlung Raphaëls mit Propofol über so lange Zeit eine ärztliche Sorgfaltspflichtverletzung. Der angeklagte Intensivmediziner sei auch von dem Moment an, als Raphaël nach seiner Operation auf die OIB kam, für seine Behandlung verantwortlich gewesen.

**«Geschehensablauf nicht vorhersehbar»**

# Piccola indagine: chi di voi ...

- segue pazienti in casa anziani ?
- usa / ha usato Seroquel nell'anziano per insonnia ?
- lo usa perché ha visto la letteratura ?
- lo usa perché lo ha saputo dalla ditta ?
- lo usa perché lo ha sentito dai colleghi ?
- è soddisfatto / ritiene che funzioni / che il rapporto fra benefici e rischi sia positivo ?
- chi no ?

# Seroquel non è omologato per l'insonnia

## Seroquel®

ASTRAZENECA

### Indications/Possibilités d'emploi

#### Adultes

Seroquel est indiqué pour le traitement:

- de la schizophrénie;
- des épisodes maniaques lors de troubles bipolaires, à titre de monothérapie pendant 12 semaines ou en association au lithium ou au valproate durant 3 à 6 semaines;
- des épisodes dépressifs lors de troubles bipolaires.

Seroquel est indiqué pour la prévention des récurrences (avec contrôle régulier du rapport bénéfices-risques) chez les patients souffrant de troubles bipolaires qui ont répondu de façon satisfaisante à la quétiapine lors d'épisodes de manie aiguë ou de dépression aiguë.

En particulier pour traiter les épisodes dépressifs lors de troubles bipolaires, le traitement doit être initié et contrôlé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des troubles affectifs.

→ per insonnia = *off label*

## Alcuni indizi:

- nelle case per anziani ticinesi si è osservato un importante aumento della prescrizione di Seroquel a dosi basse come sonnifero
- il dosaggio da 25 mg è il più venduto in tutta la Svizzera
- 33 mila citazioni in Google per "quetiapine for insomnia" (la metà di "zolpidem for insomnia" !...)



# La letteratura non è affatto favorevole

CLINICAL REVIEW

CLINICIAN'S CORNER

JAMA 2011;306(12):1359-1369

## Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults

A Systematic Review and Meta-analysis

Alicia Ruelaz Maher, MD

Margaret Maglione, MPP

Steven Bagley, MD

Marika Suttorp, MS

**Context** Atypical antipsychotic medications are commonly used for off-label conditions such as agitation in dementia, anxiety, and obsessive-compulsive disorder.

**Objective** To perform a systematic review on the efficacy and safety of atypical antipsychotic medications for use in conditions lacking approval for labeling and marketing by the US Food and Drug Administration

Il rapporto completo è pubblicato in internet

## Summary of the Comparative Effectiveness Review on Off-Label Use of Atypical Antipsychotics

S6 Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy *JMCP* June 2012 Vol. 18, No. 5-b www.amcp.org

**TABLE 3** Efficacy of Atypical Antipsychotics by Condition and Strength of Evidence

	Aripiprazole	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone
Labeling Indications	•	•	•	•	•
Insomnia	•	•	•	•	•

Symbol legend: For strength of evidence: ++ = moderate or high evidence of efficacy; + = low or very low evidence of efficacy; +- = mixed results; • = low or very low evidence of inefficacy; -- = moderate or high evidence of inefficacy; ○ = no trials.

**APPENDIX** Efficacy of Atypical Antipsychotics for Off-Label Use<sup>a</sup> (continued)

Usage	Strength of Evidence	2006 Findings	2011 Findings	2011 Conclusions
Insomnia	Very low	Not covered	1 small trial (N=13) of quetiapine; sleep outcomes were not statistically different from placebo.	Quetiapine may be ineffective in treating insomnia.

## Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia.

Coe HV, Hong IS.

School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, State University of New York at Buffalo, NY, USA.  
hevahue@buffalo.edu

### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the safety of low doses of quetiapine when used for insomnia.

**DATA SOURCES:** A literature search was performed using PubMed and EMBASE (January 1990-November 2011) using the terms quetiapine, insomnia, sleep, low-dose, subtherapeutic, safety, and weight gain.

**STUDY SELECTION AND DATA EXTRACTION:** Two prospective trials were identified that evaluated the effect of quetiapine in primary insomnia. In addition, 2 retrospective cohort studies were identified that evaluated the safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. Several case reports on adverse effects with low doses of the drug were also included.

**DATA SYNTHESIS:** Quetiapine is commonly used off-label for treatment of insomnia. When used for sleep, doses typically seen are less than the Food and Drug Administration-recommended dosage of 150-800 mg/day; those evaluated in the studies reviewed here were 25-200 mg/day). At recommended doses, atypical antipsychotics such as quetiapine are associated with metabolic adverse events (diabetes, obesity, hyperlipidemia). Adverse effects in the prospective trials were patient-reported and were minor, including drowsiness and dry mouth; however, the trials were limited by their small sample size and short duration. The retrospective cohort studies found that quetiapine was associated with significant increases in weight compared to baseline. Serious adverse events identified from case reports included fatal hepatotoxicity, restless legs syndrome, akathisia, and weight gain.

**CONCLUSIONS:** There are potential safety concerns when using low-dose quetiapine for treatment of insomnia. These concerns should be evaluated in further prospective studies. Based on limited data and potential safety concerns, use of low-dose quetiapine for insomnia is not recommended.

# Ma allora:

- Se non c'è evidenza, perché lo si usa ???
- Se funziona, perché qualcuno non lo dimostra ???
- Se si usa così tanto, perché nessuno stabilisce almeno se è sicuro ???
- Se funziona ed è sicuro, perché non è omologato ???
- Se non funziona e/o non è sicuro, perché si continua ad usarlo così tanto ???

= label

## Seroquel®

ASTRAZENECA

### Indications/Possibilités d'emploi

#### Adultes

Seroquel est indiqué pour le traitement:

- de la schizophrénie;
- des épisodes maniaques lors de troubles bipolaires, à titre de monothérapie pendant 12 semaines ou en association au lithium ou au valproate durant 3 à 6 semaines;
- des épisodes dépressifs lors de troubles bipolaires.

Seroquel est indiqué pour la prévention des récurrences (avec contrôle régulier du rapport bénéfices-risques) chez les patients souffrant de troubles bipolaires qui ont répondu de façon satisfaisante à la quétiapine lors d'épisodes de manie aiguë ou de dépression aiguë.

En particulier pour traiter les épisodes dépressifs lors de troubles bipolaires, le traitement doit être initié et contrôlé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des troubles affectifs.

# On label significa

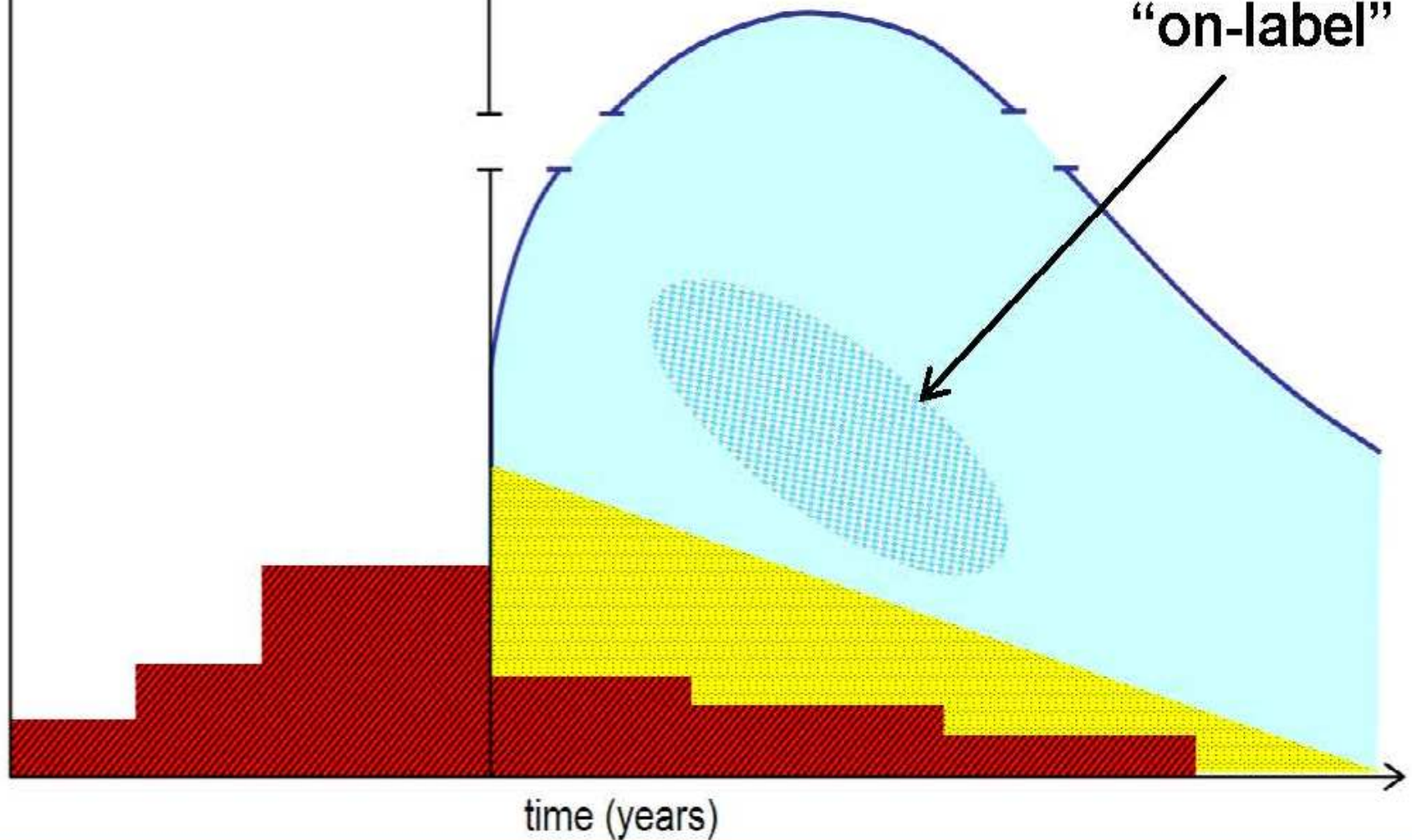
- L'etichetta definisce le situazioni cliniche nelle quali esiste sufficiente evidenza di efficacia e sicurezza (*± best practice*)
- Secondo gli studi clinici effettuati
  - criteri d'inclusione > indicazioni e popolazione
  - criteri d'esclusione > controindicazioni
  - modalità operative dei protocolli > posologie, intervalli di dosaggio, vie di somministrazione, durata del trattamento

number of patients treated

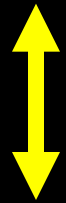
License

- Patients treated, no active surveillance
- Patients in observational studies, registries, etc
- Patients in RCTs (or other interventional studies)

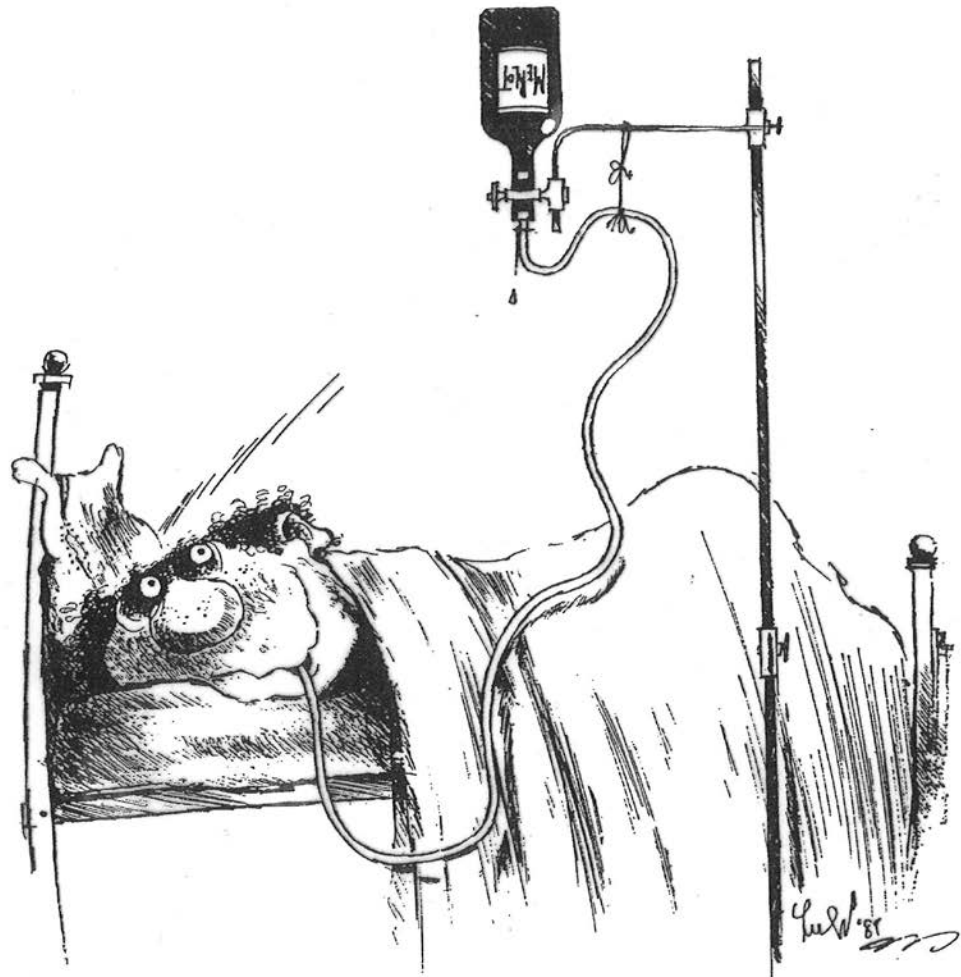
“on-label”



On label



Off label



"Elebo' d'annata" D.O.C.



# Off label significa

- Prescrizione e somministrazione di farmaci *registrati* per indicazioni o in gruppi di pazienti o tramite vie di somministrazione oppure secondo schemi posologici non registrati
- = quando si fa qualcosa di diverso rispetto a quanto è previsto dalla decisione di omologazione (= Compendio)

“registrato” – e quindi “garantito dallo Stato” – non è il farmaco in se, bensì una ben precisa e determinata maniera di impiegarlo

Principio: il medico nel prescrivere un medicinale si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione eccetera previste dalla decisione di omologazione

- I medici ne sono consapevoli ?
- I medici conoscono il contenuto dell'omologazione ?

- to determine physicians' knowledge of the FDA-approved indications of commonly prescribed drugs
- national random sample mail survey of 599 primary care physicians and 600 psychiatrists. Physicians were presented 14 drug-indication pairs
- The average respondent accurately identified the FDA-approval status of just over half of the drug-indication pairs queried (mean 55%; median 57%). Accuracy increased modestly (mean 60%, median 63%) when limited to drugs the respondent reported having prescribed during the previous 12 months

Chen et al., 2009

- To evaluate the impact of the FDA's 1998 regulatory action regarding contraindicated use of cisapride
- Analysis of data for the 1-year periods before and after the regulatory action
- In the year prior to regulatory action, cisapride use was contraindicated for 26%, 30%, and 60% of users in study sites A, B, and C, respectively. In the year after regulatory action, use was contraindicated for 24%, 28%, and 58% of users

Smalley et al., 2000

[www.swissmedicininfo.ch](http://www.swissmedicininfo.ch)

# La legge sui medicinali non dice niente, ma è certo che :

- L'uso off label è lecito / è un diritto di ogni medico (talvolta anche un dovere !)
- Ci sono alcune condizioni da rispettare:
  - consenso informato (!)
  - scientificità
  - documentazione
- Il medico prescrivente risponde fino in fondo, da (quasi) tutti i punti di vista (NB !)

# Informazione, consenso e documentazione

0

100

quotidianità

rischio >>>>>

<<<<< evidenza scientifica

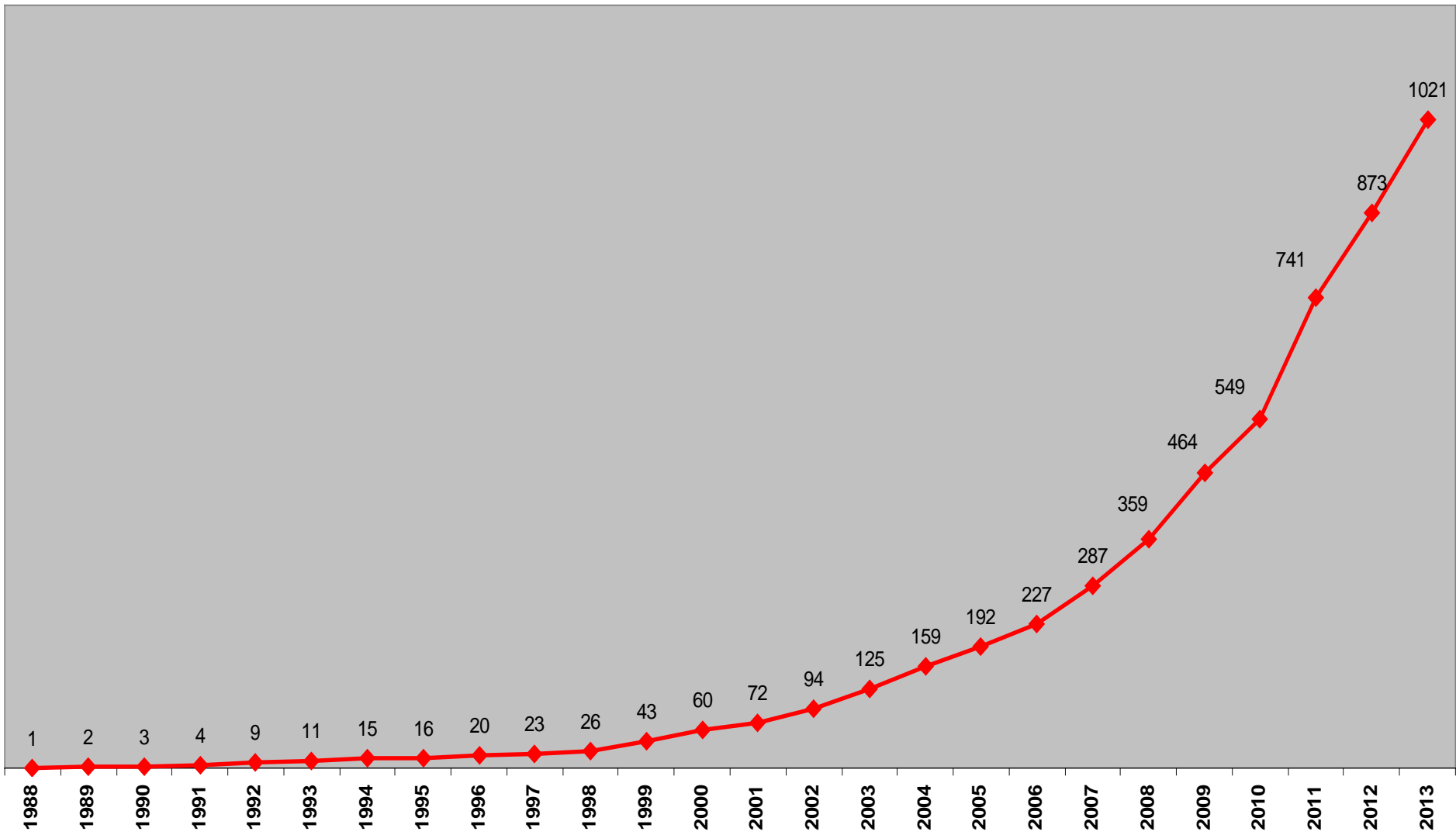
sperimentazione clinica



Ma è poi un problema reale ?

- A) quanto è diffuso ?
- B) quali sono le conseguenze ?

# Articoli in PubMed con "off label" nel titolo



# Diffusione (1)

- talvolta è una necessità
- permette una migliore individualizzazione delle terapie
- è un'importante fonte di innovazione

⇒ ou label "ouï" sur le  
sujet "nouveau" de  
bons...

## Pour mieux soigner : des médicaments à écarter



### Préambule

La prudence dans le choix d'un médicament est de préférer les plus éprouvés, dont les effets nocifs sont rendus acceptables par une efficacité démontrée sur des conséquences concrètes. Mais chaque année, de nombreux nouveaux médicaments sont autorisés, souvent sans preuve d'un progrès par rapport aux médicaments de référence. Parfois, ils sont en fait moins efficaces ou plus nocifs. Et en général, une promotion massive leur assure une image positive aux yeux des soignants et des patients. Des leaders d'opinion renommés interviennent en leur faveur dans des congrès et les médias spécialisés. Ces opinions sont relayées de proche en proche par des spécialistes du domaine. Des campagnes de presse mettent en avant le problème de santé visé par le médicament, ce qui pousse les patients concernés à demander le médicament. Etc. Pour d'autres médicaments, plus anciens, les espoirs initiaux d'efficacité sont défaits par les avancées de l'évaluation. Ou bien leurs effets indésirables s'avèrent plus importants qu'on ne pensait. Mais, les données en défaveur des médicaments et les mises en

garde sont peu audibles, noyées dans le flot de la promotion. Les soignants de première ligne qui veulent agir dans l'intérêt premier des patients se retrouvent en difficulté, à contre-courant de l'opinion de nombreux spécialistes, des autorisations de mise sur le marché et des décisions de remboursement des assureurs maladies. En agissant par demi-mesures et en laissant des médicaments plus dangereux qu'utiles sur le marché, les autorités de santé ne font pas leur travail de protection des patients. *Prescrire*, financée uniquement par les abonnés, n'a pas les moyens de faire le travail des autorités de santé. Et n'y prétend pas. Mais *Prescrire* s'est organisée pour aider les soignants à mieux soigner. Dans le texte qui suit, l'Équipe *Prescrire* rappelle les principaux médicaments plus dangereux qu'utiles, à écarter au terme des analyses publiées dans *Prescrire* de 2010 à 2012. Les patients et soignants ont intérêt à réviser les traitements en cours, à écarter ces médicaments plus dangereux qu'utiles, et à préférer les traitements éprouvés. Sans attendre que les autorités décident enfin les retraits du marché qui s'imposent au vu des données d'évaluation.

©Prescrire

# Diffusione (2)

- molti studi
- 20-60% a dipendenza della definizione
- in tutti gli ambiti della medicina, ma in particolare in pediatria, oncologia, psichiatria, geriatria, ostetricia
- specialisti > generalisti
- ospedale > ambulatorio

- to define prescribing patterns **by diagnosis for 160 commonly prescribed drugs**
- 403975 sampled patient-physician encounters with recorded medication therapy
- In 2001, there were an estimated 150 million off-label mentions (**21% of overall use**) among the sampled medications

Radley et al., 2006

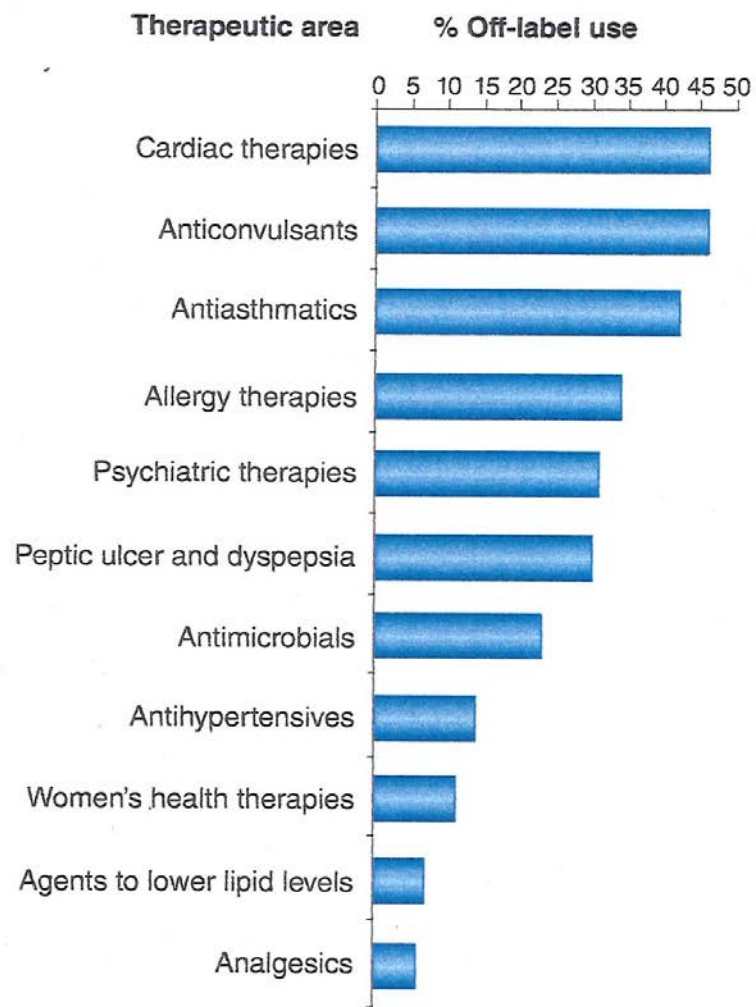


Figure 1 Off-label prescription and degree of scientific support (data from Radley *et al.*<sup>4</sup>)

**Table 1** Number of patients and prescriptions in each centre

	Derby	Uppsala	Marburg	Bergamo	Rotterdam	Total
No of patients	192	87	85	118	142	624
Age range	21 days-16 years	4 days-15 years	28 days-16 years	30 days-12 years	4 days-16 years	4 days-16 years
Prescriptions	798	185	224	398	657	2262
Mean No of prescriptions/patient	4.2	2.1	2.6	3.4	4.6	3.6
No (%) of prescriptions unlicensed or off label	239 (30)	57 (31)	91 (41)	264 (66)	385 (59)	1036 (46)
No (%) of prescriptions unlicensed	58 (7)	8 (4)	8 (4)	1 (0.3)	89 (14)	164 (7)
No (%) of prescriptions off label	181 (23)	49 (26)	83 (37)	263 (66)	296 (45)	872 (39)
No (%) of patients receiving unlicensed or off label treatment	109 (57)	37 (43)	46 (54)	101 (86)	128 (90)	421 (67)

**Table 4** Number (percentage) of off label prescriptions in each category for five centres

Category	Derby	Uppsala	Marburg	Bergamo	Rotterdam
Dose and frequency	66 (32)	53 (88)	59 (61)	255 (58)	96 (31)
Age	79 (39)	1 (2)	23 (24)	33 (7)	18 (6)
Indication	36 (17)	4 (7)	7 (7)	25 (6)	13 (4)
Route	24 (12)	2 (3)	3 (3)	49 (11)	4 (1)
Formulation	0	0	5 (5)	80 (18)	176 (58)
Total	205	60	97	442	307



# A) l'uso off label è una realtà importante

- È molto frequente
- Concerne tutti

Ma è poi un problema reale ?

- A) quanto è diffuso ?
- B) quali sono le conseguenze ?

# Conseguenze (1)

- Rischio d'inefficacia (quali sono i presupposti scientifici su cui ci si basa ?)

## Prova scientifica del riscaldamento del pianeta



**18th  
Century**

**1900**

**1950**

**1970**

**1980**

**1990**

**2006**

# Due articoli di legge importanti

- Art 3 « chi tratta agenti terapeutici deve prendere tutte le misure necessarie secondo lo stato della scienza e della tecnica affinché la salute delle persone e degli animali non sia messa in pericolo »
- Art 26 « in occasione della prescrizione e della dispensazione di medicinali devono essere rispettate le norme riconosciute delle scienze mediche e farmaceutiche »

- to define prescribing patterns by diagnosis for 160 commonly prescribed drugs
- 403975 sampled patient-physician encounters with recorded medication therapy
- Each reported drug-diagnosis combination was identified as FDA-approved, off-label with strong scientific support, or off-label with limited or no scientific support.
- Most off-label drug mentions (73%; 95% confidence interval, 61%-84%) had little or no scientific support.

Radley et al., 2006

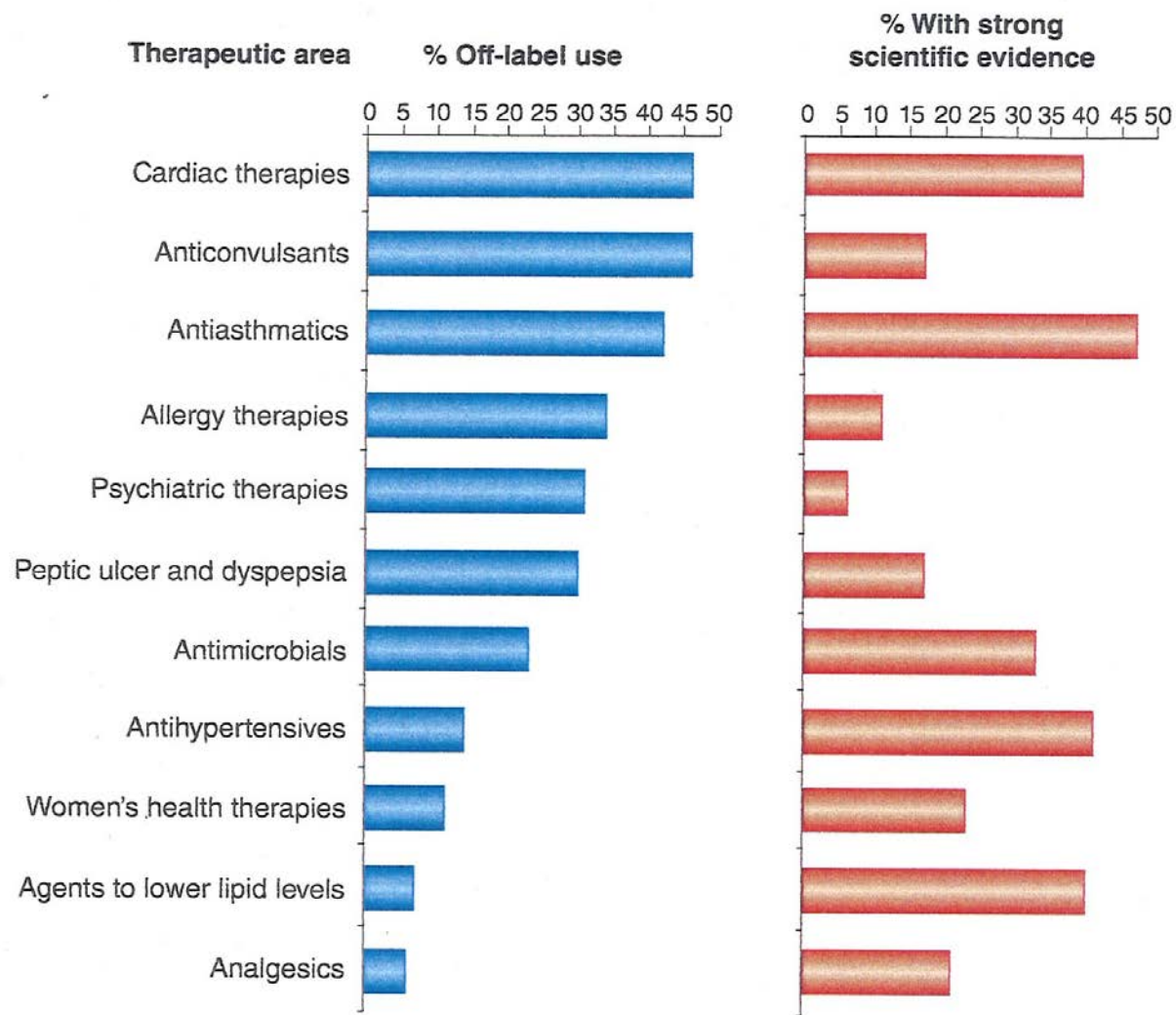


Figure 1 Off-label prescription and degree of scientific support (data from Radley *et al.*<sup>4</sup>)

- One hundred thirteen primary care physicians wrote 253347 electronic prescriptions for 50823 patients from January 2005 through December 2009
- We identified **79.0% off-label uses lacking strong scientific evidence**

Egualé et al., 2012



- 43 German university and academic teaching hospitals; 5 doctors at each hospital called upon to share their personal experience
- The main part of information about off-label use is obtained from personal information of colleagues (66%) and personal experience (58%).

- USA: almeno due articoli pubblicati "in major scientific or medical peer-reviewed Journals", esclusi case reports, letters e posters
- I: uso noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale devono essere disponibili risultati di studi clinici di fase seconda
- Divieto per le aziende farmaceutiche di "fare pubblicità"

# Conseguenze (2)

- Rischio d'inefficacia (quali sono i presupposti scientifici su cui ci si basa ?)
- Rischio di effetti secondari e di errori medici

- 43 German university and academic teaching hospitals; 5 doctors at each hospital called upon to share their personal experience
- The main part of information about off-label use is obtained from personal information of colleagues (66%) and personal experience (58%).
- 34% of physicians think that off label use is risky

Ditsch et al., 2011

# Off label = ↑ ADR

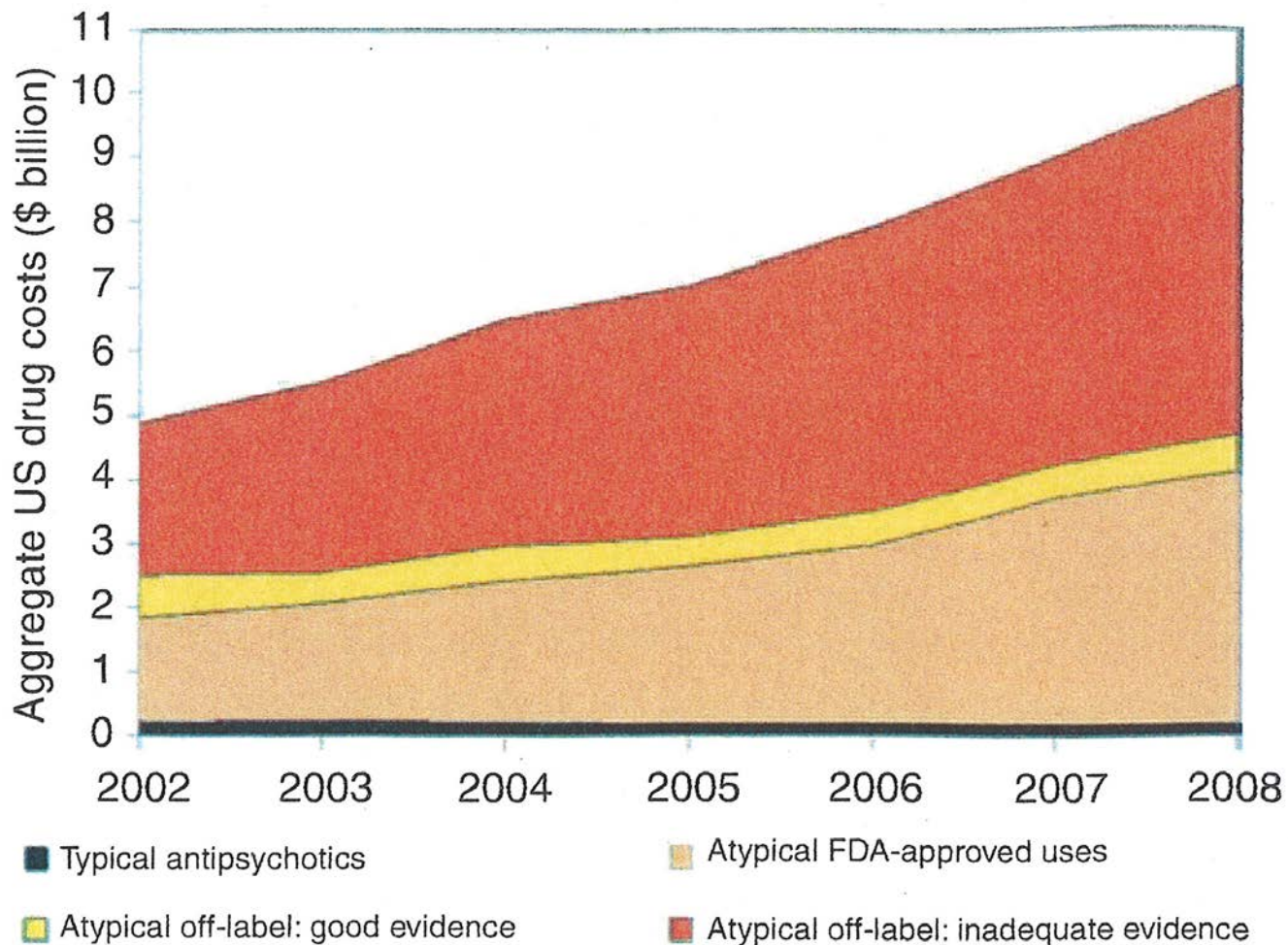
- Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a **narrative** review of the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Jan;68(1):21-8. Epub 2011 Jul 22

- Tiagabine (Gabitril) is approved by the FDA solely for **adjunctive** treatment of partial seizures.
- Thirty-one case reports of new-onset seizures associated with off-label for indications other than epilepsy (i.e., bipolar disorder, anxiety, and neuropathic pain).
- During the development of tiagabine as an antiepileptic drug, virtually all patients were taking at least one hepatic-enzyme inducer. These concomitant treatments decreased the concentration of tiagabine because they induced the metabolism of tiagabine by cytochrome P-450 3A4. **Patients without epilepsy who are not taking concomitant hepatic-enzyme inducers are likely to have increased plasma concentrations of tiagabine because metabolism by the cytochrome P-450 system is not induced.**

Flowers et al, 2006

# Conseguenze (3)

- Rischio d'inefficacia (quali sono i presupposti scientifici su cui ci si basa ?)
- Rischio di effetti secondari e di errori medici
- Costi inutili



**Figure 2** Costs associated with the prescribing of antipsychotic medications in the United States, 2002 through 2008, categorized by off-label status and level of supporting evidence. Derived from the IMS Health National Prescription Audit Plus and National Disease and Therapeutic Index.



## B) l'uso off label non è affatto una questione di forma

- È un problema di salute pubblica
  - È uno spreco di risorse limitate
- Deve mettere in discussione l'adeguatezza del sistema regolatorio attuale (obiettivo mancato 1 volta su 4)

## Exposure vs evidence:

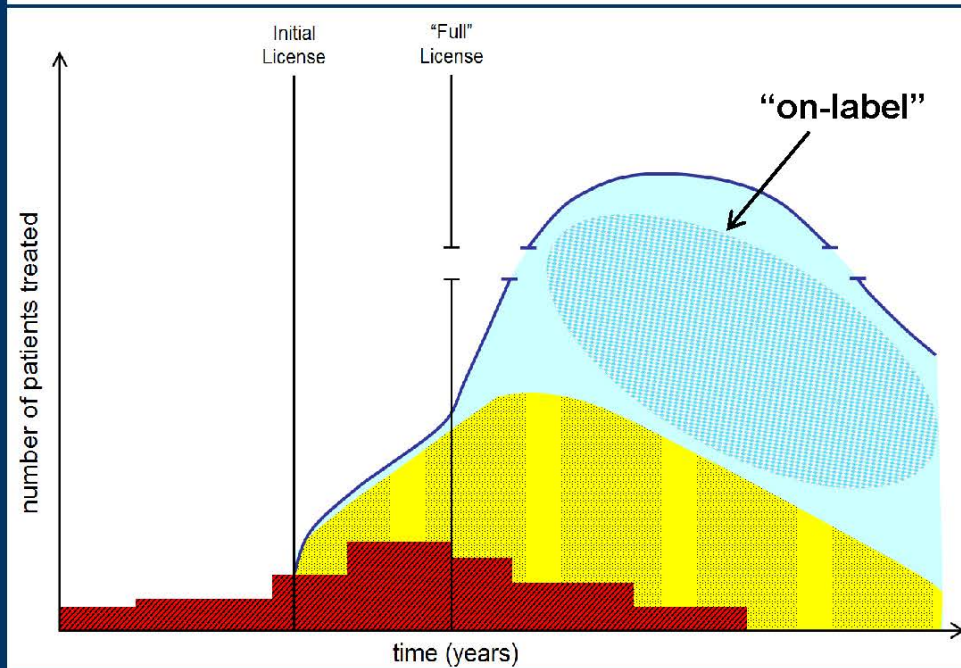
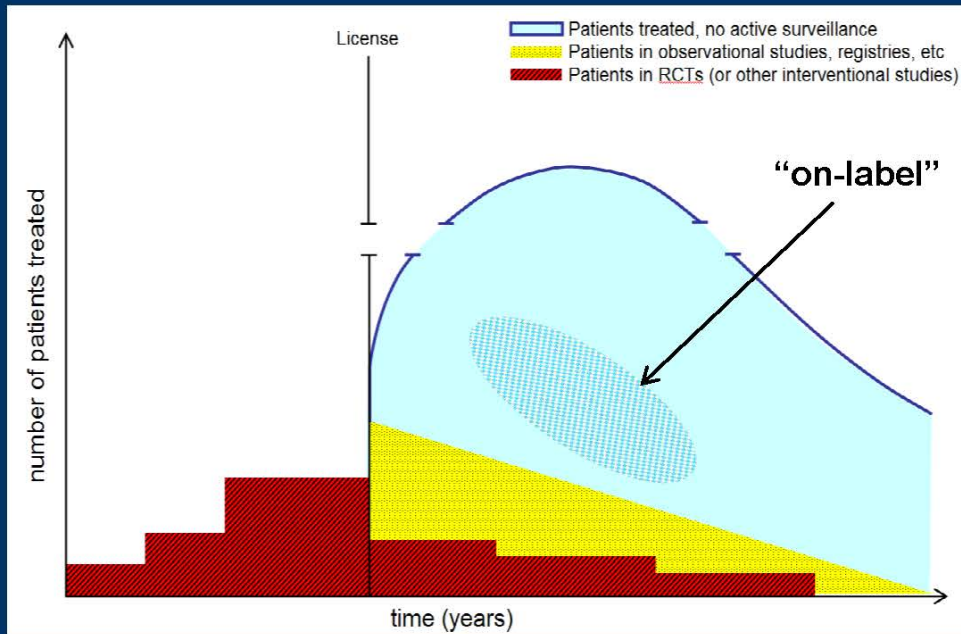
### Current scenario:

Post-licensing, treatment population grows rapidly; treatment experience does not contribute to evidence generation

### Adaptive Licensing:

After initial license, # treated patients grows more slowly due to restrictions; patient experience is captured to contribute to real-world information

Adapted from Hans-Georg Eichler



# Gli studi clinici forse non sono più il solo strumento idoneo

- Sviluppare metodi alternativi



PILLOLE DI **CATRAMINA**  
**BERTELLI**

DICHIARATE DAI MEDICI EFFICACISSIME CONTRO  
**TOSSI E CATARRI**

