

USO DI FARMACI OFF-LABEL IN ONCOLOGIA: UNA REVISIONE

A cura della Dott.ssa Ada Vero

INTRODUZIONE

Si definisce “*off-label*” l’impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato. Si tratta, molto spesso, di molecole conosciute e utilizzate da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un uso razionale anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio¹. L’uso di farmaci off-label è diverso dall’uso compassionevole (noto anche come accesso ampliato) ovvero l’uso terapeutico di farmaci sperimentali al di fuori degli studi clinici, per individui o gruppi di pazienti affetti da malattie croniche, gravemente debilitanti o mortali, che non hanno accesso a trattamenti approvati da studi clinici². La prescrizione off-label è frequente in diverse malattie specialmente in ambito pediatrico, psichiatrico e oncologico^{3,4}. Anche se supportato da evidenze scientifiche, l’utilizzo di farmaci off-label è connesso a potenziali rischi per il paziente che li assume. Infatti, l’efficacia e la sicurezza d’uso di questi principi attivi sono state studiate e sperimentate in popolazioni di pazienti in condizioni diverse rispetto a quelle per cui il farmaco viene invece prescritto^{5,6}. Sono diversi i farmaci off-label ampiamente utilizzati in pratica clinica, definiti dannosi o inefficaci⁷, il cui utilizzo è correlato a una serie di problemi di sicurezza ed eticità⁸. Al momento, non esistono in letteratura revisioni sull’utilizzo dei farmaci off-label in oncologia. A tal proposito, questa revisione sistematica fornisce una panoramica della prevalenza d’uso di farmaci off-label in ambito oncologico, valutando nello specifico il loro utilizzo nei diversi tipi di tumori e contesti clinici e le motivazioni cliniche che hanno portato all’utilizzo.

STUDIO

E’ stata eseguita in PubMed una ricerca sistematica della letteratura relativa a studi sulla prevalenza d’uso off-label di farmaci nella terapia del cancro, nel periodo dal 1975 al 2016, sulla base delle linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). La revisione condotta ha valutato la prevalenza d’uso di farmaci antitumorali off-label secondo le informazioni di prescrizione pubblicate e aggiornate dalla Food and Drug Administration (FDA). Sono stati esclusi dalla revisione tutti gli studi in fase preclinica, gli studi di fase 1, gli studi di farmacocinetica e le meta-analisi. Sono state analizzate diverse revisioni sistematiche sulle prescrizioni off-label¹⁴⁻¹⁶ e sono stati valutati i farmaci utilizzati per specifiche popolazioni di pazienti, specifico stadio di malattia in cui si trova il paziente (neoadiuvante, adiuvante, palliativo e curativo), una determinata patologia, caratteristiche non conformi a quanto presente nella scheda tecnica del prodotto (ad esempio dose, frequenza, co-somministrazione, via di somministrazione). Nello specifico, gli studi analizzati sono stati condotti in nove paesi: USA (n = 11), Italia (n

= 3), Francia (n = 2), Australia (n = 2), Spagna, Canada, Cina, Svizzera e Israele. In generale, il 13%-71% dei pazienti adulti affetti da tumore ha ricevuto una prescrizione chemioterapica off-label durante il corso del trattamento ^{9, 10, 11, 12, 13-17}. Per i pazienti ospedalizzati affetti da tumore l'uso di farmaci chemioterapici off-label è oscillato tra il 18% e il 41% ^{10, 11, 12, 13-17}, mentre per i pazienti in terapia ambulatoriale tra il 7% e il 50% ⁴³. I motivi principali dell'uso di farmaci off-label sono stati "farmaci non approvati per un tumore specifico" (9% - 46%) e "applicazioni farmacologiche diverse da quelle autorizzate" (9% - 46%) ^{10, 13, 17}. L'utilizzo di farmaci off-label per il trattamento di prima linea del cancro è oscillato nel range 10% - 41%, per il trattamento adiuvante 8.5% - 49% e per le cure palliative 34% - 76% ^{10, 12, 23}. Tra gli adulti, i pazienti affetti da tumore metastatico o sottoposti a cure palliative sono stati più frequentemente trattati con farmaci off-label. La prescrizione di farmaci non supportata da linee guida di trattamento è oscillata nell'intervallo del 7% - 31% ^{18, 19, 20-22, 23}. Nello studio condotto da Eaton et al., ¹⁸ l'utilizzo dei farmaci off-label con azione adiuvante e neoadiuvante, in pazienti anziani con carcinoma mammario, è stato rispettivamente dell'80% e 75%. I farmaci off-label comunemente prescritti sono stati carboplatino, doxorubicina, fluorouracile, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, gemcitabina e oxaliplatino ^{18, 9, 10, 24, 25, 13, 17, 23}. Le target therapy comunemente utilizzate sono state bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, rituximab, gefitinib ed erlotinib ^{19, 10, 24, 22, 26, 27, 28, 29}. Bevacizumab è stato prescritto off-label per il trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto nel 10%-62% dei pazienti ^{22, 26, 27}. I farmaci off-label sono stati utilizzati in diversi stadi e tipi di cancro, tra questi il 29% è stato somministrato per via orale e il 30% per via endovenosa ^{19, 20}. Una percentuale variabile tra il 33% e il 65% dei pazienti affetti da tumore metastatico ha avuto una prescrizione off-label ^{30, 23}. La percentuale di utilizzo dei farmaci off-label è stata per i pazienti anziani affetti da cancro al seno 75%, carcinoma del colon-retto 6%-16%, carcinoma polmonare 2% -14%, carcinoma ovarico 19%, carcinoma testa e collo 26%, carcinoma epatico 11% e infine carcinoma pancreatico 39% ^{18, 10, 11, 21, 12}.

DISCUSSIONE

Il tasso di prescrizione off-label è stato simile nel contesto ospedaliero e in quello ambulatoriale. Dall'analisi è emerso che i pazienti affetti da cancro metastatico e in fase terminale palliativa dopo aver sperimentato le terapie standard hanno più probabilità di ricevere una prescrizione off-label. Tale fenomeno era prevedibile in quanto i tumori metastatici sono generalmente incurabili e i pazienti ricevono prescrizioni off-label in seguito a progressione della malattia. Ci sono diversi motivi per cui l'utilizzo di farmaci off-label è indispensabile nella terapia del cancro, in primis, l'assenza di alternativa terapeutica per particolari forme tumorali. In molti casi, anche se presente l'alternativa terapeutica on-label, e tenuto conto della varietà di forme tumorali e delle caratteristiche dei pazienti (condizioni generali, età, comorbidità), i clinici fanno ricorso a una prescrizione off-label. Molti farmaci off-label, approvati per il trattamento di un tumore con particolare espressione genica, sono efficaci in pazienti con diversi tipi di mutazioni genetiche. Ad esempio, il crizotinib approvato per il carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) è efficace in pazienti con riarrangiamento dell'oncogene C-ros 1 (ROS1) ⁴¹. Inoltre, un farmaco prescritto in *Dott.ssa Ada Vero*

contesti diversi può presentare diversi profili di rischio-beneficio per lo stesso tipo di cancro. Per esempio, nel cancro del colon-retto, alcuni farmaci (incluso bevacizumab) hanno dimostrato efficacia clinica nel trattamento del tumore metastatico ma non nel trattamento adiuvante³³. Nonostante ciò il bevacizumab è ancora molto prescritto come farmaco adiuvante nel cancro del colon-retto. Nonostante i farmaci off-label, anche con scarse prove di efficacia, siano una nuova speranza per pazienti affetti da tumore metastatico, in fase terminale e molto sofferenti^{3, 31, 32}, non sempre l'utilizzo di questi porta a benefici clinici^{34, 35}. Ad esempio, in seguito all'utilizzo di gemtuzumab (farmaco approvato in monoterapia per la leucemia mieloide acuta) prescritto off-label in combinazione con tioguanina, è stato notato un incremento del 20% della sindrome ostruttiva sinusoidale epatica³⁶. Inoltre, è opportuno considerare che l'uso off-label di un farmaco comporta spesso costi notevoli. Molti stati membri della Comunità Europea, così come gli Stati Uniti, non prevedono la rimborsabilità dei farmaci prescritti secondo indicazioni non conformi, ad eccezione della Svizzera che rimborsa bortezomib e trastuzumab, agevolando gli oncologi alla prescrizione off-label³⁷. In Europa l'impiego di medicinali al di fuori delle indicazioni terapeutiche è disciplinato e normato; ogni stato membro ha il proprio regolamento³⁸. Al fine di tutelare la salute del cittadino, la Società Europea di Oncologia Medica ha suggerito di compilare una lista di farmaci impiegati off-label da presentare alle Agenzie Regolatorie in attesa di approvazione.

CONCLUSIONE

È evidente da questa revisione che la prescrizione off-label in oncologia è molto praticata e negli ultimi anni sta divenendo indispensabile poiché non è possibile fare studi clinici per ogni singola prescrizione. Per migliorare la gestione e l'impiego dei farmaci off-label è necessario stabilire correttamente il rapporto rischio/beneficio di tali farmaci al momento della prescrizione attraverso un buon esame clinico diagnostico del paziente e rifacendosi sempre alle linee guida standard di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*, 2008;58:316–322.
2. Whitfield K, Huemer KH, Winter D et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials*, 2010;11:104.
3. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K et al. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*, 2014;39:144–153.
4. Soares M. “Off-label” indications for oncology drug use and drug compendia: history and current status. *J Oncol Pract*, 2005;1:102–105.
5. Repucci N. An examination of off-label marketing and promotion: settlements, issues, and trends. 2011.
6. Johnson PE, Dahlman G, Eng K et al. NCCN oncology risk evaluation and mitigation strategies white paper: recommendations for stakeholders. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010;8:S-7–S-27.
7. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*, 2006;185:544–548.
8. Krzyzanowska MK. Off-label use of cancer drugs: a benchmark is established. *J Clin Oncol*, 2013; 31:1125–1127.
9. Hamel S, McNair DS, Birkett NJ et al. Off-label use of cancer therapies in women diagnosed with breast cancer in the United States. *SpringerPlus*, 2015;4:209.
10. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014;70:719–725.
11. Wang W, Zhu M, Guo D et al. Off-label and off-NCCN guidelines uses of antineoplastic drugs in China. *Iran J Public Health*, 2013;42:472–479.
12. Cioffi P, Antonelli D, Belfiglio M et al. The impact of a pharmacist as a member of healthcare team on facilitating evidenced-based prescribing of innovative drugs in an Italian oncology department. *J Oncol Pharm Pract*, 2012;18:207–212.
13. Roila F, Ballatori E, Labianca R et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori*, 2009;95:647–651.
14. Powers J, Osswald M. Off-label chemotherapy use in a military treatment facility. *J Clin Oncol*, 2009;27.
15. Dean-Colomb W, Fang S, Smith W et al. Off-label drug use in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009;27:1016.
16. Pearson SA, Ringland CL, Ward RL. Trastuzumab and metastatic breast cancer: trastuzumab use in Australia—monitoring the effect of an expensive medicine access program. *J Clin Oncol*, 2007;25:3688–3693.
17. Leveque D, Michallat AC, Schaller C et al. Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer*, 2005;92:498–500.
18. Eaton AA, Sima CS, Panageas KS. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare data. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016;14:57–65.
19. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS et al. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract*, 2015;11:e139–e143.
20. Dawn L, Alfred I, Donna B et al. Off-label and compendia use of chemotherapy in patients with metastatic cancer. *J Clin Oncol*, 2013;31.
21. Carlos H, Ning Z, Jiangong N et al. Off-label prescribing of chemotherapy among older cancer patients. *J Clin Oncol*, 2013;31.
22. de Souza JA, Polite B, Perkins M et al. Unsupported off-label chemotherapy in metastatic colon cancer. *BMC Health Serv Res*, 2012;12:481.
23. Laetz T, Silberman G. Reimbursement policies constrain the practice of oncology. *JAMA*, 1991;266:2996–2999.

24. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM et al. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*, 2013;31:1134.
25. Kahan NR, Waitman DA, Blackman S et al. Drug use evaluation of tamoxifen focusing on off-label use in a managed care population in Israel. *J Manag Care Pharm*, 2010;16:355–359.
26. Bonifazi M, Rossi M, Moja L et al. Bevacizumab in clinical practice: prescribing appropriateness relative to national indications and safety. *Oncologist*, 2012;17:117–124.
27. Neugut A, Becker D, Buono D et al. Off-label and approved use of bevacizumab in elderly patients with colon cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28(suppl):e14038.
28. Pearson SA, Ringland CL, Ward RL. Trastuzumab and metastatic breast cancer: trastuzumab use in Australia—monitoring the effect of an expensive medicine access program. *J Clin Oncol*, 2007;25:3688–3693.
29. Ruiz-Antoran B, Pineiro R, Avendano C et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56:173–177.
30. Dean-Colomb W, Fang S, Smith W et al. Off-label drug use in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009;27:1016.
31. Leroise R, Musto P, Aieta M et al. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012;68:505–512.
32. Boos J. Off label use—label off use? *Ann Oncol*, 2003;14:1–5.
33. Cameron D, Brown J, Dent R et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013;14:933–942.
34. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med*, 2015;27:45–53.
35. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*, 2016;176:55–63.
36. Bennett CL, Nebeker JR, Lyons EA et al. The research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *JAMA*, 2005;293:2131–2140.
37. Kramer BS, Haggerty KL, Justman S et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2009;27:1502–1516.
38. Cheema PK, Gavura S, Migus M et al. International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs. *Curr Oncol*, 2012;19:e165–e176.
39. Ratner M, Gura T. Off-label or off-limits? *Nat Biotechnol*, 2008;26:867–875.
40. Mazieres J, Zalcman G, Crino L et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*, 2015;33:992–999.