



[ TUTTO SU ]

# Farmaci off-label in Pediatria: un update

La carenza di informazioni sulla sicurezza dei farmaci off-label nella popolazione pediatrica, in particolare nel neonato, rimane tuttora un problema.

## Introduzione

**N**ONOSTANTE I PROGRESSI OTTENUTI NEGLI ultimi anni dalla ricerca farmacologica nel paziente pediatrico, il problema della disponibilità di farmaci adatti ai bambini non è ancora stato risolto e la percentuale di farmaci per l'età pediatrica su cui sia stata fatta un'adeguata sperimentazione resta inferiore al 50%. Nel neonato il problema è ancora più evidente, in quanto risultano amplificate alcune problematiche relative alla sperimentazione clinica data la tipologia del paziente: studi clinici controllati e randomizzati raramente vengono condotti in questa fascia di popolazione sia per motivi etici che economici, in quanto le aziende farmaceutiche hanno scarso interesse a realizzare tali studi, complessi e costosi e oltretutto riguardanti un segmento minoritario del mercato totale del farmaco. Di conseguenza, in ambito pediatrico è frequente il ricorso a preparazioni galeniche estemporanee e molti farmaci vengono usati in condizioni diverse da quelle per cui è stata autorizzata l'immissione in commercio per quanto riguarda l'indicazione terapeutica, l'età, la formulazione e la via di somministrazione, la posologia (dose e frequenza): si tratta del cosiddetto uso

off-label. L'incidenza di tale tipo di utilizzo – che rappresenta spesso l'unica alternativa terapeutica possibile – varia a seconda del “setting” (ambiente ambulatoriale, reparti ospedalieri di Pediatria generale, Terapie intensive neonatali): dai dati disponibili in letteratura, emergono percentuali che superano anche l'80% nei neonati ospedalizzati.

Laura Cuzzolin<sup>1</sup>  
Vassilios Fanos<sup>2</sup>  
Angelica Dessi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica – Sezione di Farmacologia, Università di Verona

<sup>2</sup> Terapia Intensiva Neonatale – Patologia Neonatale e Nido, AOU di Cagliari

L'utilizzo di farmaci off-label non deve essere inteso come sinonimo di una pratica clinica “irrazionale”, in quanto spesso supportato dall'esperienza clinica di anni, ma sicuramente è indicativo di un mancato aggiornamento del foglietto illustrativo del farmaco. Questa tipologia d'uso espone a maggiori rischi di incorrere in errori terapeutici o di sviluppare reazioni avverse, in quanto spesso richiede la preparazione estemporanea di farmaci in mancanza di formulazioni adeguate all'età pediatrica e l'aggiustamento di dosi indicate per l'uso nell'adulto o nel bambino più grande. In questo ambito, quindi, diventa importante cercare di ottenere più informazioni possibili “sul campo”, cercando di analizzare quello che realmente accade nella pratica medica quotidiana.



## Stato dell'arte

**P**ER RIMEDIARE A QUESTA DIFFUSA PRATICA MEDICA, alcune iniziative regolatorie sono state prese negli ultimi anni dalla Food and Drugs Administration (FDA) e dalla European Medicines Agency (EMA). In particolare, un nuovo Regolamento europeo, entrato in vigore nel 2007, è stato emanato per cercare di favorire lo studio dei farmaci in età pediatrica, da una parte sostenendo economicamente la ricerca per i farmaci già in commercio comunemente usati nel bambino e dall'altra obbligando le aziende farmaceutiche a fornire dati pediatrici in caso di richiesta di immissione in commercio di nuove molecole. Negli Stati Uniti la ricerca in ambito pediatrico è aumentata grazie all'introduzione di incentivi per le aziende e questo si è tradotto in più di 500 modifiche →

## *Il problema degli errori terapeutici ha ricevuto un'importante attenzione nella Medicina dell'adulto, non altrettanto però è stato in ambito pediatrico.*

→ delle schede tecniche di farmaci a uso pediatrico, anche se nella maggioranza dei casi la popolazione neonatale è risultata esclusa. In Europa, a seguito dell'introduzione del Regolamento europeo, alcuni segnali positivi sono stati evidenziati a distanza di qualche anno con un aumento nel numero di trial clinici pediatrici registrati (che però riguardano solo il 12% di tutti i trial clinici), ma solo il 26% di tali studi ha incluso la popolazione neonatale. Inoltre è stata messa a punto da parte dell'EMA una lista di farmaci ritenuti essenziali per la popolazione pediatrica (periodicamente da aggiornare) e sono stati finanziati alcuni progetti all'interno del programma cooperativo FP7, come i progetti TINN e TINN2 (Treat INfections in Neonates) organizzati per valutare l'utilizzo di alcuni farmaci antinfettivi inseriti nella lista dei farmaci essenziali dell'EMA.

In Italia a partire dal 2010 il Gruppo di Lavoro Pediatrico dell'AIFA ha preparato una lista di farmaci il cui uso off-label nella popolazione pediatrica può essere considerato consolidato e supportato da evidenza. Inoltre l'AIFA ha realizzato nel 2014 una campagna di comunicazione sull'impiego dei farmaci in età pediatrica per favorire la diffusione di informazioni corrette e orientare le scelte prescrittive con l'intento di promuovere studi clinici in ambito pediatrico.

Nonostante queste lodevoli iniziative, la carenza di informazioni sulla sicurezza dei farmaci nella popolazione

pediatrica, in particolare nel neonato, rimane tuttora un problema. Anche dall'analisi della letteratura, con numerosi lavori pubblicati negli ultimi anni, emerge l'entità del fenomeno. In particolare alcuni lavori (Tabella 1) evidenziano come questa pratica sia diffusa anche a livello di realtà italiana con numero di prescrizioni off-label o di galenici e percentuali di pazienti trattati con tale modalità sovrapponibili a quelle riportate da studi europei e extraeuropei.



### Aspetti pratici e medico-legali

**I**N PEDIATRIA LA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI comporta una grande responsabilità, in quanto incide direttamente sulla sicurezza e sullo stato di salute dei bambini assistiti. Il problema degli errori terapeutici ha ricevuto un'importante attenzione nella Medicina dell'adulto, non altrettanto però è stato in ambito pediatrico. Adulto e bambino sono diversi per molti aspetti, nella somministrazione dei farmaci vengono utilizzati dosaggi differenti e spesso anche farmaci diversi. Recenti rapporti dell'Health Select Committee britannico hanno evidenziato le preoccupazioni relative alle autorizzazioni al commercio dei farmaci destinati ai bambini. A causa delle difficoltà etiche e pratiche relative agli studi clinici sui bambini molte preparazioni utilizzate in cam-

Tabella 1. Dati italiani sull'uso di farmaci off-label e di preparazioni galeniche nel neonato

Autori	Pazienti	Prescrizioni	Prescrizioni farmaci off-label/galenici (%)	Pazienti trattati con farmaci off-label/galenici (%)
Dell'Aera et al	34	176	110 (63%)	17 (50%)
Dessi et al	38	88	47 (53%)	31 (82%)
Porta et al	38	91	82 (90%)	32 (84%)
Laforgia et al	126	483	254 (53%)	n.i.

po pediatrico soprattutto in ambito ospedaliero sono, in realtà, autorizzate solo per i pazienti adulti (tuttavia molti di questi farmaci, prescritti e somministrati da anni, sono documentati nei prontuari di terapia pediatrica). Ne consegue che i bambini vengono trattati spesso con farmaci studiati e sperimentati solo nell'adulto. L'uso di farmaci off-label è stato associato a un rischio quattro volte maggiore di comparsa di reazioni avverse gravi da farmaci insorte in ospedale. Inoltre il processo che porta alla somministrazione della terapia in un bambino è molto più complesso che nell'adulto in quanto include più passaggi, vari calcoli e l'uso di algoritmi e quindi gli operatori hanno molte più opportunità di sbagliare.

Nel neonato vi è un alto rischio di errore: una quantità minima di dose di farmaco in più somministrata può produrre effetti catastrofici, in quanto la piccolissima massa corporea e l'imaturità degli organi del neonato si traduce in incapacità a tamponare l'overdose, mentre d'altro canto la mancanza di formulazioni neonatali pronte porta ad un ampio ricorso a diluizioni e frazioni. I rischi di danno aumentano notevolmente nelle Terapie intensive neonatali in quanto il peso del neonato cambia rapidamente e diventa particolarmente difficile aggiustare i dosaggi anche per le differenze di sviluppo del bambino e della maturazione degli organi deputati all'assorbimento ed escrezione dei farmaci, che determinano differenze nel comportamento farmacocinetico. Per quanto riguarda gli aspetti medico-legali, sono ben noti gli impegni normativi fatti negli ultimi anni da parte dell'FDA e dell'EMA allo scopo di favorire il coinvolgimento dei bambini nella sperimentazione farmacologica. Nonostante sia in atto un processo dinamico di regolamentazione dei farmaci off-label, resta per i pediatri ed i neonatologi il dovere dell'informativa nei confronti di entrambi i genitori sull'utilizzo di tali farmaci nei piccoli pazienti, imprescindibile ai fini dell'espressione di un valido consenso alla terapia. Parimenti importanti sono per il loro utilizzo altri elementi quali la mancanza di una valida alternativa terapeutica al farmaco off-label (prima di tutto il farmaco on-label) oppure l'impossibilità ad usare il farmaco on-label (per esempio nel caso di un farmaco epatotossico in paziente con problemi epatici). Infine è essenziale lo stretto monitoraggio clinico, laboratoristico ed eventualmente strumentale durante l'utilizzo off-label. Assolvere a quest'obbligo rispetto ad ogni somministrazione terapeutica off-label appare però spesso molto oneroso per i medici nella quotidianità clinica ed assistenziale.



## Conclusioni

**L'**UTILIZZO DI FARMACI OFF-LABEL IN CAMPO PEDIATRICO è una situazione comune in Europa, così come nel resto del mondo. L'assenza di informazioni e di adeguate formulazioni possono esporre i pazienti pediatrici ad eventi avversi inaspettati oppure a sotto-dosaggi che non comportano alcuna efficacia terapeutica. Sembra d'altra parte fondamentale, laddove non sia possibile intervenire con farmaci mirati, poter utilizzare delle soluzioni alternative, sempre che queste siano scientificamente valide ed i genitori del paziente siano adeguatamente informati sulla terapia ■

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

## Bibliografia

1. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(5):703-718.
2. European Union. Regulation (EC) N° 1901/2006 on Medicinal Products for Paediatric Use and Amending Regulation (EEC) N° 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) N° 726/2004. Available at: [http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/index_en.htm) OR [http://eur-lex.europa.eu/RECH\\_legislation.do](http://eur-lex.europa.eu/RECH_legislation.do)
3. American Academy of Pediatrics. Policy Statement: Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014;133(3):563-567.
4. Food and Drugs Administration Safety and Innovation Act. Pub L N° 112-144, 2012.
5. EMA document (2013). Successes of the Paediatric Regulation after 5 years. EMA/250577/2013. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001823.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001823.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
6. European Medicines Agency. Updated priority list (revised) for studies into off-patent paediatric medicinal products. Doc. Ref. EMA/197972/2007. London: EMA, 2007.
7. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS. Unlicensed and off-label use of medicines in a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci* 2007;29(4):361-367.
8. Dessì A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci* 2010;32:120-124.
9. Porta A, Esposito S, Menson E, Spyridis N, Tsoia M, Sharland M, Principi N. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(9):919-927.
10. Laforgia N, Nuccio MM, Schettini F, Dell'Aera M, Gasbarro AR, Dell'Erba A, Solarino B. Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatr Int* 2014;56:57-59.