

12 giugno 2007

Uso di farmaci off-label in età pediatrica: specificità e necessità di interventi ad hoc

Documento predisposto da:

Adriana Ceci

Gruppo di Studio 'Farmacologia Clinica in Pediatria'

Società Italiana di Pediatria

Contributi:

Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica SIEDP

(A. Cicognani, Università di Bologna)

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

(A. Barbato, Università di Padova)

Coordinamento Farmacisti Ospedalieri 'AOPI'

(R. Rossi, Ospedale Gaslini, Genova)

TEDDY Network of Excellence

(M. Felisi-M. Catapano, CVBF, Pavia; P. Paolucci, Modena; E. Baraldi, Padova; L. Notarangelo, Brescia; K. Verhamme Erasmus MC, The Neederland; C. Telau, CPPR, London; C. Giaquinto, Università di Padova)

# USO DI FARMACI OFF-LABEL IN ETÀ PEDIATRICA: SPECIFICITÀ E NECESSITÀ DI INTERVENTI AD HOC.

## PREMESSA

### Usi 'off-label' in pediatria: tipologia e frequenza

Numerosi studi hanno documentato l'alta diffusione di usi off-label in pediatria. Una sintesi di tali studi è riportata nelle tabelle in allegato, che fanno riferimento ad un'ampia analisi della letteratura e degli studi consultati<sup>1</sup>. La principale causa di tale uso è riferibile alla carenza di farmaci appositamente studiati e commercializzati per il bambino nelle diverse età per cui ad esso vengono adattati dosaggi e indicazioni approvati per l'adulto e la principale conseguenza consiste nel fatto che questi trattamenti spesso si dimostrano poco efficaci e ancora più spesso presentano un aumentato rischio di effetti indesiderati anche gravi. Per rimediare a tale situazione le principali Agenze Regolatorie (FDA, EMEA) hanno avviato negli ultimi anni alcune importanti iniziative legislative e regolatorie. In particolare il Nuovo Regolamento Europeo appena entrato in vigore ha lo scopo principale di incrementare il numero di farmaci appositamente studiati ed adeguati ai bambini delle diverse età. Questo risultato viene favorito sia con l'obbligo per le Aziende di fornire dati pediatrici contestualmente alla richiesta di autorizzazione di ogni nuovo farmaco sia con il sostegno alla ricerca con fondi pubblici di molecole già in commercio (e con brevetto scaduto) di comune uso in pediatria.

In Italia l'importante cambiamento nell'uso dei farmaci pediatrici promosso dal Regolamento Europeo rischia di essere confuso con le iniziative di riduzione degli usi 'off-label' introdotte dalla Legge Finanziaria 2007, iniziative, peraltro, che si connotano come prive di riscontro rispetto alla

specificita' pediatrica. Il presente documento, elaborato sotto l'egida della Societa' Italiana di Pediatria ed in parte tratto da una ricerca condotta sotto l'egida del progetto TEDDY<sup>2</sup>, ha lo scopo di fornire al Ministro della Salute, all'AIFA, alle Regioni e ai responsabili dei procedimenti applicativi di cui alla lettera Z del comma 796 della Legge Finanziaria 2007 elementi di conoscenza atti a favorire una applicazione coerente della legge che non esponga la popolazione pediatrica al rischio di un abbassamento grave del livello delle cure ma che anzi dia sostegno alle necessarie iniziative per migliorare le cure pediatriche.

### **Definizione Usi Off-label in pediatria**

Una definizione di 'off-label' valida sia a fini scientifici che regolatori non e' ancora stata adottata in ambito europeo<sup>3</sup>. In genere in campo scientifico si parla di 'off-label' quando un farmaco risulta utilizzato in una indicazione, dosaggio, per un'eta', o in una associazione, via di somministrazione o formulazione non autorizzata e non riportata nella Scheda tecnica e nel Foglio Illustrativo, se e' controindicato o espressamente non indicato all'uso pediatrico. Inoltre nell'accezione corrente le dizioni 'uso off-label' ed 'uso unlicensed' sono spesso utilizzate in letteratura senza distinzione tra loro e nel concetto di farmaco 'off-label/unlicensed' rientrano anche i prodotti sperimentali, registrati all'estero e non in Europa o nel singolo stato membro e quelli sottoposti a manipolazioni della formulazione originaria (usi estemporanei e vie di somministrazioni non autorizzate).

Il termine non e' definito neanche nell'ambito regolatorio ed in particolare il Regolamento Pediatrico non ha introdotto nessuna novita' in questo campo. La mancanza di una definizione unica e condivisa almeno in ambito europeo comporta alcuni problemi di grande impatto sulla comunita' scientifica e professionale quali ad esempio:

-la difficolta' di condurre analisi e studi farmacoepidemiologici -la difficolta' ad inquadrare l'uso off-label sotto il profilo giuridico e, talora, giudiziario

-la difficolta' di definire l'accesso ai fondi della ricerca stanziati appositamente nell'ambito del FP7 per gli studi su farmaci 'offpatent' usati 'off-label'.

Recentemente, nell'ambito del progetto TEDDY e' stata condotta una Survey che ha coinvolto 34 esperti europei ed opinion leaders del campo con lo scopo di pervenire ad una definizione condivisa dei termini 'off

label' ed 'unlicensed'. La survey, basata sul metodo Delphy, si e' svolta attraverso tre step di consultazione ed e' giunta alle seguenti conclusioni<sup>4</sup>:

Si definisce 'off-label' in campo pediatrico

**Ogni uso di un farmaco commercializzato che avvenga al di fuori di quanto previsto nel RCP (SPC) con riferimento a: indicazione terapeutica pediatrica, indicazione in una specifica sottopopolazione pediatrica, dosaggio, formulazione, via di somministrazione ed uso di un farmaco che sia 'non indicato' o 'controindicato' nella popolazione di riferimento o in sue sottopopolazioni.**<sup>5</sup>

Si definisce 'unlicensed'

**L'uso di sostanze che non hanno mai ricevuto un'autorizzazione alla immissione in commercio come medicinali per uso umano ad eccezione di quei farmaci che non necessitano di tale autorizzazione.**

### **Scopo del documento**

Il presente documento intende fornire elementi quantitativi e qualitativi sul ricorso all'uso di farmaci off-label in pediatria in Italia basandosi sui seguenti elementi:

a) disponibilita' di farmaci pediatrici sul territorio nazionale

b) esempi di comportamenti prescrittivi sul territorio

c) tipologie di farmaci utilizzati in ambiente ospedaliero

pediatrico Inoltre nel documento sono riportate le valutazioni di necessita' terapeutica di farmaci

comunemente utilizzati off-label svolte da gruppi di esperti in diverse aree terapeutiche e afferenti alla SIP, a Società Scientifiche Pediatriche affiliate e agli Export Groups di TEDDY

# METODOLOGIA

## 1- Disponibilita' di farmaci pediatrici in Italia

Per valutare la disponibilita' di farmaci pediatrici in Italia sono stati esaminati i seguenti gruppi di farmaci

1. La lista dei farmaci in fascia A (fonte Ministero della Salute

<http://www.agenziafarmaco.it> )

2. La lista dei farmaci ospedalieri (fonte MinSal

<http://www.agenziafarmaco.it> )

3. La lista dei farmaci in fascia C (fonte MinSal

<http://www.agenziafarmaco.it> )

Per ciascuna specialita' medicinale e' stato valutato lo stato di disponibilita' all'uso pediatrico (autorizzazione all'uso in pediatria). E' stata considerata "autorizzata" all'uso in pediatria ogni specialita' che riporti in **scheda tecnica** e nel corrispondente **foglio illustrativo** un'indicazione e/o una posologia pediatrica ben definita per una o per diverse eta' pediatriche<sup>6</sup>. L'assenza di formulazioni pediatriche non esclude la status di 'farmaco pediatrico'. E' stata utilizzata questa definizione di 'autorizzazione all'uso pediatrico' sulla base del parere espresso dagli esperti che hanno partecipato alla survey su citata. Si fa presente che una interpretazione piu' restrittiva e' stata anche avanzata dall'EMA secondo cui 'si intende come pediatrico solo un farmaco la cui scheda tecnica riporta una specifica indicazione pediatrica nel punto 4.1-Indicazioni, nonostante nel punto 4.2-Dosaggi possono essere riportati dosaggi specifici per l'eta' pediatrica'. **2- Usi off-label**

Una stima degli usi off-label nel territorio e' stata ricavata analizzando lo status pediatrico dei prodotti farmaceutici disponibili nel Prontuario Farmaceutico nazionale e confrontando i dati relativi con casistiche di prescrizione rivenenti dal database PEDIANET. In particolare sono riportati i dati relativi all'utilizzo off-label dei primi 5 prodotti piu' prescritti per ogni categoria ATC nell'anno 2005 e che nel totale assommano a 50.462 prescrizioni pari al 65% di tutte le prescrizioni esaminate

Una stima degli usi off-label in ospedale e' stata ricavata analizzando lo status pediatrico dei prodotti farmaceutici disponibili nei Prontuari Ospedalieri di 9 Ospedali Pediatrici. Questa analisi e' stata effettuata in collaborazione con la dott.ssa Rossella Rossi, responsabile Servizio Farmaceutico dell'Ospedale Gaslini, Genova.

## 3- Farmaci 'off-label' di riconosciuta necessita' terapeutica

E' stata predisposta, utilizzando uno specifico format, una lista di farmaci usati 'off-label' sia perche' autorizzati nell'adulto e non nel bambino, sia perche' utilizzati per un'indicazione non autorizzata basata sulla raccolta diretta di informazioni effettuata dai Gruppi di Esperti attivati dalla SIP e all'interno del progetto TEDDY. Il giudizio di 'necessita' terapeutica' si basa sul rilievo della patologia, l'assenza di alternative terapeutiche e l'esistenza di dati, anche iniziali, su un favorevole profilo rischio/beneficio del farmaco nell'indicazione richiesta.

# Risultati

## 1- Disponibilita' di farmaci pediatrici in Italia

### 1.1 Farmaci pediatrici nel prontuario farmaceutico nazionale (fascia A)

In Italia risultano inseriti in fascia A 248 principi attivi autorizzati all'uso pediatrico corrispondenti a 1727 specialita' medicinali su un totale di 4.450 specialita' e 714 principi attivi disponibili per l'adulto. Di questi 80 (pari all'8,07%) sono da considerare 'pediatrici' ai sensi del Regolamento Pediatrico in quanto risulta espressamente autorizzata una indicazione pediatrica mentre 168 (pari al 23,5%) sono da considerare 'utilizzabili' in pediatria in Italia per effetto dell'inserimento di dosaggi ad hoc per una o piu' eta' pediatriche. (tab.1)

**Tabella 1** – Disponibilita' di specialita' medicinali e principi attivi nel PFN

		<b>Indicazioni Pediatrica</b>			<b>Solo posologia pediatrica</b>			<b>Totale</b>	
		N	%		N	%		N	%
<b>Specialita'</b>									
	Si'	359	8.07%		1368	30.7%		1727	38.8%
	No	4091	91.9%		3082	69.3%		2723	61.2%
	Totale	4450	100.0%		4450	100.0%		4450	100.0%
<b>Principi attivi</b>									
	Si'	80	11.2%		168	23.5%		248	34.7%
	No	634	88.8%		546	76.5%		466	65.3%
	Totale	714	100.0%		714	100.0%		714	100.0%

La disponibilita' di principi attivi per la popolazione pediatrica e' stata valutata anche all'interno di ciascuna categoria ATC (Tabella 2). La percentuale di farmaci per bambini varia significativamente nelle diverse classi ATC: la categoria J (antimicrobici generali per uso sistemico) rappresenta la categoria con maggior disponibilita' di sostanze (70 principi attivi pari al 28.2% di tutti i principi attivi pediatrici e al 69.3% dei medicinali presenti sul mercato italiano appartenenti alla categoria J) mentre la disponibilita' di farmaci per bambini risulta decisamente scarsa all'interno delle classi C (sistema cardiovascolare) e G (Sistema genitourinario e ormoni sessuali) in cui la percentuale di prodotti per bambini rispetto al totale della categoria e' inferiore al 10%.

**Tabella 2** – Disponibilita' di principi attivi pediatrici per categoria ATC (ordine decrescente in base a frequenza di prescrizione pediatrica)

	<b>Principi attivi TOTALI</b>		<b>Principi attivi con indicazione e/o posologia pediatrica</b>		<b>% principi attivi pediatrici sul totale</b>
	N	%	N	%	
R - Sistema respiratorio	42	5.9%	32	12.9%	76.2%
H - preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	20	2.8%	14	5.6%	70.0%
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	10	1.4%	7	2.8%	70.0%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	101	14.1%	70	28.2%	69.3%
V - Vari	9	1.3%	5	2.0%	55.6%
D - Dermatologici	25	3.5%	11	4.4%	44.0%
B - Sangue e organi emopoietici	46	6.4%	17	6.9%	37.0%
A - apparato gastrointestinale e metabolismo	80	11.2%	28	11.3%	35.0%
N - Sistema nervoso	107	15.0%	32	12.9%	29.9%
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	51	7.1%	10	4.0%	19.6%
M - Sistema muscolo-scheletrico	42	5.9%	8	3.2%	19.0%
S - Organi di senso	20	2.8%	2	0.8%	10.0%
G - Sistema genitor-urinario e ormoni sessuali	46	6.4%	4	1.6%	8.7%
C - Sistema cardiovascolare	115	16.1%	8	3.2%	7.0%

Total	714	100.0 %	248	100.0%	34.7%
-------	-----	------------	-----	--------	-------

Su un totale di 3.430 specialita' (pari a circa il 75% del totale) e' stata valutata anche la disponibilita' di principi attivi per la popolazione pediatrica nelle diverse classi di eta' (Tabella 3). Risulta che su questo campione meno del 50% e' destinato ai bambini con meno di 2 anni di eta' e questa percentuale scende ulteriormente se consideriamo i prodotti destinati ai neonati (23.7%). Inoltre le eta' per cui l'uso e' autorizzato quasi mai corrispondono a quelle previste dalle disposizioni internazionali e nazionali e variano nell'ambito di prodotti contenenti lo stesso PA.

**Tabella 3** – Disponibilita' di prodotti medicinali nelle diverse classi di eta'

	<b>N. prodotti</b>	<b>% sul totale dei prodotti pediatrici</b>	<b>Classi d'eta' ICH</b>
neonati	336	23.7%	NEONATI
> 2 settimane	339	23.9%	LATTANTI
> 1 mese	382	26.3%	LATTANTI
> 2 mesi	386	27.2%	LATTANTI
> 3 mesi	403	28.4%	LATTANTI
> 4 mesi	404	28.5%	LATTANTI
> 6 mesi	443	31.2%	LATTANTI
> 1 anno	461	32.5%	LATTANTI
> 1 anno e mezzo	463	32.6%	LATTANTI
> 2 anni	710	50.0%	BAMBINI
> 2 anni e mezzo	727	51.2%	BAMBINI
> 3 anni	786	55.4%	BAMBINI
> 4 anni	863	60.8%	BAMBINI
> 5 anni	878	61.9%	BAMBINI
> 6 anni	935	65.9%	BAMBINI
> 7 anni	951	67.0%	BAMBINI
> 8 anni	972	68.5%	BAMBINI
> 10 anni	978	68.9%	BAMBINI
> 11 anni	986	69.5%	BAMBINI
"bambini"	1354	95.4%	BAMBINI
> 12 anni	1399	98.6%	ADOLESCENTI
> 14 anni	1413	99.6%	ADOLESCENTI
> 15 anni	1417	99.9%	ADOLESCENTI
> 16 anni	1419	100.0%	ADOLESCENTI
Totale	1419		

## 1.2 Farmaci pediatrici in fascia H

In Italia risultano inseriti in fascia H 195 principi attivi autorizzati all'uso pediatrico corrispondenti a 557 specialita' medicinali su un totale di 1022 specialita' e 329 PA disponibili per l'adulto.

**Tabella 3** – Disponibilita' di specialita' medicinali e principi attivi in fascia H

		<b>Indicazioni Pediatrica</b>		<b>Solo posologia pediatrica</b>		<b>Totale</b>	
		N	%	N	%	N	%
<b>Specialita'</b>							
	Si'	195	19%	362	35%	557	55%
	No	827	81%	660	65%	465	45%
	Totale	1022	100%	1022	100%	1022	100%
<b>Principi attivi</b>							
	Si'	51	16%	144	44%	195	59%
	No	278	84%	185	56%	134	41%
	Totale	329	100%	329	100%	329	100%

La disponibilita' di principi attivi per la popolazione pediatrica e' stata valutata anche all'interno di ciascuna categoria ATC (Tabella 4). La percentuale di farmaci per bambini varia significativamente nelle diverse classi ATC: la categoria J (antimicrobici generali per uso sistemico) rappresenta la categoria con maggior disponibilita' di sostanze (73 principi attivi pari al 22% di tutti i principi attivi pediatrici e al 74% dei medicinali presenti in fascia H appartenenti alla categoria J) mentre la disponibilita' di farmaci per bambini risulta decisamente scarsa all'interno delle classi C (sistema cardiovascolare) in cui la percentuale di prodotti per bambini rispetto al totale della categoria e' pari solo al 5% mentre non presentano farmaci pediatrici le classi G, H P e S.

**Tabella 4** – Disponibilita' di principi attivi pediatrici per categoria ATC dei farmaci in fascia H

	<b>Principi attivi TOTALI</b>		<b>Principi attivi con indicazione e/o posologia pediatrica</b>		<b>% principi attivi pediatrici sul totale ATC</b>
	N	%	N	%	
R - Sistema respiratorio	1	0%	1	1%	100%
D - Dermatologici	4	1%	3	2%	75%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	73	22%	54	38%	74%
M - Sistema muscolo-scheletrico	14	4%	8	6%	57%
V - Vari	42	13%	23	16%	55%
A - apparato gastrointestinale e metabolismo	17	5%	7	5%	41%
B - Sangue e organi emopoietici	46	14%	17	12%	37%
N - Sistema nervoso	28	9%	8	6%	29%
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	71	22%	20	14%	28%
C - Sistema cardiovascolare	20	6%	1	1%	5%
G - Sistema genitor-urinario e ormoni sessuali	4	1%	0	0%	0%
H - preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	6	2%	0	0%	0%
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0%	0	0%	0%
S - Organi di senso	2	1%	0	0%	0%
Total	329	100.0%	142	100.0%	43%

## 2- Usi off-label

### 2.1 Usi off-label in pediatria territoriale

Per studiare la frequenza e la tipologia degli usi off-label in pediatria territoriale sono stati utilizzati dati di prescrizione forniti dalla banca dati PEDIANET <sup>7</sup> all'interno di uno studio di prescrizione condotto nell'ambito del progetto TEDDY <sup>8</sup>. Allo scopo della presente analisi sono stati estratti dal database di PEDIANET i 5 farmaci più prescritti nel 2005 per ciascuna categoria ATC ed è stato ottenuto un elenco di 65 farmaci corrispondenti a 50.462 prescrizioni su 77.346 totali (pari al 65%). Per ciascun farmaco è stata individuata l'età più bassa per cui l'uso è consentito in Italia e questo dato è stato confrontato con il numero di prescrizioni nelle tre fasce d'età definite nel database (< 2 anni, 2-11 anni, 12-18 anni).

Il 43% dei farmaci (30) è stato utilizzato off-label per età con un numero di prescrizioni pari a 3962 corrispondente all'8% di tutte le prescrizioni effettuate. Dei 30 farmaci utilizzati off-label 10 sono indicati sopra i 18 anni (33%), 2 sopra i 12 anni (7%) e 18 sono indicati sopra i 2 anni (60%). La tabella 6 dimostra che, come atteso, la maggior parte delle prescrizioni off-label riguarda la popolazione infantile con meno di 2 anni.

**Tabella 6** numero di farmaci impiegati off-label e numero di prescrizioni effettuate off-label in ciascuna classe di età

	<b>N. di farmaci usati off-label</b>	<b>% farmaci usati off-label/Totale farmaci analizzati</b>	<b>N. prescrizioni</b>	<b>N. prescrizioni off-label</b>
< 2 anni	25	36%	16665	3358
2-11	11	17%	31995	545
12-18	6	9%	2863	59

Esiste inoltre una grande variabilità all'interno di ciascuna categoria ATC per cui farmaci appartenenti alle classi A, H, J e P non presentano utilizzi off-label mentre tutti i farmaci appartenenti alla classe C presentano prescrizioni off-label per età.

### 2.2 Usi off-label negli ospedali pediatrici

Lo studio è stato effettuato su un campione di 266 principi attivi inseriti nei prontuari ospedalieri di 9 Ospedali Pediatrici ( **Trieste, Padova, Brescia, Meyer, Ancona, Napoli Sant'Anna, BambinGesù, Gaslini**) di cui: il 9% utilizzati in tutti gli Ospedali, il 36% in più del 50% degli Ospedali ed il 31% in un solo ospedale

Dei 266 principi attivi risultano autorizzati all'uso pediatrico (per indicazione o per dosaggio) **113** sostanze corrispondente al **43%** del totale mentre **147** principi attivi, corrispondenti al **57%**, non hanno né indicazione né dosaggi pediatrici e sono utilizzati 'off-label'. La tabella 7 riporta, suddivisa per ATC, la lista dei 147 principi attivi autorizzati solo per adulto ma usati (off-label) nella popolazione pediatrica ospedalizzata. Nella tabella è stato anche evidenziato l'interesse pediatrico del principio attivo inteso come:

- presenza del PA nelle liste dei Therapeutic Needs pubblicate dall'EMEA (liste PEG)
- presenza del PA nelle liste delle 'sostanze di interesse pediatrico' predisposte da gruppi di esperti nazionali o internazionali (vedi punto 3)

Tabella 7 -Elenco dei 147 principi attivi autorizzati solo per l'adulto

Classe ATC	Descrizione	Interesse pediatrico	
		a	b
A	OMEPRAZOLO		
A	PANTOPRAZOLO		
A	Esomeprazolo 40 mg cpr		
A	APREPITANT		
A	SODIO FOSFATO ACIDO + SODIO FOSFATO BIBASICO		
A	CALCITRIOLO		
A	PARACLACITOLO		
A	LARONIDASI		
A	MIGLUSTAT		
B	EPARINA SODICA	X	
B	ANTITROMBINA III (RM)		
B	Dalteparina 25000 UI fiale sottoc	X	
B	EPOPROSTENOLO		
B	ILOPROST	X	
B	ABCIXIMAB		
B	TIROFIBAN		
B	ALTEPLASE (RT-PA)	X	
B	UROCHINASI	X	
B	DROTRECOGIN ALFA		
B	TENECTEPLASE		
B	LEPIRUDINA		
B	GABESATO MESILATO		
B	FIBRINA + TROMBINA		
B	FATTORE VII (ricomb)		
B	PPS 5 % FLACONE 250 ML		
B	DESTRANO		
B	PENTAMIDO		
B	SOLUZIONE INTEGRAZIONE CON GLUCOSIO		
C	FLECAINIDE	X	
C	AMIODARONE		
C	NORADRENALINA		
C	DOPAMINA	X	
C	DOBUTAMINA	X	
C	FENOLDOPAM		
C	ENOXIMONE		
C	ISOSORBIDE DINITRATO		
C	ALPROSTADIL-ALFACICLODESTRINA		
C	URAPIDIL		
C	BOSENTAN	X	
C	FUROSEMIDE	X	
C	Torasemide		
C	CANRENOATO POTASSICO		
C	METOPROLOLO	X	
C	ESMOLOLO	X	
C	LABETALOLO	X	
C	NIMODIPINA		

C	QUINAPRIL		
D	SULFADIAZINA ARGENTICA		
G	DINOPROSTONE		
G	GEMEPROST		
G	SULPROSTONE		
G	ATOSIBAN		
H	PEGVISOMANT		
H	TERLIPRESSINA		
H	OSSITOCINA		
H	SOMATOSTATINA		
H	GLUCAGONE		
J	QUINIPRISTIN+ DALFOPRISTIN		
J	LEVOFLOXACINA		
J	LINEZOLID		
J	ITRACONAZOLO	X	
J	FLUCITOSINA		
J	CASPOFUNGIN		
J	RIBAVIRINA	X	
J	FOSAMPRENAVIR		
J	REYATAZ 150 MG CPS		
J	TIPRANAVIR		
J	TENOFOVIR		
J	ADEFOVIR		
L	CICLOFOSFAMIDE		
L	IFOSFAMIDE	X	X
L	BUSULFANO		
L	TIOTEPA	X	X
L	FOTEMUSTINA		
L	DACARBAZINA	X	
L	RALTITREXED		
L	PEMETREXED		
L	FLUDARABINA	X	
L	FLUOROURACILE		
L	GEMCITABINA		
L	CAPECITABINA	X	
L	Tegafur 100 mg + Uracile 224 mg cps		
L	VINCRISTINA	X	X
L	VINORELBINA		X
L	ETOPOSIDE	X	
L	TENIPOSIDE		
L	PACLITAXEL	X	
L	DOCETAXEL	X	
L	EPIRUBICINA	X	
L	MITOXANTRONE	X	
L	BLEOMICINA	X	
L	MITOMICINA		
L	CARBOPLATINO	X	
L	OXALIPLATINO	X	
L	RITUXIMAB	X	X
L	TRASTUZUMAB		
L	ALEMTUZUMAB		
L	CETUXIMAB		
L	METILAMINOLEVULINATO		
L	PENTOSTATINA		
L	TOPOTECAN	X	X
L	IRINOTECAN		X
L	BORTEZOMIB		

L	FULVESTRANT	
L	INTERFERONE GAMMA 1B	
L	ALDESLEUCHINA	
L	BCG (Bacillo di Calmette-Guerin)	
L	IMMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITARIA	
L	INFLIXIMAB	X
L	ANAKINRA	
L	ADALIMUMAB	X
L	EFALIZUMAB	
M	ACIDO PAMIDRONICO	
M	ACIDO ZOLEDRONICO	
M	acido neridronico	
N	ISOFLURANO	X
N	TIOPENTALE SODICO	X
N	Fentanile + droperidolo 5+250 mg 10 ml flacone	
N	DROPERIDOLO	
N	FENATANILE	X
N	ACIDO VALPROICO	
N	APOMMORFINA	
N	ALOPERIDOLO	
N	CLOZAPINA	
N	Sultopride 400 mg cpr	
N	RISPERIDONE	
N	LORAZEPAM	X
N	MIDAZOLAM	X
N	CITALOPRAM	
N	OXIBATO SODICO	
N	BUPRENORFINA	
N	METADONE	
N	RILUZOLO	
R	AMINOFILLINA	
S	ACETILCOLINA	
S	OSSIBUPROCAINA	
S	LIDOCAINA	X
V	FLUMAZENIL	
V	GLUTATIONE RIDOTTO	
V	DEXRAZOXANO	
V	CALCIO LEVO-FOLINATO	
V	AMIFOSTINA	
V	TIREOTROPINA ALFA	
V	ACIDO IOTALAMICO	
V	Acido ioxaglico 100 ml fl ev	
V	Mangafodipir 50 ml flac. infus.	
V	GADOBUTROLO	

La tabella 8 riporta il totale dei farmaci usati 'off-label' perché (a) autorizzati nell'adulto e non nel bambino, (b) già autorizzati nel bambino ma utilizzati in una diversa fascia di età e (c) utilizzati per un'indicazione non autorizzata, per i quali Gruppi di Esperti nazionali ed internazionali hanno suggerito un elevato 'interesse pediatrico'.

Tabella 8: classificazione farmaci off-label di interesse pediatrico

<b>ATC 1° livello</b>	<b>Usi segnalati Off-label per età'</b>		<b>Usi segnalati Off label per indicazione (n)</b>	<b>Principi attivi (n)</b>
	a	b		
A	4	1	1	5
C	1	1	5	3
D	1	-	5	5
G	2	-	1	3
J	4	2		6
L	42	3	98	67
M	1	-		1
P		1		1
R		7	1	6
S	1	-		1
V	3	-		3
ND*	2	-	3	2
<b>TOTALLE</b>	<b>61</b>	<b>15</b>	<b>114</b>	<b>103</b>

\* non definito

In tabella 9 riportiamo il numero di segnalazioni pervenute con l'indicazione della fonte ed il numero delle segnalazioni sostenute da valide evidenze scientifiche<sup>9</sup>.

Tabella 9 Segnalazioni di 'interesse pediatrico: fonti dei dati

<b>Fonte segnalazione</b>	<b>N° Usi off-label segnalati</b>	<b>N° Usi per cui è stato fornito supporto scientifico</b>
<b>Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica</b>	13	11
<b>TEDDY Respiratory expert group</b>	3	-

<b>Scieta' Italiana pere le Malattie Respiratorie Infantili</b>	5	5
<b>TEDDY Immunology experts group</b>	23	-
<b>TEDDY Formulation expert group</b>	1	-
<b>TEDDY Oncology expert group</b>	128	30
<b>TEDDY Neurology expert groups</b>	2	-
<b>TEDDY Antiinfectious agent expert groups</b>	8	-
<b>AIEOP</b>	2	-

#### 4- Considerazioni Conclusive

L'analisi presentata e' stata resa possibile dalla collaborazione di esperti e gruppi di lavoro di diversa provenienza e dal supporto scientifico e organizzativo sia della SIP (Societa' Italiana di Pediatria) che di TEDDY (Task Force in Europe for Drug Development in the Young). Il modello di lavoro collaborativi ed integrato rappresenta una risorsa da salvaguardare in tutte le successive tappe di attivita'.

I dati raccolti consentono una panoramica esaustiva dell'offerta di farmaci pediatrici sul territorio nazionale, delle necessita' indotte dalla carenza di tali farmaci e dei principali bisogni terapeutici inevasi.

L'analisi effettuata conferma in modo netto la specificita' pediatrica degli usi off-label dei farmaci in quanto:

- la principale causa di tali usi e' rappresentata dall'uso off-label **per eta'** sia intesa per l'uso di farmaci autorizzati nell'adulto e non nel bambino, sia come uso di farmaci autorizzati per un'eta' pediatrica diversa da quella in cui vengono utilizzati.
- La prescrizione off-label per una indicazione non autorizzata interessa l'eta' pediatrica cosi' come interessa l'adulto ma in eta' pediatrica tale prescrizione e' di norma resa '**obbligata**' in quanto diretta verso patologie non coperte da alcun trattamento disponibile o da trattamenti insufficienti in vari settori quali quelli a) oncologico, b) delle malattie rare c) neurologico, d) metabolico.
- Altri tipi di usi off-label (non compresi in questo documento) sono anch'essi specifici per l'eta' pediatrica ad esempi gli usi di formulazioni estemporanee o per vie di somministrazione non autorizzate, di solito dovuti semplicemente a mancanza di formulazioni adatte al bambino.

Questi riferimenti possono consentire di andare oltre il problema posto dalla legge finanziaria 2007, sicuramente gia' di per se' superabile alla luce delle iniziative assunte dal Ministero della Salute e dall'AIFA, e richiedono interventi piu' complessi ed articolati anche in funzione di un sostanziale miglioramento delle prestazioni farmaceutiche in campo pediatrico.

In particolare e alla luce di quanto previsto dal nuovo Regolamento Europeo si possono prevedere le seguenti tappe:

- 1-Continuo aggiornamento dell'analisi sugli usi dei farmaci in pediatria (art. 43 del Regolamento)

comprendente tutte le forme di uso off-label.

2-analisi puntuale delle esistenti confezioni di farmaci che risultano ‘pediatrici’ allo scopo di accertarne la coerenza con evidenze scientifiche favorevoli sotto il profilo del rischiobeneficio pediatrico.

3-Tentativo di uniformire le indicazioni, dosaggi, controindicazioni, precauzioni per l’uso pediatrico di prodotti che contengono lo stesso principio attivo sempre basato sulle evidenze disponibili.

4-Validazione delle proposte di ‘usi off-label’ da autorizzare per l’uso pediatrico di cui all’allegato 1 e 2, basata su criteri di necessita' terapeutica ed evidenza scientifica.

5-Supporto alle attivita' di ricerca e sviluppo destinata a trasformare i farmaci usati off-label per i quali sia stato valicato un giudizio di necessita' terapeutica, in farmaci regolarmente autorizzati per una o piu' eta' pediatriche.

Questi compiti, affidati all’AIFA, devono vedere un forte coinvolgimento del Gruppo Farmaci Pediatrici dell’AIFA ed un altrettanto forte e costante collegamento con le Società Scientifiche ed in particolare con la Società Italiana di Pediatria per il suo insostituibile ruolo di coordinamento e supporto organizzativo

1. TEDDY document: TD-WP01.001.-Off-label\_Unlicensed\_Use\_of\_medicines, 7/10/2005

2. TEDDY e' un Network of Excellence finanziato dal 6° Programma Quadro che comprende 19 Centri di Ricerca e 11 Paesi Europei. Il progetto e' coordinato da CVBF, Pavia

3. La Task Force europea ‘TEDDY’ promossa nell’ambito del 6° Programma Quadro di Ricerca dalla Commissione Europea, ha condotto una Survey sull’argomento i cui risultati saranno disponibili a breve

4. Le definizioni riportate sono quelle presentate nel meeting ‘ad hoc’ svoltosi presso il Paediatric Expert Group dell’EMA il 23 marzo 2007 e tengono conto dei commenti dell’EMA

5.

6. Per la definizione di eta' pediatriche si fa riferimento al documento CPMP/ICH 99/...che distingue le seguenti 5 categorie di eta': pretermine, neonato da 0 a 28 giorni, lattante fino a 2 anni, bambino tra 2 e 12 anni, adolescente da 12 a 18 anni

7. Pedianet e' un Database che raccoglie i dati di prescrizione forniti da pediatri di famiglia allo scopo di svolgere studi farmacoepidemiologici, di farmacoutilizzazione e farmacovigilanza.

8. I dati qui presentati sono preliminari e non utilizzabili al di fuori del contesto in cui vengono presentati e senza l’autorizzazione degli AA

9. Il dettaglio dei principi attivi di riconosciuta utilità terapeutica sara' reso disponibile sul sito della SIP man mano che le molecole saranno state valutate dall’AIFA e ne sara' riconosciuto l’uso a carico del SSN