

# La gestione dei farmaci off-label: la peculiarità dell'ambito pediatrico

Alessandra Maestro, Francesca Rovere, Davide Zanon, Anna Arbo, Chiara Volpato, Marta Trojniak, Eleonora Croci, Adele Maggiore, Gianluigi Scannapieco

IRCCS Burlo Garofolo Trieste



## Background

La carenza di farmaci ideati e realizzati specificamente per l'utilizzo nei bambini rappresenta un problema importante di salute pubblica: basti pensare che circa il 70% delle prescrizioni effettuate da medici pediatri comprende farmaci che sono stati prodotti unicamente per gli adulti, senza aver avuto uno sviluppo specifico nel soggetto pediatrico. Ad oggi, pur esistendo una normativa e dei regolamenti che permettono e tutelano la sperimentazione clinica in ambito pediatrico, ciò non è sufficiente a determinare un reale incremento degli studi clinici nei bambini, per questioni etiche ed economiche. La progettazione di studi clinici sui bambini è resa ancora più complessa per l'eterogeneità di questa popolazione che è legata a caratteristiche fisiologiche diverse a seconda dell'età (bambini, lattanti, neonati e prematuri) e ciò si traduce in implicazioni differenti da un punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico nello studio degli effetti di nuovi molecole in questa popolazione. Queste difficoltà rendono spesso i piccoli pazienti "orfani terapeutici" e lasciano ai Pediatri l'arduo compito di prescrizioni off-label di farmaci, ovvero fuori dalle indicazioni di dosaggio, indicazione e formulazione autorizzati e senza adeguate ed appropriate conoscenze sul profilo rischio/beneficio nella popolazione pediatrica. Diversi studi hanno dimostrato che l'incidenza dell'utilizzo off-label dei farmaci in età pediatrica varia dall'1 all'80%, a seconda dei contesti clinici: 11-37% in ambito ambulatoriale, 16-62% nei reparti di pediatria generale e oltre l'80% nelle terapie intensive pediatriche e neonatologiche. Tuttavia, l'uso off-label non è sinonimo di pratica clinica "irrazionale", ma spesso rimanda ad un mancato aggiornamento della scheda tecnica o all'assenza di formulazioni adeguate e molte volte il medico si trova nella condizione di utilizzare un farmaco off-label basandosi su evidenze riconosciute negli anni da fonti scientifiche accreditate.

In base alla normativa italiana la prescrizione di farmaci off-label è consentita e disciplinata dalle seguenti leggi:

Per mancanza di una valida alternativa terapeutica:

- dalla Legge 23/12/1996, n. 648;
- dalla Legge 8/4/1998, n.94 (Legge di Bella);
- dal Decreto 8/5/2003, Uso Compassionevole.

Per implicazioni sulla spesa sanitaria per eventuali responsabilità per danni erariali:

- dalla Legge Finanziaria 2007
- dalla Legge Finanziaria 2008.

In Friuli Venezia Giulia è stata emanata la Delibera 1590/08 della giunta regionale del 6 agosto 2008 sull'uso off-label dei farmaci, "Regolamentazione dei percorsi prescrittivi per l'erogazione a carico del SSR (Sistema Sanitario Regionale) di medicinali utilizzati al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate e di trattamenti farmacologici a favore di pazienti affetti da patologie rare"

## Database di raccolta delle prescrizioni off-label dell'IRCCS materno infantile Burlo Garofolo

Presso l'IRCCS Burlo Garofolo è stato creato un database elettronico per la gestione delle richieste di farmaci off-label in pediatria che non rientrano tra quelle previste dalla normativa appena citata. Tale Database raccoglie tutte le informazioni riguardanti ogni prescrizione off-label suddivisa per: dati del singolo paziente, posologia, centro di costo che ha richiesto il farmaco, medico prescrittore, quantità di farmaco erogata, costo della prescrizione, indicazioni per cui è stato richiesto il farmaco, letteratura valutata. Le prescrizioni off-label sono state registrate nel database dal 2005 e l'archivio viene aggiornato mensilmente da un farmacista.

**Obiettivo:** descrivere i dati registrati nell'ultimo decennio nel database per poter fotografare la realtà del nostro ospedale riguardo le prescrizioni off-label.



	N	%
1.CL.PEDIAT	352	19,23
2.ONCO	285	15,57
3.REUMATOL	268	14,64
4.GASTROEN	242	13,22
5.TRAPAIANT	208	11,37
6.NEURO	107	5,85
7.ENDOCR	77	4,21
8.PSPA	91	4,97
9.FIBROCIS	28	1,53
10.TIN	34	1,86
11.ANESRIA	39	2,13
12.ORTOP	52	2,84
13.ALTRO	47	2,57
Total	1.810	100

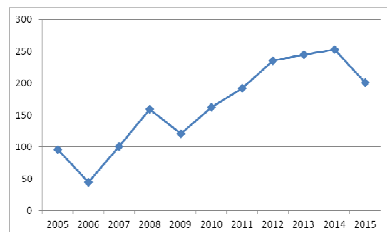


Figura n. 1: Trend in aumento delle prescrizioni off-label nel decennio 2005-2015 (In ascissa: tempo (per anno), in ordinata numero di prescrizioni)

offlabel	Freq.	Percent
INDICAZIONI	1.340	73,3
ETA'	387	21,17
ETA'E INDICAZIONI	88	4,81
POSOLOGIA	8	0,44
FORMA FARMACELUTICA	2	0,11
INDICAZIONE, VIA DI SOMM	2	0,11
ETA'E POSOLOGIA	1	0,05

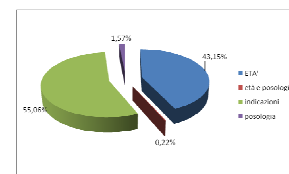


Figura 2 e Tabella 2: Principali motivazioni delle prescrizioni off-label

Tabella 1: numero prescrizioni off-label per reparto

### Quali sono stati i principali farmaci off label prescritti?

PA	n	%
INFILXIMAB	445	24,34
SODIO NERIDRONATO	193	10,56
RITUXIMAB	119	6,51
ONDANSETRON	96	5,25
POSACONAZOLO	56	3,06
TOSSINA BOTULINICA	54	2,95
IMMUNOGLOBULINE	50	2,74
ATOVAQUONE	49	2,68
ROMIPLOSTIM	46	2,52
SIROLIMUS	39	2,13
PAMIDRONATO DISODICO	38	2,08
ADALIMUMAB	37	2,02
PEGFILGRASTIM	32	1,75
OLANZAPINA	28	1,53
ANAKINRA	27	1,48
MICOFENOLATO MOFETILE	27	1,48
OMALIZUMAB	25	1,37
SOMATROPINA	24	1,31
MIFAMURTIDE	23	1,26

Tabella 3: principali principi attivi utilizzati off-label

### Per quale tipo di patologie sono stati prescritti maggiormente farmaci off-label?

OFF LABEL CHIESTO PER	N
MALATTIA ONCOLOGICA	247
MICI	213
VOMITO IN GASTROENTERITE	94
OSTEOPOROSI	84
IRIDOCICLITE	70
ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE	53
MALATTIA DI BEHCET	36
SINDROME NEFROSICA	21
DISTURBO DELLA CONDOTTA ALIMENTARE	20

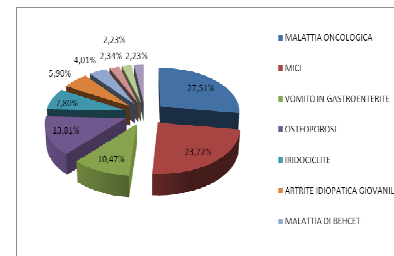


Tabella 4 e Figura 3: Principali patologie per le quali sono stati utilizzati farmaci off-label

### Quali sono le spese sostenute dall'ospedale per la prescrizione di farmaci off-label?

anno	spesa in €
2005	51.154
2006	48.122
2007	95.678
2008	143.515
2009	107.595
2010	101.578
2011	158.560
2012	290.870
2013	212.300
2014	515.680
2015	225.458
Totale	1.950.510

Tabella 5: Spese off-label per anni

reparto	spesa €
ONCO	645.182
TRAPAIANT	380.380
GASTROEN	298.920
REUMATOL	269.898
CL.PEDIAT	222.949

Tabella 6: Spese off-label per reparto

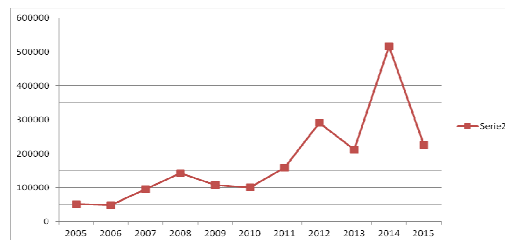


Tabella 6: Spese off-label per reparto (In ascissa: euro (per 100.000 euro), in ordinata anno)

Nel 2015 si è assistito ad una lieve riduzione delle richieste non facilmente spiegabile, probabilmente ascrivibile all'entrata in commercio del biosimilare dell'infliximab (Inflectra®), che è stato utilizzato nel nostro Istituto a partire dal 1 luglio 2015 e ha un costo inferiore all'originator (Remicade®) di € 177 circa a fiascino. Inoltre, nel 2015 per l'infliximab sono state estese le indicazioni anche in bambini di età superiore ai 6 anni affetti da Retocolite ulcerosa inserendolo nel registro dell'AIFA e ciò ha sicuramente ridotto i costi di questo farmaco utilizzato fuori dalle indicazioni autorizzate.

Ad oggi, l'elevato uso di farmaci off-label in ambito pediatrico dimostra che sono necessari ulteriori sforzi da parte di medici, ricercatori e aziende farmaceutiche per riuscire a realizzare l'obiettivo di ottenere un'offerta sempre più sicura ed efficace di farmaci paragonabile a quella disponibile per gli adulti.

Sarebbe auspicabile trovare una soluzione anche con le industrie farmaceutiche che tenga conto dei diversi aspetti della questione off-label che potrebbero essere migliorati attraverso una periodica revisione ed un continuo aggiornamento dei foglietti illustrativi e delle schede tecniche in base alle più recenti evidenze scientifiche. Inoltre, la realizzazione di studi controllati specifici sulla popolazione pediatrica sarebbe utile per garantire un ridotto rischio di comparsa di effetti indesiderati e per assicurare ai bambini un maggior numero di alternative terapeutiche efficaci e validate.

### Progetto IRCCS Burlo Garofolo per la farmacovigilanza dell'uso off-label in pediatria:

Nel 2011 l'IRCCS Burlo Garofolo ha vinto un bando AIFA regionale con un progetto che riguardava la "Creazione di una rete regionale di sorveglianza attiva della prescrizione off label in pediatria nella regione Friuli Venezia Giulia" che si proponeva di sviluppare una piattaforma on-line per la gestione delle richieste di farmaci off-label in pediatria su tutto il territorio regionale. Il progetto prevedeva di:

1. Creare una banca dati dinamica, in costante aggiornamento, fruibile e condivisa da tutti i pediatri e i farmacisti per avere evidenza delle procedure attuate, dell'efficacia e degli eventi avversi delle prescrizioni off-label e dei risultati conseguiti, costituendo un sistema di feedback attivo

2. Evidenziare il rapporto rischio/beneficio della prescrizione off-label in pediatria in una definita realtà territoriale

Il progetto contemplava il reclutamento di tutti i soggetti da 0 a 18 anni che ricevevano una prescrizione off-label a livello ospedaliero in Friuli-Venezia Giulia. Questo progetto si è concluso nel 2014.

Con grande impegno e con lo scopo di poter estendere tali idee e progetti a più ampio respiro su tutto il territorio italiano, nel 2016 l'IRCCS Burlo Garofolo ha proposto all'Associazione Ospedali Pediatrici Italiani (AOPI) di partecipare ad un nuovo progetto a più ampio respiro per formare una rete dinamica e aggiornata sulle prescrizioni off-label sul territorio italiano.

#### REFERENCES:

- (1) Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, Giaquinto C, Knibbe CA, Sturkenboom MC, Ghaleb MA, Ceci A. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. Pharmacol Res. 2008 Nov-Dec;58(5-6):316-22. 10.1016/j.phrs.2008.09.007. Epub 2008 Sep 19.
- (2) Pandolfini C, Bonati M. (2005). A literature review on off-label drug use in children. Eur. J. Pediatr. 164: 552-558.
- (3) Kimland E, Odind V. (2012). Off-label drug use in pediatric patients. Clinical Pharmacology & Therapeutics.
- (4) Ufer M., Kimland E. & Bergman U. (2004). Adverse drug reaction and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 13: 147-152.