

Utilizzo *off-label* dei farmaci nelle patologie respiratorie del bambino

Off-label use in paediatric respiratory disease

Gabriella di Mauro, Annalisa Capuano

Dipartimento di Medicina Sperimentale - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Corrispondenza: Annalisa Capuano **e-mail:** annalisa.capuano@unicampania.it

Riassunto: Per uso *off-label* si intende la prescrizione di un farmaco non in linea con quanto autorizzato dalle Agenzie regolatorie in riferimento a indicazione terapeutica, età, dosaggio utilizzato e modalità di somministrazione. La popolazione pediatrica risulta essere particolarmente esposta all'utilizzo dei farmaci in *off-label*, in quanto, nonostante i continui progressi nella ricerca clinica, ancora oggi la conduzione di *trial* clinici condotti specificamente nella fascia di età pediatrica è ancora limitata. In tale fascia di età le patologie a carico dell'apparato respiratorio hanno un tasso di incidenza molto elevato, pertanto molti farmaci utilizzate per trattarle possono essere prescritti in *off-label*. Le classi di farmaci maggiormente coinvolte sono i broncodilatatori, gli antistaminici e i glucocorticoidi. La somministrazione di un farmaco in *off-label* può esporre il paziente pediatrico ad un rischio maggiore di eventi avversi; pertanto, al fine di promuovere maggiore appropriatezza prescrittiva, andrebbero condotti ulteriori studi volti ad analizzare i profili di sicurezza di queste molecole anche nella popolazione pediatrica.

Parole chiave: *off-label*, patologie respiratorie, reazioni avverse a farmaco, sicurezza.

Summary: The *off-label* use is defined as a prescription or administration of a medicine outside any of the terms of the marketing authorization, including those related to therapeutic indication, age, dosage and route of administration. The pediatric population is particularly exposed to the *off-label* use because few clinical trials are specifically carried out in this age group. Since respiratory diseases show higher incidence rate in children, many drugs used to treat them can be prescribed as *off-label*. In this context, the classes of drugs most commonly involved are represented by bronchodilators, antihistamines and glucocorticoids. However, the administration of an *off-label* drug may expose the pediatric patient to an increased risk of adverse events. Therefore, more studies are needed to better understand the safety profile of these drugs in this frail population.

Keywords: *off-label*, respiratory disease, adverse drug reactions, safety.

INTRODUZIONE

Cosa si intende per uso off-label e quali effetti sulla popolazione pediatrica

Quando si parla di uso "*off-label*" si fa riferimento all'utilizzo di un farmaco nella pratica clinica in modo non conforme a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Si tratta, pertanto, di una prescrizione non in linea con quanto autorizzato dalle Agenzie regolatorie in riferimento a indicazione terapeutica, età, dosaggio utilizzato e modalità di somministrazione. Il ricorso a tale pratica è disciplinato da leggi specifiche ed è consentito nel caso in cui il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche valide, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate.

Da sempre la prescrizione *off-label* ha posto delle importanti questioni di ordine etico; infatti, se da un lato questa potrebbe rappresentare una preziosa opportunità per migliorare significativamente la conoscenza e la terapia di alcune patologie, dall'altro potrebbe esporre il paziente a rischi potenziali, dovuti alle scarse conoscenze in termini sia di efficacia che di sicurezza (1).

La popolazione pediatrica risulta essere particolarmente esposta a tale utilizzo, in quanto, nonostante i continui progressi nella ricerca clinica, la quantità di farmaci autorizzati specificamente per tale fascia di età risulta essere ancora limitata. Infatti, ancora oggi per motivi etici ed economici difficilmente vengono condotti studi clinici randomizzati e controllati nei

bambini; tale condizione comporta un'insufficienza di dati in termini di efficacia e, soprattutto, di sicurezza di numerosi medicinali utilizzati nei bambini. Non essendo disponibili in molte aree terapeutiche farmaci specificamente approvati per l'età pediatrica, solitamente i farmaci autorizzati per gli adulti vengono somministrati ai bambini a dosaggi più bassi, senza considerare adeguatamente le differenze fisiologiche dell'organismo in fase di sviluppo che incidono notevolmente sulla risposta al farmaco. Il bambino, infatti, è un organismo caratterizzato da uno sviluppo fisiologico e dinamico che spiega la differente cinetica dei farmaci rispetto alla popolazione adulta con conseguenze sia in termini di efficacia che di tollerabilità; ad esempio, nel paziente pediatrico, rispetto all'adulto, si possono osservare differenze nelle funzioni digestive, con conseguente variabilità nell'assorbimento dei farmaci e riduzione della capacità metabolica che varia al variare dell'età (2). L'eterogeneità in termini di sviluppo fisiologico della popolazione pediatrica spiega anche perché la dose terapeutica di un farmaco varia tra le diverse fasce di età e perché il "sottodosaggio", ampiamente diffuso in questa fascia di popolazione, può portare al fallimento terapeutico. Ne sono un esempio alcune penicilline e cefalosporine per le quali è necessario incrementare il dosaggio rispetto a quello autorizzato negli adulti, per ottenere nel bambino lo stesso effetto terapeutico (3, 4). Al fine di agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di farmaci specificamente studiati per la popolazione pediatrica e garantire un'autorizzazione specifica per i medicinali destinati all'uso nei bambini, nel 2007 è stato introdotto il Regolamento Europeo relativo ai medicinali ad uso pediatrico (*Regulation EC No 1901/2006*) che prevede la conduzione di un Piano di Investigazione Pediatrica (PIP). I PIP, consultabili sul sito dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), devono includere dettagli sul calendario e sulle misure proposte per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale per la popolazione pediatrica a cui è indirizzato e per la patologia a cui è destinato (5). Pertanto, l'EMA ha stilato una lista di farmaci ritenuti essenziali per la popolazione pediatrica da aggiornare periodicamente.

Considerata l'ampia diffusione dell'uso *off-label* in età pediatrica, in Italia dal 2010 il Gruppo di Lavoro Pediatrico dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ai sensi della Legge 648/1996, ha redatto una lista di farmaci il cui uso *off-label* nella popolazione pediatrica è considerato consolidato e supportato da evidenze scientifiche. Tale lista viene periodicamente aggiornata e i vari principi attivi resteranno nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento o fino a nuovo provvedimento dell'AIFA. Inoltre, con l'intento di promuovere studi clinici in ambito pediatrico, nel 2014 la stessa AIFA ha realizzato una campagna di comunicazione sull'impiego dei farmaci in età pediatrica per favorire la diffusione di informazioni corrette e orientare le scelte prescrittive. Dal punto di vista legale, per i medici vige il dovere di informare entrambi i genitori o il legale rappresentante relativamente all'utilizzo *off-label* del farmaco nel bambino, e di raccogliergli il consenso, ove non esista un'altra valida alternativa terapeutica. Durante l'intero trattamento farmacologico, al fine di valutare la risposta al farmaco, sia in termini di efficacia che di sicurezza, risulta essenziale lo stretto monitoraggio clinico, laboratoristico e, eventualmente, strumentale del paziente pediatrico che utilizza il farmaco in *off-label*. In aggiunta, è strettamente necessario monitorare i potenziali eventi avversi che potrebbero insorgere nel bambino durante il trattamento. I bambini, infatti, presentano un rischio maggiore di sviluppare reazioni avverse al farmaco (ADR) rispetto alla popolazione adulta (6) e tale rischio diventa ancora più elevato quando il farmaco è somministrato in *off-label*. Uno studio condotto su un database danese al fine di valutare gli eventi avversi derivanti dall'uso del farmaco non conforme a quanto autorizzato in età pediatrica ha dimostrato che un quinto di tutte le ADR riportate, di cui la maggior parte gravi, era riferito a farmaci prescritti in *off-label* (7).

In tale contesto, risulta particolarmente importante l'attività di monitoraggio e segnalazione alle Autorità competenti dei potenziali eventi avversi che potrebbero insorgere in seguito al trattamento *off-label*, al fine di produrre informazioni importanti relativamente al profilo di tollerabilità del farmaco. La nuova normativa europea di Farmacovigilanza (Regolamento UE 1235/2010 e Direttiva 2010/84/UE), la cui applicazione è divenuta operativa in Italia dal 2 lu-

glio 2012, definisce un evento avverso come un “effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”. Con tale definizione le reazioni avverse sono indipendenti dal tipo di uso del medicinale, pertanto oggi sono oggetto di segnalazione anche quelle derivanti da un uso del farmaco non conforme a quanto autorizzato (abuso, misuso o uso improprio, uso *off-label*, sovradosaggio, esposizione professionale ed errore terapeutico).

Uso off-label e patologie respiratorie

Come si evince dall’ultimo Rapporto OsMed pubblicato dall’AIFA relativo all’uso dei farmaci in Italia nell’anno 2018 (8), i farmaci a maggiore consumo in Italia in età pediatrica sono gli antimicrobici per uso sistemico (46,4%), seguiti dai farmaci dell’apparato respiratorio (24,3%), dagli ormoni (8,4%), esclusi quelli sessuali, dai farmaci del tratto gastrointestinale e metabolismo (7,5%) e da quelli del sistema nervoso centrale (7,1%). Dall’analisi dei principi attivi a maggiore consumo nell’anno 2018 è emerso che, tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo nella popolazione pediatrica, 11 appartengono alla categoria dei farmaci dell’apparato respiratorio. In termini di distribuzione percentuale dei consumi dei farmaci delle diverse categorie terapeutiche, gli steroidi inalatori risultano essere i farmaci a maggiore prevalenza d’uso in tutte le fasce di età pediatriche con un picco nei bambini di 2-3 anni di età. Nello specifico, il beclometasone risulta essere il principio attivo a maggiore prevalenza d’uso (7%) a cui segue il salbutamolo (6.1%), farmaco appartenente alla classe terapeutica dei broncodilatatori adrenergici a breve durata d’azione (SABA).

Tale scenario suggerisce che le patologie a carico dell’apparato respiratorio hanno un tasso di incidenza molto elevato nella popolazione pediatrica. Le principali patologie sono rappresentate da asma bronchiale, bronchiolite, bronchite e infezioni a carico delle vie aeree (9). Tuttavia, la maggior parte dei farmaci utilizzati per trattare tali patologie sono autorizzati solo per alcune fasce di età; ciò comporta che un’alta percentuale di pazienti pediatrici riceve una prescrizione in *off-label* e, di conseguenza, risulta essere maggiormente esposta ad un rischio di insorgenza di eventi avversi.

Nella letteratura scientifica sono presenti diversi studi volti all’identificazione dell’entità delle prescrizioni *off-label* per il trattamento delle patologie respiratorie nei bambini. In particolare, da uno studio è emerso che tale pratica è ancora ampiamente diffusa e soprattutto nei bambini più piccoli (10). Nello stesso studio è emerso che la maggior parte delle prescrizioni *off-label* avviene per età e/o per indicazione terapeutica. I farmaci maggiormente coinvolti sono i broncodilatatori per via inalatoria, nello specifico i β_2 agonisti a breve durata d’azione (SABA), β_2 agonisti a lunga durata d’azione (LABA), antagonisti muscarinici a breve durata d’azione (SAMA) e antagonisti muscarinici a lunga durata d’azione (LAMA). A questi seguono i farmaci broncodilatatori somministrati per via orale, quali i β_2 agonisti, in monoterapia o in formulazioni combinate. Relativamente ai singoli principi attivi, invece, il salbutamolo è risultato essere il farmaco maggiormente prescritto in *off-label* per il trattamento delle bronchiti acute e delle infezioni del tratto respiratorio superiore. Attualmente, in Italia il salbutamolo è approvato per il trattamento dell’asma bronchiale e della broncopatia ostruttiva con componente asmatica nei pazienti di età superiore ai 2 anni di età (11). Numerosi studi hanno evidenziato negli anni la prescrizione *off-label* associata a salbutamolo in età pediatrica (12-14); nella maggior parte di questi la sospensione pressurizzata per inalazione è stata la formulazione più utilizzata.

Altri farmaci particolarmente esposti al rischio di prescrizione *off-label* nei bambini sono gli antistaminici utilizzati per il trattamento delle patologie respiratorie di natura allergica e i glucocorticoidi, sia per via orale che per inalazione. Relativamente agli antistaminici, la maggior parte di questi è approvata nei bambini a partire dai 6 anni di età, soprattutto quelli di prima generazione. Un’analisi condotta sul database di farmacovigilanza dell’Organizzazione Mondiale della Sanità relativamente alla sicurezza dei farmaci antagonisti del recettore dell’istamina H1 in età pediatrica, ha riscontrato che le prescrizioni in *off-label* ricoprono il 14.7% delle prescrizioni totali associate a questi farmaci (15). Inoltre, nel 36% degli eventi avversi

associati ad un esito fatale, il farmaco sospetto riportato nella scheda di segnalazione è stato somministrato in *off-label* in pazienti pediatrici di età inferiore o pari ai 2 anni. Pertanto, gli Autori dello studio hanno evidenziato la necessità di condurre ulteriori studi volti ad analizzare i profili di sicurezza di queste molecole anche nella popolazione più giovane.

Infine, anche i glucocorticoidi, farmaci ampiamente utilizzati per il trattamento dell'asma bronchiale sia per via orale che per via inalatoria, sono spesso utilizzati nei bambini in *off-label*. In particolare, uno studio condotto in bambini di età compresa tra 0 e 18 anni ha messo in evidenza che budesonide e il beclometasone sono associati ad un'alta percentuale di prescrizioni *off-label* in questa fascia di popolazione (16). Relativamente alle formulazioni dei glucocorticoidi per via nasale, risulta che il mometasone viene spesso somministrato in pazienti di età inferiore ai 2 anni, mentre da scheda tecnica il farmaco è indicato nei bambini a partire dai 3 anni di età (17-18).

CONCLUSIONI

L'utilizzo dei farmaci *off-label* in età pediatrica rappresenta ancora oggi una problematica a livello mondiale; l'esigenza di sensibilizzare la popolazione ad un uso responsabile e consapevole dei farmaci è il principale obiettivo di tutte le Autorità regolatorie a livello internazionale, nonché delle Società scientifiche che sostengono fortemente la necessità di effettuare un maggior numero di *trial* clinici in ambito pediatrico.

I farmaci utilizzati per le patologie respiratorie nei bambini hanno una maggiore prevalenza d'uso rispetto ad altre classi terapeutiche; pertanto, dato che una parte di questi non è approvata per tutte le fasce di età pediatriche, un'alta percentuale di bambini riceve una prescrizione in *off-label* e, di conseguenza, risulta essere maggiormente esposta ad un rischio di insorgenza di eventi avversi. Molti Autori di studi pubblicati nella letteratura scientifica supportano la necessità di condurre ulteriori studi volti ad analizzare i profili di sicurezza di queste molecole anche nella popolazione più giovane.

In tale contesto, la farmacovigilanza rappresenta un valido strumento al fine di ridurre i rischi associati all'utilizzo di farmaci nella popolazione pediatrica e di analizzare dettagliatamente il relativo profilo rischio/beneficio, talvolta ancora poco noto. Pertanto, attraverso i sistemi di segnalazione spontanea, non ancora sufficientemente diffusi in ambito pediatrico, è possibile effettuare un monitoraggio continuo e sistematico del profilo di sicurezza dei farmaci dopo la loro immissione in commercio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Choonara I, Conroy S. *Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety*. Drug Saf 2002; 25: 1-5.
- (2) Batchelor HK, Marriott JF. *Paediatric pharmacokinetics: key considerations*. Br J Clin Pharmacol 2015; 79: 395-404.
- (3) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. *Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children*. N Engl J Med 2003; 349: 1157-1167.
- (4) Cella M, Knibbe C, Danhof M, et al. *What is the right dose for children?* Br J Clin Pharmacol. 2010; 70: 597-603.
- (5) *Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*
- (6) Pellegrino P, Carnovale C, Cattaneo, et al. *Pharmacovigilance knowledge in family paediatricians. A survey study in Italy*. Health Policy 2013; 113: 216-220.

- (7) Aagaard L, Hansen EH. *Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions*. Br J Clin Pharmacol 2011; 71: 751-757.
- (8) Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
- (9) Cutrera R, Baraldi E, Indinnimeo L, et al. *Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids*. Ital J Pediatr 2017; 43:31.
- (10) Schmiedl S, Fischer R, Ibáñez L, et al. *Utilisation and off-label prescriptions of respiratory drugs in children*. PLoS One 2014; 9: e105110.
- (11) Agenzia Italiana del Farmaco. *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)*. Disponibile al seguente link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=-footer_000200_022984_RCP.pdf&retry=0&sys=mob113
- (12) Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, et al. *Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners*. Br J Clin Pharmacol 2005; 60: 145-149.
- (13) Ballard CD, Peterson GM, Thompson AJ, et al. *Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital*. J Paediatr Child Health 2013; 49: 38-42.
- (14) Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. *Incidence of unlicensed and off-label prescription in children*. Ital J Pediatr 2014; 40: 12.
- (15) Motola D, Donati M, Biagi C, et al. *Safety profile of H1-antihistamines in pediatrics: an analysis based on data from VigiBase*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26: 1164-1171.
- (16) Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, et al. *TEDDY European Network of Excellence. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study*. Eur J Pediatr 2011; 170(1): 81-92
- (17) Silva D, Ansotegui I, Morais-Almeida M. *Off-label prescribing for allergic diseases in children*. World Allergy Organ J 2014; 7: 4.
- (18) Agenzia Italiana del Farmaco. *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)*. Disponibile al seguente link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=-footer_001117_033330_RCP.pdf&retry=0&sys=mob113