



L'esperienza dell'IRCCS Burlo Garofolo nell'ambito del progetto AOPI

Dott.ssa Anna Arbo



Il contesto

Ad oggi la percentuale di farmaci autorizzati per l'età pediatrica, con eccezione di vaccini e farmaci per la terapia dell'HIV, è rimasta molto bassa circa 15%.

La legge permette un uso "diverso" del farmaco qualora il medico, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate



EVOLUZIONE NORMATIVA:

(la materia era regolata dal principio generale della responsabilità professionale)

Legge n. 648/1996, Legge n.94/1998 (detta anche Legge Di Bella), La Finanziaria del 2007 (l'art. 1, comma 796, lettera z; L'art. 2, comma 348, Legge Finanziaria 2008, prevede che in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio, quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda.

Regolamento europeo sui medicinali ad uso pediatrico è entrato in vigore 10 anni fa, nel gennaio 2007, per agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di farmaci destinati ai bambini. Per esempio imponendo alle industrie farmaceutiche di avviare studi clinici pediatrici qualora una molecola in sperimentazione dimostrasse effetti terapeutici anche per la l'età evolutiva.

Circa il 70% in ospedale viene trattato con farmaci off label o unlicensed

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.

Tuttavia l'uso di farmaci 'off-label', cioè senza autorizzazione per la patologia o per la classe di età (e quindi senza studi clinici ad hoc per bambini), ancora oggi supera il 50-80%.

Liste Farmaci pediatrici ad uso consolidato

- Lista farmaci Oncologia pediatrica (Allegato 2 - aggiornamento aprile 2011)
- Lista farmaci pediatrici cardiovascolari (aggiornata a febbraio 2017)
- Lista farmaci pediatrici antinfettivi (aggiornata a dicembre 2010)
- Lista farmaci pediatrici anestetici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici gastrointestinali (aggiornata a luglio 2016)
- Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici dermatologici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico (aggiornata a luglio 2016)
- Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio (aggiornata a luglio 2012)

Determine

2014



La campagna Farmaci e pediatria è un progetto dell'[Agenzia italiana del farmaco](#) che ha lo scopo di diffondere informazioni corrette sull'uso dei farmaci per i bambini e orientare le scelte verso una maggior sicurezza. Circa il 70% dei farmaci utilizzati in età pediatrica, infatti, è testato soltanto sugli adulti: di conseguenza, i medicinali negli under 18 sono fuori dalle indicazioni autorizzate. L'esigenza di sensibilizzare la popolazione a un uso responsabile e consapevole dei farmaci in pediatria è sentita anche dalle Società scientifiche che hanno evidenziato l'importanza di promuovere studi clinici in ambito pediatrico. La scarsità di studi clinici sui bambini ha fatto sì che spesso si somministrino ai bambini farmaci autorizzati per gli adulti a dosaggi inferiori. Ma il bambino non è un adulto in miniatura. Non tutti i principi attivi utilizzati in pediatria, infatti, hanno la stessa risposta tra lattanti, bambini e adulti a causa delle differenze di metabolismo e di assorbimento,



REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

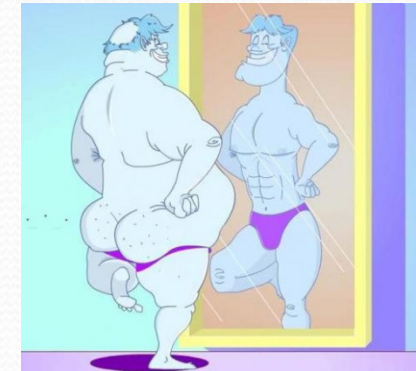
ISTITUTO DI RICOVERO e CURA
a CARATTERE SCIENTIFICO
Burlo Garofolo di Trieste



Ma la domanda è...

Siamo in grado di definire la reale entità del fenomeno?

Soprattutto quali esiti?



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 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.

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.

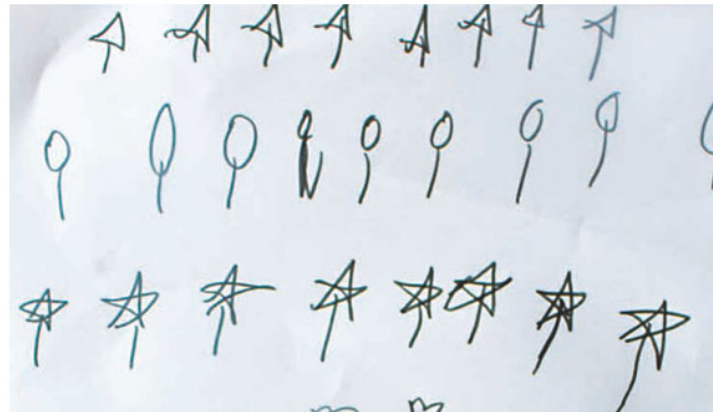
Farmaci off-label in Pediatria: un update

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

Laura Cuzzolin¹,
Vassilios Fanos²,
Angelica Dessì²

¹ Dipartimento
di Diagnostica
e Sanità Pubblica –
Sezione di Farmacologia,
Università di Verona

² Terapia Intensiva
Neonatale – Patologia Neonatale e Nido,
AOU di Cagliari



Creation of an Italian network for the active surveillance of off-label drug prescriptions in pediatrics

D. Zanon¹, G. Schillani¹, A. Maestro¹, R. Paparazzo¹, L. Ronfani², F. Marchetti³, F. Rovere¹

¹ Institute for Maternal and Child Health IRCCS "Burlo Garofolo", Pharmacy and Clinical Pharmacology Unit; Trieste, Italy

² Institute for Maternal and Child Health IRCCS "Burlo Garofolo", Epidemiology and Biostatistics Unit, Trieste, Italy

³ Department of Maternal and Child Health Unit, Azienda Ospedaliera di Ravenna; Ravenna, Italy

Background

Many drugs currently on the market have no specific authorization for use in children and are used outside the licensed indications (off-label use). A widespread off-label use might be associated with an increased risk of adverse drug reactions (ADRs), therefore it is important to implement various monitoring practices in order to provide a more careful clinical surveillance of prescriptions. An online database could offer an active network of off-label drugs pharmacovigilance, helping pediatricians and hospital pharmacists in prescription, assessment of efficacy, follow-up, and collection of ADRs.

Aim of the research

The aim of this project is the creation of an Italian online network and offer it to hospital pharmacists collaborating with pediatricians, so that they may share optimal off-label prescriptions and monitor possible drug adverse reactions.

Material and Methods

The project examines all off-label prescriptions and follow-up of children aged 0-18 years in regional pediatric departments participating in a web-based Friuli-Venezia Giulia Italian region network developed in Hypertext Preprocessor (PHP), based on open-source tools. This system was embedded in the Hospital Burlo-Garofolo of Trieste web site and constructed according to the requirements and the needs of pediatricians and hospital pharmacists.



The Pediatrician through the database:

- 1) Looks for an off-label drug and/or therapeutic indication.
- 2) Consults the database and the literature that support the off-label drug use.
- 3) Creates an online prescription for an off-label drug and/or therapeutic indication recorded in the database or for a new off-label drugs.
- 4) Records the data for each new patient.
- 5) Records the follow-up, reporting any adverse reactions.



The Hospital Pharmacist through the database:

- 1) Examines in detail each off-label prescription, considering different Levels of Evidence Based Medicine.
- 2) On the basis of literature data, provides the opinion about each off-label prescription.
- 3) Updates the relative off-label archive, integrating and reviewing literature references.
- 4) Records the dispensing data of prescribed medications (date, amount and costs).



Results

The Regional Pharmacovigilance Network started to be set up in March 2013 and now is ready to be presented and used. Now are recorded 79 different drugs and 127 different therapeutic indication: 535 studies are analysed for the validation of prescriptions (average: 4,2 studies for each prescription). The system has been developed in compliance with Italian privacy legislation.

Conclusions

As soon as the project starts with pharmacists and pediatricians, it will allow a more complete and thorough monitoring of off-label therapy, guaranteeing a more careful protection of pediatric patients' health.



Gli off label al burlo 2013-2017

Richieste off-label totali n. 1215

Pazienti trattati con farmaci off-label n. 490

Richieste processato dal Dipartimento di Pediatria n. 574



clpediat	188
dh pedi	74
gastro	80
endocrin	14
reumol	43
neurop	122
malmet	15
fibrocis	38
totale	574

L'uso *unlicensed* (letteralmente *non autorizzato*) può riguardare l'utilizzo di formulazioni diverse di farmaci autorizzati (ad esempio la manipolazione della formulazione, allestimento di galenici magistrali con forme farmaceutiche (per la stessa via di somministrazione) diverse rispetto a quelle già autorizzate per il principio attivo.

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” (ambito ambulatoriale, reparti ospedalieri di Pediatria generale, Terapie intensive neonatali): dai dati disponibili in letteratura, emergono percentuali che superano anche l'80% nei neonati ospedalizzati.

Nel corso del 2016 sono stati prodotti presso il laboratorio Galenico dell'Istituto Burlo Garofolo 816 lotti di preparazioni galeniche

che possono essere così suddivisi nelle diverse tipologie di forme farmaceutiche

Preparazioni semi-solide per applicazione cutanea / per uso orale: 58 lotti

- Paste
- Unguenti
- Creme
- Gel e gel sterili
- Gel orale viscoso
- **Forme farmaceutiche a dose unitaria: 63 lotti**
 - Capsule rigide
 - Cartine
 - Cachets
- **Preparazioni liquide per uso orale: 692 lotti**
 - Soluzioni: acquose alcoliche oleose
 - Sospensioni, anche di principi attivi citostatici, immunomodulatori ed antivirali
 - Polveri per sospensione orale
 - Preparazioni intra-nasali

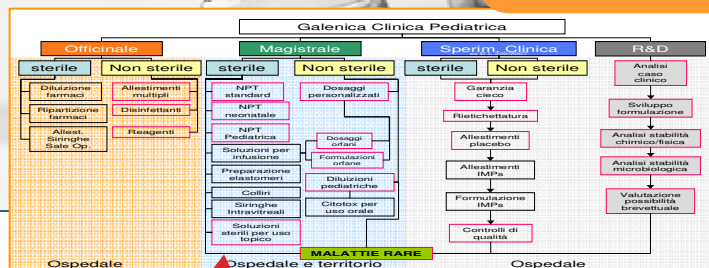
Laboratorio Regionale di galenica Pediatrica

FARMACI
ORFANI

FORMULAZIONI
ORFANE
LABORATORIO
GALENICO
PEDIATRICO

DOSAGGI
ORFANI

RICERCA

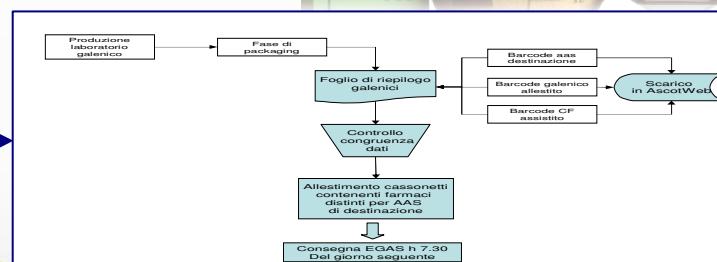
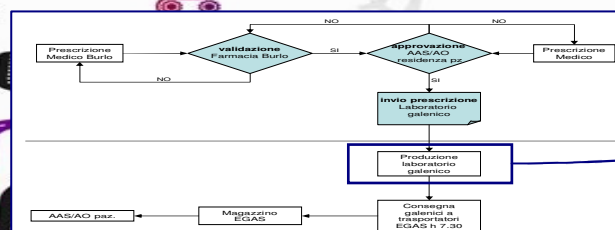


STUDI DI
STABILITÀ

FORMULAZIONI
PRESENTI IN
LETTERATURA

FORMULAZIONI DA
FORMULARIO
NAZIONALE E/O
INTERNAZIONALE

SVILUPPO



DISTRIBUZIONE
E
LOGISTICA

DOMICILIO

PERSONALIZZAZIONE
DELLA
TERAPIA

OSPEDALE



A multi-centre, prospective observational registry to collect safety and outcome data of off-label prescriptions in children: A cooperation work of six Pediatric hospitals

The objective of this non-interventional study is to assess the incidence rate of specific SAEs of interest in children who received off-label drugs. All data will be recorded by the treating physician or by the site staff, whether or not these are considered to be related to the treatment received



...oltre agli effetti avversi

Monitoraggio degli esiti delle terapie off label

Per patologia, per età ecc

Il rispetto della privacy





Proposte

Modello di rilevazione e raccolta dati unificato

Modello di rilevazioni effetti avversi

Modello di efficacia /interruzione terapia

Fornire dati alla società scientifiche



Grazie per l'attenzione!