

LA PRIMA LISTA DEI FARMACI CARDIOVASCOLARI AUTORIZZATI PER UN USO PEDIATRICO

A cura del Working Group Pediatrico dell’AIFA

COMPONENTI ESTERNI (da dicembre 2008)

PAOLA BAIARDI - Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia
IGNAZIO BARBERI - Nucleo di Valutazione Aziendale dell’AOU G. Martino, Messina
DOMENICO DEL PRINCIPE - Università di Tor Vergata - Roma
PASQUALE DI PIETRO (Coordinatore) - Istituto G. Gaslini - Genova
PAOLO MANZONI - OIRM Sant’Anna, Torino
FEDERICO MARCHETTI[^] - IRCCS Burlo Garofano - Trieste
ETTORE NAPOLEONE - Membro ASREM Committee
PAOLO ROSSI - Università di Tor Vergata – Roma
ROSSELLA ROSSI - Società Italiana Farmacia Ospedaliera, Genova
GIAN VINCENZO ZUCCOTTI - Università degli Studi di Milano, Ospedale L. Sacco

COMPONENTI AIFA

FRANCESCA ROCCHI (Segreteria Scientifica)
CARMELA SANTUCCIO

COMPONENTI ESTERNI DELLA PRECEDENTE COMMISSIONE PEDIATRICA (2006-2008)

GIANCARLO BIASINI - Centro Salute del Bambino, Trieste
MAURIZIO BONATI - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
ADRIANA CECI - Università degli Studi di Bari, Bari
CARLO CORCHIA - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
PIETRO PANEI - Istituto Superiore di Sanità, Roma
GIACOMO TOFFOL - Associazione Culturale Pediatri, Treviso

Hanno partecipato ai lavori (metodologia e stesura della lista):

ANTONIO ADDIS – EMA, Londra
Carlo TOMINO – Ufficio Sperimentazioni Cliniche, AIFA

[^]Referente per la stesura dei farmaci cardiovascolari

LA PROBLEMATICHE DELL'USO DEI FARMACI IN PEDIATRIA

Molti farmaci presenti sul mercato sono privi dell'autorizzazione per l'uso specifico nei bambini e questo panorama non si è modificato sostanzialmente negli ultimi anni. Ne consegue che i bambini vengono trattati spesso con farmaci studiati e sperimentati solo nell'adulto ed il loro utilizzo può risultare al di fuori delle indicazioni consigliate in età pediatrica (*uso unlicensed ed off-label*). L'uso *unlicensed* riguarda l'utilizzo di farmaci che non hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio né per l'adulto né per il bambino (importazione dall'estero). Gestire un farmaco in maniera *off-label* significa invece utilizzarlo in condizioni che differiscono da quelle per cui è stato autorizzato in termini di: età, posologia (dose o frequenza di somministrazione), indicazione terapeutica, via di somministrazione, formulazione non approvata ad uso pediatrico.

Molti dei farmaci non autorizzati per l'uso nel bambino rappresentano tuttavia l'unica alternativa terapeutica disponibile e spesso hanno alle spalle lunghi periodi di utilizzo che ne supportano efficacia e sicurezza e rendono, nella pratica, il loro utilizzo "fondamentale" e in molte circostanze non differibile. Per alcuni utilizzi *off-label* dei farmaci si rende necessario, a fronte delle evidenze di efficacia e di sicurezza, una loro formale riconoscimento di utilizzo anche in età pediatrica.

LE NORMATIVE VIGENTI E GLI OBIETTIVI DEL LAVORO

A seguito dell'entrata in vigore del Regolamento Europeo Pediatrico nel gennaio 2007 e dei conseguenti adempimenti richiesti agli Stati Membri, il lavoro portato avanti dalla specifica Commissione di esperti nel campo della Pediatria operanti in seno all'AIFA (Gruppo sui Farmaci Pediatrici dal 2006 al 2008; Working Group Pediatrico (WGP) dal 2008 ad oggi) si è configurato con l'obiettivo primario di ottemperare all'art. 42 del Regolamento Pediatrico. Secondo quanto stabilito da tale articolo, lo Stato Membro Italia deve comunicare all'Agenzia europea (EMA – Agenzia Europea dei Medicinali) i dati disponibili su tutti gli impieghi esistenti dei medicinali nella popolazione pediatrica italiana, attraverso la predisposizione di:

- a) una lista dei farmaci pediatrici in uso sul territorio nazionale (definizione di farmaco pediatrico come da Regolamento Pediatrico, cioè presenza di indicazione o posologia pediatrica alle sezioni 4.1 o 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) – *usi in label*
- b) una lista di farmaci non autorizzati per l'uso in pediatria ma correntemente impiegati in Italia - *usi off label*.

Il lavoro svolto dal WGP ha l'obiettivo di costituire la lista degli usi off label da comunicare all'EMA in quanto rappresenta l'identificazione degli usi "diffusi e sistematici" in un contesto di bisogno di cura nella pediatria italiana.

Tale lista ha in primo luogo la finalità di rappresentare un aggiornamento dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96 (vedasi *BOX 1*), circa i principi attivi di uso consolidato da garantirsi all'interno del SSN per indicazioni non ancora registrate.

Nell'ottica di un allargamento delle indicazioni d'uso dei farmaci rispondenti ad un bisogno terapeutico del bambino e di un'armonizzazione di tali indicazioni a livello europeo come conseguenza del Regolamento Pediatrico, la stessa lista può costituire la base per evidenziare la carenza di studi a supporto degli usi *off label* correntemente impiegati. Infine la lista risulta uno strumento utile per la definizione e la standardizzazione dei prontuari terapeutici degli ospedali pediatrici italiani e, come punto di riferimento indicativo, per la loro dispensazione domiciliare nelle singole realtà locali, su richiesta motivata.

METODOLOGIA UTILIZZATA

Campione dell'analisi e fonte dei dati

La lista degli usi *off label* è attualmente disponibile dal lavoro svolto dal WG Pediatrico e si concretizza in un iniziale elenco di 136 principi attivi (in revisione) appartenenti a tutte le categorie Anatomico Terapeutico Chimiche (classificazione ATC).

La lista contiene un elenco di principi attivi di rilievo clinico, non sostituibili, di uso consolidato, con evidenze pubblicate ed è stata derivata a partire dai principi attivi inclusi nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri di almeno 4 di 9 ospedali pediatrici coinvolti nella ricerca (Trieste, Padova, Brescia, Meyer, Ancona, Napoli, Sant'Anna, Bambino Gesù, Gaslini).

a) La lista comprende farmaci utilizzati in pediatria per una indicazione approvata solo per l'adulto e farmaci utilizzati nella popolazione pediatrica per una indicazione diversa da quella autorizzata.

b) La lista non comprende i principi attivi autorizzati per una età pediatrica ed utilizzati in altre età compresa quella neonatale e gli usi *off label* per altre deviazioni da quanto approvato in Scheda Tecnica (formulazioni estemporanee, vie di somministrazione non autorizzate, ecc).

Per i singoli gruppi terapeutici, l'elenco dei farmaci è oggetto di revisione ed approvazione da parte di gruppi di esperti che fanno riferimento a Gruppi di lavoro o di studio della Società Italiana di Pediatria.

Metodologia di inserimento dei principi attivi

Al fine di perseguire gli obiettivi descritti, la lista degli usi *off label* è stata predisposta come elenco di principi attivi, suddiviso per ATC, per ciascuno dei quali sono state rilevate le seguenti variabili:

- indicazione autorizzata

- posologia autorizzata
- indicazione pediatrica in cui viene utilizzato il farmaco (uso *off label*)

Al fine di derivarne una proposta di inserimento nella lista dei farmaci erogabili, il lavoro svolto comprende informazioni circa l'evidenza scientifica a supporto dell'uso *off label* (dati di letteratura, RCT, uso consolidato nella pratica) e l'utilizzo del principio attivo nell'indicazione *off label* in altri Stati Membri (Inghilterra, con riferimento al prontuario *British National Formulary, BNF for children*). La lista formulata si accompagna a un insieme di note che ne definiscono i possibili ambiti e limiti di possibile utilizzo nella pratica.

PRINCIPI ATTIVI INDIVIDUATI PER UN POSSIBILE UTILIZZO NEI BAMBINI: INDICAZIONI E LIMITI

La lista ha la finalità di indicare i principi attivi, per ciascuna classe ATC, che possono avere un possibile utilizzo nel bambino, anche se il loro utilizzo non è licenziato nel bambino. Per molti di essi si tratta di un utilizzo razionale in quanto supportato da consolidate evidenze disponibili, anche se non esistono a supporto del loro impiego formali studi registrativi perché trattasi di molecole vecchie o per difficoltà oggettive nella conduzione di trial clinici pediatrici. Per altri principi attivi vi è la necessità di ulteriori studi, per i quali viene riportata dalla stessa EMA "il bisogno" di valutazione nella fascia di età pediatrica. Per questi farmaci il possibile utilizzo nella pratica andrebbe motivato sulla base di quelle che sono le specifiche indicazioni cliniche che sono riferibili a singoli pazienti o a gruppi di pazienti.

Si ritiene indispensabile avere un aggiornamento della lista dei principi attivi (seguendo la stessa metodologia di valutazione) con una frequenza semestrale.

LA PRIMA LISTA: QUELLA DEI CARDIOVASCOLARI

La classe dei farmaci cardiovascolari è tra quelle con il maggiore numero di principi attivi non autorizzati in ambito pediatrico, a fronte di un loro utilizzo per condizioni cliniche a volte gravi e spesso croniche (i.e.: ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, condizioni di shock ipovolemico da cause diverse). Appartengono a pochi sottogruppi terapeutici ed in modo particolare a quella dei Beta-bloccanti, degli ACE inibitori, degli Antiaritmici, dei Simpaticomimetici. Alcuni di questi farmaci possono essere utilizzati per condizioni cliniche che non appartengono a patologie

specifiche del sistema cardiovascolare. Un esempio riguarda il possibile impiego degli ACE inibitori per alcune specifiche nefropatie croniche.

La lista che è stata approvata dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA ed è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale N. 22 del 28 gennaio 2010 (ed a cui si rimanda per una precisa valutazione delle indicazioni cliniche e i dati di supporto presenti in letteratura, http://www.agenziafarmaco.it/allegati/lista_farmaci_gen2010.pdf) si compone di **29 principi attivi** (Tabella I) che sono stati individuati in conformità alla metodologia utilizzata. A partire dai principi attivi presenti nei Prontuari ospedalieri degli Ospedali Pediatrici di rilevanza nazionale partecipanti alla ricerca, sono stati selezionati quelli che hanno una evidenza basata sulla disponibilità di studi clinici controllati in età pediatrica, per ciascuna delle condizioni cliniche per le quali si richiede un utilizzo "off-label".

Dei 29 principi attivi 20 hanno almeno un RCT a supporto dell'indicazione clinica proposta per il loro impiego. Gli altri 9 principi attivi non hanno formali studi clinici formali comparativi condotti sui bambini, ma l'inserimento nella lista risponde alle seguenti considerazioni:

- a) gli antiaritmici (adenosina, flecainide, propafenone) rappresentano farmaci di I scelta (adenosina e a volte propafenone) o II scelta (flecainide per i casi refrattari) in presenza di eventi aritmici, che in alcuni casi non hanno alternative terapeutiche. La rarità dei pazienti pediatrici con aritmie rende estremamente difficile l'esecuzione di RCT, al pari di quello che succede anche nell'adulto.
- b) I farmaci per l'ipertensione polmonare (bosentan, sildenafil) sembrano rappresentare un importante progresso terapeutico per il trattamento di questa condizione, che ha cause primitive o secondarie. L'ipertensione polmonare ha nel bambino un alto tasso di mortalità e le esperienze su coorti di pazienti sembrano evidenziare la possibilità che questi farmaci possano migliorare la sintomatologia e forse la sopravvivenza. Anche per questa specifica condizione clinica la rarità del problema rende difficile l'esecuzione di RCT nel bambino. Sia per il sildenafil che per il bosentan l'EMA ne ha autorizzato l'utilizzo in questa indicazione, anche se manca uno specifico riferimento all'età pediatrica. Si Precisa che il sildenafil è stato oggetto di un Piano di Investigazione Pediatrica (PIP) per l'indicazione ipertensione arteriosa polmonare; tale PIP ha ricevuto un parere favorevole dal PDCO (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/000671-PIP01-09.pdf>).
- c) Per altri specifici principi attivi (noradrenalina, spironolattone, labetalolo, lidocaina) il problema della mancanza di specifici studi clinici in età pediatrica risponde a rare ma gravi condizioni cliniche, dove la conduzione di studi, anche di fase 2, è problematica. Il loro potenziale utilizzo risponde tuttavia a specifiche condizioni cliniche quali: le gravi crisi

ipertensive per il labetalolo per un uso e.v. (uno dei farmaci indicati come di I scelta); l'arresto cardiaco per la lidocaina (nei casi di inefficacia delle manovre di rianimazione cardiopolmonare); i casi di shock refrattario per la noradrenalina; i casi di severi edemi da iperladosteronismo secondario per lo spironolattone.

Per ciascuno di questi farmaci sono state prodotte in letteratura articoli formali di consenso o linee guida che ne prevedono il ragionevole impiego nelle patologie indicate e per le quali si richiede l'autorizzazione per un uso off-label.

La lista dei farmaci off-label cardiovascolari è stata valutata ed approvata dalla Società Italiana di Cardiologia Pediatrica.

COSA CAMBIA PER LA PRATICA

I farmaci approvati e riportati in Tabella (per maggiori informazioni in merito alle indicazioni autorizzate e alle evidenze a loro supporto vedasi l'elenco ufficiale riportato in Gazzetta Ufficiale e sul sito dell'AIFA) rappresentano un aggiornamento dei farmaci erogabili a carico del SSN ai sensi della Legge 648/96. Un aspetto di rilievo riguarda la metodologia di lavoro seguita che risulta essere abbastanza unica nel panorama internazionale pediatrico. Per molti dei farmaci inclusi nella lista vi è una sufficiente documentazione che ne supporta un utilizzo razionale ed efficace e ben documentato in letteratura, con un rapporto favorevole tra i benefici ed i rischi. Per altri (di possibile utilizzo nella pratica) si è in attesa di ulteriori conferme, sia per quanto riguarda il profilo di efficacia per specifiche situazioni cliniche, sia per quanto riguarda la definizione del loro sicurezza. Alcuni esempi a riguardo sono relativi all'utilizzo dei farmaci per l'ipertensione polmonare e degli ACE inibitori per le nefropatie mediche. L'aspetto rilevante da sottolineare riguarda il fatto che la lista è "aperta" a commenti, aggiornamenti e modifiche che sono previste con scadenza semestrale.

Bibliografia di riferimento

Anonimo. Regolamento Europeo dei farmaci pediatrici. Bif 2005; anno XII; n 5-6: 201-2.

Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and, as amended, Regulation (EC) No 1902/2006, Official Journal of the European Union, 27 Dec 2006.

BNF for Children. London: BMJ Publishing Group, 2009.

Bajcetic M, Jelisavic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, Gorodischer R. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):775-9

Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttorp MJ, Brook RH Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acta Paediatr* 2009;9(2):81-8

Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(11):947-52.

Choonara I. Regulation of drugs for children in Europe. *BMJ*. 2007;335(7632):1221-2.

Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000;320(7227):79-82.

Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo LD, Di Maio S, Migliore G, Bonati M. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(1):81-5

Marchetti F. Lo sciopero delle medicine per i bambini. *Medico e Bambino* 2007;26(8):483-484

Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.

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 ;58(5-6):316-22

Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Paediatr* 2005;164(9):552-8.

Pasquali SK, Hall M, Slonim AD, et al. Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):74-83.

Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, Picelli G, Sen EF, Giaquinto C, Cantarutti L, Baiardi P, Felisi MG, Ceci A, Wong IC; TEDDY European Network of Excellence. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 2008 24;337:a2245.

Tabella. Elenco dei principi attivi appartenenti alla classe dei farmaci cardiovascolari (ATC C) che non hanno una formale autorizzazione pediatrica (per alcune specifiche indicazioni) e che sono erogabili a carico del SSN

Principio attivo	Indicazione autorizzata in 648/96
<i>Antiarritmici</i>	
Adenosina	Tachicardia sopraventricolare
Amiodarone	Aritmia sopraventricolare e ventricolare; flutter atriale; in corso di manovre di rianimazione cardiopolmonare.
Esmololo	Tachicardie sopraventricolari
Flecainide	Tachicardie sopraventricolari da rientro (in particolare tachicardia nodale AV di tipo reciproco); trattamento delle ectopie ventricolari e della tachicardia ventricolare, in casi resistenti ad altri trattamenti
Lidocaina	Aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare (durante rianimazione cardiopolmonare)
Propafenone	Prevenzione e trattamento di tachicardie e tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari
<i>Calcio antagonisti</i>	
Amlodipina	Ipertensione arteriosa
Nifedipina	Ipertensione arteriosa, crisi ipertensive, angina in malattia di kawasaki , fenomeno di Raynaud
<i>Ipocolesterolemizzanti</i>	
Atorvastatina Pravastatina Sinvastatina	Ipercolesterolemie familiari nei pazienti che non rispondono alla dieta e altri presidi e che hanno un valore di colesterolemia >300 mg/dl; ipercolesterolemie severe nel post-trapianto, nella sindrome nefrosica
<i>Ipotensivi, vasodilatatori periferici</i>	
Bosentan	Ipertensione polmonare primitiva e secondaria
Sildenafil	Ipertensione polmonare (PAH) dopo intervento cardiaco; PAH idiopatica; PAH persistente nel neonato; Divezzamento da Ossido nitrico in PAH
Nitroprussiato di sodio	Crisi ipertensive

Ace inibitori- Antagonisti recettore Angiotensina II

Captopril	Ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, proteinuria nelle nefriti o diabete
Enalapril	
Lisinopril	Ipertensione arteriosa
Losartan	Ipertensione arteriosa nel bambino; proteinuria nelle nefriti o diabete

Beta bloccanti

Carvedilolo	Ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco
Labetalolo	Ipertensione arteriosa e crisi ipertensive
Metoprololo	Ipertensione arteriosa
Propranololo	Ipertensione arteriosa; cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva tetralogia di Fallot; aritmie; ipertiroidismo; profilassi dell'emicrania; ipertensione portale con rischio di sanguinamento da varici gastroesofagee; trattamento di gravi angiomi cutanei in lattanti (nell'ambito di protocolli di sorveglianza ospedalieri)

Diuretici

Furosemide	Insufficienza renale acuta e cronica; sindrome nefrosica; edemi: da causa cardiaca, renale, polmonare cronica
Idroclorotiazide	Insufficienza cardiaca, ipertensione, edema, diabete insipido neurogenico
Spironolattone	Iperaldosteronismo primario, stati edematosi da iperaldosteronismo secondario (ascite ed edema, scompenso cardiaco)

Simpaticomimetici

Adrenalina	Nebulizzazione nel trattamento della bronchiolite grave Nebulizzazione nella laringite acuta severa
Dobutamina	Supporto inotropo della bassa portata cardiaca, dopo intervento cardiocirurgico, cardiomiopatie, shock
Dopamina	Trattamento della bassa portata cardiaca dovuta ad ipotensione acuta, shock, insufficienza cardiaca, dopo intervento cardiocirurgico
Noradrenalina	Come inotropo in tutti i casi di bassa portata cardiaca (ad es shock settico; emergenze da ipotensione acuta)

Che cosa è la Legge 648/96

E' una legge che **consente di erogare a carico del S.S.N.**, quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere della CTS dell' AIFA: medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale; medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un elenco pubblicato in Gazzetta Ufficiale
