

Creazione di una rete regionale di sorveglianza attiva della prescrizione *off-label* in pediatria nella regione Friuli-Venezia Giulia

Francesca ROVERE¹, Davide ZANON¹, Giulia SCHILLANI¹, Alessandra MAESTRO¹, Luca Ronfani², Michele BAVA³, Federico MARCHETTI⁴, Rossella PAPARAZZO¹.

¹SC Farmacia e Farmacologia Clinica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

²Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

³SC Ingegneria clinica, acquisizione tecnologie, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

⁴Dipartimento Maternità, Infanzia, Età Evolutiva, Azienda USL della Romagna, Ravenna

Abstract

Molti farmaci attualmente sul mercato non hanno specifiche indicazioni per l'uso nei bambini. Tuttavia, nel rispetto della normativa vigente è talvolta possibile prescrivere ai bambini farmaci con indicazioni terapeutiche, età, posologia, formulazioni o vie di somministrazione diverse da quelle riportate nelle schede tecniche (uso *off-label*). Un diffuso uso *off-label* potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse da farmaci (ADR), quindi è importante attuare procedure di monitoraggio al fine di fornire una più attenta sorveglianza clinica di tali prescrizioni. La creazione di un database online che registra le prescrizioni *off-label* ed i relativi esiti del trattamento garantisce un'efficace sistema di farmacovigilanza attivo. Presso l'IRCCS Burlo Garofolo è stato creato un database per le prescrizioni *off-label* in pediatria, fruibile e condiviso dai pediatri ospedalieri e farmacisti del SSR del Friuli-Venezia Giulia per ottimizzare tali prescrizioni. Si tratta di uno strumento di supporto che agevola il medico sia nella prescrizione che nel monitoraggio della terapia *off-label*, consentendo di registrare nei follow-up periodici, l'esito della terapia e l'occorrenza di eventuale eventi avversi. Questo database è uno strumento di farmacovigilanza utile per garantire un uso terapeutico dei farmaci *off-label* in pediatria più consapevole e appropriato, da condividere tra tutti i professionisti sanitari coinvolti.

1. *Off-label* in pediatria

Attualmente molti farmaci presenti sul mercato sono privi dell'autorizzazione per l'uso specifico nei bambini, ne consegue che in età pediatrica molti farmaci vengono utilizzati fuori delle indicazioni autorizzate (*off-label*). Gestire un farmaco in maniera *off-label* significa utilizzarlo in condizioni che differiscono da quelle per cui è stato autorizzato in termini di indicazione terapeutica, posologia (dose o frequenza di somministrazione), età, via di somministrazione, formulazione non approvate ad uso pediatrico [1].

Le sorveglianze condotte negli ultimi anni hanno documentato che solo 1/3 dei farmaci presenti sul mercato è stato sottoposto ad un'appropriatezza sperimentazione clinica pediatrica. In tale contesto dall'11% all'80% delle prescrizioni pediatriche sono *off-label*. L'incidenza dell'uso *off-label* varia a seconda degli ambiti assistenziali: 11-37% in ambulatorio, 16-62% nei reparti di pediatria generale, e oltre l'80% nelle terapie intensive neonatali. In Italia in ambito ospedaliero il 60% delle prescrizioni sono *off-label* e riguardano l'89% dei bambini ospedalizzati [2]. Ne consegue, che la popolazione pediatrica è quella che maggiormente potrebbe essere esposta agli effetti tossici ed indesiderati dei farmaci. Revisioni sistematiche hanno dimostrato che circa il 10% dei bambini sviluppa una reazione avversa a farmaco in ambito ospedaliero[3-6].

L'uso *off-label* non è un sinonimo di pratica clinica "irrazionale", ma in generale rimanda ad un mancato aggiornamento della scheda tecnica o all'assenza di formulazioni adeguate, tanto che talvolta il medico, davanti a particolari patologie si trova costretto a prescrivere farmaci privi di indicazioni autorizzate, ma supportate da letteratura scientifica.

I rischi della prescrizione *off-label*, di conseguenza, comportano l'attivazione di procedure e di attività di monitoraggio clinico che richiedono un attento follow-up, di cui si fanno carico sia il pediatra ospedaliero che di famiglia sia i servizi di farmacia ospedaliera e territoriale deputati alla dispensazione ed al monitoraggio della prescrizione.

Per tali ragioni gli aspetti normativi e regolatori che sono stati messi in atto negli ultimi anni (tra cui la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale delle liste dei farmaci non ancora autorizzati per uso pediatrico ma erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 648/96 [7]) non possono essere sostitutivi di un necessario ed auspicabile monitoraggio della prescrizione *off-label*, che preveda un'attenta e coordinata valutazione tra ospedale e territorio, a breve e lungo termine, in merito agli esiti della prescrizione *off-label*.

Poiché molto spesso la prescrizione *off-label* in pediatria risulta inevitabile, affinché i dati di efficacia e sicurezza dell'uso dei farmaci *off-label* nei bambini possano essere monitorati in tempo reale, la creazione di un database regionale, che coinvolga tutte le strutture di pediatria e farmacia delle aziende dell'SSR del Friuli-Venezia Giulia, può costituire un primo passo verso la raccolta sistematica degli esiti di questa tipologia di prescrizione.

2. Creazione del database per la prescrizione *off-label* in pediatria

Nell'ambito dei progetti regionali di farmacovigilanza finanziati dall'AIFA, la SC Farmacia e Farmacologia Clinica dell'IRCCS Burlo Garofolo, ha ideato il progetto intitolato

“CREAZIONE DI UNA RETE REGIONALE DI SORVEGLIANZA ATTIVA DELLA PRESCRIZIONE OFF-LABEL IN PEDIATRIA NELLA REGIONE FRIULI-VENEZIA GIULIA”, che ha portato alla creazione di un database che permette la raccolta dei dati di efficacia e di sicurezza delle prescrizioni *off-label* dei pazienti pediatrici in Friuli-Venezia Giulia. L’idea di questo progetto è nata dal confronto tra medici e farmacisti, concordi nell’affermare che disporre di una rete dinamica delle prescrizioni *off-label* in pediatria sia indispensabile per gestire in maniera più accurata e sicura queste procedure, costituendo un sistema di feedback attivo.

L’utilizzo di un database dedicato, consente quindi di rilevare il rapporto rischio/beneficio della prescrizione *off-label* in pediatria in una definita realtà territoriale.

Nello sviluppo di tale strumento si è voluto pensare a tutte le condizioni che potessero agevolare il medico ed il farmacista a gestire on-line le richieste *off-label*, creando un vero e proprio registro telematico delle prescrizioni, dal quale sia possibile accedere alla documentazione scientifica a supporto delle richieste, alla modulistica necessaria per i consensi informati, alla normativa vigente in tema di *off-label* e alla scheda ministeriale di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci.

2.1 Caratteristiche del database

La tecnologia utilizzata per la creazione del database, allocato su un server linux, è opensource, su una piattaforma LAMP (linux Apache MySQL PHP). Il client side è scritto in php ed html e le chiamate al server avvengono sfruttando MySQL.

Il database è accessibile on-line (<https://www.burlo.trieste.it/pto/>) in seguito l’autenticazione con password rilasciata al solo personale specialista (pediatri e farmacisti ospedalieri o delle ASS regionali) autorizzato dal Burlo Garofolo. L’acquisizione e l’installazione della licenza https per la criptazione dei dati garantisce al database il rispetto della privacy dei dati sensibili.

Entrando nell’homepage del database si possono visualizzare le categorie anatomiche terapeutiche chimiche (ATC) principali dei farmaci, all’interno delle quali sono archiviati i principi attivi richiesti *off-label* a partire dal 2005 presso il Burlo. Attualmente il database contiene un archivio di 91 principi attivi che sono stati prescritti *off-label* per 149 diverse indicazioni. Si può ricercare un determinato farmaco in sua sezione dedicata selezionando il principio attivo o l’indicazione terapeutica o il codice ATC. Da questa ricerca si possono originare 3 diverse situazioni:

-farmaco presente nel database per un'indicazione già presente in archivio.

-farmaco presente nel database per un'indicazione non in archivio;

-farmaco non presente nel database per un'indicazione *off-label* non presente in archivio;

La prima condizione è la più favorevole, perché è possibile consultare la documentazione, già valutata precedentemente, relativa alla selezione della letteratura scientifica a supporto della richiesta *off-label* del principio attivo in questione nella precisa situazione terapeutica, (con la data dell'ultimo aggiornamento). Si può visualizzare tale documentazione sia on-line, attraverso una tabella riassuntiva, sia in formato word o pdf. Gli studi sono valutati per livello di evidenza e la forza della raccomandazione, che supportano l'utilizzo di quel determinato principio attivo in quel preciso ambito terapeutico.

In ciascuna delle tre situazioni sopra descritte, il medico specialista può accedere alla sezione in cui si genera telematicamente una richiesta *off-label*. I campi della richiesta da compilare, comprendono i dati relativi al paziente (nome, cognome, data di nascita, codice fiscale, recapito, residenza, Ass di appartenenza, note) che andranno a creare una scheda paziente; i dati relativi alla prescrizione (data richiesta, farmaco, ATC, specialità medicinale, forma farmaceutica e via di somministrazione, indicazione, diagnosi, disponibilità in Italia, posologia, peso o superficie corporea, durata, regime di rimborsabilità, motivazione, precedenti trattamenti per la patologia in oggetto, costo trattamento, note) ed il livello di coinvolgimento del paziente al progetto. Da quest'ultima sezione è possibile scaricare i moduli in formato pdf, relativi all'informativa e consensi da consegnare al paziente e/o genitore/tutore legale. Una volta compilati tutti i campi sopraelencati, il medico può stampare la richiesta, che dopo essere stata timbrata e firmata, sarà inviata alla SC Farmacia in formato cartaceo.

Per quanto riguarda la privacy, il database permette di distinguere il livello di condivisione dei dati del paziente o alla sola Azienda di prescrizione, generando il dossier sanitario elettronico (DSE), o a tutte le Aziende regionali che acconsentono di partecipare al progetto, creando il fascicolo sanitario elettronico (FSE). Qualora invece, il paziente decida di non voler partecipare al progetto, il database permette comunque di compilare e stampare la richiesta, ma non di archivarne i relativi dati.

Il farmacista a sua volta, può visualizzare on-line la richiesta e dopo aver valutato la letteratura può esprimere un giudizio relativo alla prescrizione *off-label*. In seguito ad una valutazione positiva, il farmacista può successivamente registrare i dettagli relativi alla dispensazione del farmaco (data di dispensazione, quantità, note).

I prescrittori possono quindi registrare i follow-up periodici del paziente, con gli esiti clinici del trattamento farmacologico (data del follow-up, se prosegue o meno la terapia) e soprattutto

registrare gli eventuali effetti avversi occorsi durante la terapia. Il database infatti permette di scaricare la scheda ministeriale per la segnalazione della sospetta reazione avversa ad un farmaco e di precompilare il modulo per il rinnovo della prescrizione del farmaco, che successivamente verrà stampata, timbrata, firmata e consegnata alla SC Farmacia.

Sia il medico che il farmacista possono visualizzare facilmente la storia clinica dei pazienti che hanno acconsentito a rendere visibili i propri dati, potendo quindi disporre in tempo reale dell'andamento dei trattamenti *off-label*.

In sezioni apposite del database, è raggruppata tutta la modulistica ed i consensi informati necessari alla partecipazione di questo progetto e la normativa a supporto della prescrizione *off-label*, qualora sia necessario disporre nell'immediato di questa documentazione.

A supporto dell'utilizzo del database, sono state create delle guide illustrate sia per il medico che per il farmacista.

3. Quali vantaggi offre il database?

Attualmente il DB è attivo ed utilizzato presso il Burlo Garofolo di Trieste, a breve sarà usufruibile anche dagli altri centri regionali.

L'utilizzo di tale database permetterà quindi di avere un registro telematico e dinamico delle prescrizioni *off-label* in pediatria in una definita realtà territoriale. Da tale registro sarà facile estrapolare i dati relativi all'efficacia e sicurezza delle terapie *off-label* garantendo anche un controllo sull'eventuale comparsa di eventi avversi. Dal punto di vista documentale, la procedura per la prescrizione *off-label* è agevolata dal fatto di mettere a disposizione in un unico strumento tutta modulistica, la normativa e l'eventuale letteratura necessaria per la richiesta *off-label*.

Una volta che questa banca dati sarà utilizzata a regime consentirà di avere le seguenti evidenze:

- numero di prescrizioni *off-label*;
- follow-up clinici dei pazienti che hanno ricevuto farmaci *off-label*;
- esiti positivi o negativi della terapia;
- eventi avversi correlati, e non, in corso di terapia;
- compliance dei pazienti;
- motivazioni che hanno portato alla sospensione della terapia.

Questo database è uno strumento di farmacovigilanza utile per poter garantire un uso terapeutico dei farmaci *off-label* in pediatria più consapevole e appropriato, da condividere tra tutti i professionisti sanitari coinvolti.

Ci si attende, come ricaduta secondaria, anche un possibile aumento della sensibilità dei pediatri alla segnalazione di reazioni avverse ai farmaci nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA.

Bibliografia

- [1] Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64:1-2.
- [2] Marchetti F, Bua J, et al. Le priorità associate all'uso dei farmaci "off-label" Il punto di vista del pediatra ospedaliero. *Medico e Bambino* 2005; 8:527-31.
- [3] Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27:1059-67.
- [4] Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005; 164:552-8.
- [5] Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009; 94:724–728.
- [6] Impicciatore P, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:77–83.
- [7] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica> Last Visited 13/10/2014.