

Cure palliative pediatriche e uso di farmaci *off-label*

LUCIA DE ZEN¹, FEDERICO MARCHETTI², EGIDIO BARBI³, FRANCA BENINI⁴

¹SSD Assistenza Domiciliare, Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche, AAS5 - Friuli Occidentale Pordenone

²UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

³Università di Trieste; IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

⁴Centro Regionale Veneto di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche, Università di Padova

Le cure palliative (CP) mirano a garantire il controllo dei sintomi e la miglior qualità di vita possibile per i pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più ai trattamenti specifici. L'AIFA e la Società Italiana di CP, nell'ambito del Tavolo di lavoro dedicato, hanno redatto due documenti che raccolgono le evidenze scientifiche disponibili a supporto dell'impiego *off-label* dei medicinali più frequentemente utilizzati nell'ambito delle CP, sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta. L'obiettivo è stato quello di rendere disponibile (ai sensi della Legge 648/96) l'utilizzo di 10 farmaci di uso consolidato in età pediatrica, in assenza di dati derivanti da studi clinici registrativi. Si tratta di un indubbio progresso, sia nel metodo di lavoro che nelle possibilità di utilizzo di tali farmaci nella pratica clinica, che riguarda diversi ambiti assistenziali, da quello ospedaliero a quello domiciliare.

UTILIZZO OFF-LABEL DEI FARMACI IN PEDIATRIA

Il 26 gennaio 2007 è entrato in vigore in tutti i Paesi dell'UE il Regolamento Europeo relativo ai medicinali a uso pediatrico (Regulation - EC - N. 1901/2006)¹. Gli obiettivi del Regolamento Pediatrico sono quelli di agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di farmaci appositamente studiati per i bambini da 0 a 18 anni di età, garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata e di un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico, nonché di aumentare la disponibilità delle informazioni sull'uso dei medicinali per i bambini².

Tuttavia, nonostante il Regolamento e le iniziative messe in campo in questo ambito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ancora oggi solo un terzo dei farmaci disponibili per la fascia adulta arriva al paziente pediatrico e talvolta con molti anni di ritardo. Dall'analisi della situazione attuale emerge, infatti, che molti nuovi farmaci e la maggior parte delle molecole da tempo in commercio non

PAEDIATRIC PALLIATIVE CARE AND OFF-LABEL DRUG USE

(*Medico e Bambino* 2019;38:97-102)

Key words

Paediatric palliative care, Pain, Off-label drugs

Summary

Paediatric palliative care (PPC) aims to ensure the control of symptoms and the best possible quality of life for patients whose underlying disease, characterised by an unstoppable evolution and negative prognosis, no longer responds to specific treatments. The Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA) and the Italian Society of Palliative Care (Società Italiana di Cure Palliative - SICP), within a dedicated working group, wrote a document that collects the scientific evidence available to support the *off-label* drugs that are more frequently used in adult and PPC. The goal is to certify the consolidated *off-label* use of these drugs (under the Law 648/96), in the absence of data from its pivotal clinical trials. The paper reports the conditions for this important work and presents the 10 drugs that are usually used *off-label* in PPC and in pain therapy. At present they are included in Law 648/96 and deemed essential to resolve, at least in part, the unavailability of medicines approved for use in this specific setting.

sono registrati per l'uso in età pediatrica. Ne consegue che, nella pratica clinica, i bambini sono spesso trattati con farmaci studiati e sperimentati solo nell'adulto, secondo modalità e indicazioni né previste né registrate per l'età pediatrica (uso *off-label* del farmaco).

Usare un farmaco *off-label* significa infatti prescriberlo 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 e formulazione.

I metodi di classificazione dei farmaci *off-label* e senza licenza variano in letteratura, rendendo difficile il confronto dei risultati^{3,5}. Molti studi hanno riportato tassi elevati di con-

sumo *off-label* (dal 9% al 78,7%) e senza licenza (da 0,3% a 35%) in diversi contesti pediatrici³. L'estensione dell'uso pediatrico senza licenza/ *off-label* è maggiore nelle unità di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica e nei reparti di Oncologia, rispetto alle Cure Primarie⁴. Nei reparti ospedalieri pediatrici, le prescrizioni *off-label* andavano dal 16% al 62%³. Nei reparti neonatali i tassi variavano dal 55% all'80%³. Nell'ambito della Pediatria di comunità tra l'11% e il 37%³.

Diverse sono le motivazioni che condizionano la "non registrazione del farmaco" per questa fascia di popolazione.

- Vi sono problemi di numerosità ed eterogeneità di pazienti e situazioni cliniche: tra gli 0 e i 18 anni si individuano infatti almeno tre diverse sotto-popolazioni (neonati, bambini e adolescenti) che presentano caratteristiche biologiche e metaboliche particolari e sensibilmente differenti fra loro, e che quindi richiedono studi e sperimentazioni specifici⁵.
- Vi sono problematiche di natura etica: vi è infatti una sorta di pregiudizio a esporre i bambini alle sperimentazioni cliniche benché, al contrario, ciò vada a ledere i loro stessi interessi, perché preclude la possibilità di sviluppare farmaci adatti alle loro specifiche esigenze⁷.
- Ci sono inoltre motivazioni di tipo economico determinate dagli alti costi della sperimentazione e dal limitato ritorno economico: situazione questa che scoraggia gli investimenti da parte dell'industria farmaceutica in ambito pediatrico.

Dalla pubblicazione nel 2002 del documento dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) sull'uso *off-label* dei farmaci⁸, il numero di farmaci approvati con indicazioni pediatriche o con estensione dell'indicazione per un uso in età pediatrica è sostanzialmente aumentato^{9,11}. Tuttavia, nonostante questi progressi, il consumo di farmaci *off-label* rimane un problema comune e importante per i bambini e gli adolescenti¹².

Del resto l'uso *off-label* rappresenta

in molte situazioni l'unica alternativa terapeutica disponibile^{12,15}. Tale impiego ha nella pratica clinica un ruolo "fondamentale" e in molte situazioni non differibile che, seppur non autorizzato, ha frequentemente alle spalle lunghi periodi di utilizzo in ambito pediatrico (pratica clinica consolidata), nonché lavori/segnalazioni nella letteratura scientifica che ne supportano efficacia e sicurezza. Il loro uso pertanto diventa una pratica indispensabile in alcune situazioni specifiche¹⁵.

Non va però dimenticato che la prescrizione di farmaci *off-label* ha dei risvolti clinici, legali ed etici che vanno considerati¹²: è maggiore la possibilità di incorrere in errori nella definizione di un trattamento, implica l'assunzione diretta di responsabilità da parte del medico prescrittore del farmaco (sia in ambito di efficacia che di eventuali effetti avversi), richiede l'assenso informato da parte di chi esercita la patria potestà e ha delle ricadute sulla rimborsabilità del farmaco stesso.

Il problema dell'utilizzo *off-label* dei farmaci in Pediatria si amplifica ulteriormente in alcuni ambiti, dove ancora maggiori sono le problematiche relative alla sperimentazione clinica per tipologia del paziente, peculiarità della situazione e/o novità del problema^{12,16}. Per esempio, le criticità diventano maggiori in ambito neonatale, nelle malattie e/o situazioni rare e complesse, nei bambini con patologia inguaribile e/o in fase di terminalità, dove studi clinici controllati e randomizzati sono condotti molto raramente sia per la bassa numerosità e l'eterogeneità della popolazione sia per motivi etici e a volte per la scarsa disponibilità di risorse economiche.

Il risultato è che l'utilizzo di farmaci *off-label* in queste situazioni/patologie è praticamente l'unico possibile e rappresenta la "normalità" consolidata nella gestione clinica del bambino. In questi ambiti le scelte terapeutiche sono fatte sulla base di una pratica consolidata (spesso dedotta da esperienze/studi maturati nell'ambito dell'adulto) e di poche segnalazioni/studi/ evidenze scientifiche. È quanto per esempio succede nell'ambito delle Cure Palliative rivolte al paziente pediatrico¹⁷.

LE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE

In questi ultimi anni si è assistito a un lento ma continuo cambiamento dei bisogni assistenziali del neonato/bambino/adolescente malato: nuove tipologie di pazienti, nuove situazioni e nuovi obiettivi di "salute". Certamente una di queste "novità" è rappresentata dai bisogni di Cure Palliative nella popolazione pediatrica (CPP).

Le CPP sono quella parte della Medicina pediatrica che si occupa dei bambini portatori di malattia inguaribile e/o disabilità grave ad alta complessità assistenziale: hanno come obiettivo la qualità della vita del piccolo paziente e il controllo dei sintomi¹⁸. Il domicilio rappresenta, nella stragrande maggioranza dei casi, il luogo scelto e ideale per assistenza e cura. Eterogeneo e ampio lo spettro di patologie potenzialmente eleggibili alle CPP (malattie neurologiche, muscolari, oncologiche, respiratorie, cardiologiche, metaboliche, cromosomiche, malformative, infettive, post anossiche), ed eterogeneo e ampio anche lo spettro dei bisogni, clinici e non, che queste innescano e delle modalità di presa in carico necessarie. Si stima che in Italia siano circa 30.000 i minori eleggibili alle CPP¹⁹.

L'obiettivo principale per questi bambini è alleviare la sofferenza, il dolore e controllare tutti gli altri sintomi stressanti e invasivi. In questi ambiti specifici di assistenza e di cura le evidenze scientifiche sono molto carenti e, per ottenere degli obiettivi assistenziali coerenti alla situazione, la prescrizione dei farmaci è *off-label* nella stragrande maggioranza dei casi per indicazione d'uso e/o per età e/o per modalità di somministrazione e/o formulazione²⁰. I minori eleggibili alle CPP sono pazienti ad alta complessità assistenziale, portatori di patologie multiple che innescano sintomi complessi che richiedono programmi di politerapia, frequentemente anche per periodi di tempo lunghi. Sono pazienti con deficit funzionali che compromettono frequentemente la possibilità di uso dei farmaci attraverso le vie di somministrazione normalmente proposte e/o registrate.

Spesso presentano deficit cognitivi e/o relazionali che limitano la possibilità di condivisione e/o partecipazione attiva alla gestione/accettazione di un programma terapeutico.

Nella stragrande maggioranza dei casi la gestione di questi casi avviene a domicilio e quindi anche la gestione dei farmaci viene calata in una realtà ben diversa da quella ospedaliera o ambulatoriale, dove le deroghe a quanto registrato diventano irrinunciabili e dovute.

FARMACI OFF-LABEL E LEGGE 648/96

In Italia, per alcuni farmaci, l'uso *off-label* è disciplinato dalla Legge 648/96 che ha identificato un elenco di farmaci con un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, ma che possono essere utilizzati nella pratica clinica in ragione dell'uso consolidato e sulla base di dati di letteratura scientifica. Questi farmaci, una volta inseriti nell'elenco dei medicinali stabilito dalla Legge 648/96, vengono sempre somministrati sotto la diretta responsabilità del medico e possono essere rimborsati dal SSN²¹. In questo elenco vi sono farmaci che coprono parzialmente i bisogni prescrittivi delle diverse aree della Medicina pediatrica: lista farmaci per Oncologia pediatrica, cardiovascolari²², antinfettivi, anestetici²³, gastroenterici, dermatologici, farmaci dell'apparato genito-urinario e ormoni sessuali.

Nell'analisi dell'elenco mancano peraltro alcuni medicinali usati frequentemente per il controllo del dolore e degli altri sintomi nelle CPP.

OBIETTIVI DEL LAVORO

Data la peculiarità delle situazioni e gli obiettivi di cura che le CPP si propongono, è stata individuata una lista di farmaci usati nelle CPP per i quali l'inclusione nell'elenco dell'AIFA, istituito con la Legge 648/96, rappresenta per i pazienti, gli operatori e per tutto il sistema salute un obiettivo di efficacia, sicurezza ed equità.

Sono stati individuati 10 farmaci che routinariamente, per specifiche indicazioni, nella pratica clinica delle CPP e nella terapia del dolore vengono utilizzati *off-label* con modalità che differiscono da quelle per cui sono stati autorizzati in termini di età, posologia, indicazione terapeutica, via di somministrazione e formulazione.

Alcune indicazioni oggetto della richiesta di inserimento nell'elenco ai sensi della Legge 648/96 sono riferite a terapie utilizzate per periodi di tempo brevi, in corso di riacutizzazioni e/o fine vita. Altre richieste, invece, pongono indicazioni di uso prolungato (mesi, anni), durante il percorso di presa in carico in cure palliative del minore con patologia inguaribile.

METODOLOGIA

Al fine di derivarne una proposta di inserimento nella lista dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96, il lavoro ha valutato tutte le informazioni disponibili circa l'evidenza scientifica a supporto dell'uso *off-label* (dati di letteratura, RCT, eventuali studi clinici in corso) 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*, edizione 2016-17).

La lista ha avuto la finalità di indicare i principi attivi, per ciascuna classe ATC, che possano essere utilizzati nel bambino nell'ambito delle CPP, anche se il loro uso non è autorizzato in età pediatrica. Per alcuni di essi si tratta di un utilizzo razionale in quanto supportato dalle evidenze disponibili, anche se non esistono a supporto del loro impiego formali studi registrativi, perché si tratta di molecole vecchie o per difficoltà oggettive nella conduzione di *trial* clinici pediatriche.

Per ciascun dei 10 principi attivi individuati è stata formalizzata una singola scheda in cui è indicata la specifica autorizzazione nella pratica clinica, il razionale della richiesta, le evidenze a supporto della richiesta, la situazione attuale che risulta essere approvata per l'uso da scheda tecnica, eventuali note

aggiuntive, la specifica bibliografia²⁴⁻²⁶.

L'elenco dettagliato dei farmaci con l'uso ora autorizzato nell'ambito delle CPP e con le note relative al dosaggio è riportato nella *Tabella I*^{25,27-40}.

Per tali farmaci resta necessario raccogliere il consenso informato all'utilizzo. È inoltre importante informare il minore, con strumenti e modalità adeguate a età, situazione clinica e capacità di discernimento, sul farmaco e sulle strategie di somministrazione, nell'ottica della condivisione e dell'aderenza al programma terapeutico.

CONCLUSIONI

L'AIFA e la Società Italiana di Cure Palliative, con il supporto di un Tavolo di lavoro dedicato, hanno redatto un documento che raccoglie le prove scientifiche disponibili a sostegno dell'uso *off-label* di farmaci più frequentemente utilizzati nel campo delle CPP, con l'obiettivo di riconoscere l'uso *off-label* di questi farmaci e proporre il loro uso ai sensi della Legge 648/96, anche in assenza di dati provenienti da studi clinici. Si tratta di 10 farmaci che possono garantire, per terapie in acuto o in cronico, una migliore assistenza dei bambini e adolescenti con specifiche problematiche. Si tratta di un sicuro progresso verso una migliore e qualificata assistenza nell'ambito delle CPP (in particolare per il controllo del dolore) che riguarda diversi ambiti assistenziali, da quello ospedaliero a quello domiciliare. Sarebbe auspicabile un monitoraggio in merito al loro utilizzo nella pratica corrente al fine di caratterizzarne il profilo complessivo e il possibile beneficio.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti
e-mail: federico.marchetti@auslromagna.it

10 FARMACI INSERITI NELLA LEGGE 648/96 PER L'USO AUTORIZZATO OFF-LABEL NELLE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE

Farmaco	Uso già autorizzato	Uso off-label autorizzato dalla L. 648/96	Dosaggio consigliato
Butilscolamina, ioscina butilbromuro	<i>Compresse rivestite</i> >14 anni <i>Supposte</i> > 6 anni. Manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario	1. Somministrazione ev per ostruzione intestinale da peritonite in pazienti pediatrici oncologici 2. Somministrazione ev per riduzione delle secrezioni e del rantolo nella terminalità	Ev: 1 mese-4 anni: 300-500 µg 3-4 volte/die (max per dose 5 mg) 5-11 anni: 5-10 mg 3-4 volte/die 12-17 anni: 10-20 mg 3-4 volte/die
Desmedetomidina	Analgo-sedazione procedurale al di fuori della Sala Operatoria (<i>Non Operating Room Anaesthesia NORA</i>) nel bambino con gestione difficile delle vie aeree e nel bambino con disturbi convulsivi che deve essere sottoposto a studi diagnostici per localizzare i foci epilettogeni Analgo-sedazione del neonato e del critico ricoverati in Terapia Intensiva, ventilati meccanicamente e scarsamente responsivi al trattamento analgo-sedativo convenzionale	1. Controllo dei sintomi stressanti da patologia o procedura e difficoltà di addormentamento al di fuori della Terapia Intensiva in pazienti in cure palliative, come trattamento in situazioni non rispondenti alle terapie convenzionali 2. Via di somministrazione intranasale	Ev: 1 µg/kg in bolo di 10 min (max 3 µg/kg), seguito da ic a 1 µg/kg/h <i>Intranasale:</i> da 1 a 4 µg/kg, eventualmente ripetuta a 1 µg/kg
Fentanile	Premedicazione per qualunque tipo di anestesia (anche locale) sia nel decorso postoperatorio che durante l'intervento	1. Uso per via transcutanea, ev per la gestione del dolore acuto e/o cronico da patologia oncologica e non 2. Uso trans mucoso per dolore da incidente/ <i>breakthrough pain</i> /dolore procedurale	<i>Uso transdermico</i> basato sulla dose orale equivalente di morfina (somministrata nelle 24 ore). Monografia del prodotto: morfina orale 45 mg = cerotto 12 µg/h morfina orale < 90 mg = cerotto 25 µg/h morfina orale 135-189 mg = cerotto 50 µg/h morfina orale 225-314 mg = cerotto 75 µg/h Ev: > 6 mesi e < 50 kg: bolo di 0,5-1 µg/kg ogni 1-2 ore, dose da somministrare in almeno 30 secondi; infusione 0,5-2 µg/kg/h > 50 kg: bolo di 25-50 µg ogni 1-2 ore, dose da somministrare in almeno 30 secondi; infusione 25-200 µg/h <i>Uso trans mucoso:</i> 2-18 anni e peso corporeo > 10 kg: 15-20 µg/kg in singola dose, titolato alla dose massima di 400 µg
Gabapentin	<i>Compresse</i> > 6 anni. Terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria > 12 anni. Monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria	Dolore neuropatico o misto in bambini di età superiore a 2 anni	<i>Per os:</i> >2 anni: giorno 1: 10 mg/kg (max 300 mg in un'unica dose) Giorno 2: 10 mg/kg per 2 volte/die. Giorno 3 e seguenti: 10 mg/kg per 3 volte/die Aumentare se necessario alla dose massima di 20 mg/kg/dose (max 600 g per dose) > 12 anni: la dose giornaliera può essere aumentata secondo la risposta fino a un massimo di 3600 mg/die
Ketamina	Somministrata per via im, ev e ic. Utilizzo per induzione e mantenimento dell'anestesia generale dall'età neonatale e in premedicazione sopra 1 mese	1. Utilizzo in pazienti in CPP per la gestione di dolore procedurale o neuropatico/misto non rispondente ad altra terapia, da solo o in associazione/sostituzione ad analgesici oppioidi	<i>Im:</i> Neonato: 4 mg/kg, da aggiustare secondo la risposta, una dose di 4 mg/kg solitamente determina 15 minuti di anestesia per chirurgia 4-13 mg/kg, da aggiustare secondo la risposta, una dose di 4 mg/kg è sufficiente per procedure diagnostiche, una dose di 10 mg/kg solitamente determina 12-25 minuti di anestesia per procedure chirurgiche <i>Ev per procedure brevi:</i> Neonato: 1-2 mg/kg, da aggiustare secondo la risposta, da somministrare in almeno 60 secondi, una dose di 1-2 mg/kg determina 5-10 minuti di anestesia per chirurgia 1 mese-11 anni: 1-2 mg/kg, da aggiustare secondo la risposta, da somministrare in almeno 60 secondi, una dose di 1-2 mg/kg determina 5-10 minuti di anestesia per procedura chirurgica 12-17 anni: 1-4,5 mg/kg, da aggiustare secondo la risposta, da somministrare in almeno 60 secondi; una dose di 2 mg/kg di solito determina 5-10 minuti di anestesia per chirurgia

10 FARMACI INSERITI NELLA LEGGE 648/96 PER L'USO AUTORIZZATO OFF-LABEL NELLE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE			
Farmaco	Uso già autorizzato	Uso off-label autorizzato dalla L. 648/96	Dosaggio consigliato
Ketamina		2. Somministrazione intranasale	<i>Infusione ev continua:</i> 1 mese-17 anni: iniziare con una dose di 40 µg/kg/h, aumentare secondo la risposta, di solito la dose massima è di 100 µg/kg/h <i>Intranasale:</i> 1 mese-17 anni: 0,5-10 mg/kg/dose, iniziare con la dose minima e aumentare a seconda della risposta
Ketorolac	La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto dei 16 anni. CPR e GTT: indicato nel trattamento a breve termine (max 5 giorni) del dolore post-operatorio di grado moderato. Ev/im: somministrato per via im o ev è indicato nel trattamento a breve termine (max due giorni) del dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo. L'uso per os/im per il trattamento del dolore acuto è autorizzato a partire dai 16 anni, l'uso ev a partire dai 6 mesi di vita (Legge 648, determina del 2012).	Utilizzo per os e sublinguale in età 4-15 aa e per un periodo massimo di 5 giorni, in pazienti senza accesso vascolare, per gestione di dolore acuto nocicettivo episodico moderato/severo, quale integrazione di altra analgesia se non efficace, in corso di patologia eleggibile alle CPP sia in fase di terminalità.	<i>Ev:</i> 6 mesi-15 anni: iniziare con 0,5-1 mg/kg (max per dose 15 mg), poi 500 µg/kg ogni 6 ore (max per dose 15 mg) al bisogno per un periodo massimo di 2 giorni; dose massima giornaliera 60 mg <i>Im e ev:</i> 16-17 anni (peso corporeo fino a 50 kg): iniziare con 10 mg, poi 10-30 mg ogni 4-6 ore al bisogno, per un periodo massimo di 2 giorni; dose massima giornaliera 60 mg. 16-17 (peso corporeo 50 kg e oltre): iniziare con 10 mg, poi 10-30 mg ogni 4-6 ore al bisogno per un periodo massimo di 2 giorni; dose massima giornaliera 90 mg <i>Per os/sublinguale:</i> 4-15 anni: 0,5 mg/kg/ dose, max 3 dosi/die per una durata massima di trattamento di 5 giorni
Lidocaina	Iniet: anestesi e periferiche e locoregionali, interventi conservativi e chirurgici in Odontostomatologia	1. Uso in aerosol per il trattamento della tosse refrattaria ad altre terapie, in caso di metastasi polmonari 2. Uso endovenoso per il trattamento del dolore neuropatico non rispondente alle terapie convenzionali.	<i>Aerosol:</i> 5 ml di una soluzione allo 0,2% ogni 8 ore <i>Ev:</i> 10-15 µg/kg/min
Midazolam	<i>Ev:</i> - sedazione conscia prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale; - anestesia: premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia; - sedazione in Terapia Intensiva 3 mesi-18 anni: trattamento di crisi convulsive acute prolungate > 1 mese: Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti	1. Uso intranasale per minore invasività e rapidità di somministrazione in assenza di accesso venoso, anche in caso di urgenza in pazienti di età superiore a 1 mese. 2. Uso endovenoso per la gestione di sintomi da distress non doloroso nella fase di terminalità.	<i>Intranasale:</i> 0,2-0,5 mg/kg/dose <i>Ev:</i> 1 mese-17 anni: 0,05-0,3 mg/kg/h
Ondansetron	<i>Compresse rivestite, compresse orodispersibili, sciroppo, fiale:</i> ≥ 6 mesi: controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) ≥ 1 mese: Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV)	Controllo della nausea e del vomito in corso di terapia con oppioidi in pazienti in cure palliative in età > 6 mesi	<i>Ev:</i> 1-12 anni: 5 mg/m ² (max per dose 8 mg) ogni 8-12 ore 12-17 anni: 8 mg ogni 8-12 ore <i>Per os:</i> 6 mesi -17 anni (SC fino a 0,6 m ²): 2 mg ogni 12 ore fino a 5 giorni di trattamento (si può iniziare 12 ore dopo la somministrazione ev); max 32 mg al giorno. 6 mesi -17 anni (SC 0,6-1,2 m ²): 4 mg ogni 12 ore fino a 5 giorni di trattamento (si può iniziare 12 ore dopo la somministrazione ev); max 32 mg al giorno. 6 mesi -17 anni (SC 1,3 m ² e oltre): 8 mg ogni 12 ore fino a 5 giorni (si può iniziare 12 ore dopo la somministrazione ev); max 32 mg al giorno
Scopolamina	Non in commercio in Italia	Trattamento della scialorrea per via transdermica in pazienti in CPP e in fine vita.	Neonati: un quarto di cerotto ogni 72 ore 1 mese fino a 3 anni: un quarto di cerotto ogni 72 ore 3-10 anni: metà cerotto ogni 72 ore 11-17 anni: un cerotto ogni 72 ore

Tabella I. CPP = cure palliative pediatriche; SC = superficie corporea; ev= endovena; im=intramuscolo; ic = infusione continua (da voce bibliografica 25, modificata).

MESSAGGI CHIAVE

□ Le cure palliative pediatriche (CPP) sono quella parte della Medicina pediatrica che si occupa dei bambini portatori di malattia inguaribile e/o disabilità grave ad alta complessità assistenziale: hanno come obiettivo la qualità della vita del piccolo paziente e il controllo dei sintomi, in particolare del dolore.

□ A oggi i trattamenti farmacologici palliativi, pur essendo basati su pratiche consolidate e specifiche linee guida, sono spesso impiegati nella pratica clinica in modo *off-label*, ovvero in maniera non conforme (per indicazione e/o via di somministrazione, posologia e formulazione) alle indicazioni autorizzate dalle Agenzie regolatorie.

□ L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la Società Italiana di Cure Palliative (SICP), nell'ambito del Tavolo di lavoro dedicato, hanno redatto un documento che raccoglie le evidenze scientifiche disponibili a supporto dell'impiego *off-label* dei medicinali più frequentemente utilizzati nell'ambito delle CPP.

□ I documenti pubblicati contengono una lista di possibili farmaci da impiegare ai sensi della Legge 648/96: nello specifico si tratta di 10 farmaci impiegati *off-label* nelle CPP.

□ I singoli farmaci individuati possono essere utilizzati per diverse indicazioni cliniche e con diverse vie di somministrazione (come quella intranasale) al fine di garantire: un maggiore controllo del dolore acuto e cronico (come quello neuropatico); pratiche di sedazione più semplici e meno invasive; un migliore controllo di alcuni sintomi come nausea/vomito da farmaci e scialorrea.

Bibliografia

1. European Union. Regulation (EC) N° 1901/2006 on Medicinal Products for Paediatric Use and Amending Regulation (EEC) N° 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) N° 726/2004.
2. European Medicines Agency. Updated priority list (revised) for studies into off-patent paediatric medicinal products. Doc. Ref. EMA/197972/2007. London: EMA, 2007.
3. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552-8
4. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and

unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(5):703-718. 2.

5. Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications. *Curr Clin Pharmacol* 2017;12(1):18-25

6. Barker CIS, Standing JF, Kelly LE, et al Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):695-702

7. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1462-1470

8. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses). *Pediatrics* 2002;110(1 pt 1):181-3.

9. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The European paediatric legislation: benefits and perspectives. *Ital J Pediatr*. 2010;36:56.

10. Rossi F, Marchetti F. Il regolamento pediatrico Europeo sui farmaci. *Medico e Bambino* 2013;32:519-524

11. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatr Drugs* 2017; 19(6):505-13.

12. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, et al; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics* 2014;133(3):563-7.

13. Marchetti F, Bua J, Ventura A, et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(1): 81-5.

14. Bonati M, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Licensed medicines, off-label use or evidence-based. Which is most important? *Arch Dis Child* 2017;102(1):53-4.

15. Marchetti F. Bambini e farmaci: da un uso *off-label* a un uso consapevole e informativo. *Medico e Bambino* 2014;33(7):415-6.

16. Luedtke KE, Buck ML. Evaluation of off-label prescribing at a children's rehabilitation center. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(4): 296-301.

17. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, Park M, Bruera E, Hui D. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage* 2017;54(1):46-54.

18. Pellegatta F, De Zen L, Lazzarin P, et al. La definizione della eleggibilità alle cure palliative pediatriche. *Medico e Bambino* 2016; 35(9):573-8.

19. Benini F, Orzalesi M, de Santi A, et al. Barriers to the development of pediatric palliative care in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(4):558-564.

20. Jamieson L, Wong IC, Craig F, et al. Palliative medicines for children - a new frontier in paediatric research. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69(4):377-383

21. AIFA. Legge 648/96. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>

22. Working Group Pediatrico dell'AIFA. La prima lista dei farmaci cardiovascolari autorizzati per un uso pediatrico. *Medico e Bambino* 2010;29:172-6.

23. Salvo I, Landoni G, Mucchetti M, Cabrini L, Pani L. Use and reimbursement of off-label drugs in pediatric anesthesia: the Italian experience. *Pediatric Anesthesia* 2014;24:625-31.

24. Benini F, De Zen L, Marchetti F, Barbi E;

Società Italiana di Cure Palliative (SICP); Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci off-label in cure palliative (CP) per la popolazione pediatrica. 2018.

25. Gazzetta Ufficiale. Inserimento nuovo elenco per uso consolidato relativo ai farmaci per le cure palliative in Pediatria erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale. (Determina n. 128842/2018). 3-12-2018, Anno 159° - Numero 281.

26. De Zen L, Marchetti F, Barbi E, Benini F. Off-label drugs use in pediatric palliative care. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):144.

27. Cozzi G, Norbedo S, Barbi E. Intranasal Dexmedetomidine for procedural sedation in children, a suitable alternative to chloral hydrate. *Paediatr Drugs* 2017;19(2):107-11.

28. Goldman A, Hain R, Liben S. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. 2nd edition. New York: Oxford University Press Inc 2012.

29. Wolfe J, Hinds PS, Sourkes BM. Textbook of Interdisciplinary Pediatric Palliative Care. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.

30. Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Paediatr Drugs* 2009;11(2):129-51.

31. Poonai N, Canton K, Ali S, Hendrikx S, et al. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: a systematic review. *PLoS One* 2017;12(3):e0173253.

32. Mehran M, Tavassoli-Hojjati S, Ameli N, et al. Effect of Intranasal Sedation Using Ketamine and Midazolam on Behavior of 3-6 Year-Old Uncooperative Children in Dental Office: A Clinical Trial. *J Dent (Tehran)* 2017;14(1):1-6

33. Scheier E, Siman A, Balla U. Intranasal ketamine proved feasible for pain control in paediatric care and parental support was high. *Acta Paediatr* 2017;106(10):1702.

34. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain* 2004;108(1-2):17-27.

35. Neri E, Maestro A, Minen F, et al. Sublingual ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Arch Dis Child* 2013;98:721-4.

36. Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P, et al. Symptomatic treatment of cough among adult patients with lung Cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017;151(4): 861-74.

37. Kajitum T, Sera Y, Nakanuno R, et al. Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. *J Palliat Med* 2012;15(6):719-22.

38. Stokland E, Andréasson S, Jacobsson B, Jodal U, Ljung B. Sedation with midazolam for voiding cystourethrography in children: a randomised double-blind study. *Pediatr Radiol* 2003;33(4):247-9

39. Chiaretti A, Barone G, Rigante D, et al. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. *Arch Dis Child*. 2011;96(2):160-3.

40. Jitpakdee T, Mande S. Strategies for preventing side effects of systemic opioid in postoperative pediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2014;24(6):561-8.