Q: ***Un pediatra chiede se sia possibile prescrivere l'acido alendronico ad un bambino a cui e'stata fatta diagnosi di osteoporosi.***

Parole chiave: off-label; farmaci in pediatria

R: L'osteoporosi è una condizione piuttosto rara nei bambini e quando presente potrebbe essere causata da altri disordini (es. artrite reumatoide, osteogenesi imperfetta) o legata all'utilizzo di farmaci (es. corticosteroidi) [1]. La base della terapia è la corretta introduzione giornaliera di calcio e l'uso della vitamina D (o dei metaboliti attivi): questi aiutano lo scheletro in crescita a ripristinare il suo equilibrio in molti casi. I bifosfonati pur non essendo il trattamento di scelta sono somministrati sempre di più nei bambini con osteoporosi secondaria. Di recente un'analisi della Cochrane Collaboration, che ha valutato l'efficacia dei bifosfonati alendronato, clodronato e pamidronato e.v. in 6 Studi Clinici Randomizzati e Controllati per un totale di 281 bambini, ha evidenziato che un utilizzo a breve termine di (3 anni o meno) di bifosfonati appare ben tollerato. Dagli studi in esame non è possibile però concludere se effettivamente i bifosfonati siano in grado di determinare una variazione nella densità minerale ossea [2]. Bisogna sottolineare che i bifosfonati potrebbero essere efficaci nel trattamento di alcune patologie ossee del bambino quale ad esempio l'osteogenesi imperfetta. Il neridronato attualmente è l'unico tra i bifosfonati ad avere l'indicazione per tale patologia. Le segnalazioni di effetti avversi anche a distanza di questi farmaci dovrebbero limitarne ulteriormente l'impiego durante l'età dello sviluppo [4, 5]. E' necessario perciò acquisire ulteriori informazioni relative all'utilizzo clinico di questa classe di farmaci in pediatria. Attualmente è in corso uno studio clinico disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'alendronato nel trattamento dell'osteoporosi in età pediatrica [6].

La prescrizione del farmaco alendronato in età pediatrica oltre a non essere prevista dalla scheda tecnica risulta essere controindicata in questa fascia di età come riportato sulla scheda tecnica del farmaco. La necessità che la prescrizione di un farmaco sia correlata alle indicazioni terapeutiche riportate in scheda tecnica riconosciute ufficialmente e autorizzate a livello ministeriale è stata più volte ribadita da leggi, decreti e circolari. In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, utilizzare un farmaco per un' indicazione (o modalità o via di somministrazione) diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia stata già approvata quella indicazione terapeutica (o quella modalità o via di somministrazione). Tale impiego, inoltre, dovrà essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. (D.L. n°23/98 art. 3, comma 2, coordinato con la Legge di conversione n°94/98). Occorre, però evidenziare, che il farmaco così prescritto non potrà essere a carico del SSN.

La Regione Abruzzo con DGR 489 del 25.05.2007 ha definito le modalità applicative per l'impiego di farmaci *off-label*. La possibilità di prescrivere un farmaco per un'indicazione diversa da quella autorizzata a carico del SSN è prevista solo in casi eccezionali e solo per farmaci somministrati in regime di ricovero o prescritti in regime ambulatoriale all'interno della ASL. Nel caso da lei menzionato sarebbe perciò necessaria la "presa in carico" del paziente da parte di una U.U.O.O. della ASL di appartenenza (es. U.O. di Pediatria). La richiesta andrà effettuata secondo le modalità indicate nella flow-chart (allegato A1) utilizzando l'apposito modulo (allegato B). Una volta ottenuta l'autorizzazione, il farmaco potrà essere dispensato dalla Farmacia Ospedaliera di uno dei P.O. di appartenenza della ASL dell'assistito. In pratica l'Unità Operativa che ha in cura l'assistito dovrà inoltrare la richiesta alla Farmacia interna del P.O. ove insiste la U.O. seguendo l'iter descritto nell'allegato A1. Per presentare la richiesta di autorizzazione dovranno contestualmente sussistere tutti seguenti requisiti (da allegare come documentazione alla richiesta):

A. singolarità del caso;
B. assenza di alternativa terapeutica con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione;
C. l'impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale;
D. regime di erogazione (ricovero ordinario o diurno o prestazione ambulatoriale);
E. assunzione di responsabilità del medico prescrittore;
F. dichiarazione di impegno all'acquisizione del consenso informato da parte del paziente ovvero esercente la patria potestà in caso di minore o tutore in caso di paziente interdetto o inabilitato;
G. dichiarazione di impossibilità di accesso al farmaco gratuitamente ai sensi del D.M. 8 maggio 2003.

Bibliografia

1) Juvenile Osteoporosis National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Bone_Health/Juvenile/juvenile_osteoporosis.asp.

2) Ward L, Tricco AC, Phuong P, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 17;(4): CD005324. http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005324.html (ultimo accesso il 7.08.2008).
3) Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. Arch Dis Child 2005; 90: 494–99.
4) Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. N Engl J Med 2003; 349: 457-63.
5) Tornese G. Bifosfonati e osteonecrosi della mandibola. Medico e Bambino 2007. Volume XXVI, n.1. Pagine elettroniche: www.medicoebambino.com/_onj_osso_mandibola_terapia_osteonecrosi (ultimo accesso 7 agosto 2008).
6) A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Prospective, Cross-Over Phase II Clinical Trial to Determine the Safety and Efficacy of Alendronate Sodium (Fosamax®) in Juvenile Osteoporosis. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00259857?cond=%22Juvenile+osteoporosis%22&rank=3

ALLEGATO A1

RICHIESTA FARMACO PER INDICAZIONE NON REGISTRATA
USI "OFF-LABEL" PER SINGOLI PAZIENTI

INVIO RICHIESTA ALLA FARMACIA DA PARTE DEL CLINICO DI:
-- Modulo farmaco fuori indicazione (ALLEGATO B)
-- Relazione clinica sul caso
-- Documentazione clinica a supporto

↓

VALUTAZIONE DA PARTE DELLA FARMACIA DEI SEGUENTI ELEMENTI:

1. singolarità del caso
2. mancanza di alternative terapeutiche
3. disponibilità di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale
4. dichiarazione di futura acquisizione del consenso informato del paziente
5. assunzione di responsabilità del medico
6. regime di erogazione (ricovero ordinario o DH vs. ambulatorio)
7. dichiarazione di impossibilità di accesso al farmaco gratuitamente ai sensi del DM 8/5/2003 "uso compassionevole"

↓

VERIFICA DA PARTE DELLA FARMACIA DELLA SUSSISTENZA DEI REQUISITI

IN CASO DI FARMACO SOMMINISTRATO IN REGIME DI RICOVERO ORDINARIO O DIURNO

IN CASO DI FARMACO SOMMINISTRATO IN REGIME AMBULATORIALE PER PAZIENTE RESIDENTE NELLA ASL

IN CASO DI FARMACO SOMMINISTRATO IN REGIME AMBULATORIALE PER PAZIENTI RESIDENTI FUORI ASL

↓

COMUNICAZIONE DEL PARERE (ENTRO 5 GG DALLA RICHIESTA), DA PARTE DELLA FARMACIA ALL' U.O. RICHIEDENTE. DECORSI 5 GG VALE IL SILENZIO ASSENSO

RICHIESTA DI AUTORIZZAZIONE ALLA DIREZIONE SANITARIA DELLA ASL DI RESIDENZA DEL PAZIENTE . TRASCORSI 5 GG. VALE IL SILENZIO ASSENSO

↓

COMUNICAZIONE PER CONOSCENZA ALLA DIREZIONE SANITARIA ED ALLA COMMISSIONE PTO

COMUNICAZIONE ALL' U.O. RICHIEDENTE DEL PARERE DELLA DIREZIONE SANITARIA COMPETENTE

Allegato B

RICHIESTA DI FORNITURA DI FARMACI PER INDICAZIONI NON REGISTRATE PER SINGOLO PAZIENTE
(art. 3 comma 2, Legge n. 94 del 08.04.98)

Al Direttore della Farmacia interna

Ospedale _____
ASL_____

IL sottoscritto Prof./Dr. _____
Qualifica _____
Reparto _____

Richiede per il paziente:
Cognome e nome _____ Data di nascita _____
Codice Fiscale _____ ASL n°: _____ di _____
Patologia _____

l'acquisto del Principio attivo _____
specialità _____
il farmaco è disponibile in Italia: ☐ si ☐ no

Dosaggio (giornaliero, per ciclo di trattamento, per singolo trattamento)
☐ giornaliero _____
☐ per ciclo di trattamento _____
☐ per singolo trattamento _____

Durata del trattamento _____

Per la seguente indicazione terapeutica _____
_____
_____

motivazione per cui si intende impiegare il farmaco richiesto _____
_____
_____

da somministrare in regime di: ☐ ricovero ordinario ☐ day hospital ☐ ambulatoriale

Costo del farmaco per trattamento (Euro) _____

Precedenti trattamenti farmacologica intrapresi per la patologia in oggetto _____
_____
_____

Altre informazioni a supporto della richiesta _____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Il richiedente ed il Responsabile di Unità Operativa dichiarano:

a. che il trattamento con il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o via di somministrazione o modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata avviene sotto propria diretta responsabilità in quanto si ritiene, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione;
b. che tale impiego è noto e supportato da lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (di cui si allega copia);
c. che verrà acquisito il consenso informato del paziente - ovvero esercente la patria potestà in caso di minore o tutore in caso di paziente interdetto o inabilitato - e che lo stesso sarà conservato in cartella clinica (secondo quanto previsto dalla Legge n. 94 del 08.04.98);
d. che non è stato possibile l'accesso al farmaco gratuitamente ai sensi del DM 08.05.2003 "uso compassionevole".

Il Responsabile di Unità Operativa è consapevole che il costo sostenuto per l'erogazione del farmaco richiesto sarà computato unitamente alla spesa complessiva dell'Unità Operativa stessa e che il budget assegnato per l'anno in corso non subirà parimenti alcun incremento.

Documentazione da allegare alla domanda:
- copia della documentazione scientifica
- relazione dettagliata sul paziente

Il Primario/Direttore	Il Medico Curante
_____	_____
(firma)	(firma)
_____	_____
(nome in stampatello)	(nome in stampatello)
_____	_____
(data)	(data)

L'iter prevede che il Servizio di Farmacia esprima il proprio parere entro 5 giorni lavorativi, provvedendo contestualmente ad informare la Direzione Sanitaria Aziendale e la Commissione Prontuario Terapeutico Ospedaliero.
Trascorsi 5 gg. vale il silenzio –assenso.