Uso off-label di farmaci nei bambini: il caso dei PPI per il reflusso

Data 31 agosto 2009
Categoria pediatria

L'uso pediatrico di tipo off-label di omeprazolo, lansoprazolo e esomeprazolo è stato valutato come altamente appropriato sulla base delle consistenti evidenze disponibili sulla farmacocinetica, sull'efficacia e sulla sicurezza.

L'uso off-label dei farmaci nella popolazione pediatrica è molto diffuso e negli ultimi anni sta suscitando sempre più interesse. Nell'Unione europea (UE), =50% dei farmaci utilizzati nei bambini è stato valutato solo negli adulti e non necessariamente per la stessa indicazione (Conroy S et al. Br Med J 2000; 320:79–82). L'assenza di informazioni e di formulazioni farmaceutiche appropriate per la popolazione pediatrica può esporla ad effetti indesiderati o a mancanza di efficacia dovuta alla somministrazione di dosi non sufficienti.

L'obiettivo di questo studio consisteva nella revisione delle evidenze cliniche disponibili nella letteratura scientifica pubblicata relative all'uso degli inibitori di pompa protonica (PPI) per il trattamento pediatrico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) al fine di stabilire se l'assenza di indicazioni autorizzate può essere giustificata. Un ulteriore obiettivo era descrivere le possibili differenze nelle indicazioni pediatriche approvate per i PPI nel trattamento della GERD tra le due più grandi Agenzie regolatorie, l'EMEA e la FDA.

È stata eseguita una ricerca preliminare per determinare lo status regolatorio dei PPI (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo e pantoprazolo) approvati in Europa e negli Stati Uniti, tramite, rispettivamente, il database europeo EUDRANET (http://ec.europa.eu/idabc/en/document/2291) e il sito web della FDA (http://www.fda.gov/).
La ricerca bibliografica è stata condotta sui database MEDLINE ed EMBASE da gennaio 1990 a giugno 2008. Sono state considerate eleggibili per la revisione tutte le sperimentazioni cliniche sull'uso off-label dei PPI per il trattamento della GERD nei bambini (età 0-17 anni). L'analisi è stata limitata ai trial effettuati su pazienti la cui fascia di età non era stata ancora inclusa nelle indicazioni approvate dall'UE (ad esempio, per l'omeprazolo sono stati analizzati solo gli studi che includevano bambini tra 0-2 anni di età).
Sono stati valutati i dati disponibili sulla farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di ciascun farmaco. Il profilo di sicurezza di ogni farmaco è stato analizzato attraverso un confronto degli eventi avversi (AE) identificati per gli adulti ed elencati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) rispetto agli eventi avversi riportati nei trial pediatrici.
La classificazione dell'appropriatezza dell'uso off-label dei PPI nei bambini affetti da GERD (altamente, moderatamente o scarsamente appropriato), è stata effettuata sulla base di tre criteri specifici: è stato attribuito il grado più elevato di appropriatezza se erano disponibili almeno due trial di efficacia, due studi di farmacocinetica e se il profilo di sicurezza era paragonabile a quello valutato negli adulti. La mancanza di uno o più dei suddetti criteri portava ad una diminuzione del punteggio della classificazione. Come criteri di valutazione di appropriatezza sono stati considerati anche la forza degli end point e la solidità del disegno dello studio. Anche se end point surrogati, il monitoraggio del pH nelle 24 ore e /o l'endoscopia, sono stati considerati dei fattori predittivi di efficacia accettabili. I trial clinici randomizzati e controllati, in doppio cieco, sono stati considerati il livello di evidenza più elevato.

I cinque PPI attualmente commercializzati nell'UE (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo) sono stati approvati tramite la procedura di mutuo riconoscimento. Di
questi cinque PPI, solo l'omeprazolo riporta un'indicazione pediatrica (in bambini di età =2 anni). Anche se l'esomeprazolo, l'isomero S dell'omeprazolo, non presenta formalmente le indicazioni pediatriche, il RCP europeo contiene informazioni sulla posologia da rispettare nei bambini <12 anni. Alla fine di giugno 2007 anche per il pantoprazolo sono state aggiunte delle informazioni sulla posologia negli adolescenti ma nessuna modifica nella sezione indicazioni terapeutiche.

Lo scenario negli Stati Uniti sembra differente: tre su cinque molecole (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo) sono attualmente autorizzate nei bambini, anche se con l'esclusione dei neonati e dei bambini di età <1 anno(esomeprazolo, lansoprazolo) e 2 anni (omeprazolo).
Da rilevare che in USA lansoprazolo ed esomeprazolo sono autorizzati nella fascia di età compresa tra 1-17 anni ma non nell'Unione Europea. I PPI commercializzati più di recente (rabeprazolo e pantoprazolo) non sono autorizzati per l'uso nei bambini né in USA né nell'Unione Europea.

Sono stati selezionati 19 studi clinici sulla valutazione dei PPI per il trattamento della GERD nei bambini, di cui 8 erano trial multicentrici; >40% degli studi sono stati condotti in USA.
I dati sull'omeprazolo derivano da 6 trial sull'efficacia di cui 2 anche sul profilo farmacocinetico e 3 randomizzati e controllati (RCT). La durata degli studi variava da 7 giorni a 3 mesi, per un totale di 151 bambini arruolati.
Per quanto riguarda il lansoprazolo, le evidenze sono state ricavate da 6 studi (di cui 1 solo RCT) che valutavano l'efficacia e la farmacocinetica, della durata da 5 giorni a 3 mesi, su un totale di 282 bambini.
Relativamente all'esomeprazolo, gli studi disponibili erano 4, sul profilo farmacocinetico, di efficacia e sicurezza, su un totale di 257 bambini.
Per il pantoprazolo il miglioramento dei sintomi della GERD è stato analizzato in 2 trial sull'efficacia (1 solo era un RCT), della durata media di 1,5 mesi, su un totale di 68 bambini.
Infine, per l'ultimo PPI commercializzato, il rabeprazolo, è stato recuperato solo 1 trial sulla farmacocinetica e sulla

sicurezza, su una popolazione di 24 bambini.

Tutti gli sudi sulla farmacocinetica sono stati disegnati con l'obiettivo di determinare i dosaggi. La posologia adottata era omogenea nei trial che hanno valutato la stessa molecola, mentre è stata osservata una certa eterogeneità in termini di formulazioni utilizzate.
Nessuno di questi studi è stato concepito come trial comparativo per confrontare i differenti PPI. Per l'omeprazolo e l'esomeprazolo, le prove sull'efficacia e la farmacocinetica sono state ricavate da almeno 3 RCT (in molti casi, i trial erano in doppio-cieco).
In oltre il 70% dei trial sull'efficacia, l'attività di ciascun farmaco è stata valutata su end point basati sul monitoraggio del pH nelle 24 h, spesso accompagnato da un'endoscopia.

Sulla base degli eventi avversi riportati nei trial inclusi nell'analisi, tutti i composti presentavano un profilo di sicurezza paragonabile a quello descritto negli adulti. Solo nel caso di omeprazolo gli eventi avversi a carico dell'apparato respiratorio erano più frequenti nei bambini di età compresa tra 0-2 anni rispetto agli adulti. Ciò è confermato anche da dati recenti presenti in letteratura (Berni Canani R et al Pediatrics 2006; 117: e817–e820).

L'uso pediatrico di tipo off-label di omeprazolo, lansoprazolo e esomeprazolo è stato valutato come altamente appropriato sulla base delle consistenti evidenze disponibili sulla farmacocinetica, sull'efficacia e sulla sicurezza.
Una moderata appropriatezza è stata attribuita alla terapia con pantoprazolo, a causa della mancanza di dati sulla farmacocinetica e alle evidenze di efficacia insufficienti. Non essendo disponibili adeguate evidenze per il rabeprazolo, il suo uso off-label nei bambini è stato ritenuto scarsamente appropriato.

Commento

Considerando che tra i cinque PPI autorizzati in Europa solo uno, l'omeprazolo, ha ottenuto le indicazioni terapeutiche pediatriche, qualsiasi impiego dei PPI per il trattamento della GERD in pazienti di età <2 anni e l'uso pediatrico di tutti i PPI, eccetto l'omeprazolo, in pazienti tra i 2 ed i 17 anni, è da considerarsi off-label nell'Unione Europea.
Sono state inoltre osservate delle discrepanze tra le Agenzie regolatorie in termini di indicazioni terapeutiche autorizzate: le maggiori differenze tra Unione Europea e USA erano relative alle indicazioni pediatriche di esomeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo. Inoltre, le informazioni contrastanti riportate nelle sezioni posologia e indicazioni terapeutiche del medesimo RCP potrebbero indurre in confusione i prescrittori.
Dalla presente analisi, omeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo hanno mostrato un soddisfacente livello di evidenze cliniche per l'uso pediatrico nelle fasce di età per le quali non esiste un'indicazione formalmente autorizzata.
Viene però sottolineata la questione etica dell'omeprazolo e del rabeprazolo, rispettivamente valutati come altamente e scarsamente appropriati nei bambini. Infatti, la quantità di informazioni disponibili per l'omeprazolo rende inutile la realizzazione di ulteriori trial comparativi su una molecola della stessa classe, come il rabeprazolo.

Spesso la mancanza di studi clinici nei bambini viene giustificata chiamando in causa aspetti etici, metodologici ed economici. Le conclusioni cui giunge la presente revisione sono diverse: pur essendo disponibile una consistente mole di evidenze proveniente da studi pediatrici pubblicati relativi a questa specifica patologia, l'impiego dei PPI nei bambini affetti da GERD è ancora considerato off-label.

I principali limiti dell'analisi sono due:.in primo luogo, la valutazione della sicurezza nei bambini che per ogni molecola è basata su informazioni recuperate da studi pubblicati (clinical trial, revisioni, studi osservazionali). Dato il numero limitato di pazienti arruolati nei trial clinici, possono essere riportati solamente gli eventi clinici più frequenti. In secondo luogo, l'eterogeneità delle formulazioni utilizzate anche se, tale eterogeneità è un problema comune negli studi pediatrici.

In conclusione, l'utilizzo di farmaci non ancora valutati accuratamente nei bambini è una situazione comune in Europa, così come nel resto del mondo. La valutazione sull'appropriatezza dell'uso off-label dei PPI nei bambini potrebbe essere facilmente estesa ad altre classi di farmaci o ad altre particolari popolazioni.
Allo stesso tempo sarebbe utile tradurre le evidenze cliniche nella pratica clinica e nei processi decisionali di assistenza sanitaria come strategia utile per colmare il divario tra gli organismi di regolamentazione ed i pazienti, così da garantire l'equità e un più rapido accesso ai farmaci.

Dottoressa Paola D'Incau

Riferimento bibliografico

Tafuri G et al. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? The case of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease. Eur J Clin Pharmacol 2008; DOI 10.1007/s00228-008-0560-0.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di

Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]