

Purtroppo, le osservazioni quantitative dirette delle nascite di capodogli rimangono praticamente assenti, con solo quattro nascite segnalate negli ultimi 60 anni, e tutte aneddotiche o legate alla caccia alle balene. Ecco perché l'episodio a cui hanno potuto assistere e ben documentare i biologi marini del CETI project è stata un'occasione preziosa e un esempio della serendipità della scienza.

"I comportamenti che abbiamo osservato: sostegno alla madre, sostegno al neonato, riflettono una società cooperativa complessa che non può essere spiegata semplicemente con un 'Oh, siete parenti'. C'è qualcosa di più profondo: vivono in una società in cui l'aspettativa è 'Io ti aiuto, quindi tu aiuti me'". Ha commentato Gero. Insomma, quei comportamenti sociali complessi che una certa biologia tende ancora ad attribuire ai soli sapiens o, tutt'al più, ai primati antropomorfi.

Al contrario, questi risultati indicano che la complessità del coordinamento necessaria per supportare il parto del capodoglio può essere paragonata a quella dei mammiferi terrestri, inclusi primati e gli esseri umani. E quindi, risultati che aprono a una serie di nuove domande, sulle dinamiche cognitive e di comunicazione che sono necessarie per supportare questi tipi di comportamenti.

Gero ha affermato che il suo team continuerà ad analizzare i dati raccolti durante il parto per comprendere meglio le dinamiche sociali e rispondere agli altri interrogativi ancora aperti. Ha aggiunto, tuttavia, che da quanto hanno già scoperto si può trarre un insegnamento più ampio, applicabile anche agli esseri umani. "Riusciamo a superare gli ostacoli lavorando insieme, nonostante siamo diversi e non imparentati. E credo che questo sia un messaggio piuttosto importante, soprattutto di questi tempi".

Dopo tutto, occorre un villaggio per crescere un piccolo.

Eva Benelli
benelli@zadig.it

Bambini e farmaci: l'equivoco dell'off-label

Nonostante i progressi regolatori degli ultimi decenni, la disponibilità di evidenze sull'uso dei farmaci per i bambini resta limitata. La storia della pediatria è segnata da una sistematica esclusione dalla sperimentazione clinica, con conseguente ricorso diffuso all'uso *off-label* (letteralmente "fuori etichetta": uso non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato). Già oltre vent'anni fa si sottolineava come l'uso *off-label* per i bambini dovesse essere soprattutto razionale e guidato dalle evidenze disponibili, più che rigidamente ancorato allo status autorizzativo^{1,2}.

A distanza di anni, come evidenziato anche dal recente articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (NEJM), molte di queste criticità persistono³. Negli Stati Uniti, il *Pediatric Research Equity Act* (PREA), introdotto nel 2003, rappresenta il principale tentativo di correggere questa distorsione imponendo lo studio dei farmaci per i bambini. In Europa, un obiettivo analogo è stato perseguito con il Regolamento Pediatrico (Regolamento (CE) n. 1901/2006), promosso dalla *European Medicines Agency*, che ha introdotto strumenti come i *Pediatric Investigation Plans* (PIP). Tuttavia, i risultati restano parziali e il divario di evidenze non è stato colmato. Accanto ai limiti normativi, emerge un problema culturale e interpretativo spesso trascurato: l'uso *off-label* viene ancora frequentemente assimilato a uso "non appropriato", anche in presenza di evidenze scientifiche disponibili⁴. Questa ambiguità non è nuova, ma continua a influenzare la pratica clinica e le politiche sanitarie.

OBIETTIVI DELLA NORMATIVA E DISTANZA DALLA PRATICA

Il PREA nasce con l'obiettivo di garantire che i nuovi farmaci siano studiati per i bambini già al momento dell'approvazione. Nella pratica, questo obiettivo è stato ampiamente disatteso. La possibilità di rinviare gli studi pediatrici al periodo post-marketing è diventata la norma, e solo una minoranza dei farmaci dispone di dati

1. Maalouf A, DelPreto J, Lucas M, et al. Cooperation by non-kin during birth underpins sperm whale social complexity. *Science* 2026; 391: 1355-60.

NEWS & VIEWS Bambini e farmaci: l'equivoco dell'*off-label*

pediatrici completi al momento dell'immissione in commercio. Ne deriva una zona grigia prolungata, in cui il clinico si trova a decidere in condizioni di incertezza regolatoria, ma non necessariamente di assenza di evidenze. Questo scollamento tra aspetti regolatori e pratica clinica continua a rappresentare un nodo irrisolto, anche e soprattutto in merito alla persistente indisponibilità di adeguate formulazioni dei farmaci per l'uso in età pediatrica (compresa quella neonatale)⁵.

IL NODO DEI TEMPI E DELLE PRIORITÀ

I ritardi nell'avvio e nel completamento degli studi pediatrici sono sistematici. Anche quando obbligatori, questi studi partono spesso tardi e si concludono dopo molti anni, lasciando un lungo intervallo in cui l'uso dei farmaci nei bambini è inevitabilmente *off-label*. Questa dinamica riflette una gerarchia implicita delle priorità: la ricerca pediatrica rimane subordinata a quella negli adulti. Eppure, già da tempo sono disponibili strumenti metodologici che permetterebbero di anticipare la produzione di evidenze pediatriche.

APPLICAZIONE DELLE REGOLE ("ENFORCEMENT") E RESPONSABILITÀ

Un ulteriore elemento critico riguarda la debolezza dei meccanismi di applicazione delle norme. Nel caso del PREA (in parte anche nel contesto europeo), le proroghe sono frequenti e le sanzioni storicamente limitate o poco utilizzate. Il risultato è un sistema in cui l'obbligo esiste formalmente, ma è spesso negoziabile nella pratica. Il rafforzamento recente delle misure sanzionatorie rappresenta un passo avanti, ma difficilmente sarà sufficiente senza un cambiamento sostanziale nell'*enforcement*.

LIMITI STRUTTURALI: COSA RESTA FUORI

Il PREA presenta inoltre limiti intrinseci: si applica solo alle indicazioni studiate negli adulti ed esclude ampie categorie di farmaci, in particolare quelli orfani (medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare). Questo produce paradossi evidenti: farmaci potenzialmente utili per i bambini non vengono studiati perché privi di

un interesse commerciale o di un'indicazione primaria riferita alla popolazione adulta.

IL PUNTO CRITICO: L'EQUIVOCO DELL'*OFF-LABEL*

Il contributo del NEJM³ evidenzia le lacune del sistema regolatorio, ma richiama implicitamente una questione più ampia, già sollevata in letteratura negli anni precedenti: il significato attribuito all'*off-label* nella pratica clinica. L'uso *off-label* per i bambini non è un'eccezione, ma la norma. Tuttavia, continua a essere interpretato in modo riduttivo come sinonimo di inappropriata o assenza di evidenze. Questa equivalenza è fuorviante. In molti casi, l'uso *off-label* si basa su: evidenze indirette, ma solide; studi pediatrici non registrativi; esperienza clinica consolidata e raccomandazioni di linee guida.

Esempi concreti sono ben noti. Ad esempio (tra i tanti) in oncologia pediatrica la medicina di precisione ha portato a nuove normative per ridurre il divario tra adulti e bambini nello sviluppo dei farmaci. Negli Stati Uniti, il *RACE for Children Act* (2017) impone lo studio di farmaci oncologici mirati per i bambini quando il bersaglio molecolare è rilevante; in Europa, i PIP vengono richiesti precocemente. Iniziative collaborative internazionali hanno ulteriormente sostenuto questo approccio. Nonostante ciò, persistono ritardi nell'accesso pediatrico ai farmaci innovativi. Il caso del blinatumomab nella leucemia linfoblastica acuta è emblematico: disponibile prima negli adulti e solo successivamente nei bambini, con ulteriori ritardi in Europa. Pur essendo oggi standard di cura e incluso tra i farmaci essenziali dell'OMS, il suo accesso rimane diseguale⁶. Ignorare o svalutare queste evidenze rischia di tradursi in una forma di inerzia regolatoria, con conseguenze cliniche rilevanti e osservanza dei diritti rimandata per i pazienti.

IL CONTESTO ITALIANO: TRA EVIDENZE E PRATICHE REGOLATORIE

La realtà italiana riflette e, in parte, anticipa queste dinamiche. Già nei primi anni 2000 studi osservazionali multicentrici

documentavano un ampio ricorso all'*off-label* in pediatria, evidenziandone la natura strutturale piuttosto che eccezionale⁷, con un richiamo anche alla razionalità della prescrizione conforme alle linee guide per specifiche comuni patologie⁸.

Negli anni successivi, diverse iniziative istituzionali e scientifiche hanno cercato di affrontare il problema, con risultati eterogenei. La Legge 648/96 ha rappresentato uno strumento utile per garantire accesso a trattamenti non autorizzati in specifici contesti, inclusa la pediatria (per esempio per le cure palliative pediatriche), pur non essendo nata con questo scopo⁹.

Analogamente, lo sviluppo di strumenti come i prontuari pediatrici, ispirati a esperienze internazionali come il *British National Formulary for Children*, ha cercato di orientare la prescrizione partendo dai bisogni clinici e dalle evidenze disponibili, anche quando non derivanti da studi registrativi. Questi approcci condividono un elemento centrale: la priorità dell'uso razionale del farmaco rispetto allo status regolatorio.

VERSO UN CAMBIO DI PARADIGMA

Le proposte avanzate dagli autori del NEJM, anticipare gli studi pediatrici, rafforzare l'*enforcement*, ampliare l'ambito del PREA, sono necessarie, ma non sufficienti.

Il punto centrale, già evidenziato in passato, è che il "*closing the gap*" non può essere raggiunto senza partire da un uso razionale dei farmaci. È quindi necessario superare una visione dicotomica: *on-label* = *appropriato*; *off-label* = *da evitare*. Questa semplificazione non riflette la complessità della pratica clinica, ma un atteggiamento regolatorio e una scelta del produttore del farmaco. Un approccio più adeguato dovrebbe distinguere tra: *off-label* senza evidenze; *off-label* con evidenze emergenti, quindi sotto monitoraggio; *off-label* supportato da evidenze consolidate, quindi non più *off-label*.

Questa distinzione consentirebbe decisioni basate su evidenze riconosciute a livello internazionale.

Si eviterebbero così "bizzarri" stati regolatori come quello, per esempio, del risperidone, commercializzato dalla stessa azienda con indicazioni pediatriche differenti negli Stati Uniti (disturbo dello spettro autistico, schizofrenia) e in Europa (disturbo della condotta)¹⁰. Oppure quello dell'*ondansetron*, la cui efficacia nel trattamento sintomatico della gastroenterite acuta è ampiamente documentata, anche grazie a evidenze raccolte da una ricerca indipendente italiana, ma che ancora oggi non ha questa indicazione autorizzata¹¹.

IMPLICAZIONI PER LE POLITICHE SANITARIE

Il mantenimento del gap di evidenze ha conseguenze concrete: incertezza terapeutica, variabilità prescrittiva, potenziali rischi per i pazienti. Tuttavia, anche un'interpretazione restrittiva dell'*off-label* contribuisce a queste criticità. Le politiche sanitarie dovrebbero perseguire un duplice obiettivo: aumentare la produzione di evidenze pediatriche; favorire un uso critico e appropriato delle evidenze disponibili, indipendentemente dallo status regolatorio.

INDICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Per la pratica clinica, è utile richiamare alcuni principi consolidati¹²:

- il termine *off-label* non implica necessariamente un uso improprio o non raccomandabile. In molti casi rappresenta il miglior trattamento disponibile;
- l'uso deve essere basato su evidenze scientifiche pubblicate a livello internazionale, e giudizio clinico esperto;
- lo status regolatorio non dovrebbe essere l'unico criterio per definire accesso e rimborsabilità dei farmaci pediatrici.

CONCLUSIONI

Il PREA e le normative europee rappresentano strumenti fondamentali, ma incompleti. Il divario di evidenze in pediatria persiste, come già evidenziato decenni fa. Ridurre questo divario richiede non solo più studi, ma anche un cambiamento di

NEWS & VIEWS Bambini e farmaci: l'equivoco dell'*off-label*

prospettiva: riconoscere che l'*off-label*, in pediatria, non è un'anomalia da evitare, ma una componente inevitabile, spesso razionale, della pratica clinica.

Federico Marchetti

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna
federico.marchetti@auslromagna.it

Antonio Clavenna

Laboratorio di Epidemiologia dell'Età Evolutiva, Dipartimento di Epidemiologia Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
Antonio.clavenna@marionegri.it

BIBLIOGRAFIA

1. Bonati M, Pandolfini C. Off-label drug use in children should be rational. *Arch Dis Child* 2011; 96: 870-1.
2. Bonati M, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Licensed medicines, off-label use or evidence-based. Which is most important? *Arch Dis Child* 2017; 102: 53-4.
3. Liu ITT, Bourgeois F. Closing the Evidence Gap for Drugs in Children - Measures to Strengthen the Pediatric Research Equity Act. *N Engl J Med* 2026; 394: 1566-8.
4. Bua J, L'Erario I, Barbi E, Marchetti F. When off-label is a good practice: the example of paracetamol and salbutamol. *Arch Dis Child* 2008; 93: 546-7.
5. 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: 81-5.
6. Peccatori N, Biondi A. Le fratture della disuguaglianza in Oncologia pediatrica. *Medico e Bambino* 2026; 45: 167-9.
7. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M; Italian Paediatric Off-label Collaborative Group. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 339-47.
8. Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, Cazzato T, Bonati M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr* 2005; 94: 753-7.
9. De Zen L, Marchetti F, Barbi E, Benini F. Off-label drugs use in pediatric palliative care. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 144.
10. Putignano D, Clavenna A, Reale L, Bonati M. The evidence-based choice for antipsychotics in children and adolescents should be guaranteed. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 769-76.
11. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al.; SONDO (Study ONdansetron vs DOmperidone) Investigators. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016; 11: e0165441.
12. Marchetti F. Bambini e farmaci: da un uso off-label a un uso consapevole e informativo. *Medico e Bambino* 2014; 33: 415-6.

Salute e democrazia

Ho letto con molta attenzione, e con una certa curiosità, l'articolo a prima firma dell'esperta leader nella tutela della salute J. Ayers sul legame fra salute e democrazia¹. Il lavoro sostiene che, essendo la salute pubblica radicata nelle decisioni politiche, il miglioramento degli esiti sanitari e la promozione dell'equità in materia di salute richiedono il rafforzamento di una democrazia inclusiva e rappresentativa. Difficile non essere d'accordo.

La salute è una scelta politica. Promuovere la salute richiede la capacità di influenzare le decisioni pubbliche, compresa, secondo gli autori, la partecipazione civica ed elettorale, perché il potere esercitato attraverso il voto e la sua influenza sulle politiche sono determinanti per la salute. Di qui la necessità di un forte impegno per rafforzare la partecipazione al voto quale approccio strategico per la salute della popolazione.

Certo. Il voto offre alle persone la possibilità di contribuire a decisioni che possono avere un impatto diretto o indiretto sulla loro salute e sul loro benessere. Ma la sola partecipazione al voto non basta; molto dipende dal livello di consapevolezza degli elettori, dalla propaganda politica, dalla forza dei poteri economici coinvolti nel settore sanitario, dal contesto politico, dalla fiducia nella medicina, ecc.

Gli autori si concentrano invece, forse in modo eccessivo, sulla partecipazione al voto e sulle politiche volte a favorire tale partecipazione. D'altro canto, fanno parte