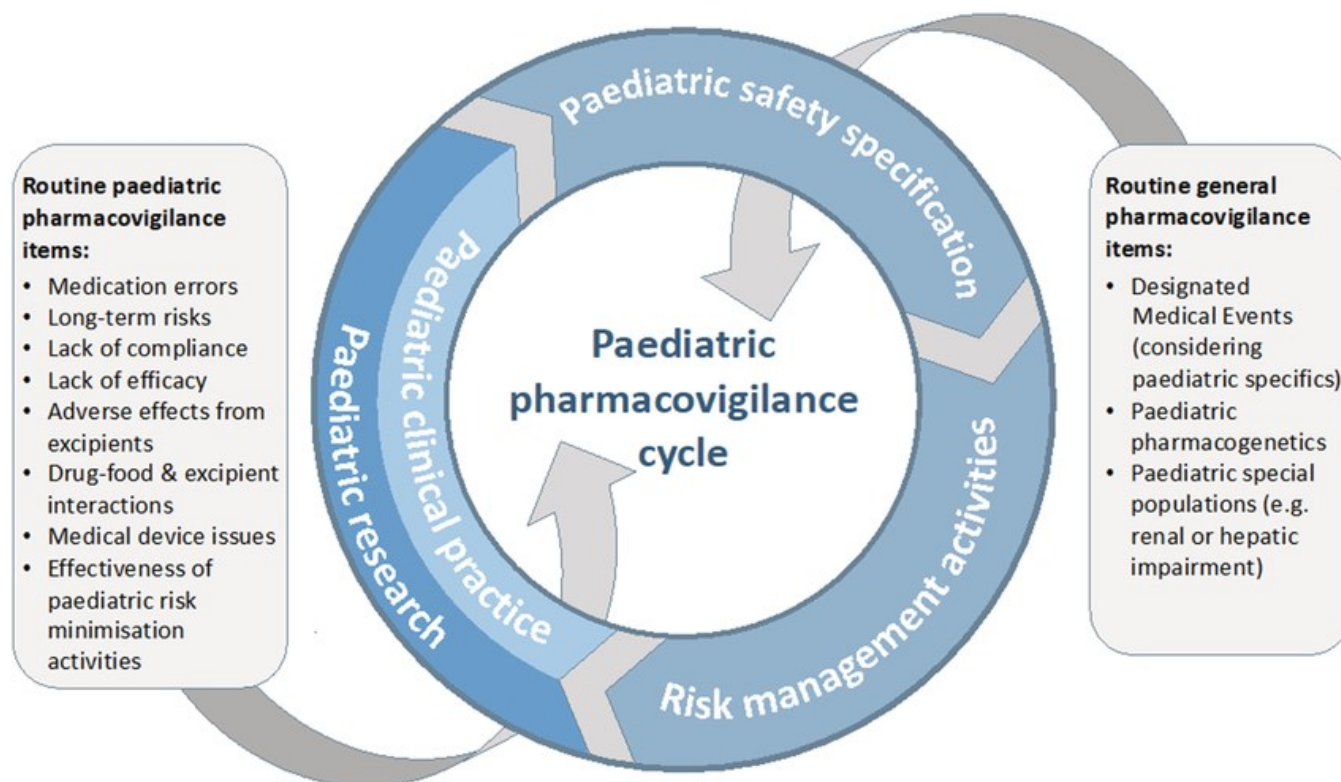


Farmacovigilanza in pediatria



Aurich B et al. c4c: Paediatric pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children - A c4c expert group white paper. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 ;88(12):4997-5016.

Nonostante i numerosi progressi fatti negli anni le reazioni avverse ai farmaci (ADR), continuano a rappresentare un grave problema di salute sia per l'individuo che per la società. Le varie tappe che hanno portato allo sviluppo della moderna Farmacovigilanza sono costellate di eventi tragici che spesso hanno interessato la popolazione pediatrica.

Evidenze provenienti da revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate in letteratura sottolineano l'importanza della Farmacovigilanza in pediatria, in considerazione del crescente aumento della segnalazione di ADR in questa popolazione di soggetti. L'assenza di medicinali con indicazione per l'età pediatrica, la carenza d'informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia espongono a rischi significativi una popolazione di pazienti con caratteristiche differenti dagli adulti sia da un punto di vista biologico che di risposta farmacologica. La popolazione pediatrica di fatto risponde in maniera peculiare alle terapie rispetto agli adulti sia in termini di efficacia che di sicurezza.

Non possiamo considerare questa popolazione come un unico gruppo dalle caratteristiche omogenee, i processi

fisiologici caratteristici della crescita comportano differenze nei processi farmacocinetici di assorbimento, metabolismo, distribuzione, escrezione, sviluppo degli organi... aspetti da prendere in considerazione quando si somministra un farmaco in età pediatrica, per questi motivi non possiamo considerare i bambini "piccoli adulti".

Le reazioni avverse ai farmaci utilizzati nella popolazione pediatrica, necessitano di specifiche valutazioni, infatti, differiscono, rispetto al resto della popolazione, per frequenza, natura, severità e presentazione. La segnalazione spontanea è uno strumento di farmacovigilanza indispensabile, se non l'unica fonte di informazioni sulle reazioni avverse verificatesi nella popolazione pediatrica nel periodo successivo alla fase di autorizzazione dei farmaci.

Il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per tutti i farmaci prevede studi approfonditi, inclusi test preclinici e sperimentazioni cliniche al fine di garantirne sicurezza, efficacia e qualità, spesso però la popolazione pediatrica non rientra in tali studi. Ciò che ne consegue è una limitata disponibilità di farmaci adatti ai più piccoli a cui vengono pertanto somministrati medicinali

Consentire lo sviluppo di farmaci pediatrici in Europa: 10 anni di regolamento pediatrico dell'UE

Il 2017 ha segnato il decimo anniversario dell'entrata in vigore del Regolamento pediatrico nell'Unione Europea (UE). Questa legge mirava a stimolare lo sviluppo di farmaci pediatrici e a fornire maggiori informazioni sul loro utilizzo, come risposta alla mancanza di prove e di approvazione dei farmaci per bambini. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avuto un ruolo centrale nell'attuazione del regolamento.

Le aziende farmaceutiche devono presentare un piano di indagine pediatrica (PIP) al Comitato pediatrico (PDCO) dell'EMA per ogni nuovo farmaco, a meno che non venga concessa un'esenzione (waiver). I piani, che descrivono lo sviluppo di farmaci per bambini, devono essere concordati con largo anticipo rispetto alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco. Possono essere concessi rinvii degli studi per consentire l'approvazione negli adulti prima del completamento degli studi pediatrici.

Tra gennaio 2007 e dicembre 2016, nell'UE sono stati autorizzati in totale 273 nuovi farmaci e 43 forme farmaceutiche aggiuntive appropriate per l'uso pediatrico, e l'EMA ha approvato 950 PIP. Inoltre, sono state approvate 486 deroghe allo sviluppo di un farmaco in una o più condizioni mediche. Il Regolamento pediatrico ha avuto un impatto molto positivo sullo sviluppo dei farmaci pediatrici, come dimostra il confronto tra due periodi di 3 anni prima e dopo l'entrata in vigore del Regolamento. In conclusione, il regolamento ha portato a un maggior numero di farmaci per bambini e a maggiori informazioni sull'uso pediatrico dei farmaci in Italia.

rivolti a pazienti adulti. La farmacovigilanza in pediatria risulta pertanto un valido aiuto per il miglioramento del profilo di sicurezza di un farmaco.

A gennaio 2007 è entrato in vigore il Regolamento (EC) 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per uso pediatrico. L'obiettivo del Regolamento è l'ottimizzazione della salute pediatrica nell'Unione europea facilitando lo sviluppo e la disponibilità di medicinali per bambini, garantendo la qualità dei farmaci sottoponendoli a ricerca etica e autorizzandoli in modo appropriato al fine di migliorare la disponibilità di informazioni sull'uso di medicinali per bambini. A novembre 2018 sono entrate in vigore le GVP (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices) relative alla pediatria (GVP – Product – or population – Specific Consideration IV: Paediatric Population). Le linee guida trattano principalmente temi riguardanti medicinali con indicazione pediatrica, con indicazione per adulti e sviluppo pediatrico in corso e con indicazione per adulti, per i quali esiste evidenza di utilizzo nella popolazione pediatrica.

Nel 2007 è stato istituito presso EMA il PDCO (Paediatric Committee) un comitato scientifico multidisciplinare responsabile principalmente della valutazione e dell'approvazione dei Piani di Investigazione Pediatrica (PIP). Il PDCO interagisce con altri comitati, in particolare il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) e il COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) su qualsiasi questione relativa allo sviluppo di medi-

nali per uso pediatrico.

Il PDCO e il PRAC interagiscono sulla promozione dello sviluppo precoce delle strategie di gestione del rischio, comprendendo l'impatto dei problemi di sicurezza emergenti sullo sviluppo pediatrico, acquisendo informazioni sui bisogni pediatrici e garantendo in generale che le attività di farmacovigilanza siano adatte per affrontare le sfide specifiche della raccolta di misure di sicurezza dati nella popolazione pediatrica.

Rischio di eventi avversi in pazienti pediatrici

Il rischio di eventi avversi può potenzialmente aumentare in alcuni casi specifici.

Esposizione a lungo termine. La somministrazione di un determinato farmaco per un periodo troppo lungo può comportare effetti sul bambino, interferendo sullo sviluppo di organi, sulla crescita scheletrica, sulla maturazione sessuale e sullo sviluppo neurocomportamentale. Tali effetti possono diventare evidenti, visibili o identificabili solo dopo diversi anni, addirittura anche solo in età adulta. È pertanto necessario eseguire follow-up a lungo termine per osservare gli effetti in più fasi dello sviluppo.

Utilizzo off label. La somministrazione di un farmaco non specifico per questa fascia d'età può esporre il paziente ad ulteriori rischi di eventi avversi o di inefficacia del trattamento. È pertanto necessario ampliare la gamma di farmaci ad uso pediatrico.

Errore farmaceutico. Un ulteriore potenziale rischio può avvenire in seguito a un fallimento involontario nel processo di trattamento farmacologico.

Insufficienza di safety data. Gli studi clinici pediatrici sono limitati a un campione non sufficientemente elevato

e per di più relativo a un periodo di tempo limitato. Ciò che ne consegue è una scarsa conoscenza dei reali rischi e pertanto una mancanza di consapevolezza nella somministrazione.

Erroneità o mancanza di presentazione clinica di ADR (Adverse Drug Reaction). La segnalazione della reazione avversa potrebbe essere incompleta, aspecifica o mal interpretata. In alcuni casi addirittura la reazione potrebbe addirittura non venire rilevata, e di conseguenza non segnalata. Questo accade in casi in cui si verificano sintomi abbastanza comuni nei bambini come vomito, diarrea, sonnolenza o pianto. Tali reazioni potrebbero essere sottostimate.

Nonostante gli enormi progressi fatti in questo ambito, grazie anche ai più recenti regolamenti e linee guida, continuano a persistere enormi difficoltà per le attività di farmacovigilanza date per lo più dalla sottostima delle reazioni avverse sospette nei bambini, dai frequenti errori terapeutici dalla difficoltà di dimostrare l'efficacia di minimizzazione del rischio dei nuovi medicinali a disposizione della popolazione pediatrica. La misura più efficace rimane sicuramente lo sviluppo di sempre più farmaci appositamente formulati per questa specifica fascia d'età.

Un potenziale aiuto potrebbe essere dare maggiore consapevolezza ai pazienti pediatrici in grado di assumere in autonomia i farmaci attraverso una comunicazione adeguata e personalizzata tramite per esempio infografiche, fumetti e social media.

*Maria Erminia Stochino
Arianna Deidda*

Farmacovigilanza in pediatria: 6 anni di esperienza del CRFV Sardegna

Vi riportiamo uno dei nostri lavori presentati per il XXXIII Seminario Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia".

Introduzione. Le reazioni avverse ai farmaci utilizzati nella popolazione pediatrica, necessitano di una valutazione specifica, infatti, differiscono, rispetto al resto della popolazione, per frequenza, natura, severità e presentazione. La segnalazione spontanea è uno strumento di farmacovigilanza indispensabile, se non l'unica fonte di informazioni sulle reazioni avverse verificatesi nella popolazione pediatrica nel periodo successivo alla fase di autorizzazione dei farmaci. Scopo del lavoro è valutare l'aderenza alle più recenti linee guida europee per una buona pratica di farmacovigilanza nella popolazione pediatrica, attraverso l'esame delle schede di segnalazione di reazione avversa della

Regione Sardegna, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Metodi. Abbiamo considerato le schede inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 08/11/2018 e il 30/06/2024 filtrate per: regione (Sardegna), fascia di età pediatrica e sesso, considerando i farmaci sospetti o interagenti. Per ogni scheda è stato considerato: Anatomical Therapeutic Chemical classification system, principio attivo, codice segnalazione, codice EudraVigilance, forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazione, reazione avversa, gravità, tempo di insorgenza della reazione avversa dall'inizio della terapia, qualifica della fonte, esito, peso, altezza, tipo report, Azienda Sanitaria di pertinenza. L'aderenza alle linee guida europee è stata valutata per la presenza delle variabili: età al momento della reazione, forma farmaceutica, durata dell'esposizione prima della comparsa della reazione avversa, indicazione, peso e altezza al momento della reazione. Il risultato finale è stato espresso in percentuale della variabile in esame rispetto la numerosità campionaria.

Risultati. Il campione iniziale era costituito da 383 schede; 127 sono state escluse perché l'età non era definita. Nello studio, sono state incluse 256 schede (239 da Rete Nazionale di Farmacovigilanza, 17 da EudraVigilance). Le reazioni avverse segnalate sono state 903 considerando la gerarchia MedDRA Preferred Terms, 1.006 utilizzando la gerarchia Lowest Level Term. Considerando le schede, non è indicata: nel 38,3% la forma farmaceutica, nel 14,4% la via di somministrazione, nel 9,4% l'indicazione terapeutica, nel 60,5% l'altezza, nel 53,5% il peso, nel 8,2% non è possibile conteggiare la durata dell'esposizione; il 69,5% deriva da segnalazioni spontanee.

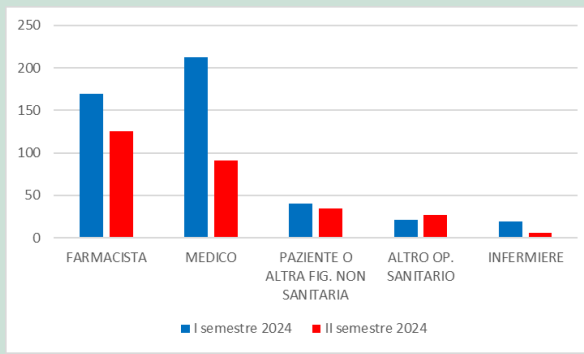
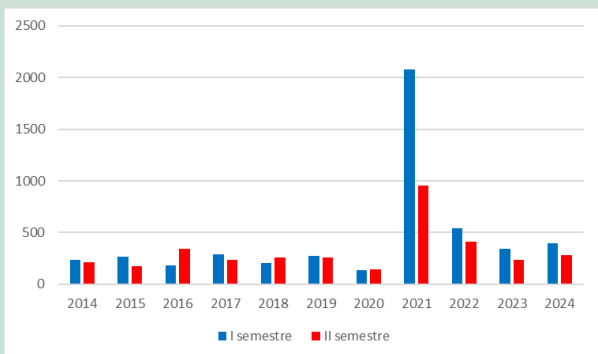
Conclusioni. La maggior parte delle schede deriva da segnalazione spontanea, come nella popolazione adulta. È evidente, da parte dei segnalatori, l'attenzione ai campi obbligatori (forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazione terapeutica) rispetto agli altri (peso, altezza), rendendo problematico lo sviluppo di una fotografia esatta del comportamento del farmaco nel mondo reale. Questo suggerisce l'importanza di adattare la scheda, individuando nuove variabili obbligatorie, specifiche basate sull'eterogeneità della popolazione pediatrica.

Giovanni Ambu, Emanuela Elena Cau, Silvia Melis, Guendalina Mura, Fiorella Pitzeri, Enrica Maria Puddu, Maria Erminia Stochino, Arianna Deidda.

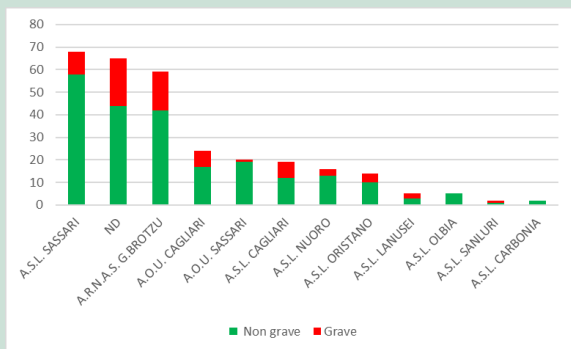
Campagna AIFA 2024 antibiotico resistenza

In Italia non frena il consumo di antibiotici che favoriscono il proliferare di batteri resistenti alle cure, tanto che, se non si farà qualcosa nel 2050 l'antibiotico-resistenza diverrà da noi la prima causa di morte, superando nella triste classifica anche i tumori. La prevalenza nell'uso di antibiotici aumenta con l'avanzare dell'età, raggiungendo il 60% negli over 85. Nella popolazione pediatrica i maggiori consumi si concentrano nella fascia di età compresa tra 2 e 5 anni, in cui circa 4 bambini su 10 hanno ricevuto nell'anno almeno una prescrizione di antibiotici. L'**AIFA**, in collaborazione con il **Ministero della Salute**, ha proposto a novembre 2024 la Campagna di sensibilizzazione sull'uso consapevole degli antibiotici in ambito umano "**Proteggi la tua salute**".

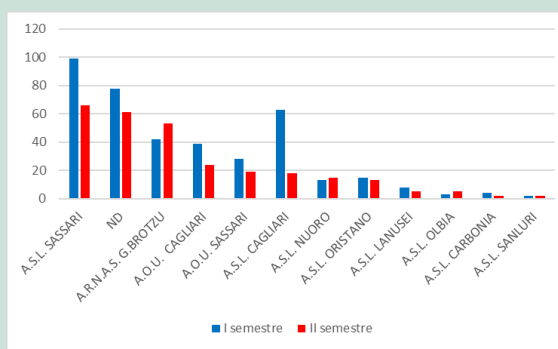
Andamento delle segnalazioni in Sardegna



Distribuzione ADR per semestre anni 2014-2024



Distribuzione ADR per fonte (I sem 2024 vs II sem 2024)



Distribuzione ADR per struttura e gravità (II sem 2024)

Distribuzione ADR struttura (I sem 2024 vs II sem 2024)

Dall'analisi dell'andamento delle segnalazioni è evidente un calo delle stesse nel II semestre del 2024 rispetto al semestre precedente ma una crescita rispetto al II semestre 2023. Dall'analisi per fonte si evidenzia un calo della segnalazione da parte soprattutto dei farmacisti e dei medici. Dall'analisi per struttura emerge che 2 strutture sono in crescita: l'ARNAS Brotzu, l'ASL Nuoro.

Dati estratti dal sistema di analisi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. A cura di Emanuela Elena Cau, Silvia Melis, Arianna Deidda

Contattaci: Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna
 U.C. Farmacologia Clinica, AOU Cagliari, Presidio San Giovanni di Dio, Via Ospedale 46, 09124 Cagliari.
 Tel. 070 51092637; email: farmacovigilanza@aucagliari.it;

Centro Regionale Farmacovigilanza Sardegna
 CRFV_sardegna
 www.farmacovigilanzasardegna.it