



IL DANNO DA FARMACI IN ETA' PEDIATRICA: PROBLEMATICHE EMERGENTI

Francesco Rossi

Firenze, 01 ottobre 2010

Lo zodiaco dei danni farmaco-correlati

Effetti avversi di tipo A
(azione del farmaco)

Overdose

Lesione organo selettiva

Dipendenza

Effetti tardivi,
carcinogenicità

Uso non appropriato

Situazioni di rischio

Fallimento terapeutico
(effetto avverso di tipo F)

Interazioni

Reazioni avverse di tipo C
(effetto da accumulo)

Effetti avversi di tipo B
(reazione del paziente)

Thalidomide and congenital abnormalities

SIR,-**Congenital abnormalities** are present in approximately **1.5% of babies**. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies **delivered of women** who were **given** the drug **thalidomide** ('Distaval') **during pregnancy**, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme-i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of longbones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

W.G. McBride. Hurstville, New South Wales (Lancet 16 dicembre 1961, pag 1358).

FARMACOVIGILANZA

**Lo studio della tollerabilità di un
farmaco in una specifica
indicazione, durante tutto il ciclo
della vita**

Farmacovigilanza

- **PRE-MARKETING**
- **POST-MARKETING:**
 - *Sperimentale*
 - *Non Sperimentale: descrittivi ed analitici*

DANNO DA FARMACI (ADR)

Patologia iatrogena:

Importanza clinica, sociale ed economica

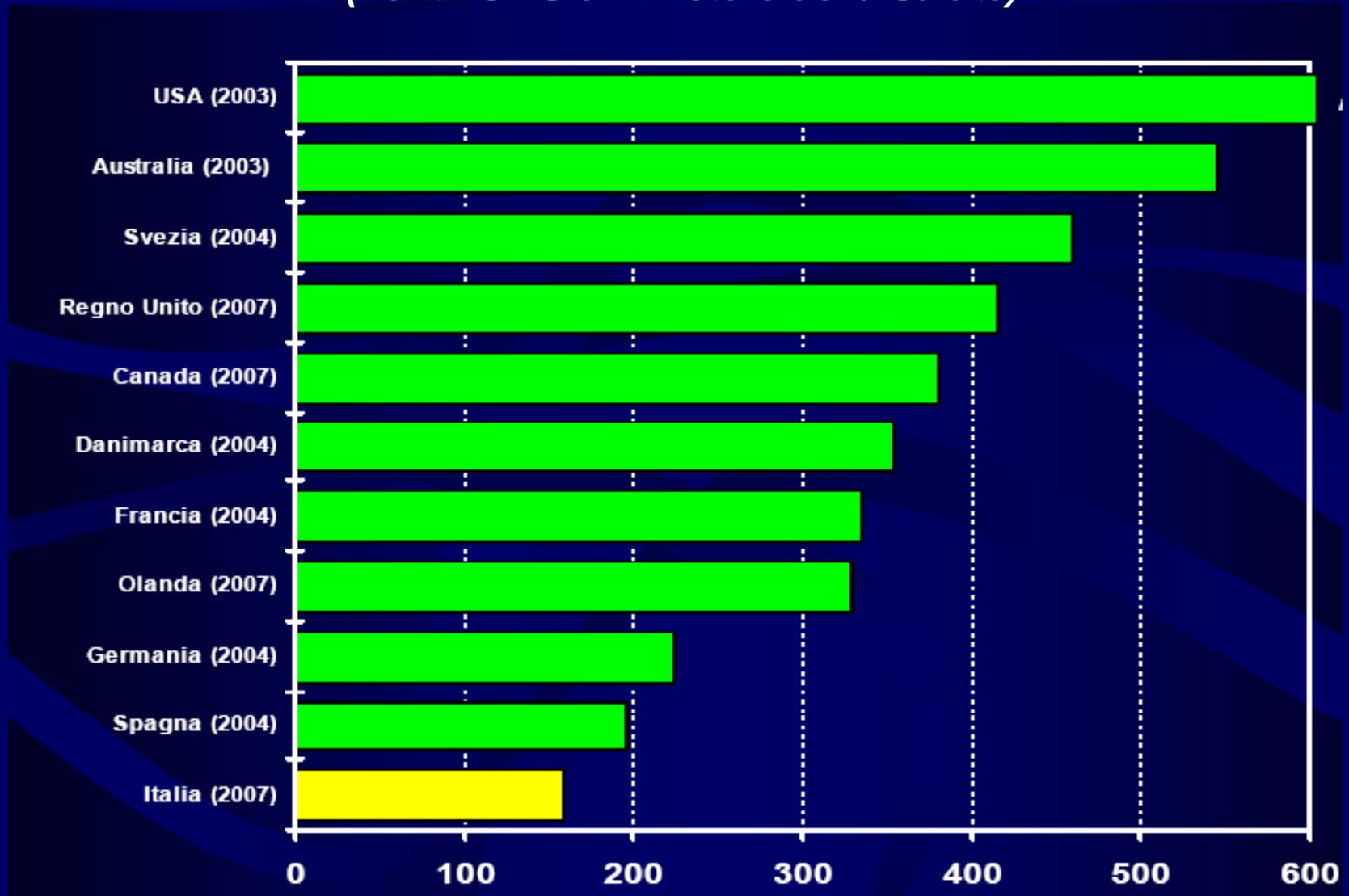
Principali cause di morte negli Stati Uniti

Deaths Per Year	Cause
710,000	Heart Disease
550,000	Cancer
170,000	Stroke
120,000	Pulmonary
100,000	<i>Adverse Drug Reactions</i>
98,000	Accidents
69,000	Diabetes
65,000	Pneumonia/Flu
50,000	Alzheimers
37,000	Nephritis
31,000	Septicemia

Refs: CDC Fastats estimated 2000 causes of death(<http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm>);

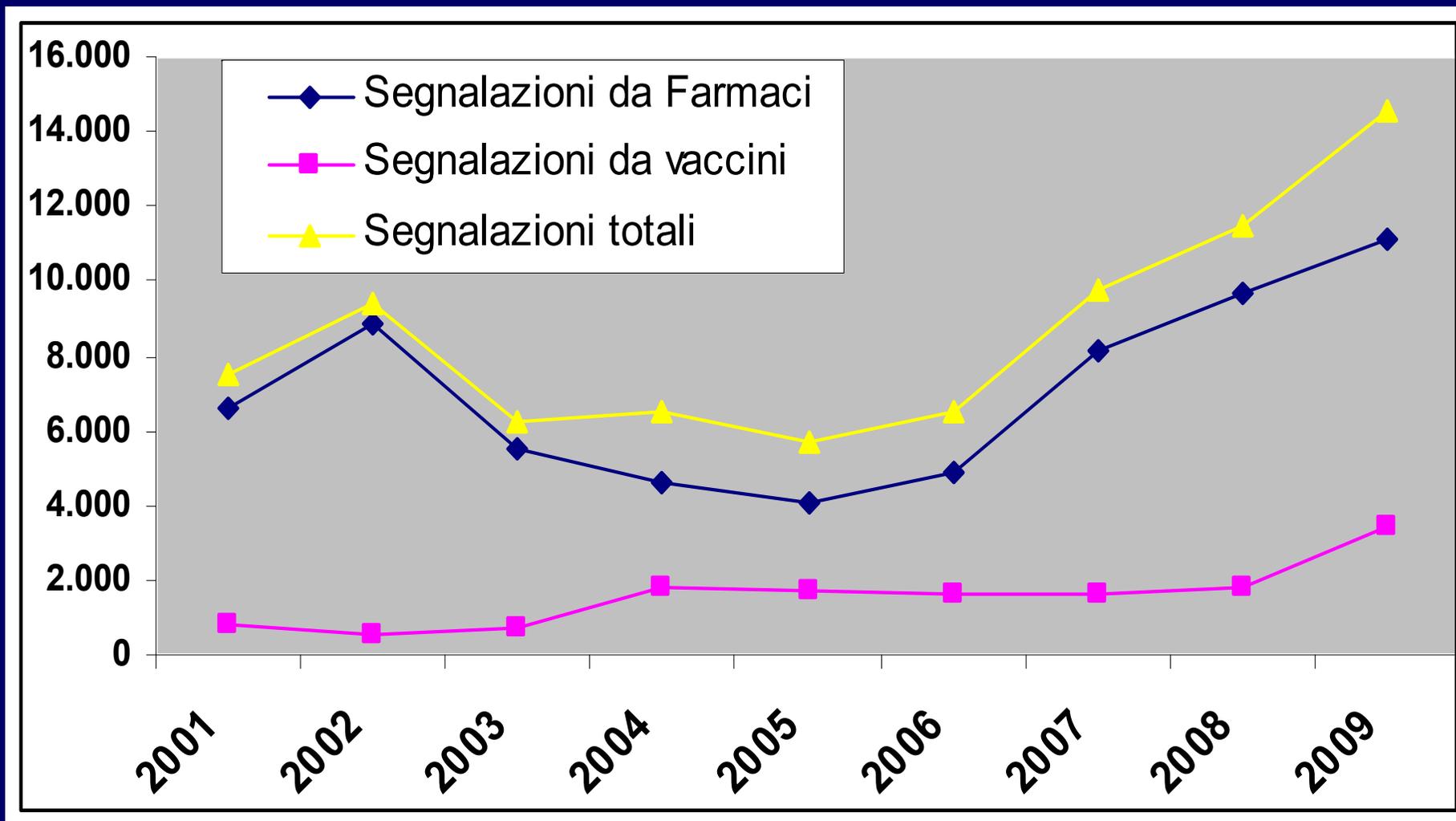
Segnalazione spontanea nel mondo

(Fonti: OMS e Ministero della Salute)

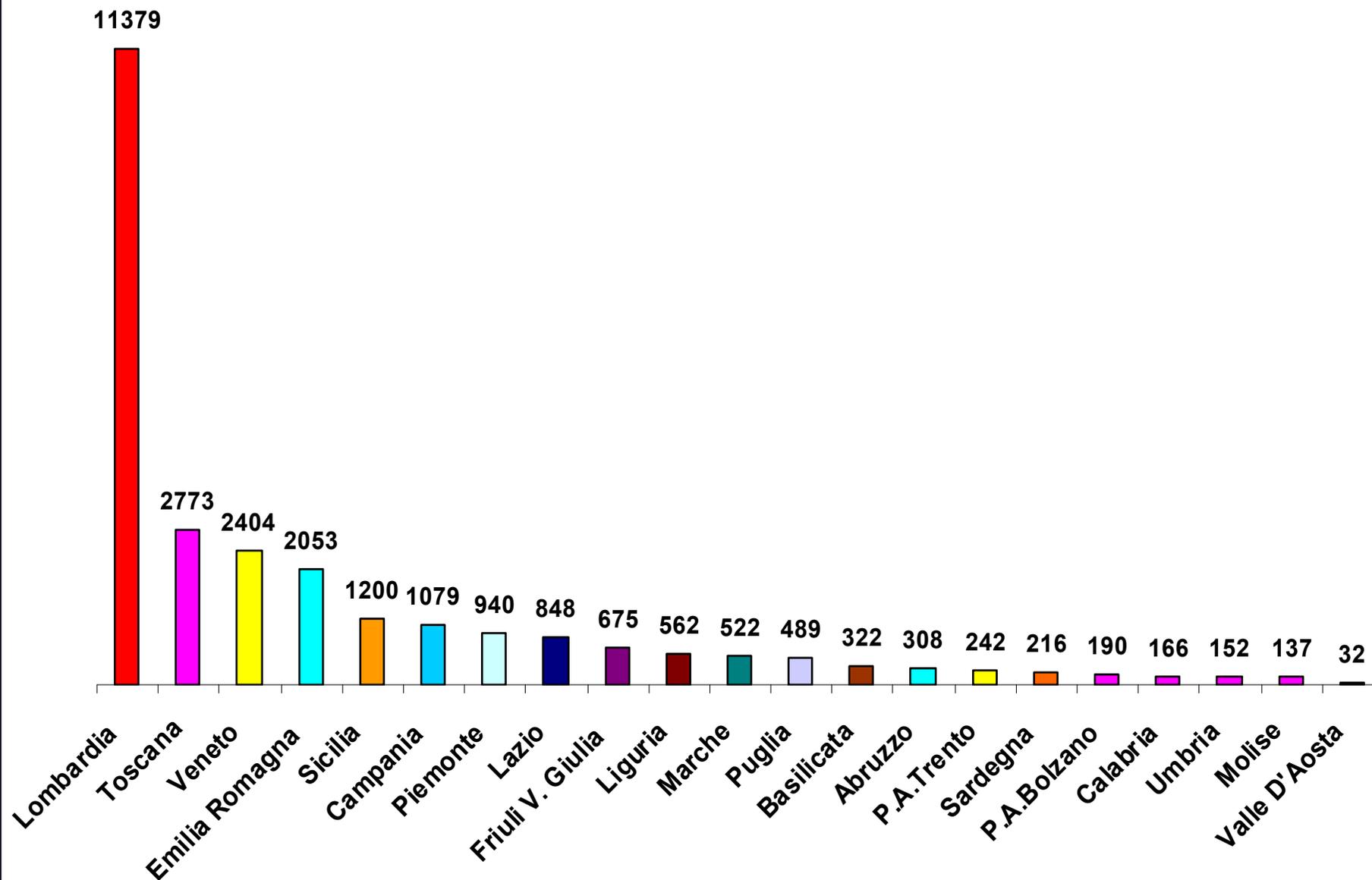


Numero di segnalazioni per milione di abitanti

Segnalazioni in Italia nel 2009: 77% da farmaci - 23% da vaccini RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza-AIFA)

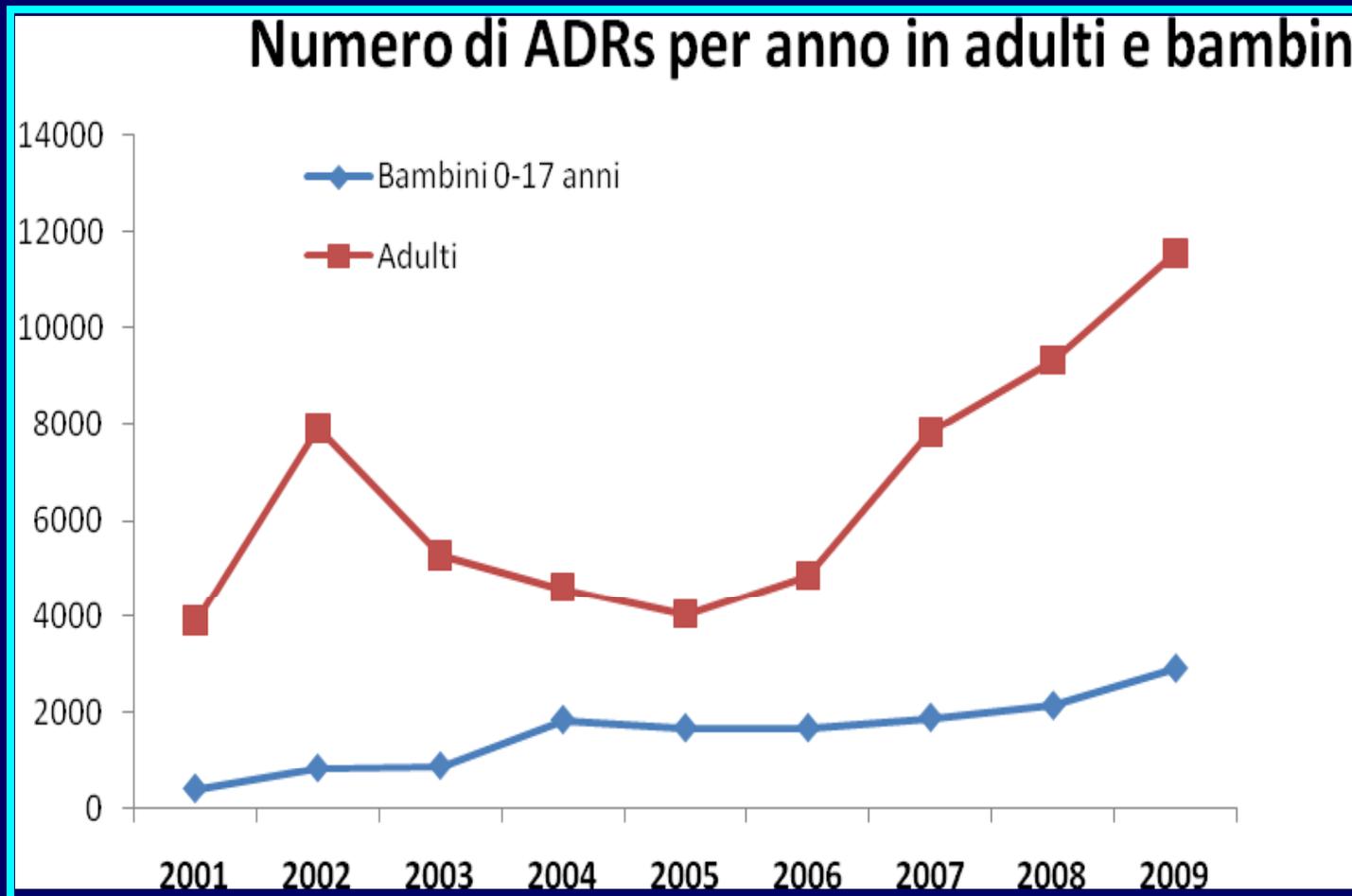


Segnalazione spontanea in Italia: 01 Gennaio 2009-31 agosto 2010



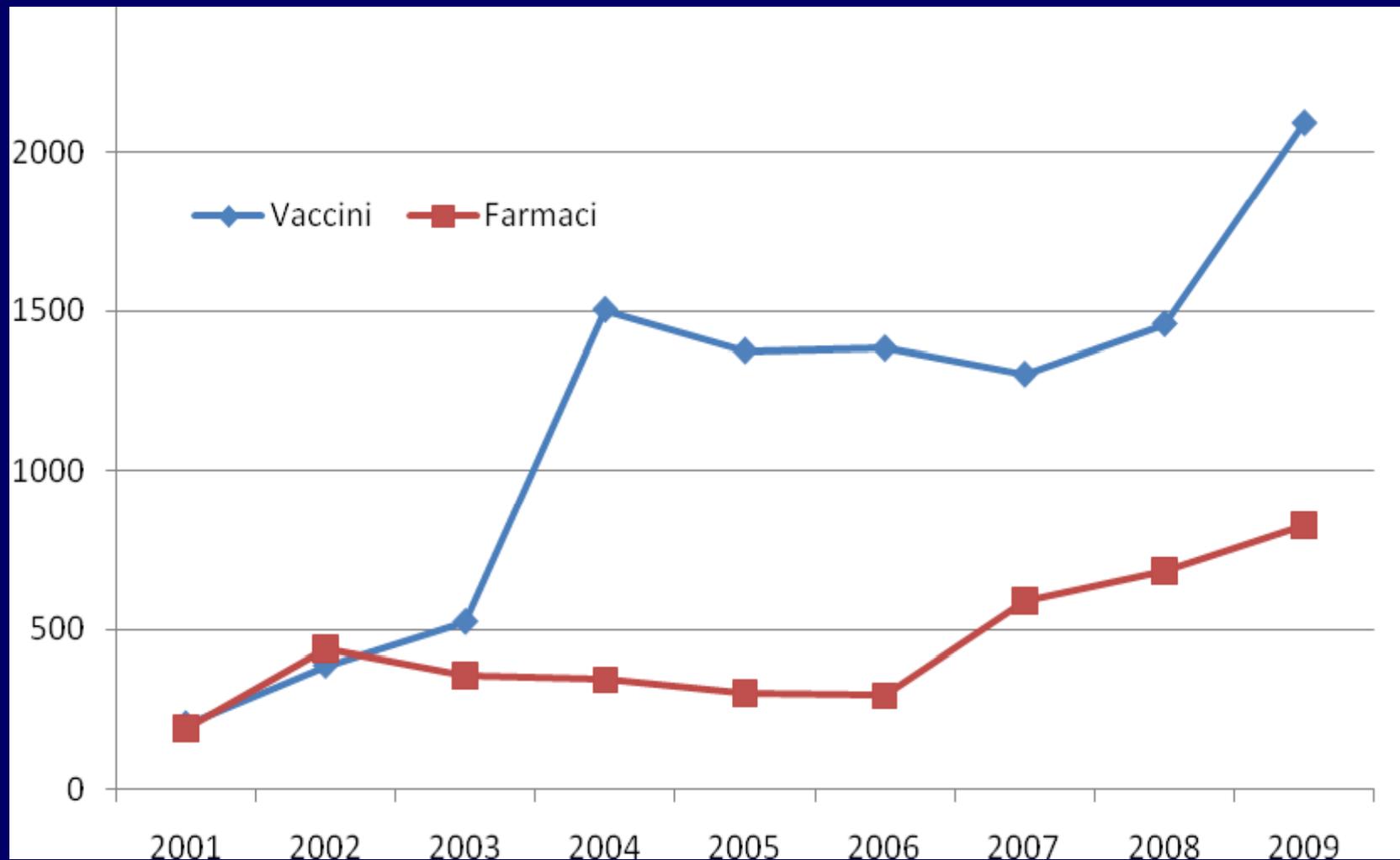
Fonte: RNF-AIFA

Numero di segnalazioni di ADRs 2001-2009: Adulti e Bambini



Fonte: RNF-AIFA

Andamento annuale (2001-2009) delle segnalazioni di ADRs a farmaci e vaccini nella popolazione pediatrica (0-17 anni)



Fonte: RNF-AIFA

Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts

A Clavenna, M Bonati

in ospedale

10.0% (7.1%-12.9%)

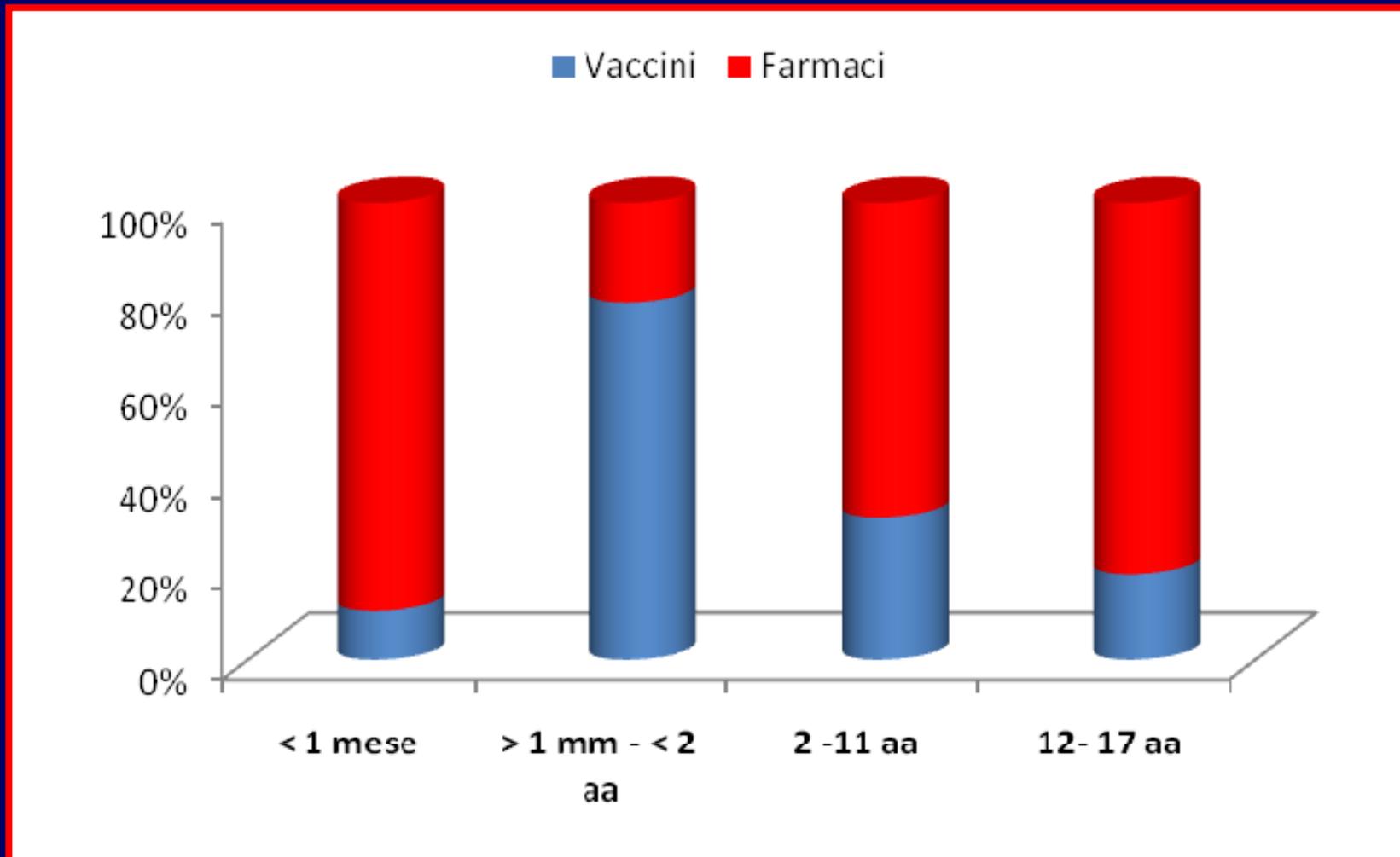
sul territorio

1.4% (0.8%-2.0%)

ospedalizzazioni per ADRs

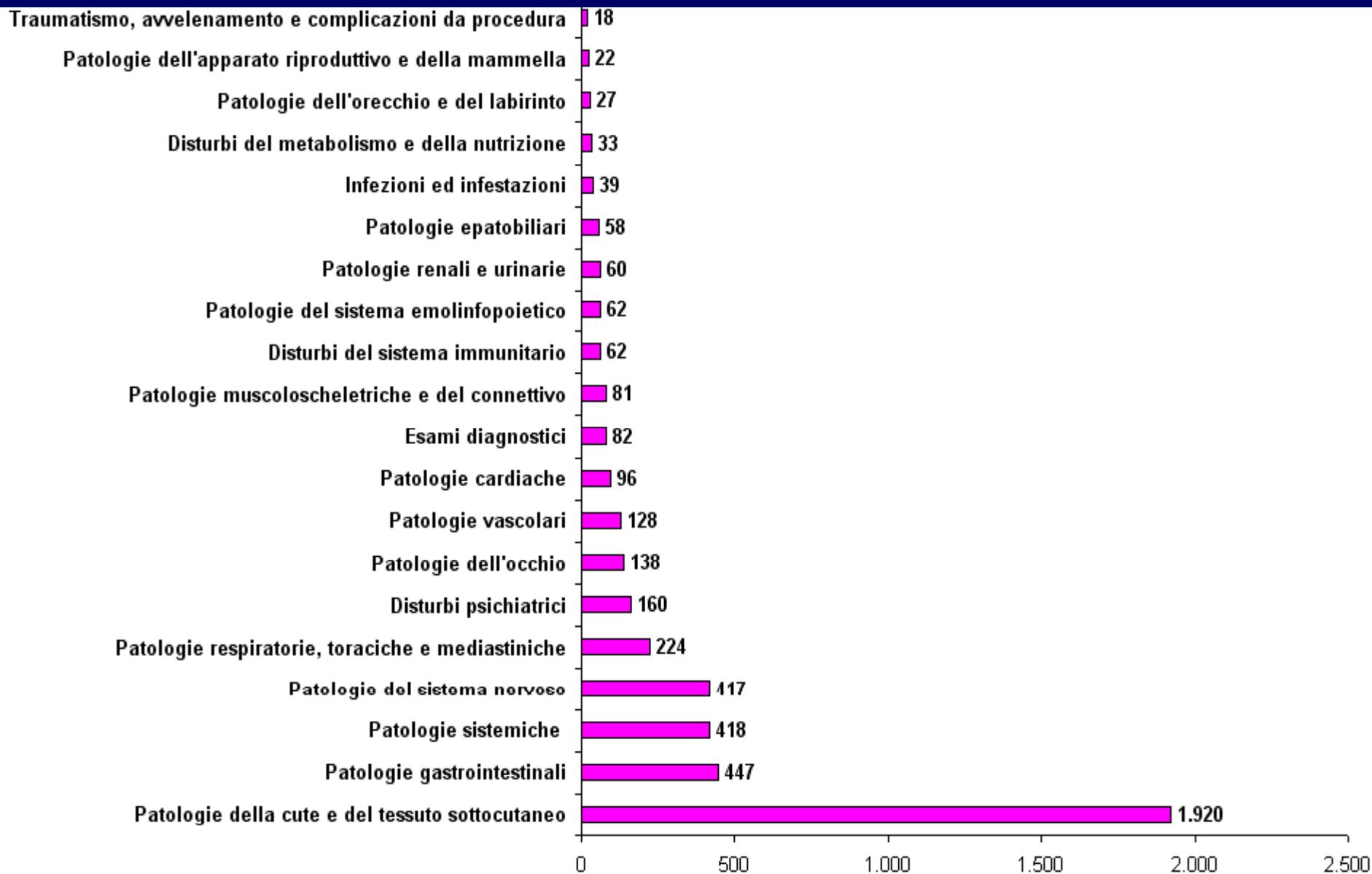
2.0% (1.2%-2.9%)

Distribuzione delle segnalazioni di ADR da farmaci e vaccini per le quattro fasce di età pediatriche (2001-2009)



Fonte: RNF-AIFA

Distribuzione in età pediatrica ADRs a farmaci per patologia



Fonte: RNF-AIFA

Reazioni avverse da farmaci in pediatria

Principi attivi segnalati

Principio attivo	Tot.	% cumulativa
Amoxicillina	114	9.8
Amoxicillina + ac. clavulanico	112	19.5
Cefaclor	56	24.3
Claritromicina	38	27.6
Ceftriaxone	37	30.8
Paracetamolo	34	33.7
Morniflumato/ac. niflumico	28	36.1
Azitromicina	23	38.1
Metoclopramide	22	40.0

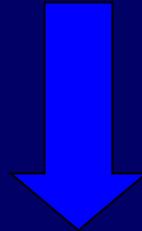
Focus: 2003.

Nonostante la ridotta segnalazione di ADR in età pediatrica vi sono due situazioni che invece favoriscono il danno da farmaci in pediatria:

- Ridotta sperimentazione di farmaci.
- Uso off-label dei farmaci.

USO DEI FARMACI IN PEDIATRIA

In Europa **oltre il 50%** dei medicinali impiegati per la terapia farmacologica nei bambini non è stato **studiato**, né **autorizzato** per uso pediatrico



**Ai bambini vengono somministrati farmaci
senza un'adeguata conoscenza del
profilo rischio/beneficio**

*Conroy S, et al. BMJ 2000; 320: 79-82
Choonara I, Arch Dis Child 1998; 78: 402-3.*

OSSERVATORIO NAZIONALE SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Sperimentazioni per età dei soggetti arruolati

Sperimentazioni totali:2.797
(dati OsSC fino al 31/12/2009)

Fasce di età*	Nr. SC	%
Da 0 a 12 anni	212	4,2
Da 13 a 18 anni	338	6,7
Da 19 a 64 anni	2.498	49,4
Oltre 65 anni	2.008	39,7

* In alcune sperimentazioni i soggetti ricadono in più fasce d'età

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI FARMACI IN PEDIATRIA

Dati dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia (OsSC)

Sperimentazioni cliniche in pediatria per fase (dati OsSC)		
FASE	N. sperim.	%
Fase III	89	57.4
Fase II	47	30.3
Fase IV	17	11
Bioequiv./biodisp	2	1.3
Totale	155	100

Sperimentazioni cliniche in pediatria per area terapeutica (dati OsSC fino al 2008)

Tabella SC 17
Sperimentazioni per area terapeutica e anno
SC totali: 3.691

Area terapeutica	SC	%	%				
			2004	2005	2006	2007	2008
Oncologia	1.074	29,1	23,7	30,2	35,3	28,6	27,0
Cardiologia/Malattie vascolari	362	9,8	11,2	9,5	9,6	9,2	9,8
Neurologia	332	9,0	8,8	8,9	8,7	9,9	8,7
Immunologia e malattie infettive	323	8,8	9,8	10,4	8,4	8,7	7,1
Ematologia	222	6,0	5,1	5,7	3,7	5,8	9,2
Gastroenterologia	196	5,3	6,4	5,7	4,1	4,7	5,8
Endocrinologia	194	5,3	5,6	5,7	5,6	4,5	5,1
Malattie dell'apparato respiratorio	148	4,0	4,2	3,2	4,5	4,4	3,8
Nefrologia/Urologia	145	3,9	4,0	3,2	3,2	5,5	3,6
Oftalmologia	101	2,7	1,9	2,6	3,9	2,3	2,8
Reumatologia	97	2,6	2,6	3,0	2,1	2,8	2,7
Psichiatria/Psicologia	79	2,1	2,7	2,3	1,8	2,1	2,0
Malattie dell'app. muscolo-scheletrico	77	2,1	3,0	1,4	1,8	2,4	1,9
Anestesiologia	75	2,0	2,6	1,7	1,3	2,2	2,5
Ginecologia e ostetricia	48	1,3	2,2	1,2	0,9	1,2	1,2
Pediatria/Neonatologia	46	1,2	0,8	0,8	1,3	0,9	2,2
Sistema genito-urinario	38	1,0	1,4	1,1	0,9	0,4	1,4
Traumatologia e medicina d'urgenza	20	0,5	0,2	0,3	0,6	0,8	0,7
Farmacologia/Tossicologia	14	0,4	0,2	0,3	0,4	0,5	0,5
Otorinolaringoiatria	11	0,3	0,6	0,5	0,1	0,3	0,1
Odontoiatria e chirurgia maxillofacciale	8	0,2	0,0	0,0	0,1	0,5	0,4
Totale	3.691	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte AIFA

DIFFICOLTÀ DI ESEGUIRE SPERIMENTAZIONI IN PEDIATRIA

- ✓ **Problemi etici per studi di fase 1**
- ✓ **Scarsa numerosità del campione**
- ✓ **Difficoltà di raccolta di materiali biologici**
- ✓ **Scarso interesse dell'industria**

I pediatri sono quindi costretti ad utilizzare farmaci che in molti casi hanno delle indicazioni d'uso solo per la popolazione adulta, con conseguente aumento del rischio di insorgenza delle RAF

La **manca**za di studi clinici pediatrici comporta un **utilizzo off-label** dei farmaci in tale età.

OFF-LABEL

Uso di un farmaco **al di fuori di quanto riportato nella scheda tecnica**, in riferimento a:

- età
- indicazione
- dosaggio (dose/frequenza)
- via di somministrazione



In Europa circa il 60 % di tutte le **prescrizioni pediatriche** sono *off-label*:

- aumento dell'**errore terapeutico**, che in pediatria è risultato essere fino a 12 volte maggiore che nell'adulto
- aumento delle **reazioni avverse (ADR)**



Conroy S, et al. BMJ 2000; 320: 79-82

Nel 1997 in Italia solo 123 farmaci su circa 10.000 in commercio (1,3 %) erano distribuiti sulla base di evidenze cliniche dimostrate nel bambino.

(European Commission Better medicines for children 2002)

Negli anni successivi la percentuale di farmaci autorizzati per l'età pediatrica (a parte quelli per l'AIDS ed i vaccini) è rimasta molto bassa anche nell'ambito dei **nuovi farmaci autorizzati dall'EMA (European Medicinal Agency):**

Ad es. solo 4 nuovi principi terapeutici, su 24 prodotti destinati al trattamento di malattie oncologiche, sono utilizzabili anche nel bambino.

(Ceci A., Felisi M. et al.:European J Clin Pharmacol 2002)

In Europa

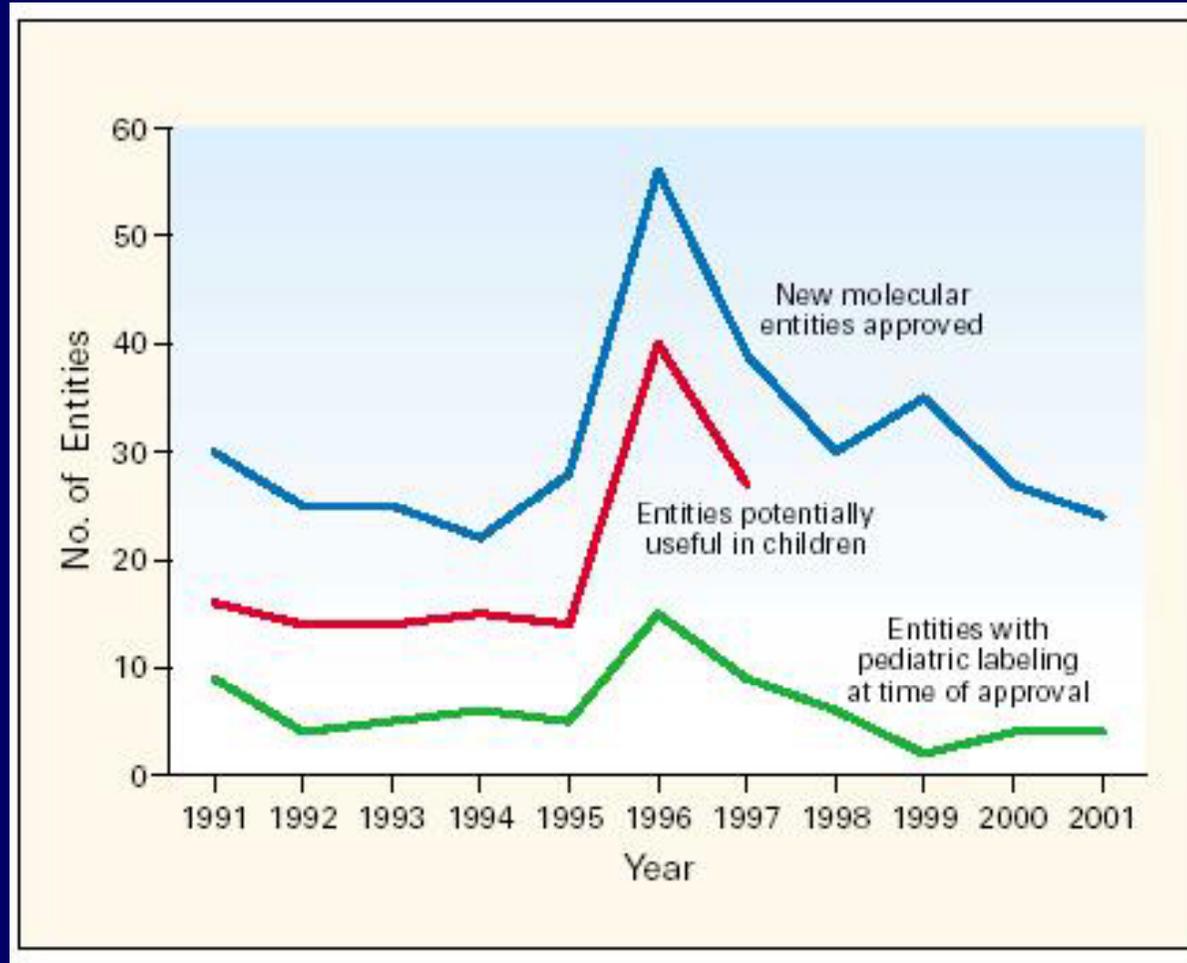
(EMEA 1995-2001)

- ✓ 123 NCE*
- ✓ 70 potenzialmente d'uso pediatrico
 - 17 registrate per l' uso pediatrico in tutte le età
 - 15 registrate per l' uso pediatrico in alcune fasce d'età

* *New Chemical Entities*

' T Jong GW, et al. Acta Paediatr 2002;91:1233-8

Negli Stati Uniti



ESEMPI DI USO *OFF-LABEL*

- **DIAZEPAM:** in soluzione rettale nei bambini sotto l'anno (*off-label* per età)
- **AMILORIDE:** a compresse nei bambini (*off-label* per formulazione)
- **LORAZEPAM:** per via rettale nei bambini con convulsioni (*off-label* per via di somministrazione)

EXAMPLES OF OFF LABEL DRUG USE

Drug	Off label use
Beclometasone	Used in infants under 12 months. Licensed for 2 years and over in Italy
Fluticasone	250 µg twice daily in 4 year old. Maximum dose 100 µg twice daily
Trimeprazine	Used as sedative in child with pneumonia. Licensed for urticaria, pruritus, and pre-anaesthetic medication
Rifampicin	Used for enzyme induction in infant with biliary atresia
Salbutamol	Used two hourly (12 times daily). Licensed for 4 times daily

PRINCIPALI CAUSE DELL'USO OFF-LABEL DEI FARMACI IN PEDIATRIA

- INSUFFICIENTE SPERIMENTAZIONE CLINICA DI NUOVI FARMACI IN PEDIATRIA**
- POCHI STUDI CLINICI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI IN PEDIATRIA**
- SCARSA SORVEGLIANZA SULL'USO DEI FARMACI IN PEDIATRIA.**

Studio multicentrico “sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria” 1999-2010

Centri clinici partecipanti

Lo studio, attivato dal 1999, è stato condotto in 4 ospedali o dipartimenti pediatrici: Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Istituto Giannina Gaslini di Genova; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Altri ospedali pediatrici hanno partecipato nel corso degli anni. (Clinica Pediatrica Univ. Cattolica Roma, Azienda Ospedaliera Policlinico Bari, Centro di Farmacovigilanza Dip. Medicina Sperimentale Seconda Università Napoli).

Coordinato da ISS.

Obiettivi

1. **Stimare il rischio di ospedalizzazione** associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: **piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti**
2. Descrivere la **frequenza di ospedalizzazione** per condizioni diverse da quelle elencate e che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini

Risultati emersi dallo studio

(periodo novembre 1999-ottobre 2009)



Reazioni a vaccini



Problemi neurologici

metoclopramide

nafazolina



Malattie muco-cutanee

acido niflumico

Vaccinazioni e rischio di piastrinopenia

	Casi (387)	Controlli (1.924)	OR aggiustati* (IC 95%)
Tutti i vaccini	43	197	0,9 (0,6-1,3)
MPR	14	27	2,4 (1,2 - 4,7)
Altri vaccini	29	170	0,7 (0,5 - 1,1)

*OR aggiustati per età e uso concomitante di altri farmaci

Bertuola F et al. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood. A case control study in Italy. Drug Safety, 2010.

Association between Drug and Vaccine Use and Acute Immune Thrombocytopenia in Childhood

A Case-Control Study in Italy

Bertuola Federica ^(a), Morando Carla ^(a), Menniti Ippolito Francesca ^(b), Da Cas Roberto ^(b), Capuano Annalisa ^(c), Perilongo Giorgio ^(a), Da Dalt Liviana ^(a)

(a) Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova

(b) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Dipartimento di Medicina sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università di Napoli- SUN

Odds ratio di sviluppare reazioni muco-cutanee tra gli utilizzatori di diversi farmaci
(Ospedale Santobono, 1999-2000)

Farmaci	Ca (79)	Co (162)	OR grezzi	OR aggiustati (per altri farm.)
Acido niflumico	15	7	8.2 (2.7-25.1)	4.9 (1.9-12.8)
Paracetamolo	18	29	2.4 (0.99-5.7)	1.2 (0.6-2.4)
Antibiotici	39	57	2.6 (1.2-5.6)	1.6 (0.9-2.8)
Non utilizzatori	12	46	Riferimento	

F. Menniti-Ippolito et al. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. Arch Dis Child 2001; 84:430-431.

Odds ratio di sviluppare sintomi extrapiramidali e altre condizioni neurologiche tra gli utilizzatori di metoclopramide (novembre 1999 – settembre 2002)

	Uso di metoclopramide		OR grezzo (IC 95%)
	Si	No	
Casi (n=407)			
- sintomi extrapiramidali	9	4	390 (61-2807)
- altre condiz. neurologiche	2	392	0.9 (0.1-7.8)
Controlli (n=523)	3	520	

F. Menniti-Ippolito et al. Extrapramidal reactions in children treated with metoclopramide. Ital J of Pediatr 2004;30:49-52.

Odds ratio di sviluppare problemi neurologici in utilizzatori di nafazolina (novembre 1999 – dicembre 2003)

	Uso di nafazolina		OR grezzo (IC 95%)
	Si	No	
Casi (n=772)	14	758	19.6 (2.6-146)
Controlli (n=1087)	1	1086	

Nafazolina e reazioni avverse neurologiche in pediatria. BIF, Marzo-Aprile 2005.

Supporto alla FV nazionale

Quantificazione del rischio

Decisioni regolatorie:

Acido niflumico

- ❑ Dear Doctor Letter
- ❑ Revisione delle indicazioni e delle reazioni avverse nel foglietto illustrativo

Metoclopramide

- ❑ Controindicazione sotto i 16 anni

Nafazolina

- ❑ Rivalutazione del rapporto beneficio/rischio di tutti i decongestionanti nasali e controindicazione sotto i 12 anni



**Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di
rilevanza regionale**

**Monitoraggio sulla prescrizione e sul
rapporto rischio/beneficio del Ritalin ®
e Strattera ® in pazienti affetti da
ADHD**



OBIETTIVI

- **Monitorare l'uso dei farmaci** (metilfenidato e atomoxetina) nella terapia dell'ADHD;
- **valutare l'incidenza di Eventi Indesiderati (EI)** in tutti i pazienti con diagnosi di ADHD **confrontando il profilo di rischio** (incidenza di EI) tra assuntori di metilfenidato vs atomoxetina



Reazioni avverse

Reazione avversa	MPH	ATX	Totale
Calo ponderale	1	7	8
Inefficacia terapeutica		6	6
Disturbi del sonno Insonnia/sonnolenza		3	3
Alterazioni epatiche	1	2	3
Distonia bucco facciale		1	1
Ideazione suicidaria/ peggioramento DOP		1	1
gastralgia		1	1
Persistenza della sintomatologia		3	3
Totale	2	24	26



CONCLUSIONI

Dai nostri dati preliminari si evince

1. l'importanza dell'istituzione del Registro ADHD nella valutazione dell'uso del MPH e ATX nel trattamento dell'ADHD
2. la comparsa di reazioni avverse con l'uso di Metilfenidato e Atomoxetina
3. attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio di tale trattamento
4. decisioni regolatorie.



Drug-induced hepatic injury in children: analysis of WHO global Individual Case Safety Report database

Carmen Ferrajolo, Annalisa Capuano, Katia MC Verhamme, Martijn Schuemie,
Francesco Rossi, Bruno HCh Stricker, Miriam CJM Sturkenboom

Studio pubblicato su "British Journal of Medicine"- 2010

Conclusioni

Obiettivi da raggiungere per un uso più appropriato dei farmaci in pediatria

1. **Aumentare le sperimentazioni cliniche in pediatria**
2. Assicurare il **rispetto di elevati principi etici** conformemente a quanto già previsto dalla direttiva 2001/20/EU sulla Buona Pratica Clinica*
3. Incrementare la disponibilità di farmaci autorizzati per il loro impiego specifico in soggetti in età pediatrica
4. Assicurare l'implementazione di meccanismi di **farmacovigilanza**
5. Assicurare un maggiore **monitoraggio per i farmaci utilizzati in pediatria**
6. Promuovere **studi farmacoepidemiologici** e di **farmacovigilanza** attiva in campo pediatrico.
7. **Sviluppare centri di eccellenza europei per la R&S e la sperimentazione clinica in pediatria**

** La direttiva definisce come assolutamente indispensabile la sperimentazione sui minori in quanto non sostituibile dalla sperimentazione su soggetti adulti, data peculiarità della farmacodinamica e della farmacocinetica nel bambino, nonché l'unicità di molte patologie pediatriche.*

**VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO
IN ETA' PEDIATRICA**



RISCHIO

BENEFICIO

