

Un bisogno, un programma, una proposta

LA FARMACOVIGILANZA: POTENZIALITÀ E PROSPETTIVE ANCHE IN PEDIATRIA

Ettore Napoleone, Carmela Santuccio, Federico Marchetti
a nome del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici dell'Alfa*

Le segnalazioni spontanee di eventi avversi da farmaci (ADRs), anche se nella gerarchia dell'evidenza sono situate al livello più basso, rimangono una delle principali fonti di informazioni sulla sicurezza dei medicinali. In Italia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), dal gennaio 2001 al 31 dicembre 2005, sono state riportate complessivamente 32.318 segnalazioni; di queste solo 595 (1,8%) sono state effettuate dai pediatri di libera scelta (Pls)¹. L'attività di reporting dei Pls risulta essere quindi molto bassa, né si dimostrano più attivi gli operatori di strutture sanitarie pediatriche se si considera che nel periodo compreso tra gennaio 2001 e aprile 2006 sono pervenute da due grandi ospedali pediatrici del Centro Sud solo 18 segnalazioni per struttura¹. Inoltre si evidenzia un calo progressivo della segnalazione dei pediatri a livello nazionale: si è passati dal 4,9% nel 2005 al 3,7% nel 2004 e al 2,7% nel 2007².

L'importanza delle segnalazioni spontanee

È noto che i dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica sono carenti e non sempre deducibili dalle informazioni disponibili sulle ADRs degli adulti. Alcune reazioni, infatti, si possono osservare solo nei bambini (per l'incompleta maturità di organi e apparati o per una maggiore suscettibilità a sviluppare alcune reazioni o per la peculiarità della reazione). Ne deriva che le segnalazioni spontanee di sospette ADRs sono un mezzo importante per promuovere motivati segnali di allarme su possibili effetti non noti, in una situazione in cui ci sono pochi dati sperimentali e l'uso off-label del farmaco può essere una necessità. Dalla descrizione di un caso osservato possono derivare azioni a tutela dei bambini e si può evitare che le reazioni descritte si verifichino nuovamente³. Esempi a riguardo sono recenti e rilevanti e si ricavano proprio dalla RNF italiana: dal ritiro del vaccino *Morupar*² alla nota informativa importante per il cefaclor², alla controindicazione dei decongestionanti nasali nei bambini <12 anni⁴ e, infine, alle raccomandazioni sull'uso razionale dei farmaci antivomito⁵. Il pediatra che segnala la ADRs di un suo piccolo paziente fa l'interesse del suo e anche di tutti i bambini che potrebbero trovarsi nella medesima situazione. Tutte le segnalazioni di ADRs che arrivano alla RNF vengono analizzate, inviate alla rete europea (*Eudravigilance*) (a disposizione di tutti i Paesi europei), e diventano uno dei determinanti su cui si valuta il profilo beneficio/rischio di un farmaco⁶.

Dalla segnalazione spontanea alla sorveglianza attiva

Nonostante la sempre maggiore accuratezza delle prove, precliniche e cliniche, che vengono richieste durante lo sviluppo di ogni principio attivo ai fini di assicurarne la sicurezza nell'impiego clinico, alcune ADRs potranno essere conosciute nella loro realtà qualitativa (tipo di effetto indesiderato) e quantitativa (incidenza reale nella popolazione trattata) solo dopo l'avvenuta commercializzazione e durante l'utilizzo nella popolazione "normale" e non in quella selezionata per la sperimentazione^{7,8}.

Quando il farmaco viene utilizzato nella pratica clinica in grandi popolazioni non selezionate, possono essere utili studi epidemiologici post-marketing⁹, il cui principale punto di forza è rappresentato dal recupero di tutti gli eventi che si verificano durante la sorveglianza, con stime dell'incidenza di ADRs che non possono essere ottenute con le segnalazioni spontanee.

Passando da una farmacovigilanza (FVG) incentrata su una visione "difensiva" regolatoria, basata su un tipo di sorve-

glianza "passiva" delle reazioni, oggi il nuovo concetto di FVG deve tenere conto di un percorso che accompagna tutto il management del ciclo-vita del farmaco. Le documentazioni richieste per l'autorizzazione all'immissione in commercio prevedono una descrizione dettagliata del sistema di FVG e del sistema di gestione dei rischi evidenziati e/o ipotizzati per il farmaco specifico in considerazione degli elementi emersi nella fase di pre-registrazione. In altri termini le aziende devono presentare un piano per l'individuazione dei rischi e il loro controllo preventivo (*Risk Management Plan*). Ma questa assunzione di responsabilità da parte delle aziende farmaceutiche non è sufficiente. Diversi sono gli aspetti che sono oggetto di discussione in questi ultimi anni. L'obiettivo primario di una buona attività di FVG è quello di fornire e valutare in modo continuativo le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione delle opportune misure per assicurare per quelli in commercio un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione. Per una precisa e costante verifica del rapporto rischio/beneficio sono fondamentali continui investimenti in mezzi e risorse, il contributo di tutto il mondo scientifico e un'attenta e costante osservazione di segnali che possono essere deboli nella loro documentazione e che richiedono pertanto una specifica valutazione e approfondimento. Il nuovo codice (DL n. 219 del 24 aprile 2006) e le nuove linee guida (Volume 9 A di *Eudralex*) di riferimento pongono le basi legali per assicurare maggiore trasparenza nei vari processi della vita di un farmaco e per agevolare l'accesso a nuovi farmaci. Maggiore è la trasparenza e la semplificazione delle procedure anche in tema di FVG, maggiore è l'auspicio di ricadute positive in termini di salute pubblica e di maggiore sicurezza.

Se da un lato la fase post-marketing rappresenta un momento cruciale per la conoscenza dell'*effectiveness* e della sicurezza dei nuovi farmaci, dall'altro, paradossalmente, questa appare essere quella più debole tanto dal punto di vista delle risorse ad essa destinate quanto dal punto di vista dei metodi impiegati per garantire l'acquisizione di solide conoscenze. I programmi di *risk management* promossi dall'industria non bastano perché non sempre vengono portati avanti (di tutti gli studi post-marketing richiesti dalla *Food and Drug Administration* alle aziende farmaceutiche, oltre il 70% non era stato avviato dopo l'assunzione dell'impegno da parte delle aziende stesse)⁹ e inoltre possono trasformarsi in uno strumento promozionale. L'Alfa ha avviato i progetti di ricerca indipendenti anche per colmare una carenza in questo settore. Nasce dunque la necessità di migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso la destinazione di competenze e risorse a sistemi di sorveglianza definiti "pro-attivi". Avere un approccio pro-attivo significa organizzarsi dal punto di vista delle metodologie e delle risorse umane, in modo che il sistema sia in grado di anticipare il più possibile l'identificazione dei problemi di efficacia e sicurezza per pianificare le azioni opportune in tempo utile, riducendo i rischi per la collettività. In Italia e in Europa sono già attivi percorsi che vanno in questa direzione e che fanno riferimento a reti in grado di condurre studi di farmacoepidemiologia e FVG orientati a definire la sicurezza di nuovi o vecchi farmaci con una specifica indicazione meritevole di una osservazione "attiva", che significa a volte mettere in piedi registri di pazienti, con l'obiettivo di valutare l'appropriatezza e la sicurezza d'uso di questi farmaci. Questo è, ad esempio, il caso dei registri dei farmaci oncologici e di farmaci potenzialmente innovativi, come

ivabradina e incretine, attivati dall'AIFA¹⁰. L'auspicio è che questi studi/registri possano riguardare in futuro anche il contesto specifico della pediatria.

Un programma di lavoro per la pediatria

Le priorità e le prospettive di una FVG a servizio dei bambini sono state ridiscusse in due importanti documenti pubblicati nel 2007 dall'EMA¹¹ e dalla WHO¹². La "patologia da farmaci" rappresenta una emergenza sanitaria, con incidenza, morbilità, mortalità, costi sociali ed economici rilevanti, poco conosciuti in età pediatrica¹². Due ragioni principali ostacolano l'acquisizione da parte del medico del concetto di "rischio". La prima riguarda lo scarso interesse dell'industria farmaceutica a sottolineare gli aspetti potenzialmente negativi dell'impiego dei farmaci: è certamente più semplice e vantaggioso parlare delle patologie che possono trarre beneficio da un intervento farmacologico, sottolineandone l'impatto sulla popolazione e in alcuni casi perfino enfatizzandolo. La seconda ragione è che il medico tende spesso a "non vedere", per via del senso di colpa

nell'aver provocato, seppure involontariamente, un danno al proprio paziente. A queste due ragioni va aggiunto anche il fatto che alla FVG e alla patologia iatrogena non viene dedicato adeguato spazio nel corso degli studi universitari e ancor meno durante la specializzazione.

Le cose da fare per migliorare la conoscenza e l'approccio a queste problematiche da parte degli operatori sanitari vanno nella direzione intrapresa dall'AIFA^{1,3} e da altre esperienze parallele¹³, motivando da un lato i pediatri alla segnalazione degli ADRs e al corretto uso della scheda di segnalazione, dall'altro agendo a un livello più alto che impegni le aziende e i ricercatori a una maggiore consapevolezza e coscienza a favore di una FVG pro-attiva.

Per quanto riguarda specificamente la pediatria territoriale si potrebbe prevedere, attraverso l'organizzazione di programmi di formazione ad hoc di alto profilo, di promuovere la cultura della patologia iatrogena, che è in grado, se non demonizzata, di definire il migliore profilo informativo del rapporto rischio/beneficio dell'uso dei farmaci per specifici problemi clinici.

LA FARMACOVIGILANZA ATTIVA PER IL PEDIATRA: I PUNTI CHIAVE

- La Farmacovigilanza è un sistema di osservazione molto utile per definire il migliore rapporto tra il rischio e il beneficio di un trattamento, per una specifica condizione clinica.
- È noto che i dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica sono carenti e non sempre deducibili dalle informazioni disponibili sulle ADRs degli adulti.
- La FVG si basa sulle segnalazioni spontanee, sui rapporti che le aziende farmaceutiche sono tenute ad effettuare e trasmettere agli organi sanitari e su studi epidemiologici organizzati per tipo di popolazione, per patologia o per specifici prodotti farmaceutici (studi di post-marketing).
- I programmi di *risk management* promossi dall'industria non sempre vengono portati avanti e inoltre possono trasformarsi in uno strumento promozionale. L'AIFA ha avviato i progetti di ricerca indipendenti anche per colmare una carenza in questo settore.
- È necessario migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso la destinazione di competenze e risorse a sistemi di sorveglianza definiti "pro-attivi" (ad es. registri di pazienti).
- La prospettiva di lavoro auspicabile prevede da un lato che vi sia una maggiore sensibilità dei pediatri alla segnalazione degli ADRs e al corretto uso della scheda di segnalazione, dall'altro un impegno delle aziende e degli operatori sanitari per una maggiore consapevolezza e coscienza a favore di una FVG pro-attiva.

*Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici dell'AIFA

Esperti esterni

Giancarlo Biasini, *Centro Salute del Bambino, Trieste*; Maurizio Bonati, *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*; Adriana Ceci, *Consorzio per Valutazioni Biologiche Farmacologiche, Pavia*; Carlo Corchia, *TIN, Ospedale Pediatrico, Bambino Gesù, Roma*; Pasquale Di Pietro, *Società Italiana Pediatria, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*; Paolo Giliberti, *Ospedale V. Monaldi, Napoli*; Federico Marchetti, *Clinica Pediatrica, Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo, Trieste*; Ettore Napoleone, *Federazione Italiana Medici Pediatri, Campobasso*; Pietro Panei, *Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*; Paolo Rossi, *Pediatria, Università Tor Vergata, Roma*; Rossella Rossi, *Società Italiana Farmacia Ospedaliera, Genova*; Giacomo Toffol, *Associazione Culturale Pediatri, Treviso*.

Componenti AIFA

Antonio Addis, *Ufficio Informazione e Comunicazione*; Francesca Rocchi, *Ufficio Informazione e Comunicazione*; Pasquale Rossi, *Ufficio Assessment Europeo*; Luciano Saggiocca, *Ufficio Ricerca e Sviluppo*; Carmela Santuccio *Ufficio di Farmacovigilanza*; Carlo Tomino, *Ufficio Sperimentazioni Cliniche*; Giuseppe Traversa, *Ufficio Ricerca e Sviluppo*; Mauro Venegoni, *Ufficio di Farmacovigilanza*.

Bibliografia

1. Reazioni avverse ai farmaci nei bambini: i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. BIF 2006;5:210-4.
2. Deve aumentare la cultura della segnalazione in pediatria. REAZIONI 2007;6:7-8.
3. Venegoni M. La Farmacovigilanza a servizio dei bambini e dei pediatri. Medico e Bambino 2007;26(10):619.
4. Gruppo di lavoro sui Farmaci Pediatrici. Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. Medico e Bambino 2007;26(5):309-15.
5. Marchetti F, Santuccio C, per il Gruppo di lavoro sui Farmaci Pediatrici AIFA. Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Il bilancio tra i rischi e i benefici. BIF (inserto) 2007;5:1-16.
6. Eudravigilance. Le segnalazioni spontanee trovano la loro rete. BIF 2006;1:26-7.
7. Ceci A. Farmacovigilanza: un servizio per il Pediatra. <http://www.farmacovigilanza.org/pediatria/pediatria.asp>.
8. Salvo F, Caputi AP. Sicurezza dei farmaci nei bambini. Quello che i trial clinici pediatrici non possono fare. Quaderni acp 2007;14(6):266-8.
9. Mc Clellan M. Drug safety reform at the FDA. Pendulum swing or systematic improvement? N Engl J Med 2007;356:1700-2.
10. In Europa la farmacovigilanza fa rete. BIF 2007;4:154.
11. EMA. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. 2007, January. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwpp/23591005enfinal.pdf>.
12. WHO. Promoting safety of medicines for children. 2007. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Prmotion_safe_med_childrens.pdf.
13. Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Bolli M, et al. (Gruppo di lavoro sulla "Sicurezza dei farmaci in pediatria"). Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci nei bambini. Quaderni acp 2007;14(3):98-102.