



## UN PRONTUARIO EUROPEO DEI FARMACI PER I BAMBINI?

In questo periodo, tutti i medici italiani, gli infermieri e i farmacisti stanno ricevendo, gratuitamente, la prima edizione della *Guida all'uso dei farmaci per i bambini*<sup>1</sup>, il primo prontuario terapeutico pediatrico nazionale in Italia e il secondo a livello europeo, dopo la versione britannica. A partire da *Medicines for children*<sup>2</sup>, edito dal *Royal Col-*

*lege of Paediatrics and Child Health* britannico, la Guida è stata aggiornata e ampliata all'Istituto "Mario Negri" di Milano da un gruppo di lavoro nazionale multidisciplinare, con scambi formali tra i comitati editoriali dei due Paesi. L'iniziativa, sotto gli auspici (tecnici ed economici) del Ministero della Salute, è unica non solo a livello nazionale, ma internazionale considerando i professionisti coinvolti, la metodologia seguita, la completezza dei contenuti, la quantità di informazioni, e il costo economico della produzione e spedizione (la prima tiratura è stata di 600.000 copie).

Il prontuario inglese, la cui seconda edizione è stata da poco ultimata dopo la prima del 1999, era stato concepito per assistere coloro che prescrivono (i medici), somministrano (gli infermieri) o distribuiscono (i farmacisti) i farmaci ai bambini con un approccio evidence based. La qualità del Formulario inglese e il positivo giudizio circa la sua utilità da parte degli operatori britannici hanno contribuito alla decisione di produrre una versione italiana, ricalcandone l'impostazione e il percorso editoriale.

Infatti, lo scopo principale di un prontuario non è semplicemente quello di elencare dei farmaci e il loro profilo terapeutico, ma di rappresentare uno strumento essenziale per l'uso razionale dei farmaci. Deve quindi essere una fonte di informazioni aggiornate e basate sulle evidenze sia per i singoli farmaci che per le terapie (e in particolare per i problemi più frequenti) sia in ospedale che nella comunità. Molti prontuari hanno cercato di soddisfare tutte queste caratteristiche sin dagli anni Settanta, ma solo recentemente è stata compresa la necessità di un prontuario collaborativo e nazionale pediatrico.

Molte e complesse sono le limitazioni all'uso razionale dei farmaci e alcune specifiche per la popolazione pediatrica.

Molti dei medicinali in commercio (sia nuovi che conosciuti da tempo) non sono registrati per l'uso in età pediatrica a causa di un inadeguato processo di valutazione e registrazione dei farmaci. La mancanza di appropriati studi clinici nei bambini comporta una scarsità di conoscenze sugli effetti, anche potenzialmente avversi, dei farmaci nei bambini con un inevitabile uso al di fuori delle indicazioni per il quale il farmaco è stato registrato (uso off-label) o di farmaci non registrati (unlicensed), con un possibile aumento di rischi<sup>3</sup>. È in questo contesto che un prontuario pediatrico, ag-

giornato e basato sulle evidenze, risulta una fonte essenziale di informazioni non facilmente reperibili altrove, in particolare per il medico.

Molti studi sono stati condotti negli ultimi anni per definire l'incidenza dell'uso off-label o unlicensed nei vari contesti e nelle varie fasce d'età, dai bambini agli anziani<sup>4</sup>. I tassi di prescrizione di farmaci off-label e/o unlicensed variavano tra 55 e 80% nelle NICU, 23-62% nei reparti pediatrici e 11-49% nella comunità territoriale pediatrica<sup>4</sup>. Notevoli differenze sono state osservate per gli approcci terapeutici impiegati, sia tra diversi Paesi che all'interno della stessa nazione, e anche per le singole malattie, suggerendo la necessità di un'armonizzazione della pratica clinica sia a livello nazionale (in particolare in Italia) che europeo.

La pediatria, come altre aree della medicina, necessita di maggiori evidenze<sup>5</sup>, e queste possono essere prodotte solo con la collaborazione di tutti coloro che si prendono cura dei bambini, in particolare i genitori e i pediatri; ancora più importante sarebbe la partecipazione "informata" dei genitori e dei bambini<sup>6</sup>. Solo così, infatti, si possono affrontare e superare quegli ostacoli (come la difficoltà nell'ottenere un consenso veramente informato, ma anche ragioni economiche e di praticità) che sinora hanno limitato la conduzione di trial clinici pediatrici generalizzati e appropriati<sup>7</sup>.

Nel 1997 il *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children*<sup>8</sup>, prodotto dal *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) dell'*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), ha rappresentato la prima iniziativa europea finalizzata al miglioramento e all'armonizzazione della sperimentazione clinica pediatrica. Nel 2000 ha fatto seguito il documento *Better Medicines for Children*<sup>9</sup>, prodotto dall'Unione Europea e attualmente giunto alla terza revisione. Nel 2001 è stato costituito presso l'EMA un gruppo tecnico-consulativo di esperti internazionali (il *Paediatric Expert Group*) a supporto delle attività dell'Agenzia nell'area pediatrica. Nel 2002 nell'ambito del *Fifth Framework Programme* dell'Unione Europea, è stata approvata la creazione di un registro europeo delle sperimentazioni cliniche pediatriche, in corso o in fase di pianificazione (progetto DEC-net; [www.dec-net.org](http://www.dec-net.org)). Il registro, che sarà operativo a partire dal prossimo mese di gennaio e rappresenta una novità assoluta a livello mondiale, potrà costituire uno strumento utile per: pianificare nuovi studi; promuovere la collaborazione e la comunicazione tra ricercatori clinici di diversi Paesi; facilitare l'accesso all'informazione da parte dei pazienti (i genitori) e il loro reclutamento; evitare la duplicazione degli studi; guidare l'assegnazione dei fondi per la ricerca pediatrica anche in base alle priorità dei diversi contesti assistenziali; identificare i bisogni terapeutici dei bambini<sup>10</sup>. Infine, è attualmente in corso il *Sixth Framework Programme*, e uno dei temi prioritari è rappresentato dalla costituzione di reti di eccellenza tra i centri di ricerca clinica pediatrica.

È in tale contesto di estrema prolificità di iniziative collaborative europee volte al miglioramento delle cure pediatriche che si inserisce la *Guida all'uso dei farmaci per i bambini*. È un primo prodotto (con errori - si spera pochi - e limitazioni)

che necessita, comunque, di ulteriori contributi basati sulle evidenze<sup>11</sup>. Sarà compito di tutti contribuire al suo miglioramento e implementazione. La sfida futura potrebbe essere rappresentata dalla generalizzazione dell'approccio seguito nel Regno Unito e in Italia per la produzione di un prontuario terapeutico pediatrico europeo. Un'iniziativa che vedrebbe la comunità pediatrica italiana artefice di un consenso internazionale, caratterizzato dalla sintesi qualitativa e quantitativa delle evidenze disponibili<sup>12</sup>, volto a garantire approcci terapeutici ampiamente condivisi. Un sogno? Forse. Sicuramente una speranza affinché le "diseguaglianze" (anche) prescrittive si riducano: nell'interesse dei bambini e dei loro genitori.

**Maurizio Bonati, Chiara Pandolfini**  
**Laboratorio per la Salute Materno-Infantile**  
**Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano**  
(email: mother\_child@marionegri.it)

### Bibliografia

1. Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2003. URL: [www.marionegri.it/page.asp?IDP=1646156495](http://www.marionegri.it/page.asp?IDP=1646156495).
2. Royal College of Paediatrics and Child Health. Medicines for Children. London: British Medical Association, 1999.
3. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002;25:1-5.
4. Pandolfini C, Bonati M. Off-label drug use in children in Europe: a major health issue. *Pharm Dev Regul* 2003;1(2):133-43.
5. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003;290:905-11.
6. Smyth RL. Research with children. Paediatric practice needs better evidence-gained in collaboration with parents and children. *BMJ* 2001;322:1377-8.
7. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462-70.
8. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children (CPMP/EWP/462/95). London: EMA, 1997.
9. European Commission. Better Medicines for Children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Brussels, February, 2002. Available from URL: [pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd\\_pediatrics\\_en.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf).
10. Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, Choonara I, Jacqz-Aigrain E, Danès I, Fuentes I, Arnau J. A clinical trials registry as a complementary solution to the unmet therapeutic needs of children. *Paed Perinat Dr Ther* 2003;5(3):98-100.
11. Clavenna A, Pandolfini C, Bonati M. Public disclosure of clinical trials in children. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002;63:707-16.
12. Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof* 2002;25(1):12-37.

### LA NIGERIA È FELICE

Il 68% degli abitanti della Nigeria ritiene di essere felice. Solo il 17% degli Italiani, gli abitanti del Paese più bello del mondo, ritiene di poter dire altrettanto. Messico, Portorico, Vietnam, Colombia, seguono a poche lunghezze la Nigeria, con punteggi tra il 59% e il 48%. Subito dietro 4 Paesi "occidentali", Olanda, Danimarca, Irlanda del Nord e Canada, con punteggi tra il 47% e il 44%. Due anni di lavoro scientifico di un gruppo multidisciplinare, il *World Value Survey*, oltre a questi punteggi ci forniscono anche i fattori che sem-

brano sottendere a questa felicità: il buon carattere (5 punti), il saper invecchiare con grazia (4 punti), l'amicizia (3 punti), il matrimonio (3 punti), il fare del bene (2,5 punti), il credere in Dio o in qualche idea superiore (2 punti), desiderare di meno (2 punti), non confrontarsi con gli altri (1 punto) e guadagnare molto (1,5 punti). Questo su *New Scientist*.

Non so quanto questo tentativo di fotografare la felicità possa essere stato davvero ben calibrato, o addirittura se possa essere ragionevole; ma, con tutte le riserve del caso, qualcosa vorrà pur dire. E allora, cosa ci andiamo a fare, in Africa, a portare la nostra civiltà (con il suo 17% di soddisfazione)? La domanda non è retorica. Intanto sappiamo che la maggior parte delle nostre presenze in Africa è guidata solo dall'ansia di rapina (guadagnare molto? Punti 1,5), ma sappiamo anche che un'altra parte, non minima, medici, religiosi, volontari laici, ci va per fare del bene (punti 2,5). Ne abbiamo diritto? Nemmeno questa è una domanda retorica: evidentemente non abbiamo il diritto di rapinare, ma forse non abbiamo nemmeno il diritto di esportare una civiltà così velenosa. Abbiamo, invece, probabilmente, il diritto di cercare. Cercare uno scambio. Scambiare la parte migliore di noi con la parte migliore di loro, senza che nessuno porti via niente a nessuno, e che ciononostante dia e riceva. Dare, ricevere, arricchirsi bilateralmente, e non di denaro: dovrebbe essere questa la prima legge della globalizzazione.

Perché scrivo queste cose? Un po' per me e un po' per quei tanti pediatri italiani che attraverso la scuola di specialità, o le istituzioni mediche missionarie, o attraverso *Medécins sans Frontières* o *Emergency* o così via, vanno in Africa alla ricerca di se stessi e di qualcos'altro. Anzi, le scrivo per tutti. Forse non è giusto pensare che la felicità sia lo scopo dell'uomo. Eppure la felicità è anche il segno di uno stato di pace, mai definitivo, con se stessi. Anzi, è possibile che proprio con questo coincida la felicità, o quasi. Forse la felicità nigeriana è una felicità ancora infantile, ingenua, simile a quella che abbiamo perduto, ma diversa da quella che noi non riusciamo a raggiungere. Quest'ultima dovrebbe dipendere dal compimento dei nostri doveri (verso il mondo e verso la vita), che oggi sono più difficili da esaudire che non una volta e forse che non in Nigeria.

Il mondo occidentale è in preda (proprio così, in preda) a una mania di progresso, anzi a un progresso travolgente. La sfida è quella di mettere questo progresso al servizio non di se stesso ma dell'uomo: intendo dell'anima dell'uomo. Questo vale anche per la pediatria, e per quello che può fare, in casa propria e in casa d'altri. In entrambi i campi deve quanto più possibile astenersi dall'intrusione, dall'intervento basato su una laurea, su una specializzazione, sull'appartenenza a una categoria privilegiata, su una cultura scientifica, ma anche su una presuntuosa autoinvestitura. In entrambi i campi, in diversi contesti, con diversi strumenti, ha da portare umilmente le proprie materie di scambio, sapendo di ricevere di ritorno mezzi e motivi di vita. L'umiltà e la ricerca del bene e magari del vero sono l'unica risposta possibile alla sindrome del pediatra inquieto.

**Franco Panizon**