



Sicurezza dei farmaci in pediatria: real world evidence

Carmen Ferrajolo

08/04/2025

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	☒	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	☒	☐	☐	☐ facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	☒	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	☒	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	☒	☐	☐	☐ facoltativo

***Carmen Ferrajolo**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

- MEDICINE USE AND SAFETY IN CHILDREN: CRITICISMS
- PRE-MARKETING: PAEDIATRIC CLINICAL TRIAL
- POST-MARKETING: PAEDIATRIC CLINICAL PRACTICE
 - REAL WORLD DATA
 - SPONTANEOUS REPORTING SYSTEMS
 - ELECTRONIC MEDICAL RECORD DATABASES

- Children take medicines to treat **chronic** and mostly **acute** disease/symptoms
- Pediatricians should choose the medicine with the **best benefit/risk profile** for the specific indication of use
- **How do we know what is the best?**



- **20%** of drugs on the market are **authorised for use in children**
- **>50%** of drugs used in children are **tested only in adults**



- Effects **cannot be extrapolated from adults to children**
- **Children** are physically, developmentally and psychologically **different from adults**

AGE CATEGORIES

≤28 days



1– 23 months



3-11 years



12-18 yrs



- Neonato pretermine: questa categoria è la più disomogenea e tiene conto dell'età gestazionale, del peso alla nascita, immaturità di organi e sistemi, della capacità legante le proteine, ecc.;
- Neonato a termine (0-27 giorni): di particolare importanza è la variabilità del volume di distribuzione dei farmaci a causa del diverso contenuto corporeo in acqua e grassi. Inoltre persistono molte delle peculiarità su descritte;
- Lattante (1-23 mesi): importanti i processi di mielinizzazione e la rapida crescita corporea; tutti i sistemi di clearance continuano a maturare;
- Bambini (2-11 anni o 2-6 anni e 7-11 anni): importanti per la scelta degli end-point la crescita scheletrica, l'aumento ponderale e l'apprendimento scolastico. La pubertà inoltre può influenzare il farmacometabolismo e quindi i dosaggi farmacologici variano;
- Adolescenza (> 11 anni): In questa fase i medicinali possono interferire con l'azione degli ormoni sessuali e con i rapidi processi di accrescimento connessi alla pubertà. Inoltre molte malattie sono influenzate proprio dalle variazioni ormonali (diabete, epilessia, asma, ecc). Altri aspetti da considerare come specifici per l'età sono la compliance, l'uso di droghe ecc.

- L'età evolutiva è caratterizzata dal continuo modificarsi di organi e funzioni che rispondono in modo differente al farmaco in rapporto alla fase di maturazione e/o alle "diverse età" pediatriche

Caratteristiche Farmacocinetiche:

- modalità con cui il farmaco entra nell'organismo; caratteristiche farmacocinetiche: assorbimento
- distribuzione nell'organismo; caratteristiche farmacocinetiche: distribuzione
- trasformazione nelle cellule con cui viene a contatto; caratteristiche farmacocinetiche: metabolismo
- modalità di eliminazione degli organi emuntori (fegato, rene...); caratteristiche farmacocinetiche: escrezione

Caratteristiche farmacodinamiche:

- organi bersaglio – azione farmacologica (quantità di recettori)

- pH gastrico: neutro alla nascita, cade nelle prime 24 ore, tende a risalire fino alla neutralità (ottava giornata) per raggiungere gradualmente **il valore dell'adulto al 2°-3° anno**
- svuotamento gastrico (**rallentato** nel neonato e nel lattante: 6-8 ore)
- transito gastro-intestinale (**rallentato nel neonato**)
- attività enzimatiche gastrointestinali (**ridotte**)
- cute: **assorbimento** transcutaneo aumentato nel neonato per **l'aumento** relativo della superficie corporea rispetto al peso (rischio di sindrome di Cushing con gli steroidi; rischio di metaemoglobinemia con i sulfamidici)
- **assorbimento muscolare e sottocutaneo ritardato**

Acqua totale corporea > nei neonati

Il volume di distribuzione (rapporto tra quantità totale del farmaco nell'organismo e sua concentrazione plasmatica) è maggiore nel neonato e si riduce gradualmente.

- **Permeabilità delle membrane:** alta nel neonato e particolarmente nel prematuro; la mielinizzazione, che ostacola il passaggio dei farmaci, continua dopo la nascita.
- **Legame con le proteine plasmatiche:** ridotto nel neonato, con conseguente aumento della concentrazione plasmatica del farmaco → effetto aumentato o tossico in presenza di una concentrazione totale normale. Competizione di alcuni farmaci nel legame con l'albumina (spiazzamento).
- **Contenuto in acqua:** prematuro (85%); neonato a termine (70-75%); adulto (50-60%). Acqua extracellulare 40% del peso corporeo nel neonato rispetto al 20% dell'adulto.
- **Grasso corporeo:** nel prematuro 1% del peso corporeo, nel nato a termine 15%.
- **Barriera ematoencefalica più permeabile nei neonati** (per es. per oppiacei; penicilline e rischio convulsioni?)

Fase I : enzimi ossidativi, riduttivi, idrolitici

Fase II: reazioni di acetilazione, metilazione, glicuronazione, solfatazione

Attività della flora batterica intestinale

- Corredo enzimatico epatico (citocromo P-450, ecc....) ridotto alla nascita e completo verso i 3-4 anni
 - bassa capacità metabolica verso i farmaci alla nascita, ma completa a 3-4 anni
 - quindi allungamento dell'emivita dei farmaci dalla nascita fino a 3-4 anni con pericolo di **tossicità (ADR)** da farmaci
- ridotte interazioni farmacologiche (farmacoinduzione e farmacorepressione) fino all'età di 3-4 anni.

Maggiore tossicità

Esempi:

- **Grey syndrome neonatale da CAF** (per mancata glicuroconiugazione del farmaco a livello epatico)
- **Kernicterus neonatale da sulfamidici** (mancata acetilazione e coniugazione a livello epatico)
- **Grave acidosi metabolica** con o senza iperglicemia indotta dai chinoloni (incapacità degli epatociti di reazioni di idrossilazione e coniugazione)
- **Paracetamolo ed epatotossicità** da parabenzochinone (metabolita tossico)

L'escrezione dei farmaci attraverso il rene avviene con tre differenti meccanismi

❖ filtrazione glomerulare

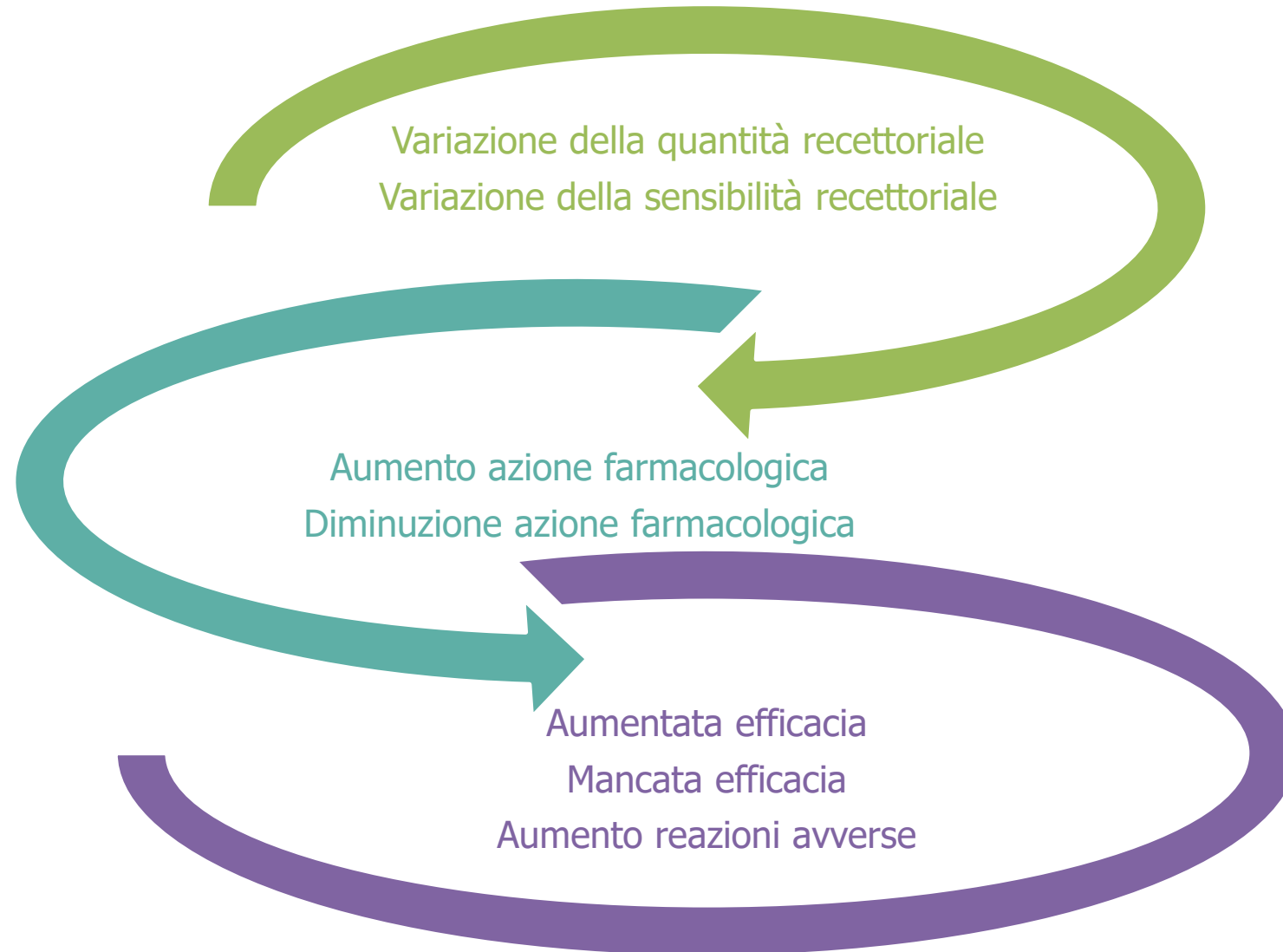
- **nel neonato: 30-40% dell'adulto**
- **50-60% alla fine del primo mese**
- **valori dell'adulto al 6-12 mese**

❖ secrezione tubulare

❖ riassorbimento tubulare



RAGGIUNGONO I VALORI DELL'ADULTO AI 7 MESI CIRCA



- Il numero dei recettori adrenergici (per es. i recettori α -adrenergici) è in genere basso alla nascita, comincia a crescere durante le diverse “età” pediatriche raggiungendo durante l’età adolescenziale un numero quasi equivalente a quello dell’adulto
- Antistaminici/barbiturici: sedazione nell’adulto, **ipereccitazione** nei **bambini** $\Rightarrow$ **differenze nella trasduzione del segnale recettore-mediata**

DOSAGGIO IDONEO E COMPLIANCE DEL PAZIENTE:

- **aromi e colori** possono essere più o meno accettabili
- **Formulazioni liquide, sospensioni e compresse masticabili**, possono essere necessarie o preferibili per pazienti pediatrici di età diverse
- Formulazioni iniettabili: devono essere **sviluppate adeguate concentrazioni di farmaco** per consentire una somministrazione accurata e sicura della dose
- **Tossicità di alcuni eccipienti**: alcool benzilico è tossico nel neonato pretermine.

US AND EU HAVE INTRODUCED PEDIATRIC LEGISLATIONS IN ORDER TO FACILITATE PARTICIPATION OF CHILDREN IN RESEARCH AND PHARMACEUTICAL INNOVATION

2002 **FDA-US:** Best Pharmaceuticals for Children Act

2007 **The Paediatric Regulation came into force in the EU (EC 1901/2006 e Direttiva n. 1902/2006):**

- to encourage and enable **high-quality research** into the development of medicines for children;
- to ensure, over time, that most **medicines** used by **children** are specifically **authorised** for such use with age-appropriate forms and formulations;
- to increase the availability of **high-quality information** about medicines used by children

2009 SmPC guideline: “Paediatric population” section



VOGLIO FARMACI
ADATTI A ME.
SPERIMENTAZIONE? OK.

SOLO GLI STUDI CLINICI CONDOTTI SUI BAMBINI
GARANTISCONO LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DEI FARMACI PER LORO.
PARTECIPO ANCHE IO.



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



BAMBINI E ADOLESCENTI
NON SONO ADULTI IN MINIATURA

UNA A ME
E MEZZA A TE?

NON DARE LORO I TUOI FARMACI RIVOLGITI SEMPRE AL PEDIATRA.
PER LA LORO SALUTE, IL SENSO DELLA MISURA NON BASTA.



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



BAMBINI E ADOLESCENTI
NON SONO ADULTI IN MINIATURA

DUE GOCCINE
IN UN PO' D'ACQUA?

NON DARE LORO I TUOI FARMACI RIVOLGITI SEMPRE AL PEDIATRA.
PER LA LORO SALUTE, IL SENSO DELLA MISURA NON BASTA.



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



BAMBINI E ADOLESCENTI
NON SONO ADULTI IN MINIATURA

METÀ' CUCCHIAIO
E PASSA TUTTO?

NON DARE LORO I TUOI FARMACI RIVOLGITI SEMPRE AL PEDIATRA.
PER LA LORO SALUTE, IL SENSO DELLA MISURA NON BASTA.



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Better medicines for
children

https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/leaflet/wc500026493_en.pdf

Ped Medicines in the product lifecycle

RESEARCH AND DEVELOPMENT

- Funding for paediatric studies
- Needs for paediatric medicines
- Pediatric-use marketing authorisations
- Deadlines for placing paediatric medicines on the market
- Pediatric requirements for variations and extensions to marketing authorisations
- Submitting results of paediatric studies
- Needs for paediatric medicines
- Pediatric trials
- Paediatric Investigation Plan
- Rewards and incentives for ped medicines

CLINICAL TRIAL

MARKETING AUTHORISATION

Annual reports on deferrals

Paediatric requirements for marketing-authorisation applications

L
A
U
N
C
H

M
A
R
K
E
T
I
N
G

POST- AUTHORISATION

Traditional signal detection



New approaches



CLINICAL PRACTICE

- Improve the health of children:
 - Increase high quality, ethical **research** into medicines for children
 - Increase **availability** of authorised medicines for children
 - Increase **information** on medicines
- Achieve the above:
 - Without unnecessary studies in children
 - Without delaying authorization for adults

To ensure that the necessary data are obtained through studies in children, to support the authorization of a medicine for children.

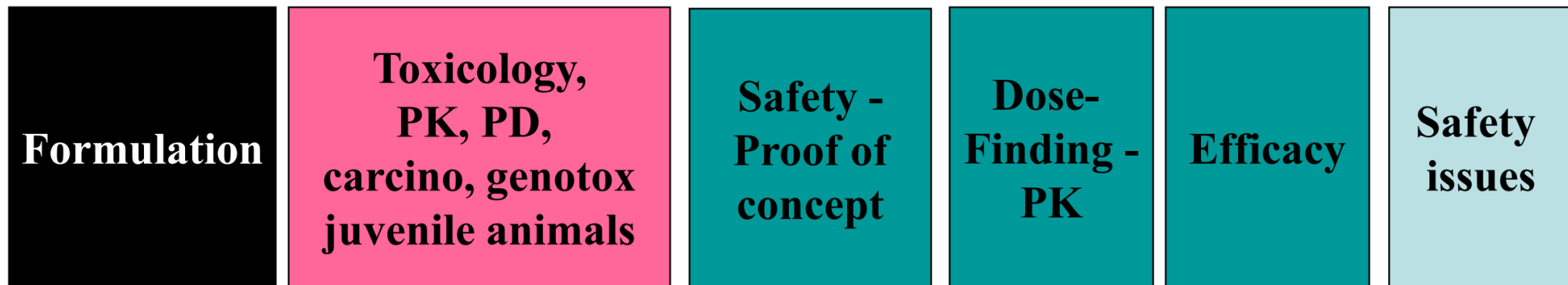
Paediatric investigation plans:

- Include a description of the **measures** to be carried out in children with the medicine;
- Define the measures to adapt the medicine's **formulation** to make its **use more acceptable in children**, such as use of a liquid formulation rather than large tablets;
- cover the needs of **all age groups** of children, from birth to adolescence;
- define the **timing** of measures in children compared to adults.

- All applications for marketing authorisation for **new medicines** have to include the results of studies as described in an agreed PIP (by PDCO), unless the medicine is exempt because of a deferral or waiver.
- This requirement also applies when a marketing-authorisation holder wants to **add a**
 - new indication,
 - pharmaceutical form or route of administration

- ✓ se il farmaco può apportare potenziali benefici terapeutici per i bambini (PIP dovrà prevedere lo svolgimento di trial clinici disegnati per lo studio della popolazione pediatrica)
- ✗ se il farmaco non è potenzialmente utile al bambino

- Data on efficacy, safety and age-appropriate formulation are needed
- Timelines for start and completion of each study
- ***In practice: discussion on each condition/indication and formulation, for each paediatric subset (not only age groups).***

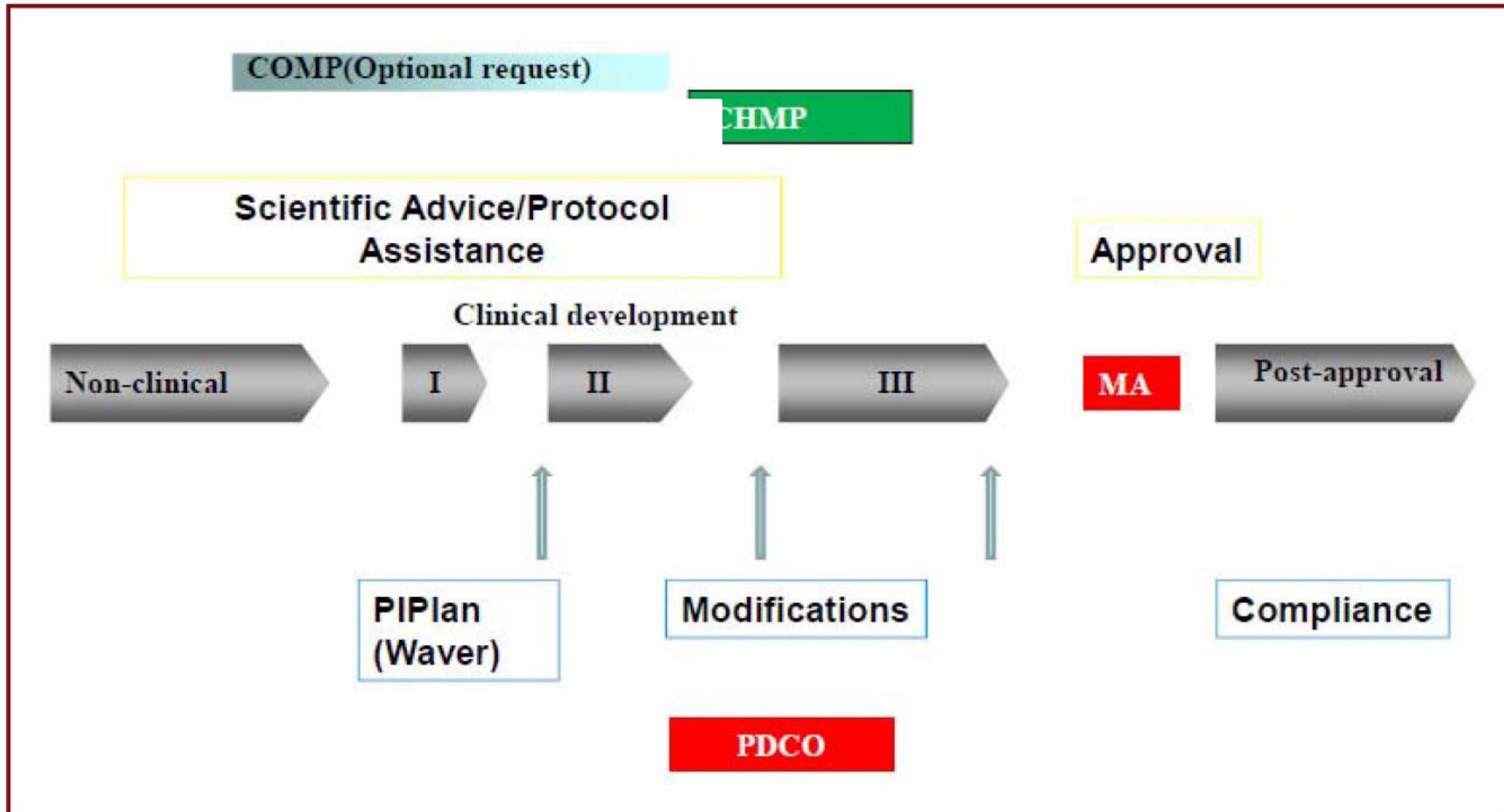


Protocol section	Consideration
Background	- Age group specific PK/PD data for study drug and excipients - Non-clinical and clinical safety data (including excipients) - How ADRs present in children (including risk factors and confounders) - Paediatric co-medications (including excipients and medication errors) - Paediatric reference ranges for safety-related data (laboratory tests, vital signs, development) - Missing safety data (clinical and non-clinical, including medication errors and excipients) - Benefit–risk balance in children
Objectives •Exclusion criteria •Stopping rules •Discontinuation/Withdrawal criteria	Paediatric safety should be at least a secondary objective: - Based on paediatric safety specification; - Rules based on laboratory tests, vital signs and developmental assessments should use validated population-specific reference ranges - N times ULN/LLN can be used, where local laboratory testing is used instead of a central laboratory - Ensure that paediatric vital signs are reviewed by a paediatric specialist (e.g., electrocardiograms)
Treatment not permitted	•Based on drug interactions (drug–drug, drug–food) •Include interactions of excipients from co-medications (i.e., excipient–excipient interaction)

Protocollo: safety-related sections and specific point to consider (2)

Protocol section	Consideration
Safety monitoring and follow-up	• paediatric safety specification (including concerns about potential long-term effects, e.g. on growth, psychomotor development, fertility) • Consider AEs/ADRs presentation in children and the effect of paediatric comorbidities (e.g., risk factors or confounders for treatment emergent AEs) • Consider which paediatric ADRs (including their severity/seriousness and outcome) are considered expected/listed • Rules based on laboratory tests, vital signs and developmental assessments should use validated, population-specific reference ranges • N times ULN/LLN can be used, where local laboratory testing is used instead of a central laboratory • Ensure that paediatric vital signs are reviewed by a paediatric specialist (e.g., electrocardiograms) • Data collection may be restricted by limitations for biosampling • Invasive testing should be kept to a minimum in children, in particular where there are no therapeutic consequences • Physical examinations need to be adapted to children • Record co-medications in the CRF using paediatric standards (i.e., mg/kg) • Include data collection for missing safety information • Record medication errors of the study drug and co-medications in the CRF
Safety data analysis plan	- paediatric safety specification - missing or incomplete safety information in children Should include analyses of: - risk factors in children - medication errors - adverse effects from excipients - interactions (drug–drug, drug–food) - medical devices issues (where relevant) - designated medical events adapted to the paediatric study population - pharmacogenetics (where applicable) - children with pre-existing renal or hepatic impairment - long-term effects Certain data analyses should only be done by paediatric specialists (e.g., ECGs)
Safety criteria for trial termination	- Paediatric safety specification - Benefit–risk balance in children

Tipo di medicinale	Obbligo	Incentivo	Note
Nuovo	PIP	6 mesi di estensione brevetto	Necessario per la validità dell'applicazione
Autorizzati e coperti da brevetto	PIP	6 mesi di estensione brevetto	Se nuova indicazione, nuova via o forma farmaceutica: necessario per la validità
Orfano	PIP	2 anni addizionali sull'esclusività del brevetto	Oltre ai 10 anni (12 anni)
Off-patent	Nessuno (PIP su base volontaria o PIP per PUMA)	10 anni di data protection	Fondi per la ricerca Paediatric Use MA (PUMA)



- **Practice:**

- Procedures that may be simple with adults can be difficult with children: drawing blood samples or getting a urine sample

- **Economic:**

- Little commercial profit for pharmaceutical companies in conducting clinical trials in paediatrics

- **Ethics:**

- Parents need to give permission to enrol children in a trial

27.5.2014

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 158/1

I

(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 16 aprile 2014

sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

Sperimentazioni cliniche su minori

1. La conduzione di una sperimentazione clinica su minori è consentita esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

- a) è stato ottenuto il consenso informato del loro rappresentante legalmente designato;
 - b) i minori hanno ricevuto dagli sperimentatori o dai membri del gruppo di sperimentazione qualificati o esperti nel trattare con minori le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, in una forma adeguata alla loro età e maturità intellettuale;
 - c) il desiderio esplicito di un minore, in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsi in qualsiasi momento dalla medesima è rispettato dallo sperimentatore;
 - d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica;
 - e) la sperimentazione clinica è finalizzata a studiare trattamenti per una condizione clinica che colpisce solo i minori oppure la sperimentazione clinica è essenziale in relazione ai minori per convalidare dati ottenuti da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca;
 - f) la sperimentazione clinica è direttamente associata ad una condizione clinica di cui soffre il minore interessato o è di natura tale da poter essere effettuata solo su minori;
 - g) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi:
 - i) al minore interessato un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati; o
 - ii) determinati benefici alla popolazione rappresentata dal minore interessato e che tale sperimentazione clinica comporti solo un rischio e un onere minimi per tale minore rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.
2. Il minore partecipa alla procedura di acquisizione del consenso informato in una forma adeguata alla sua età e maturità intellettuale.
3. Qualora il minore raggiunga la maggiore età ai sensi del diritto nazionale dello Stato membro interessato nel corso di una sperimentazione clinica, affinché il soggetto possa continuare a parteciparvi è obbligatoria l'acquisizione dello specifico consenso informato.

- 2.4.5 Nessuna sperimentazione può essere iniziata in un minore prima di aver ottenuto **l'assenso del minore** e il consenso informato dei genitori o di chi esercita la potestà genitoriale. In caso di lontananza, incapacità o altro impedimento che renda impossibile ad uno dei due genitori l'esercizio della potestà genitoriale, quest'ultima è esercitata in via esclusiva dall'altro.
- 2.4.6 Qualora in relazione all'età il consenso o l'assenso del minore non possano essere acquisiti, lo sperimentatore dovrà comunque essere in grado di fornire al partecipante alla ricerca informazioni adeguate e comprensibili e garantire che non si pervenga ad una partecipazione forzata e involontaria.
- 2.4.7 Il minore ha il diritto di rifiutare la propria partecipazione ad una sperimentazione clinica. Lo sperimentatore tiene conto di tale rifiuto purché tale rifiuto non metta in pericolo la vita del soggetto.

DECRETO 30 gennaio 2023.

Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante «Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421» e, in particolare, l'art. 12-*bis*, comma 9;

Visto il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, recante «Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana 18 agosto 1997, n. 191;

2018, sono stati individuati i tre comitati etici a valenza nazionale e, segnatamente il:

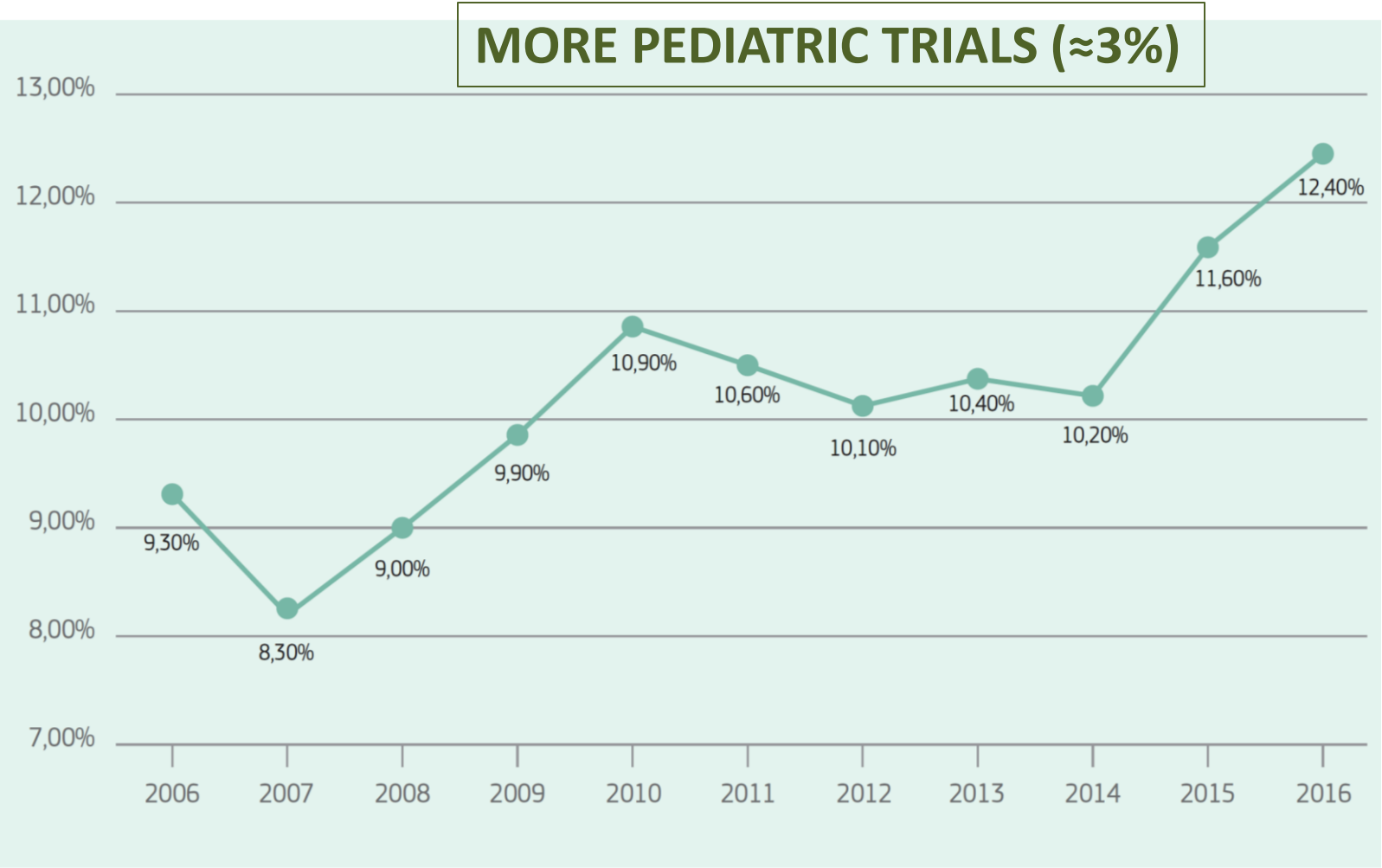
a) Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'Agenzia italiana del farmaco;

b) Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (Advanced Medicinal Therapeutic Products »ATMP»), presso l'Agenzia italiana del farmaco;

c) Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale, presso l'Istituto superiore di sanità;

9 — 

Impact of EU Pediatric Regulation after 10 years:

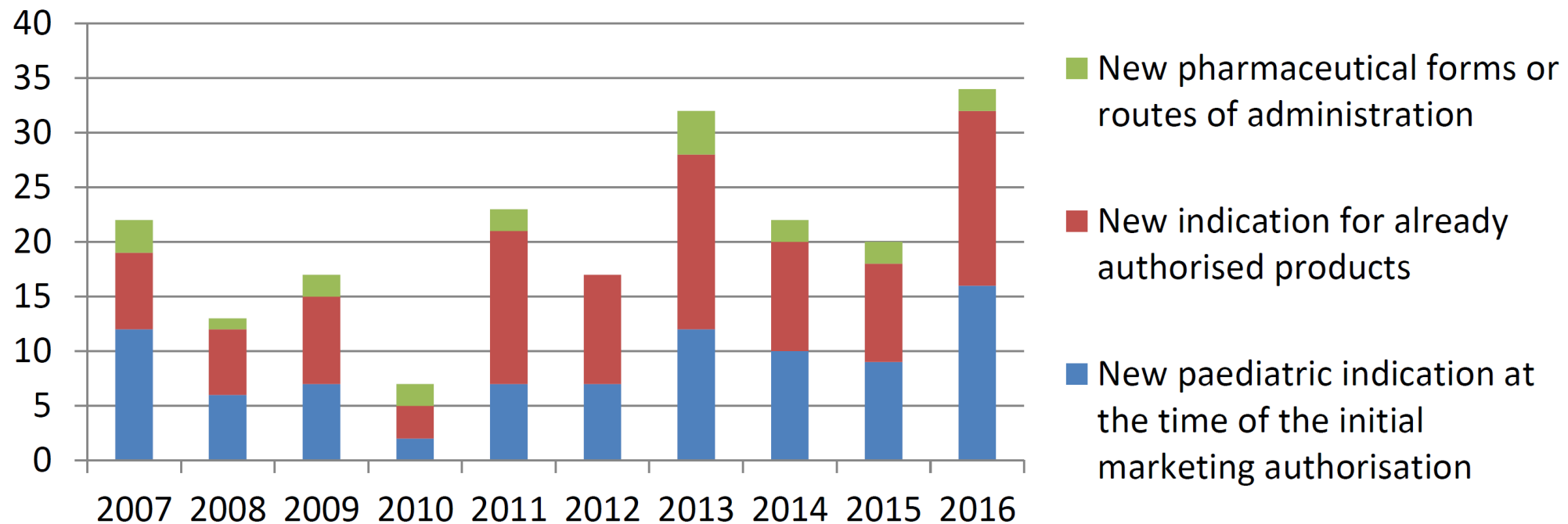


Source: EudraCT database



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

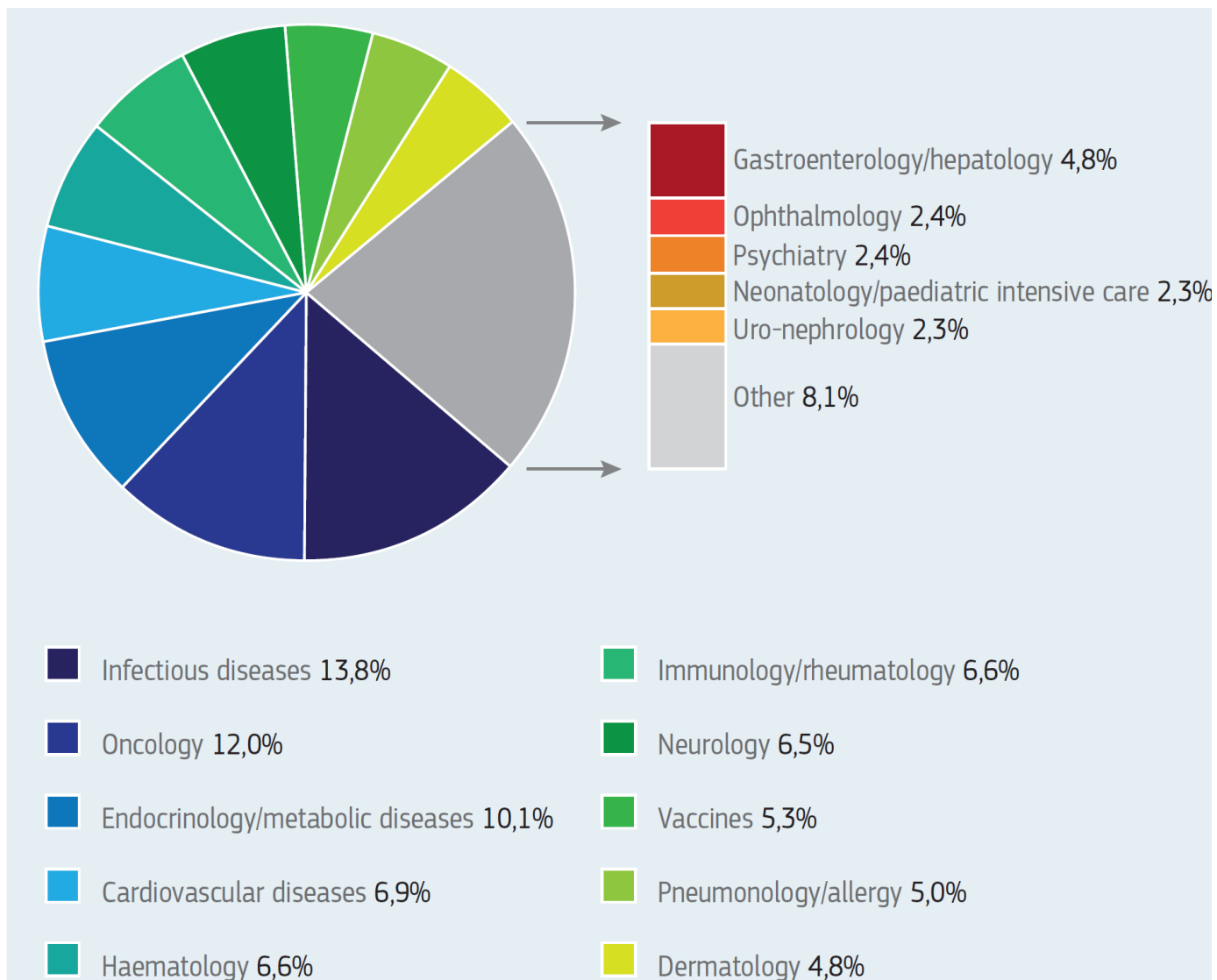
New paediatric medicines: centralised products 2006 - 2016

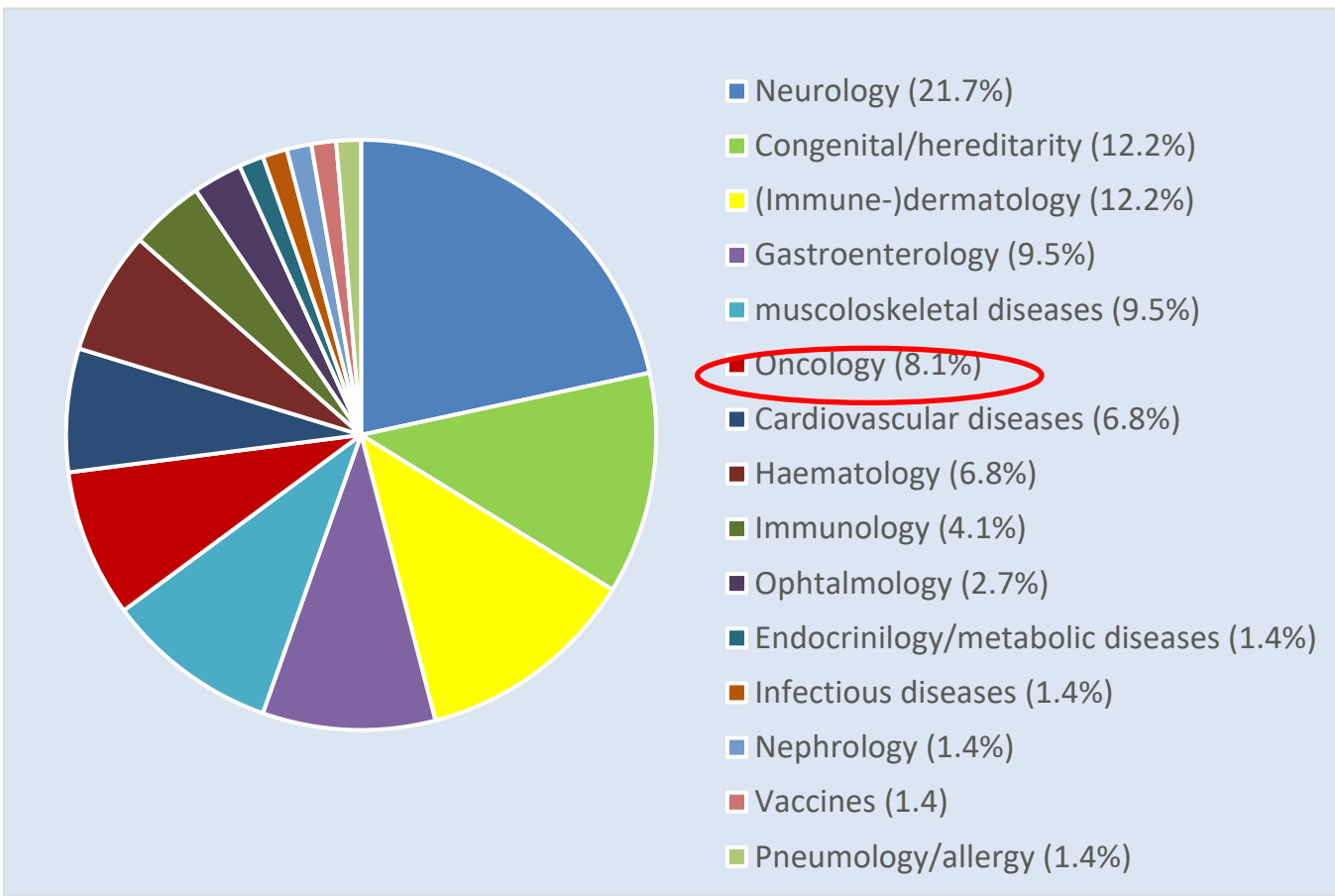


Annex 10-year Report to the European Commission

General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation

Therapeutic areas addressed by the PIPs (2007-2015)





Fase di sperimentazione	n. 147	
Human Pharmacology (Phase I)	4	2,7%
Phase I and II integrated	21	14,3%
Therapeutic exploratory (Phase II)	28	19,0%
Therapeutic confirmatory (Phase III)	87	59,2%
Therapeutic use (Phase IV)	3	2,0%
NA	4	2,7%

POST-MARKETING SURVEILLANCE = MONDO REALE

- Il farmaco verrà ora utilizzato da migliaia o milioni di persone ed in una varietà di modi non previsti o prevedibili.
- I pazienti non saranno selezionati attentamente e non saranno sottoposti alla stessa attenzione che caratterizza gli studi pre-marketing. I pazienti potranno essere più giovani, più anziani e di sexso diverso: potranno avere più malattie concomitanti ed assumere più farmaci contemporaneamente; potrà trattarsi di donne gravide e così via.
- *Ne consegue che dopo l'immissione del farmaco in commercio, sia il medico (consapevolmente e no) che il paziente (inconsapevolmente) vengono coinvolti in una ampia sperimentazione del farmaco.*

- Sicurezza a lungo termine
- Terapia cronica
- Farmaci orfani
- Eventi avversi rari

POST-
APPROVAL



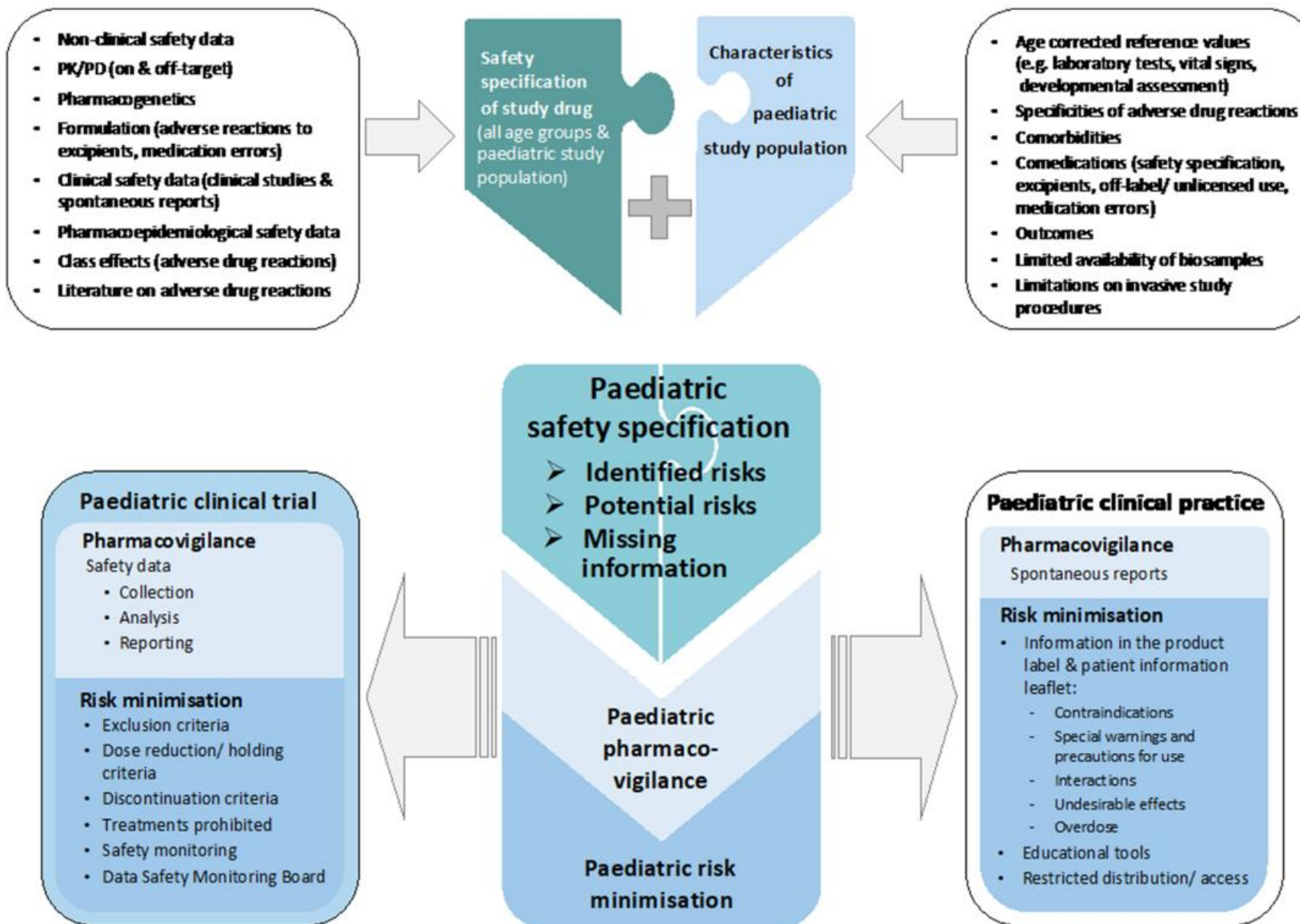
REAL LIFE

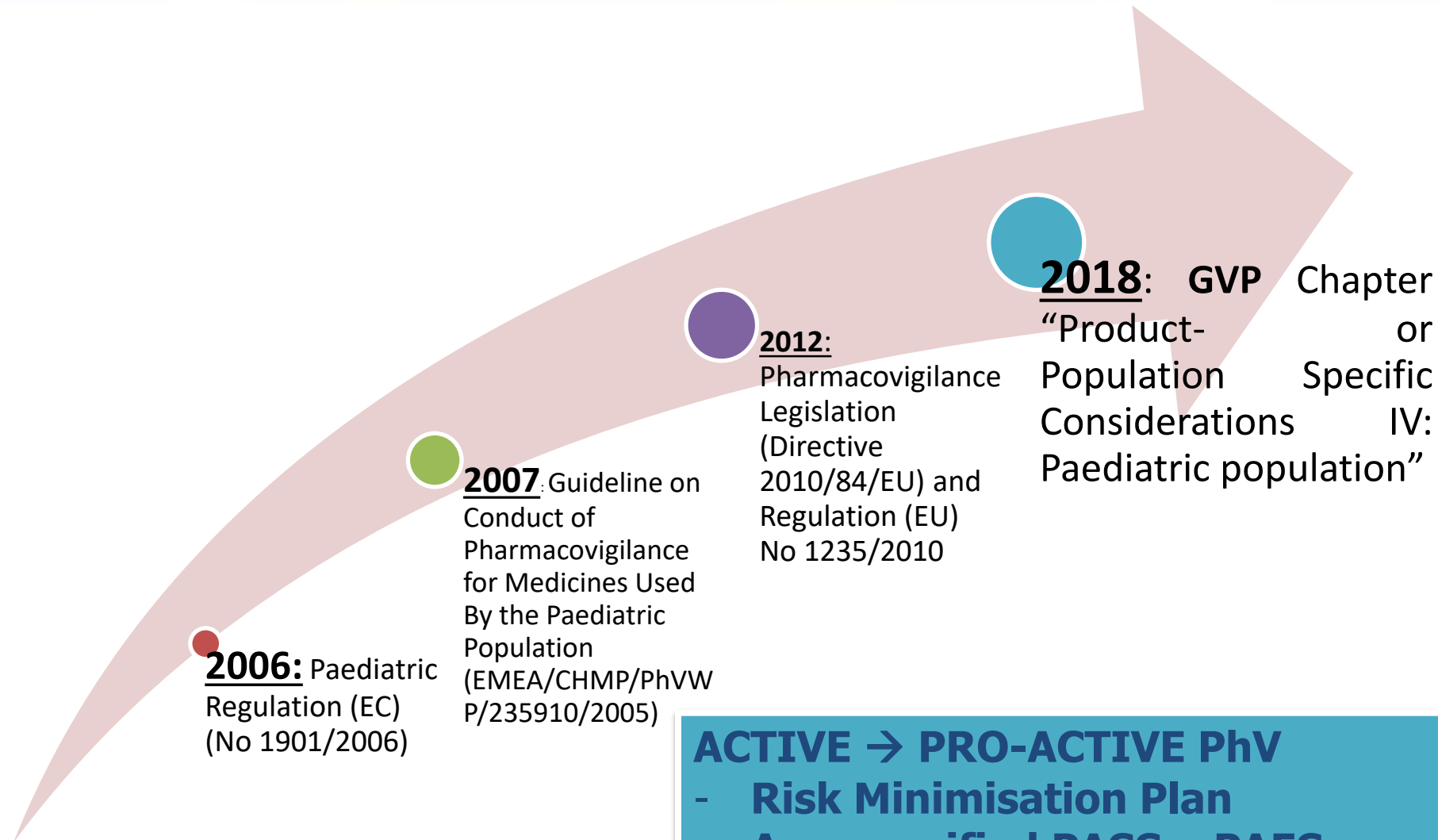
Molte reazioni avverse, interazioni e fattori di rischio emergono solo negli anni successivi all'immissione in commercio di un farmaco



FASE 4 → Organizzazione di un sistema di Farmacovigilanza

Post-registrazione





ACTIVE → PRO-ACTIVE PhV

- Risk Minimisation Plan
- Age-specified PASS – PAES
- unmet therapeutic needs for CHILDREN

2 New Guidance on Paediatric Pharmacovigilance

2.1 Needs for Paediatric Pharmacovigilance

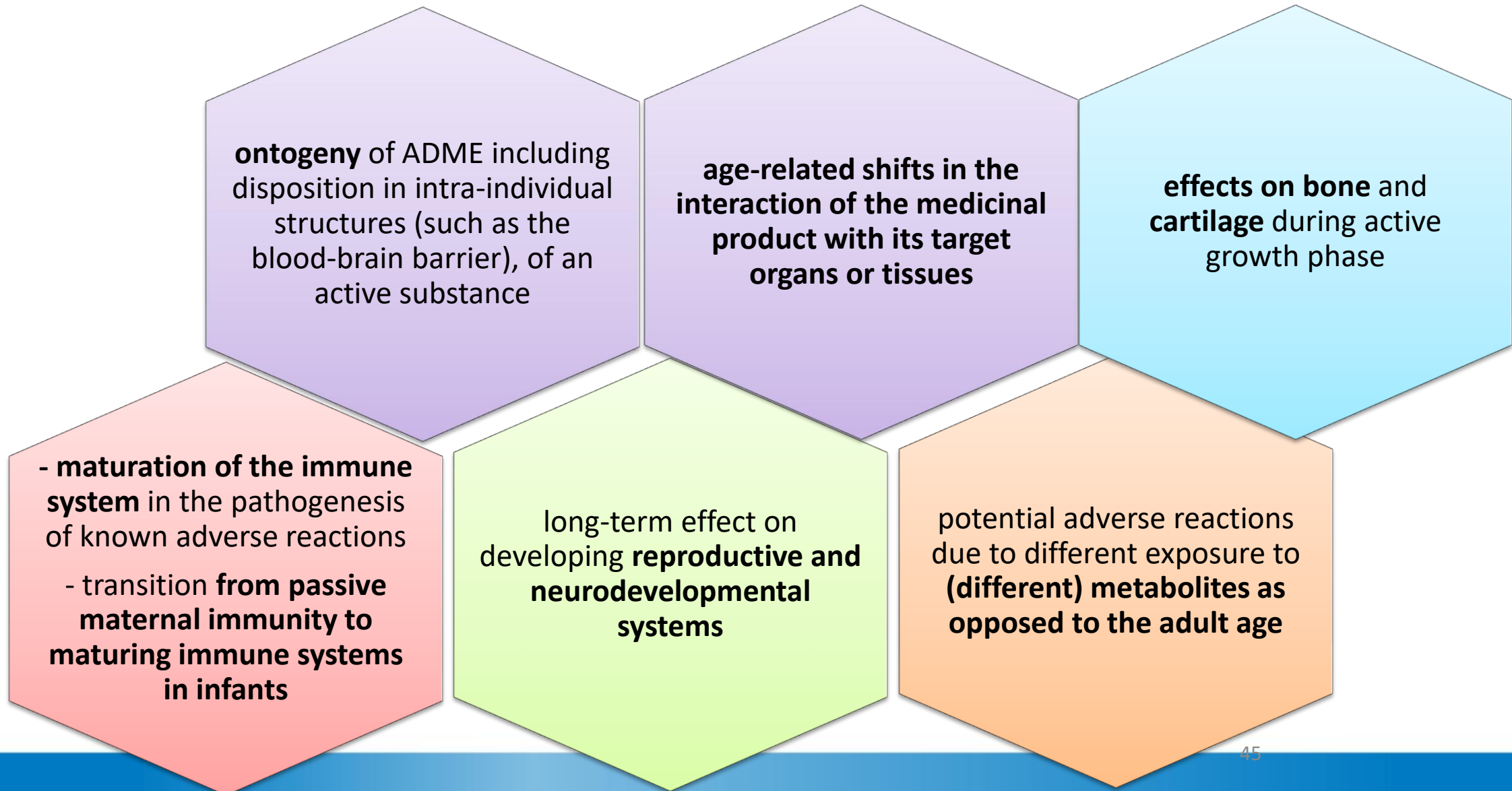
Several interdependent considerations for paediatric pharmacovigilance are outlined in the PGVP, including the implications of limited data on long-term medication use in paediatric populations and/or of limited paediatric participants in pre-marketing clinical trials. Off-label medicine use in paediatric patients leads to greater risk of medication error, in turn leading to a higher risk of developing an adverse drug reaction (ADR) than in adults. In addition, susceptibility to and clinical presentation of ADR signs and symptoms, together with their clinical sequelae, may be different in paediatric populations compared with adults, making the recognition and diagnosis of ADRs more challenging.

42

- **Susceptibility to adverse reactions**
- Limited numbers of subjects in paediatric clinical trials
- Medication errors/Off-label use
- **Clinical presentation of adverse reactions**

- Due to **growth and maturation**, the susceptibility of paediatric patients to adverse reactions may substantially differ from adults.
 - **changes in physiology during growth and development** (ontogeny), that may lead to different pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters in the paediatric subjects compared to adults having an impact on the safety profile of the medicine;
 - **immaturity of some organ systems** (e.g. skin, airways, kidneys, liver, gastro-intestinal system, brain and blood-brain-barrier, immune system, bones, drug transporters) that may increase the vulnerability to adverse reactions and their sequelae;
 - **changes in body mass and composition** that may lead to a narrowing of the therapeutic window and an increased susceptibility to dose-related adverse reactions;
- **increased sensitivity to pharmacologically active excipients** that may lead to an increased risk of adverse reactions. Within the paediatric population itself, the different maturation milestones might alter the susceptibility to specific adverse reactions across the various paediatric sub-populations (e.g. (pre)term neonates to toddlers or pre-/post-pubertal children).
- effects on developing organs and organ systems - e.g. on skeletal growth, sexual maturation, neurobehavioral development⁶ - may only become obvious, visible or identifiable with significant delay after exposure or long-term use (i.e. in adolescence or adulthood).

Mod. GVP V.B.1: obbligatorio per MAH che chiedono AIC



GVP VII: ANALISI DEL RAPPORTO BENEFICIO-RISCHIO DI UN MEDICINALE: VALUTAZIONE DEL PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT AI SENSI DELLA NUOVA LEGISLAZIONE DI FARMACOVIGILANZA

new safety issue identified in the paediatric population overall (and when feasible paediatric age sub-groups) and by indication

- **when a medicine has a paediatric indication**
- **when information** of the safety of a medicinal product used in **paediatric patients** has been **derived from** the evaluation of **other data** related to
 - **off-label use**, including the use of not 'age-appropriate' formulations or use in paediatric sub-groups for which the product is not authorised;
 - an identified **signal** of a **paediatric adverse reaction**.

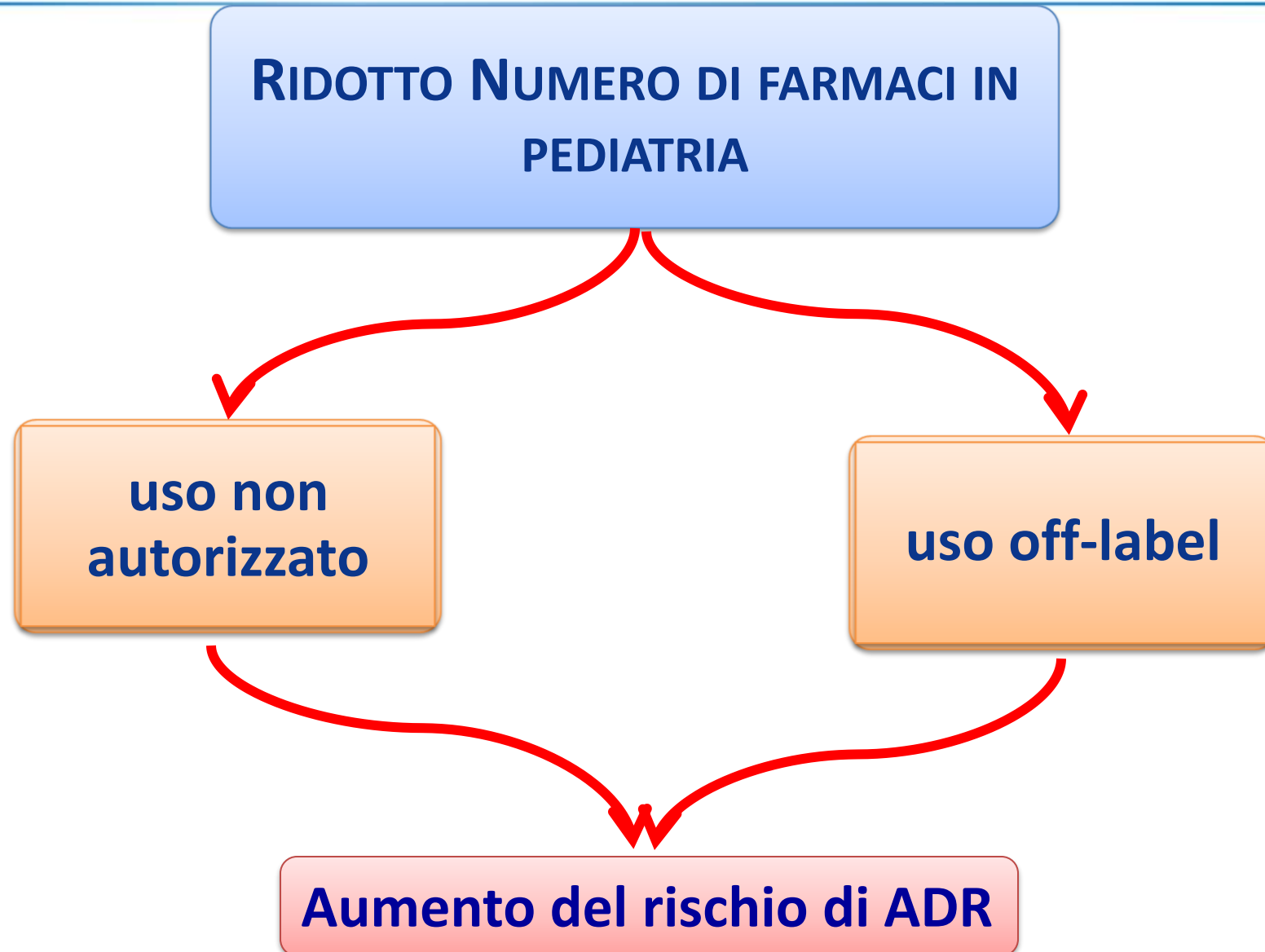
number of paediatric patients exposed
exposure of patients by age sub-group
method of exposure calculation

it is anticipated that effects on development can only manifest years after medicine exposure

paediatric clinical development and paediatric indication **relies** heavily on **extrapolation of adult or paediatric sub-group efficacy data**

data on **long-term safety** are needed because of **chronic use**, particularly for medicines with innovative mechanism of action and/or **when chronic use in younger children is expected**

high likelihood of **off-label use in paediatric patients** and a safety issue has been suspected as derived from such use

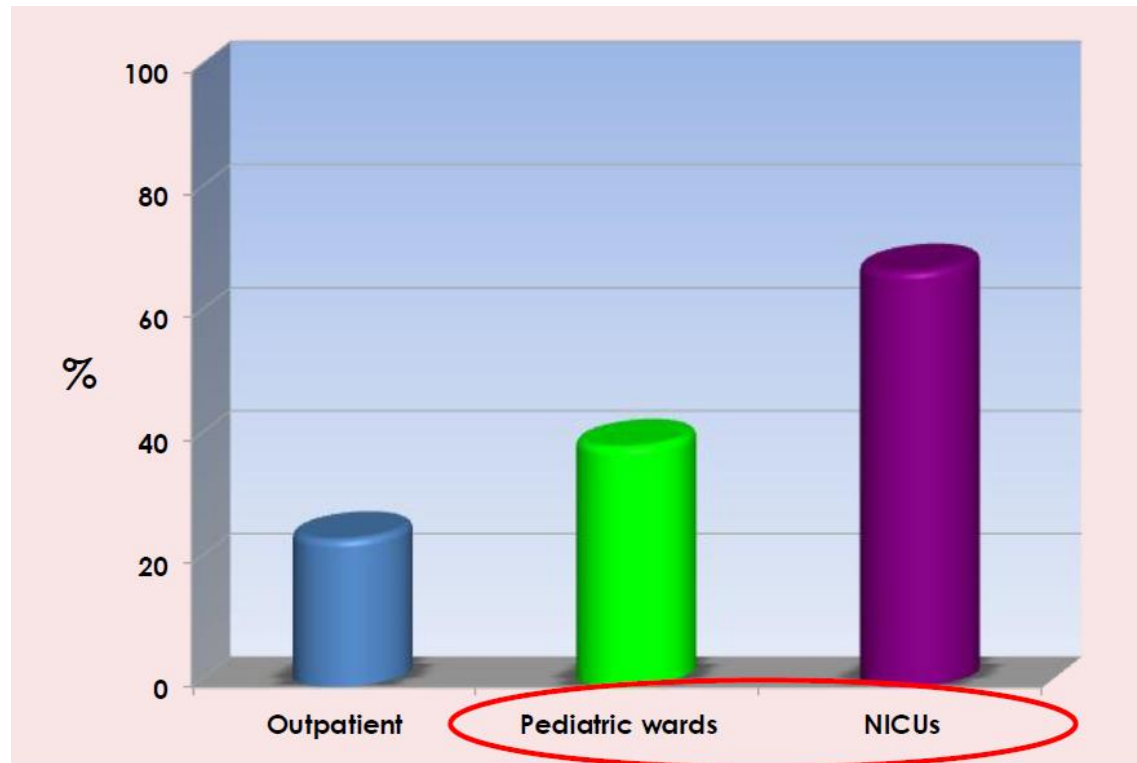


Uso di un farmaco “FUORI ETICHETTA” **al di fuori di quanto indicato dagli enti regolatori e riportato nella scheda tecnica del prodotto e nel foglietto illustrativo.**

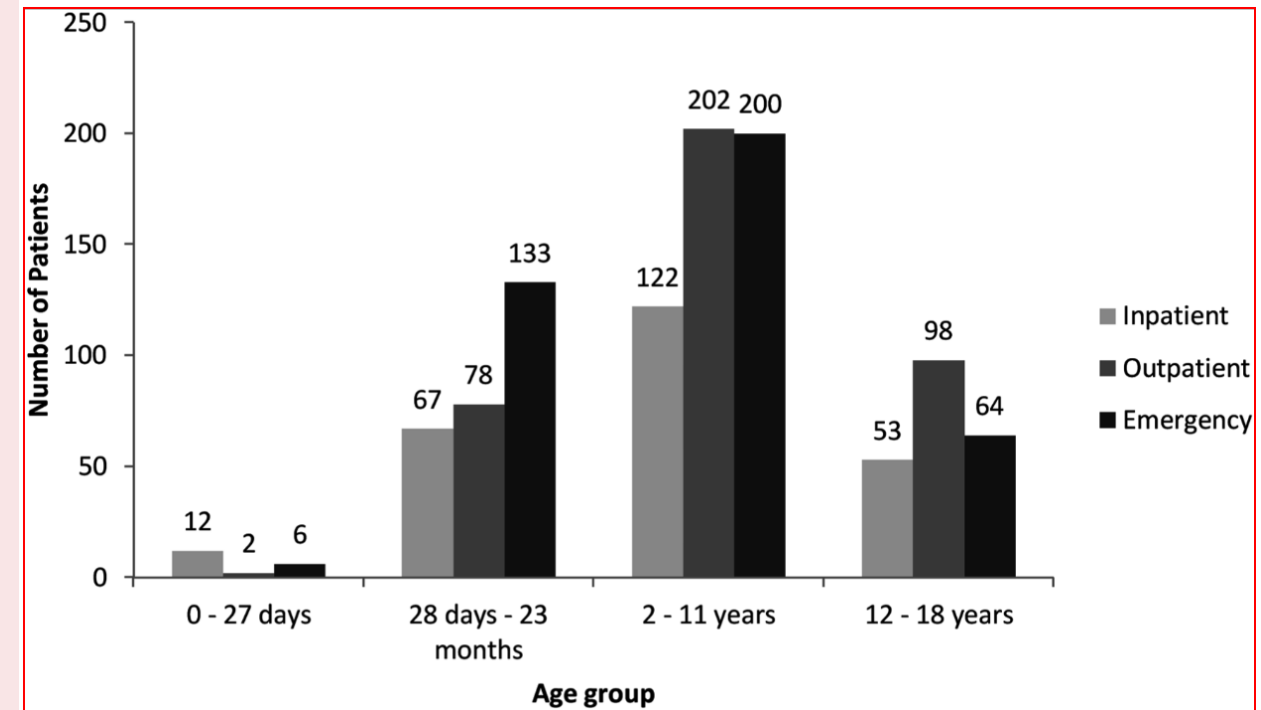
L'uso off-label riguarda, molto spesso, molecole conosciute e utilizzate da tempo, per le quali le **evidenze scientifiche** suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio.

In particolare in riferimento a:

- ✓ Età
- ✓ Indicazione
- ✓ Dosaggio (dose/frequenza)
- ✓ Via di somministrazione
- ✓ Formulazione



Pandolfini C, Bonati M. Eur J Ped 2005



Czarniak P, Bint L, et al. PLoS ONE 2015

Uso off-label di antibiotici in reparti pediatrici di 3 Paesi Europei

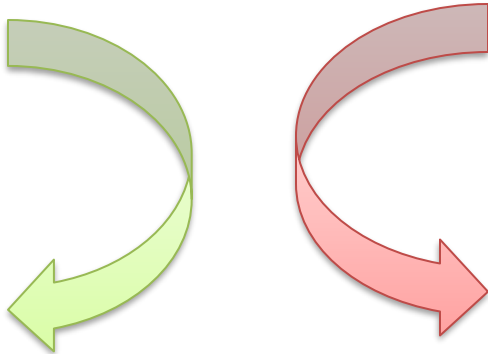


Porta A et al. Eur J Clin Pharmacol 2010

La prescrizione di farmaci off-label è consentita e disciplinata da un punto di vista normativo

La legge permette un «**uso diverso**» o «**uso speciale**» del farmaco qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancaza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori dell'impiego autorizzato in RCP,

MA DEVE MOTIVARE LA SUA SCELTA (L. 648/96)



UN'IMPORTANTE OPPORTUNITÀ
CHE PUÒ PORTARE A **PROGRESSI**
SIGNIFICATIVI NELLA CONOSCENZA
E NELLA TERAPIA DI ALCUNE
PATOLOGIE

LE PRESCRIZIONI OFF-LABEL DEI
FARMACI POSSONO
DETERMINARE UN AUMENTO DEL
RISCHIO DI COMPARSA DI ADR

Si intende ogni evento **non intenzionale e prevenibile** che può causare o portare ad un uso inappropriato del farmaco o ad un pericolo per il paziente

Gli errori in terapia si possono verificare durante tutto il processo di gestione del farmaco:

- Approvvigionamento, immagazzinamento e conservazione
- Prescrizione
- Trascrizione/interpretazione
- Preparazione/dispensazione
- Somministrazione
- Monitoraggio

- Studio retrospettivo di 5 anni condotto in un ospedale pediatrico in Gran Bretagna: **incidenza 0.15%**

Ross LM, et al. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. Arch Dis Child 2000

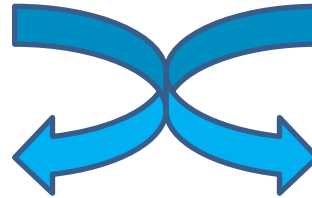
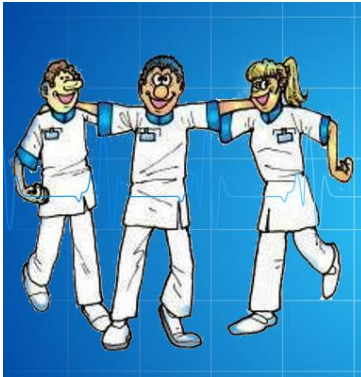
- Studio prospettico condotto in 5 ospedali dell'area londinese:
 - Incidenza degli errori di prescrizione: **13.2%**
 - Incidenza degli errori di somministrazione: **19.1%**

Ghaleb MA, et al. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. Arch Dis Child 2010

- 2344 dosi di farmaci somministrate: incidenza di errori **36.5%**. Errore più frequente: somministrazione ad orario errato

Ozkan S et al. Frequency of paediatric administration errors and contributing factors. J Nurs Care Qual 2011

PHYSICIANS OR HEALTHCARE PROFESSIONAL ACTIONS



PATIENT ACTIONS



intenzionale

Non intenzionale

USO OFF-LABEL

ERRORE TERAPEUTICO

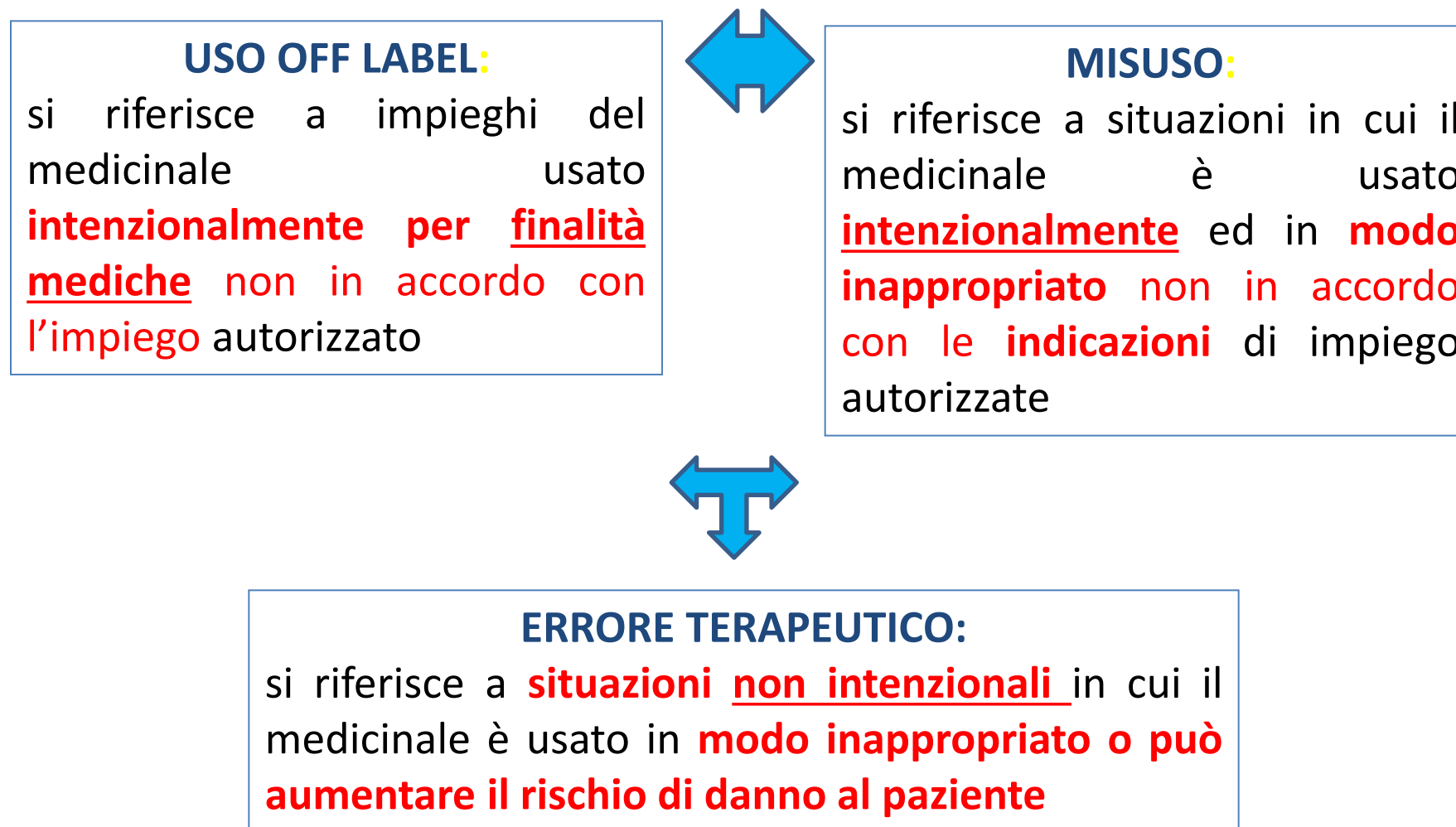
Intenzionale

Non intenzionale

MISUSO

ERRORE TERAPEUTICO

DIFFERENTIATION BETWEEN OFF LABEL USE, MEDICATION ERROR OR MISUSE MAY BE DIFFICULT!



SOVRADOSAGGIO O OVERDOSE:

si intende la somministrazione di una **quantità** di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, **superiore alla massima dose raccomandata** secondo le informazioni autorizzate del prodotto



ABUSO:

si riferisce ad un **intenzionale** **uso eccessivo** del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici

ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE:

si riferisce all'esposizione ad un medicinale come **risultato di un impiego professionale**.

INTERAZIONE:

si riferisce alla somministrazione contemporanea di due o più farmaci che interagendo tra loro determinano un evento dannoso

TRAGEDIE

- Sulfonamidi e kernittero
- cloramfenicolo e sindrome del bambino grigio
- Esposizione in utero a talidomide e focomelia



.....

- fallimento terapeutico (sotto-dosaggio)
- aumento della comparsa di eventi avversi
 - **Sovradosaggio:** 12X più della popolazione adulta
 - **Uso improprio:** 23-60% di tutte le reazioni avverse a farmaci in pediatria

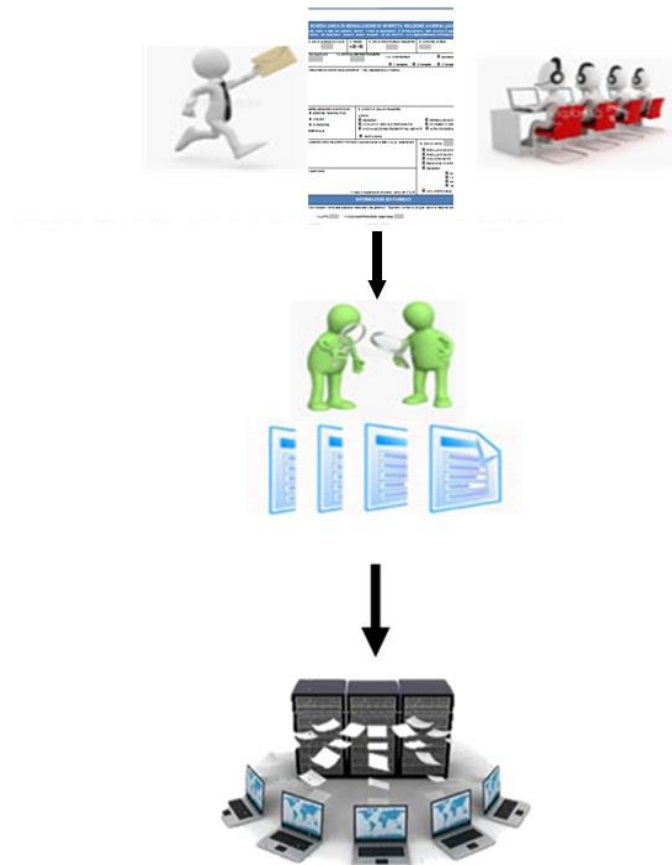
- **Susceptibility to adverse reactions**
- Limited numbers of subjects in paediatric clinical trials
- Medication errors/Off-label use
- **Clinical presentation of adverse reactions**

- **Signs and symptoms** of adverse reactions and their clinical course may be different in paediatric patients compared to adults. This is also true among the various paediatric age sub-groups. Nonspecific symptoms, such as **vomiting** and **diarrhoea** as well as **sleepiness** or variation in the **intensity and pattern of crying**, can be the only manifestations of some adverse reaction observed in neonates, infants and toddlers. Moreover, symptoms that are dependent on patient communication ability (e. Nausea, pain, mood alterations) in younger or mentally disabled children **might be under- or misreported**.
- Aspects relating to the modalities of presentation of adverse reactions in the paediatric population need to be taken into account when choosing the most appropriate search terms for performing signal detection (e.g. Lowest Level Terms and Preferred Terms when performing Standardised MedDRA Queries (SMQs)).
- This is also important when planning pharmacovigilance activities that might involve an active role of the paediatrician and of parents/carers, as they should be enabled to interpret particular signs and symptoms (e.g. crying and pain)

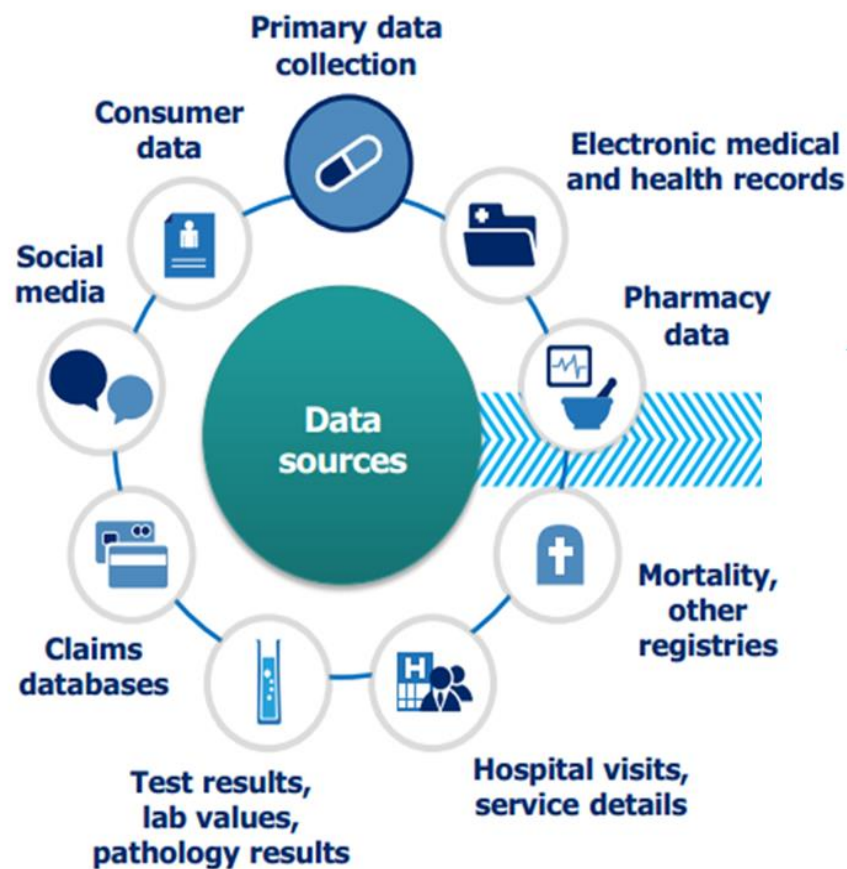
Pharmacovigilance tools



SPONTANEOUS REPORTING SYSTEM OF ADVERSE DRUG REACTIONS



HEALTHCARE DATABASES



➤ **TRADITIONAL SIGNAL DETECTION**

Spontaneous Reporting Systems (SRS)

➤ **NEW APPROACHES**

Network of electronic healthcare records and claims databases (EHR)

DATA SOURCES

METHODS



Spontaneous
Reporting system



Healthcare
databases

Hypothesis
generation analyses

Hypothesis testing
(verification)
analyses

Signal Management Process Step by step



Signal Detection = Identification of signals using data from any source



Signal Validation = evaluation of data supporting the signal to verify it contains sufficient evidence that justifies further analysis



Signal Confirmation = Rapporteur's decision on whether or not a validated signals should be analysed and prioritised by PRAC



Analysis and Prioritisation / PRAC Assessment: process by which the PRAC determines whether or not a confirmed signals requires further evaluation, timeframe and procedural framework.



Recommendation for action: process of evaluating all requested available data to determine the need for any regulatory action

Existing products used in the pediatric population -spontaneous reporting

- inclusion of patient age or age group as mandatory field for spontaneous ADR reports
- Signal detection to be conducted in stratified to age/groups
- Paediatric specific ADRs should be flagged in the MedDRA coding data structures
- medicinal products with a potential for - off-label use - medication error - misuse - intentional or unintentional overdose should be referred to intensified monitoring

*Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population

3/5/2017

16



Global Research in Paediatrics Network of Excellence



[home](#) [Who we are](#) [Objectives and results](#) [Events and initiatives](#) [Patient organizations](#) [privacy](#)

OVERVIEW



What is GRiP?



GRiP Virtual Learning Environment
Click to login and access GRiP educational
resources on paediatric clinical pharmacology

OUR WORK



Training and education



Epidemiological and
post-marketing studies



Tools for interoperability



Paediatric clinical studies



Paediatric formulations



Drug development in neonates



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



National Center for Child Health
and Development



NHS
National Institute for
Health Research

Clinical Research Network
Children



INSTYTUT
"POMNIK - CENTRUM
ZDROWIA DZIECKA"



VSOP

VOOR ZELDZAME EN GENETISCHE AANDOENINGEN

b+i o
eusko fundazioa
Fundación Vasca de Innovación
e Investigación Sanitarias

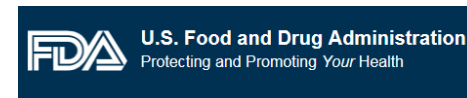
SickKids



68 **UCL**

* ITALIAN PHARMACOVIGILANCE NETWORK -
AIFA

* FDA – Adverse Events Reporting System
(FAERS / VAERS)

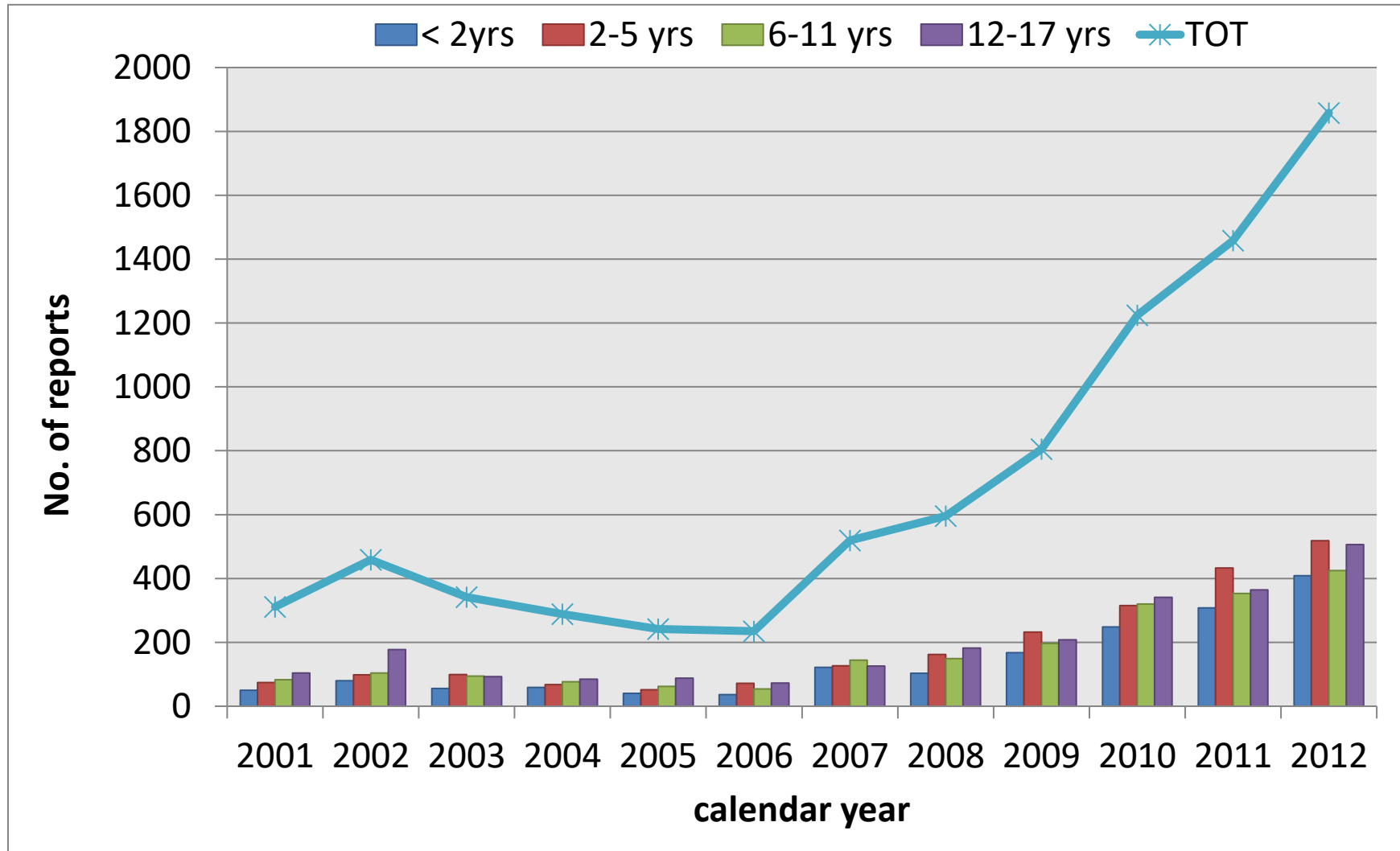


* EUDRAVIGILANCE - EMA

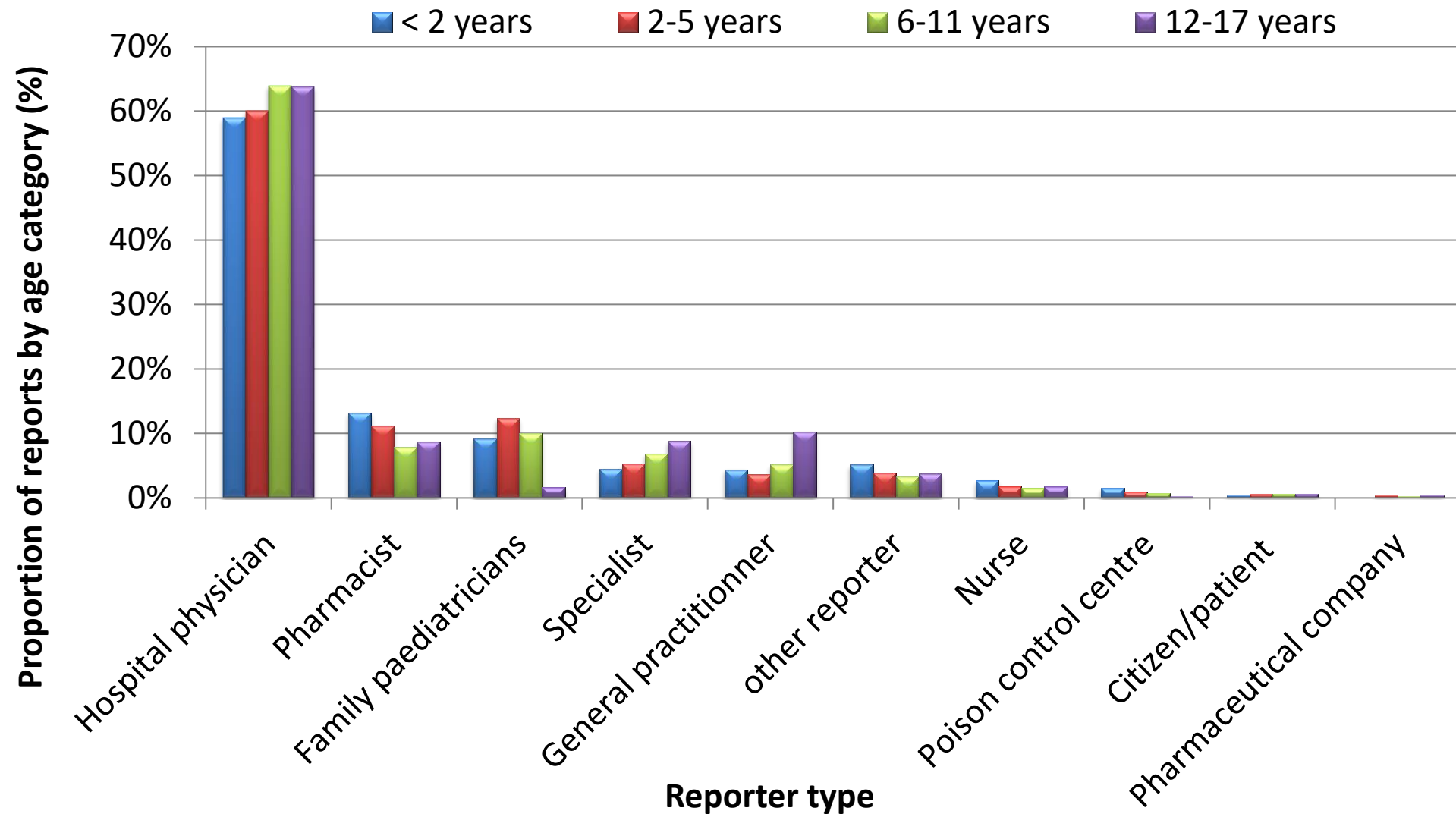


* VIGIBASE - WHO-UMC

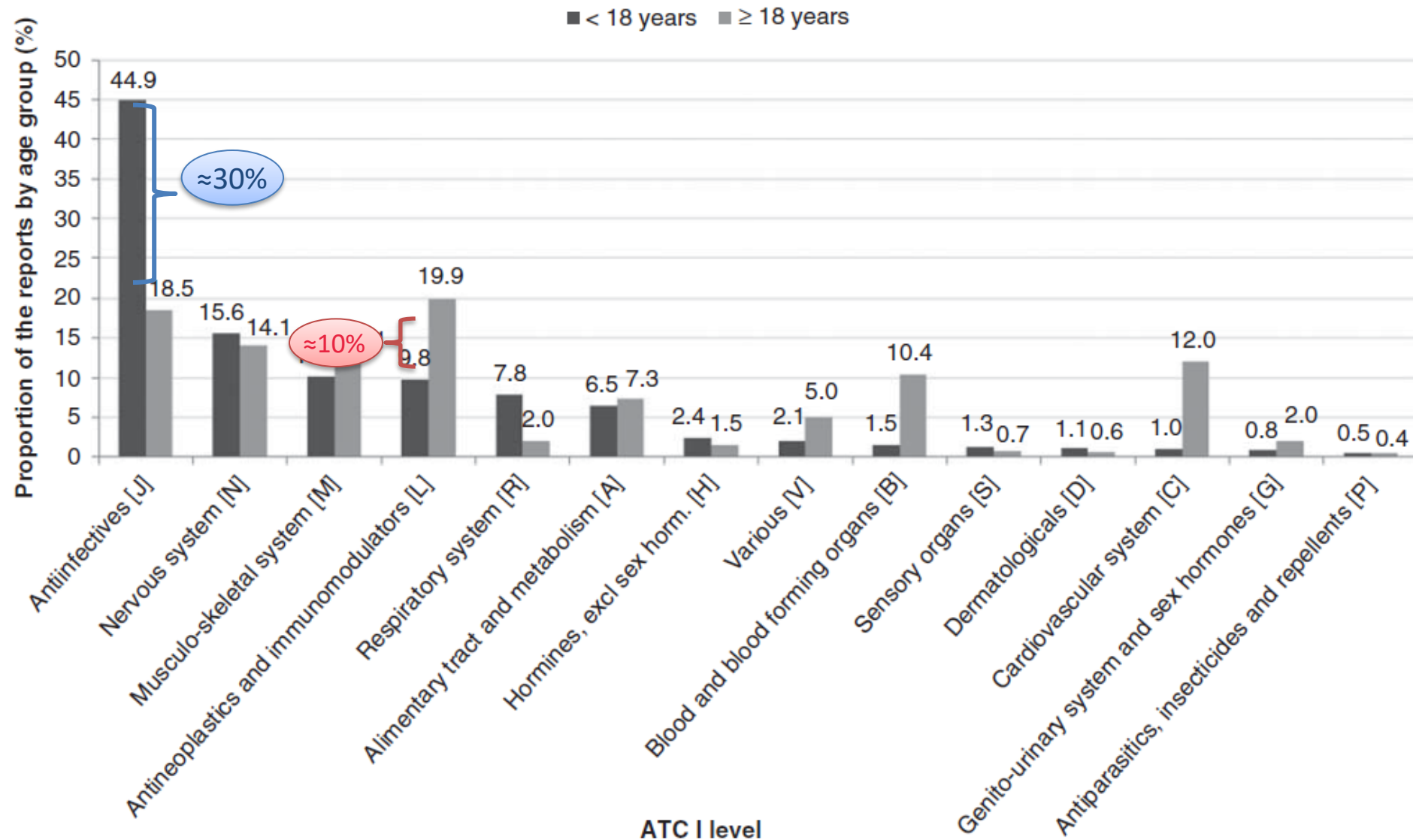




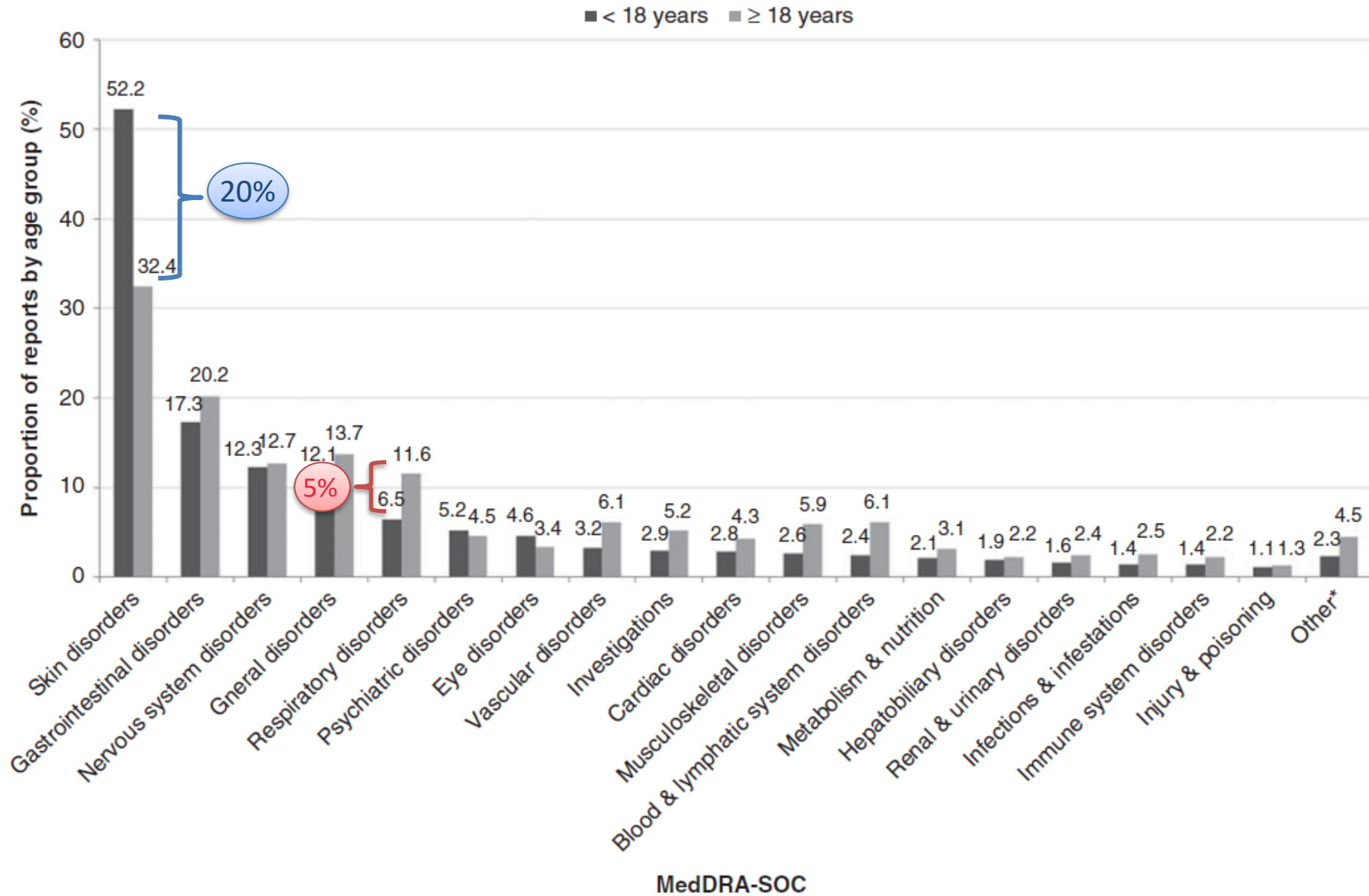
Age category	Total No. = 8338 (%)	< 2 years No. = 1679 (%)	2 – 5 years No. = 2250 (%)	6 – 11 years No. = 2062 (%)	12 – 17 years No. = 2347 (%)	p-value*
Mean age ($\pm$ SD)	7.4 (5.5)	8.5 months (4.0)	3.3 (1.1)	8.5 (1.7)	14.7 (1.7)	< 0.001
<i>Gender</i>						
Boys	4356 (52.2)	877 (52.2)	1188 (52.8)	1152 (55.9)	1139 (48.5)	< 0.001
Girls	3969 (47.6)	798 (47.5)	1058 (47.0)	907 (44.0)	1206 (51.4)	< 0.001
NA	13 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	
<i>Seriousness (% within age category)</i>						
Serious	2452 (29.4)	451 (26.9)	579 (25.7)	650 (31.5)	772 (32.9)	< 0.001
<i>Type of seriousness (% within seriousness)</i>						
Hospitalization	1843 (75.2)	362 (80.3)	435 (75.1)	454 (69.8)	592 (76.7)	< 0.001
Other conditions medically significant	344 (14.0)	39 (8.6)	81 (14.0)	113 (17.4)	111 (14.4)	< 0.001
Life-threatening	204 (8.3)	30 (6.7)	51 (8.8)	70 (10.8)	53 (6.9)	0.009
Death	26 (1.1)	9 (2.0)	7 (1.2)	5 (0.8)	5 (0.6)	0.287
Disability	26 (1.1)	3 (0.7)	5 (0.9)	8 (1.2)	10 (1.3)	0.406
Congenital anomalies	9 (0.4)	8 (1.8)	-	-	1 (0.1)	< 0.001
<i>Outcome (% within age category)</i>						
Fully recovered	3938 (47.2)	716 (42.6)	1059 (47.1)	1049 (50.9)	1114 (47.5)	< 0.001
Improved	1893 (22.7)	385 (22.9)	528 (23.5)	441 (21.4)	539 (23.0)	0.403
Unknown	1838 (22.0)	428 (25.5)	497 (22.1)	420 (20.4)	493 (21.0)	0.001
Not yet recovered	538 (6.5)	123 (7.3)	135 (6.0)	122 (5.9)	158 (6.7)	0.244
Recovered with sequelae	103 (1.2)	17 (1.0)	25 (1.1)	24 (1.2)	37 (1.6)	0.349
Death	28 (0.3)	10 (0.6)	6 (0.3)	6 (0.3)	6 (0.3) ₇₁	0.233



Distribution of ADR Report by Drug (ATC I class): Children vs. adults



Distribution of ADR report by event (SOC): Children Vs. Adults



Active substances involved in ≥ 100 ADR Reports: Children vs. Adults

Drug	Pediatrics		
	No. of ADRs	No. of serious ADRs (%)	Rank in pediatrics
Amoxicillin/clavulanic acid	1107	185 (17)	1
Amoxicillin	751	113 (15)	2
Ibuprofen	385	105 (27)	3
Paracetamol	350	115 (33)	4
Clarithromycin	284	67 (24)	5
Ceftriaxone	264	100 (38)	6
Cefaclor	215	65 (30)	7
Ketoprofen	191	76 (40)	8
Cytarabine	173	54 (31)	9
Vincristine	173	61 (35)	9
Azithromycin	152	23 (15)	10
Cefixime	124	28 (23)	11
Methotrexate	111	34 (31)	12

Comparison with VigiBase database



Table II. Number and proportion of reports by decade and age group^a

Years entered in Vigibase	Ages 0–17 years [no. of reports (%)]	Ages ≥18 years [no. of reports (%)]
1968–79	11 519 (4.3)	128 541 (4.0)
1980–9	33 481 (12)	398 705 (12)
1990–9	72 192 (27)	837 279 (26)
2000–10 ^b	150 953 (56)	1 839 513 (57)

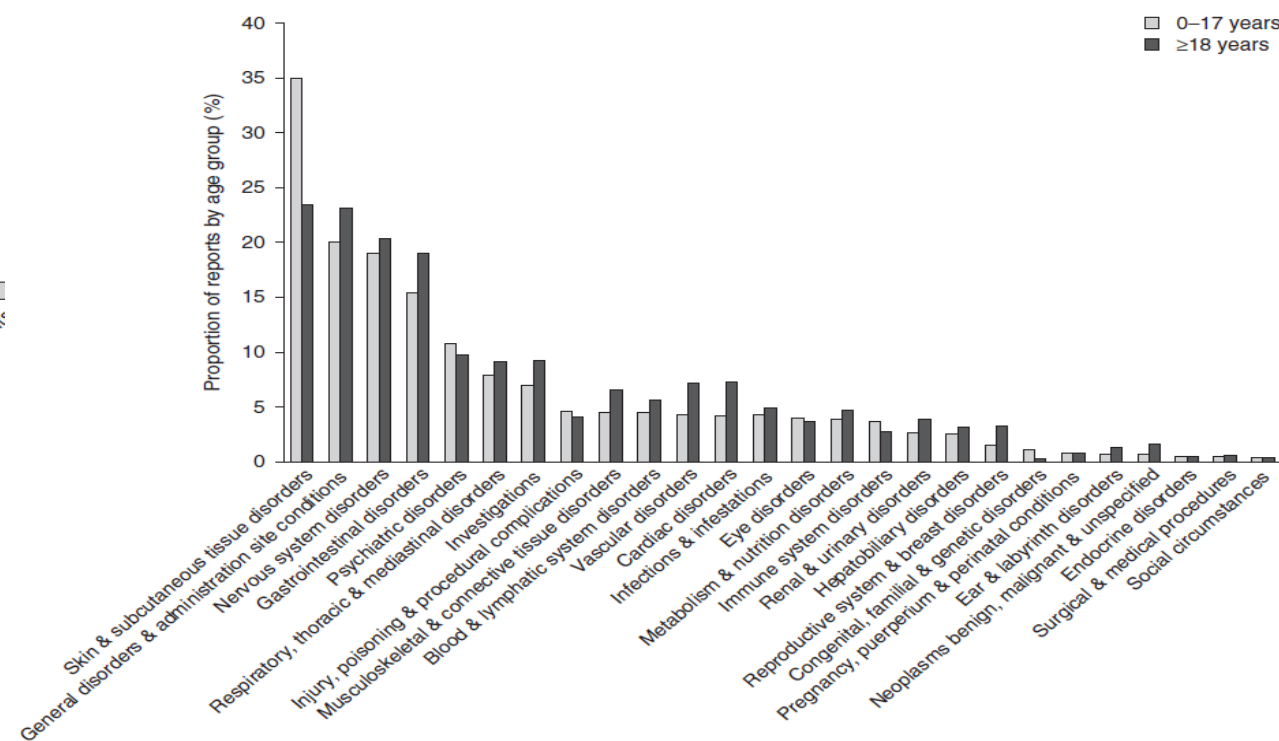
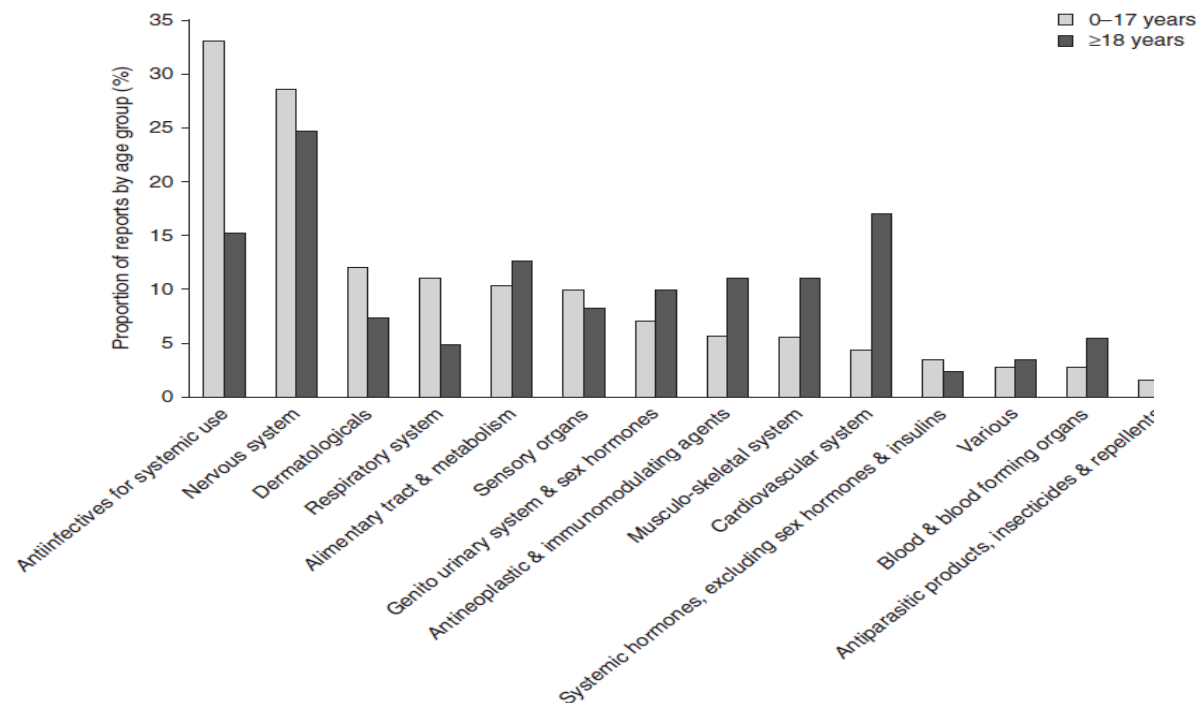
a Proportion is based on the number of reports in the time period and age group/total number of reports for the age group in Vigibase (child = 268 145, adults = 3 204 038). Note the exclusion of vaccine, and duplicate and non-specified age reports in these counts.



Table I. Number and proportion of reports by age group^a

Age group	Number of reports	Total reports (%)
0–27 days	6 142	0.18
28 days–23 months	38 205	1.1
2–11 years	124 321	3.6
12–17 years	99 477	2.9
≥18 years	3 204 038	92

a Proportion is based on the number of reports in the age group/total number of reports in VigiBase (total number of reports = 3 472 183). Note the exclusion of vaccine, and duplicate and non-specified age reports in these counts.



- Trend of paediatric ADR reports increases over the most recent years
- The distribution of the reports in terms of **drugs** and **events** is in line with the prescribed drug pattern in paediatric (e.g. anti-infectives and respiratory agents are mostly indicated as suspected drugs and skin reactions as reported events in children)
- Due to heterogeneous pattern of reports between children and adults, there is a need of age-specific screening of ADR reports

1. Creation of reference sets of true positive and true negative drug (or vaccine)-event pairs.
 - Both sets are published and used for testing databases
2. Creation of common data model for spontaneous reports
 - To allow for pooling and use the same software for testing
3. Testing of different methods for signal detection
 - Age stratified
 - Age adjusted



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Pediatric Drug Safety Signal Detection: A New Drug–Event Reference Set for Performance Testing of Data-Mining Methods and Systems

Osemeke U. Osokogu · Federica Fregonese · Carmen Ferrajolo · Katia Verhamme · Sandra de Bie · Geert 't Jong · Mariana Catapano · Daniel Weibel · Florentia Kaguelidou · Wichor M. Bramer · Yingfen Hsia · Ian C. K. Wong · Madlen Gazarian · Jan Bonhoeffer · Miriam Sturkenboom

© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Better evidence regarding drug safety in the pediatric population might be generated from existing data sources such as spontaneous reporting systems and electronic healthcare records. The Global Research in Paediatrics (GRiP)–Network of Excellence aims to develop pediatric-specific methods that can be applied to these data sources. A reference set of positive and negative drug–event associations is required.

Key Points

A pediatric-specific reference set of positive and negative drug–event associations was created.

The reference set may be utilized in evaluating various data-mining methods, and databases.

It is important to determine locally, when the positive associations became known, as this may impact methods' and database performance.

Table 2 Classification of each drug–event pair as positive control (green: PC1 or PC2) or negative control (red: NC2)

		Selected Adverse Events															
		Bullous eruption	Aplastic anemia	Agranulocytosis	Thrombocytopenia	Psychosis	Suicide	Vent. arrhythmia	Sudden death	QT prolongation	Venous thromboembolism	Anaphylaxis	Seizure	Acute kidney injury	Acute liver injury	Sepsis	SIDS
Selected Drugs	fluclloxacillin																
	clarithromycin																
	doxycycline																
	lopinavir																
	isoniazid																
	praziquantel																
	mebendazole																
	quinine																
	fluticasone																
	montelukast																
	isotretinoin																
	loperamide																
	domeperidone																
	methylphenidate																
	ibuprofen																
	cypoterone: eth.est.																

Abbreviations: Vent. - ventricular; SIDS - Sudden Infant Death Syndrome; eth.est.- ethinylestradiol

ORIGINAL REPORT

WILEY

Masking by vaccines in pediatric drug safety signal detection in the EudraVigilance database

Caitlin Dodd^{1,2}  | Alexandra Pacurariu^{1,3}  | Osemeke U. Osokogu¹ | Daniel Weibel¹ | Carmen Ferrajolo¹ | Dang H. Vo¹ | Benedikt Becker¹  | Jan A. Kors¹ | Miriam Sturkenboom²

¹Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

²Julius Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

³Surveillance and Epidemiology Unit, European Medicines Agency, London, UK

Correspondence

C. Dodd, Julius Center, University Medical

Abstract

Purpose: Postmarketing drug safety surveillance relies upon measures of disproportionate reporting in spontaneous reporting systems. It has been hypothesized that products or events reported frequently may “mask” signals.

Methods: We analyzed the masking effect of vaccines in pediatrics in the EudraVigilance database by conducting disproportionality analysis in the full database

- ROR $\frac{a/b}{c/d}$
- PRR $\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$

	Casi	Non casi	Totale
Esposti	a	b	a + b
Non esposti	c	d	c + d

- Bayesian methods
 - per ridurre l'influenza dei campioni piccoli

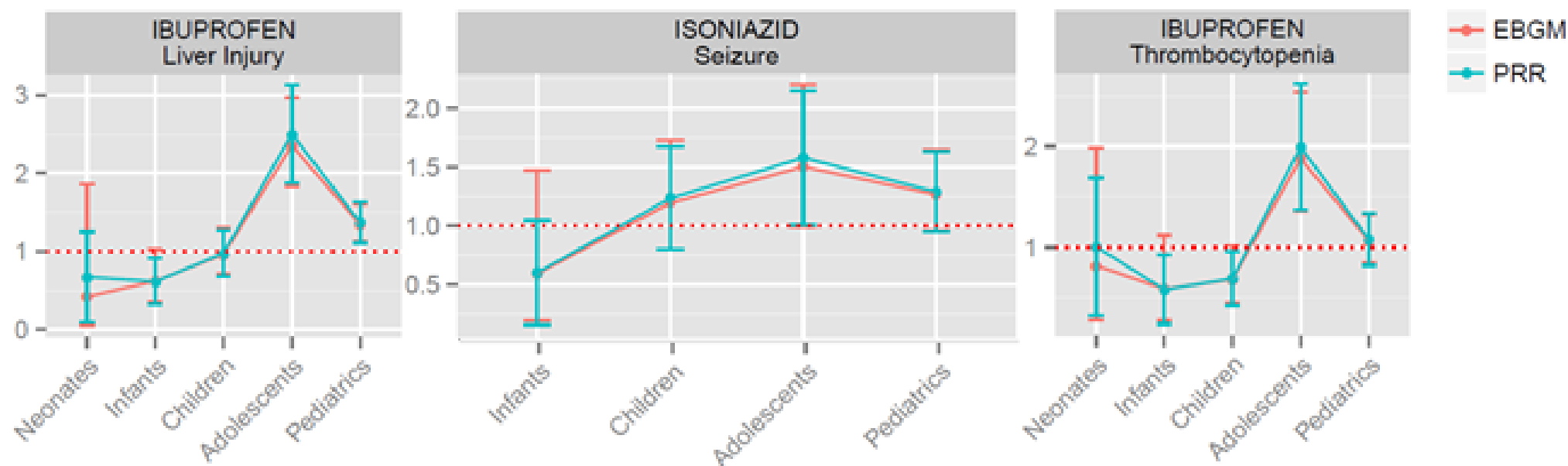
Table 1 Signal detection algorithms and corresponding thresholds applied

Signal Detection Algorithm	Applied Threshold ^a	Institution where the method and the respective threshold is currently used
Number of reports	$N \geq 5$	NA
PRR	PRR lower bound 95% CI ≥ 1 & $n \geq 5$ reports	European Medicines Agency
EBGM	EB05 CI ≥ 1.8 and $n \geq 3$ reports & EBGM ≥ 2.5	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

PRR= Proportional reporting ratio; EBGM= Empirical Bayes Geometric Mean; CI=confidence interval; NA= Not available; EB05= Lower bound of the 95% confidence interval

^a Thresholds were obtained from Candore et al [23]

Fig. 2 Variation of PRR and EBGm estimates across pediatric specific strata –selected examples



Segnali in pediatria: alcuni esempi



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 March 2015
EMA/163792/2015

PRAC recommends restrictions on the use of codeine for cough and cold in children

EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has recommended restrictions on the use of codeine-containing medicines for cough and cold in children because of the risk of serious side effects with these medicines, including the risk of breathing problems.

The PRAC recommended specifically that:

- Codeine should be contraindicated in children below 12 years. This means it must not be used in this patient group.
- Use of codeine for cough and cold is not recommended in children and adolescents between 12 and 18 years who have problems with breathing.
- All liquid codeine medicines should be available in child-resistant containers to avoid accidental ingestion.

The effects of codeine are due to its conversion into morphine in the body. Some people convert codeine to morphine at a faster rate than normal, resulting in high levels of morphine in their blood. High levels of morphine can lead to serious effects, such as breathing difficulties.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

07 March 2014
EMA/129231/2014

PRAC recommends restricting use of domperidone

Benefits still considered to outweigh risks when given short-term and in low doses to treat nausea or vomiting

The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has completed a review of domperidone-containing medicines and has recommended changes to their use throughout the European Union (EU), including using these medicines only to relieve symptoms of nausea and vomiting, restricting the dose and adjusting doses carefully by weight where it is licensed in children. Reducing the recommended dose and duration of treatment was considered key to minimising its risks.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 February 2018
EMA/67672/2018

PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy

New restrictions on use; pregnancy prevention programme to be put in place

The European Medicines Agency's experts in medicines safety, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) are recommending new measures to avoid exposure of babies to valproate medicines in the womb. Babies exposed are at risk of malformations and developmental problems.

- The Signal detection algorithms showed **good performance on pediatric data** and can be utilized for pediatric signal detection.
- **Age stratification** showed that some signals may be detected only in specific pediatric age groups.

For routine surveillance, checking for **effect modification** across age-strata may generate useful information.



- OVERARCHING AIM:

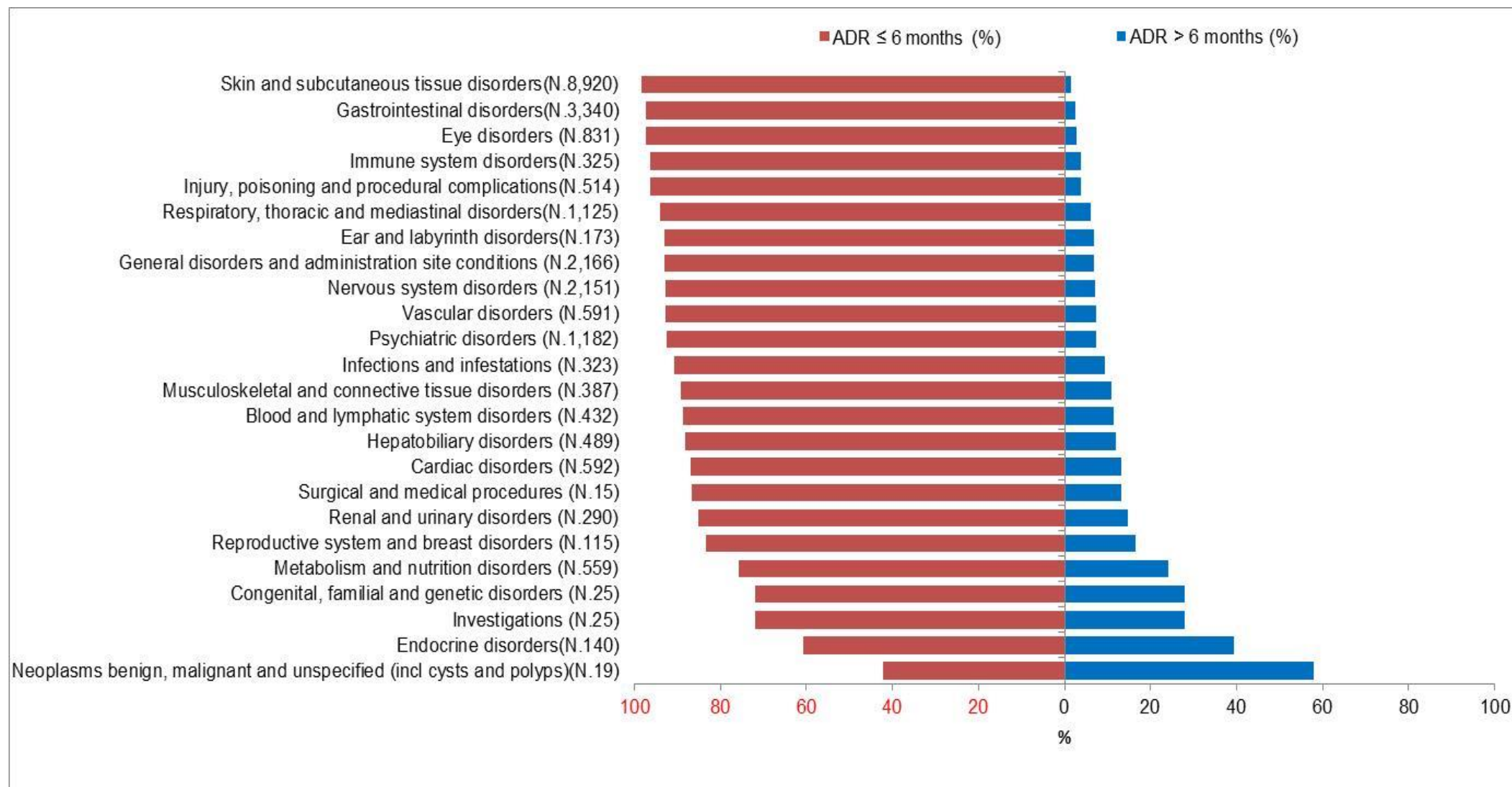
To increase knowledge about use and risk of medicine in paediatric routine care by applying **innovative methodologies** for data management and analysis from **existing healthcare data** with final goal of **improving quality of care in children and adolescents**.

- SPECIFIC AIMs:

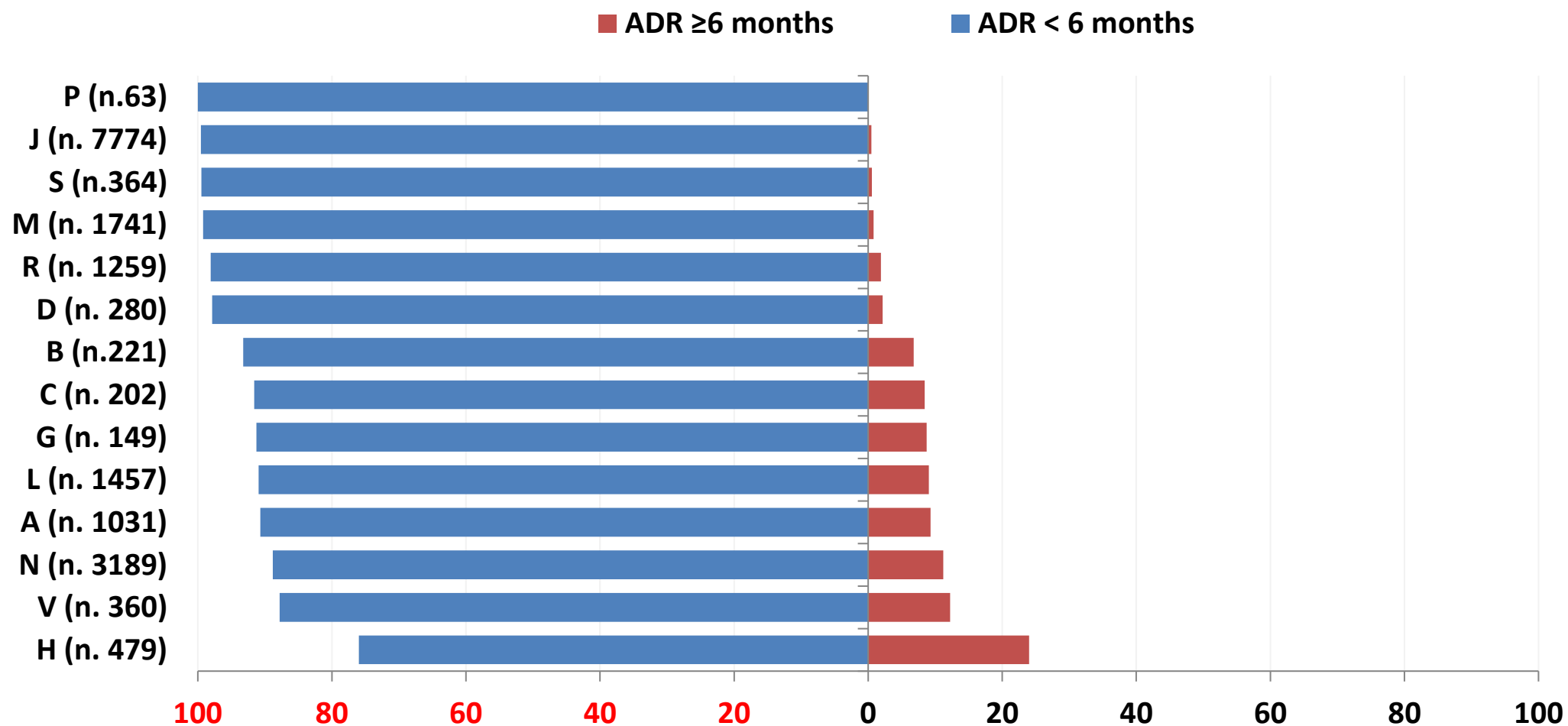
- To create a **research network** for **paediatric pharmaco-epidemiology studies**
- To identify major issues concerning **inappropriate use** and **safety** of **medicines in children**
- To inform national and international **regulatory bodies** about risk minimization measures in **paediatrics**

1. Esplorare il pattern delle ADR segnalate nella popolazione pediatrica in relazione al **tempo di comparsa dall'inizio del trattamento** in termini di tipo di evento e di farmaco;
2. Identificare **potenziali segnali di sicurezza** relativi **all'uso a lungo termine** dei farmaci usati in pediatria.

	ADR short term [¥] No. 16,852 (%)	ADR long term [£] No.867 (%)	p-value
Sex			
Boys	8,755 (52.0)	538 (62.1)	< 0.001
Girls	8,041 (47.7)	324 (37.4)	
Age [median (Q1-Q3)]	7.0 (3.0-13.0)	11.0 (8.0-14.0)	< 0.001
Age-categories			
before 2 years	3,333 (19.8)	40 (4.6)	< 0.001
Child	8,800 (52.2)	396 (45.7)	< 0.001
Adolescence	4,719 (28.0)	431 (49.7)	< 0.001
SERIOUS ADR	4,276 (25.4)	252 (29.1)	0.015
Type of reporter			
pharmaceutical company	76 (0.5)	26 (3.0)	< 0.001
poison control center	286 (1.7)	1 (0.1)	< 0.001
dentist	2 (<0.1)	-	
pharmacist	2,242 (13.3)	59 (6.8)	< 0.001
nurse	326 (1.9)	6 (0.7)	0.008
General Practitioner	1,019 (6.0)	21 (2.4)	< 0.001
hospital doctor	10,176 (60.4)	503 (58)	0.164
patient	136 (0.8)	10 (1.2)	0.271
pediatrician	1,102 (6.5)	21 (2.4)	< 0.001
specialist	1,041 (6.2)	176 (20.3)	< 0.001



Distribuzione delle ADR pediatriche short/long-term per farmaco (ATC 1 livello)



Potential signal of long-term ADRs in pediatric population (statistically significant ROR and N. ADR ≥ 5)

MEDDRA_HLGT	DRUG	N. Casi	ROR overall
PATOLOGIE NEUROLOGICHE DELL'OCCHIO	VIGABATRIN	11	4634.4
PATOLOGIE DELL'EPIDERMIDE E DEL DERMA	TOPIRAMATO	5	9.2
	INFLIXIMAB	8	1.1
SEGNI E SINTOMI DELLE VIE RESPIRATORIE	INFLIXIMAB	5	19.5
SEGNI E SINTOMI GASTROINTESTINALI	INFLIXIMAB	9	3.4
	ATOMOXETINA	7	2.6
INNALZAMENTO TEMPERATURA CORPOREA	DEFERASIROX	6	3.1
PATOLOGIE NEUROLOGICHE	ACIDO VALPROICO	5	2.6
	ATOMOXETINA	6	1.5
ARITMIE CARDIACHE	METILFENIDATO	6	4.4
DISTURBI SISTEMICI GENERALI	ARIPIPRAZOLO	6	2.2

- Pattern delle segnalazioni di ADR può differire significativamente tra le varie categorie di età in relazione *al lag-time* tra l'inizio del trattamento e la comparsa dell'evento, anche in considerazione del tipo di evento in studio.
 - **Frequenza delle segnalazioni di ADR più alta tra gli adolescenti,**
 - più probabilità di essere in trattamento cronico, rispetto ai bambini più piccoli (?)
 - Come **atteso** e come **evidente nella popolazione adulta**, ADR di carattere cutaneo e gastrointestinale si manifestano più rapidamente, mentre quelle di natura metabolica, endocrina, oncologica presentano tempi di comparsa più lunghi, rispetto all'inizio del trattamento.
- L'analisi dell'identificazione di un segnale di sicurezza stratificata per età d'insorgenza della reazione mostra che, a seconda del tipo di farmaco e del tipo di evento, la **crescita** e lo **sviluppo** nell'età evolutiva sono possibili "**effect modifier**" di un segnale.
- Considerata le evidenze limitate derivate dagli RCT nella popolazione pediatrica, in generale, e, nello specifico, rispetto alla sicurezza a lungo termine, l'analisi del Sistema di segnalazione spontanea è cruciale per **l'identificazione delle ADR a lungo termine**
 - Necessità di un attento monitoraggio dei farmaci nel post-marketing

ADVANTAGES OF SRS

Essential post-marketing surveillance source of information:

- ✓ Heterogeneous and large sample size (out/in-patient)
- ✓ Medicines followed-up during the whole life-cycle
- ✓ Easily/inexpensively data analysis

DISADVANTAGES OF SRS

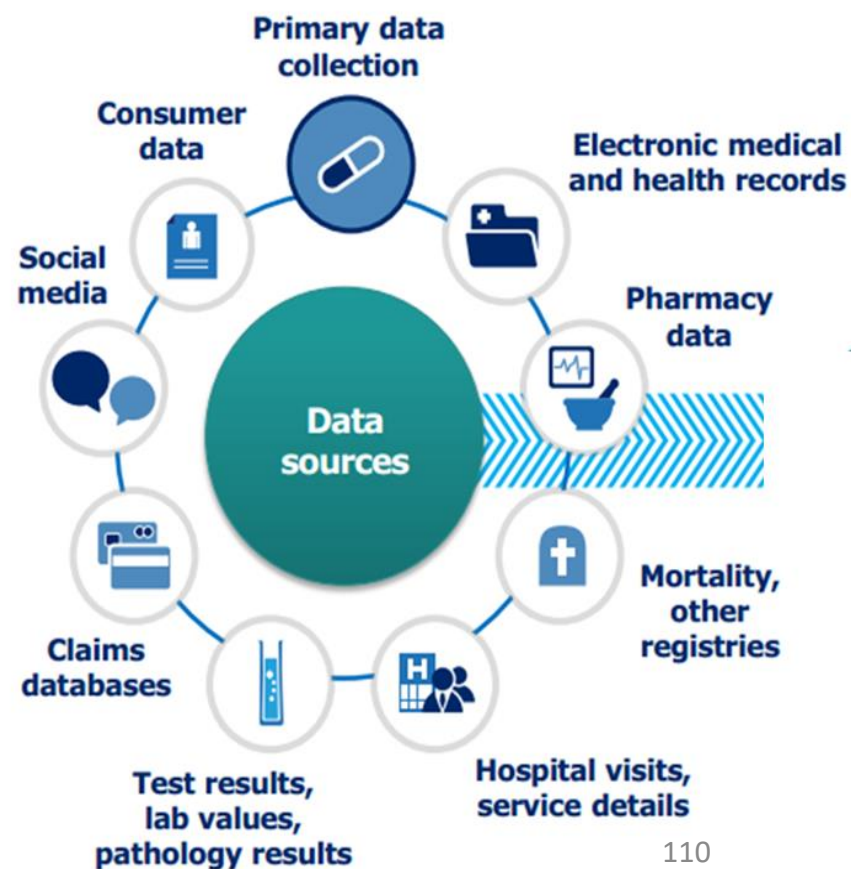
- ✗ Intensive Monitoring Program → overreporting
- ✗ Underreporting
- ✗ Lack of details on patterns of disease/medicine use
- ✗ Lack of denominator data (exposed/non exposed population)

➤ **NEW APPROACHES**

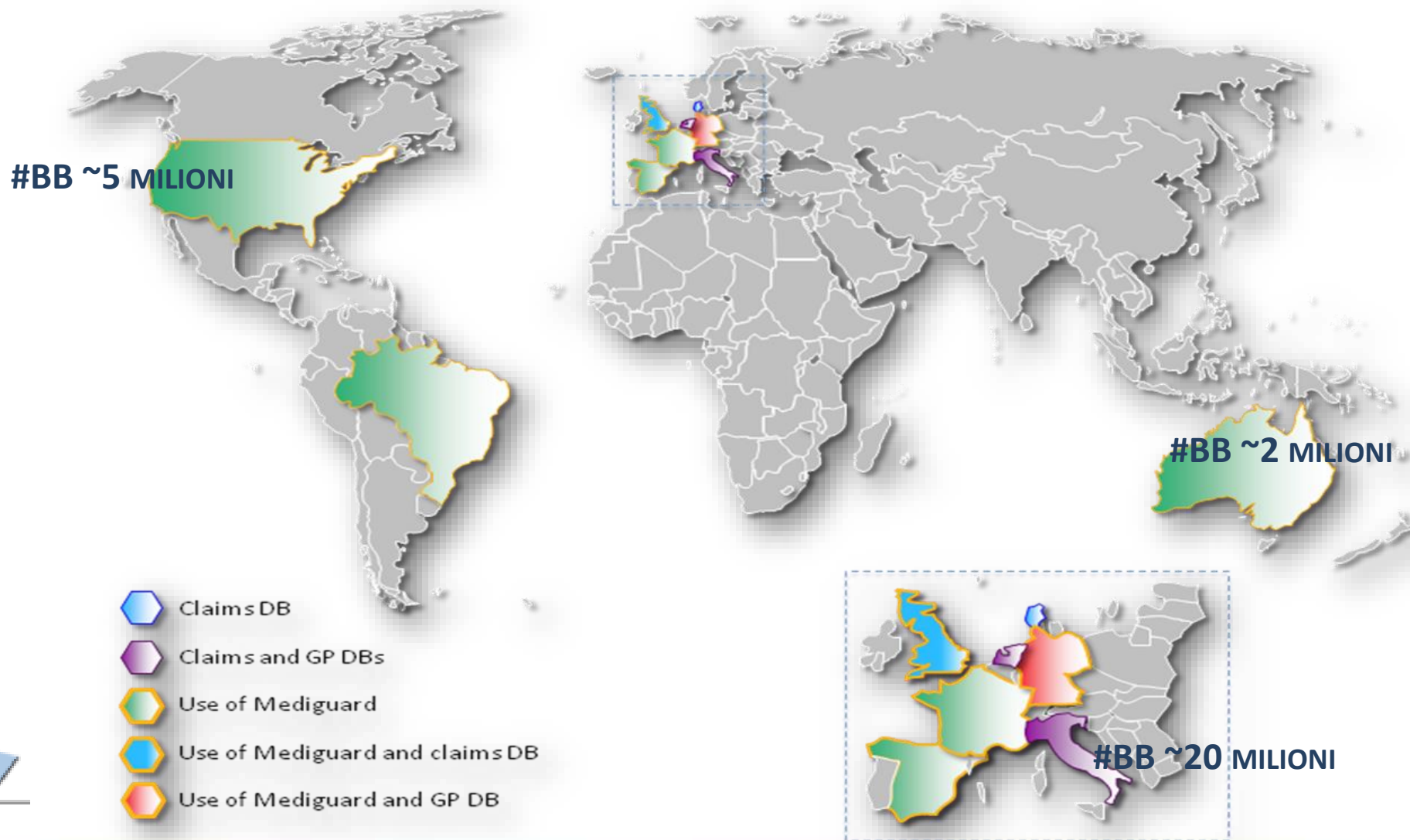
Network of electronic healthcare records and claims databases (EHR)



HEALTHCARE DATABASES



Distribuzione delle banche dati di interesse pediatrico (#27millions)



REVIEW



Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study

Salvatore Crisafulli^a, Janet Sultana^b, Ylenia Ingrassiotta^a, Antonio Addis^c, Pasquale Cananzi^d, Lorenzo Cavagna^e, Valentino Conter^f, Gabriella D'Angelo^{g,h}, Carmen Ferrajoloⁱ, Lorenzo Mantovani , Maurizio Pastorello^k, Salvatore Scondotto^l and Gianluca Trifirò^a

Table 2. Summary of strengths and weaknesses of Italian claims databases, electronic health records, and drug/disease registers concerning rare disease identification, drug utilization and safety information.

		Claims databases	EHRs		Registers		
			GPs	FPs	National/regional	Disease-specific	Drug register
Orphan drug utilization							
Indication for orphan drug use		+	+	++	+++	+	NK
Primary care	Out-patient prescribing covered by the NHS	NA	+++	+++	+	+	
	Out-patient drug dispensing covered by the NHS	+++	NA	NA	NA	+	
	Out-patient drug dispensing not covered by the NHS	NA	+++	+++	NA	+	
	Out-patient drug dispensing not covered by the NHS	NA	NA	NA	NA	+	
Specialist setting	Out-patient drug dispensing covered by the NHS	+++	++	++	NA	+	
	Out-patient drug prescribing not covered by the NHS	NA	+	+	NA	+	
In-patient drug prescribing/dispensing		NA	NA	NA	NA	+	
Patient drug history		+++	+++	+++	+	+	
Diagnosis and treatment of rare diseases							
Diagnosis		+++	+++	+++	+++	+	NK
Onset date		NA	++	++	++	+	
Severity		NA	NA	NA	NA	+	
Drug safety							
Acute conditions		+++	++	++	+	+	NK
Chronic conditions		++	+++	+++	+	+	
Date of death		+++	+++	NA	+++	+	
Cause of death		NA	+	+++	NA	NA	
Patient medical history and healthcare service utilization							
Hospitalization		+++	NA	NA	NA	NA	NK
Emergency department admission		+++	+	+	NA	NA	
Laboratory procedures, diagnostic tests, imaging		+++	+	NA	NA	NA	



1. Analizzare il pattern prescrittivo dei farmaci in ambito pediatrico in termini di differenze di genere;
2. Esplorare la potenzialità dei sistemi di banche dati sanitarie amministrative per tracciare l'uso di farmaci ad uso pediatrico.

Ferrajolo C, et al. Front. Pharmacol. 2019

Gender difference in paediatric drug use by age-category

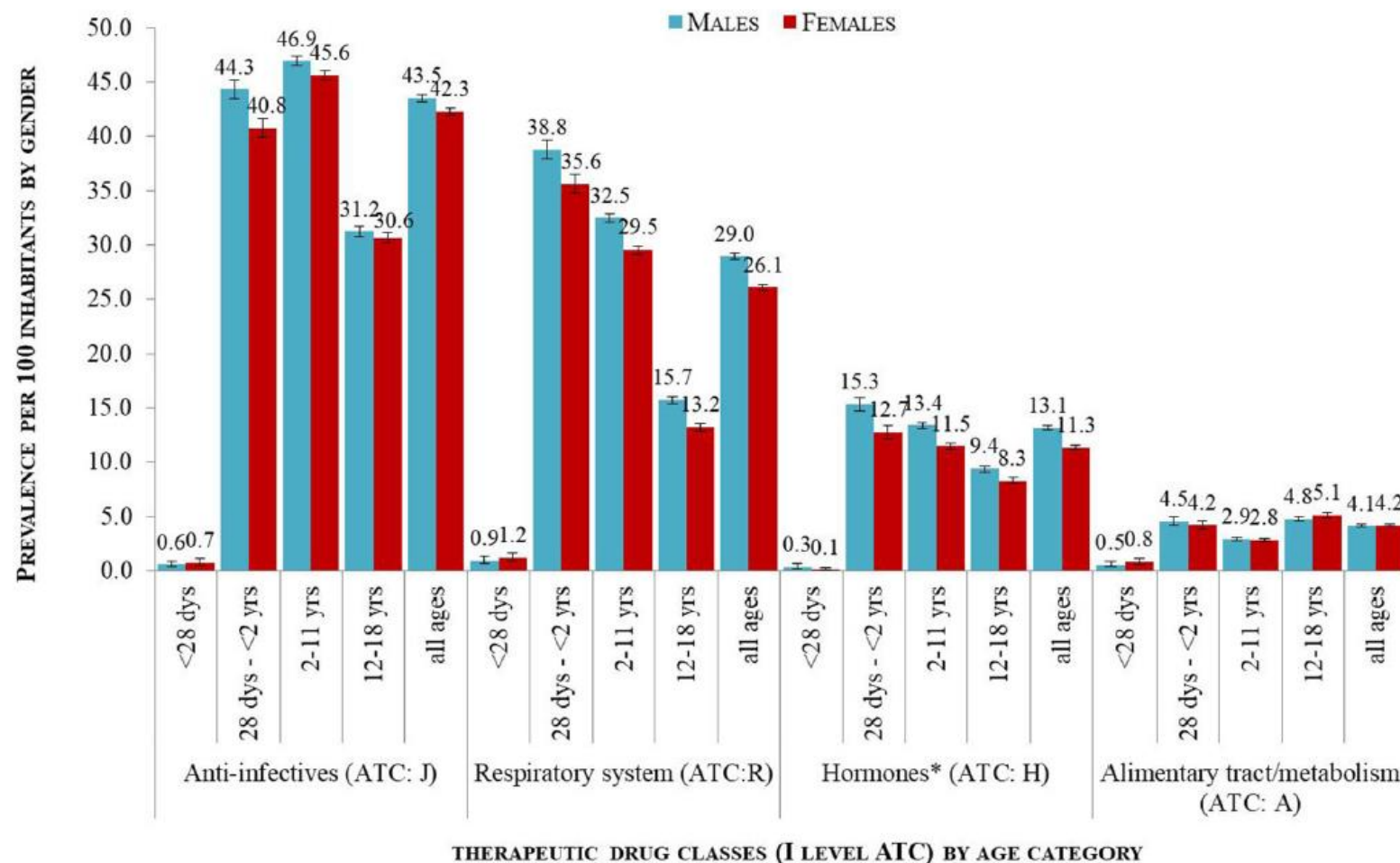


FIGURE 1 | Prevalence per 100 children distributed by age groups and gender by 1st level of ATC for the most commonly used drug classes in 2015. *Included systemic hormonal preparations and excluded sex hormones and insulins.

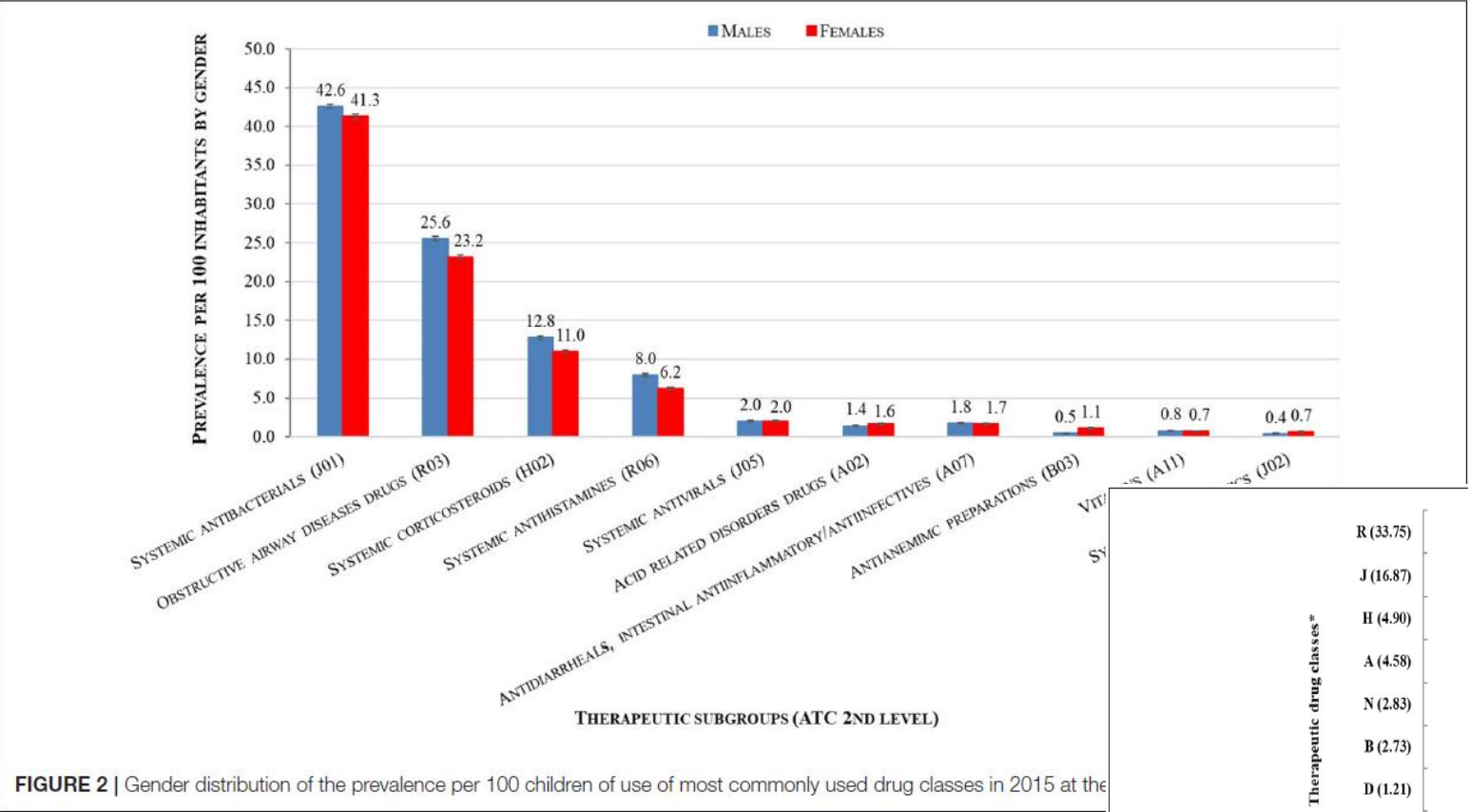


FIGURE 2 | Gender distribution of the prevalence per 100 children of use of most commonly used drug classes in 2015 at the

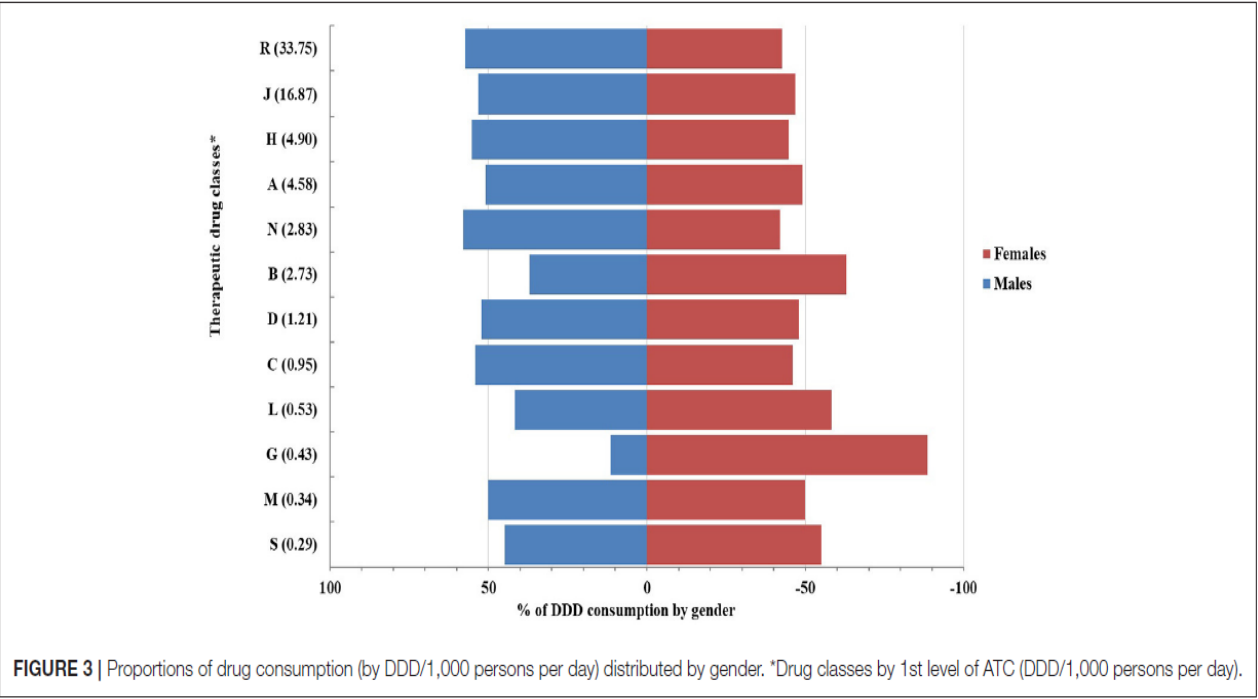
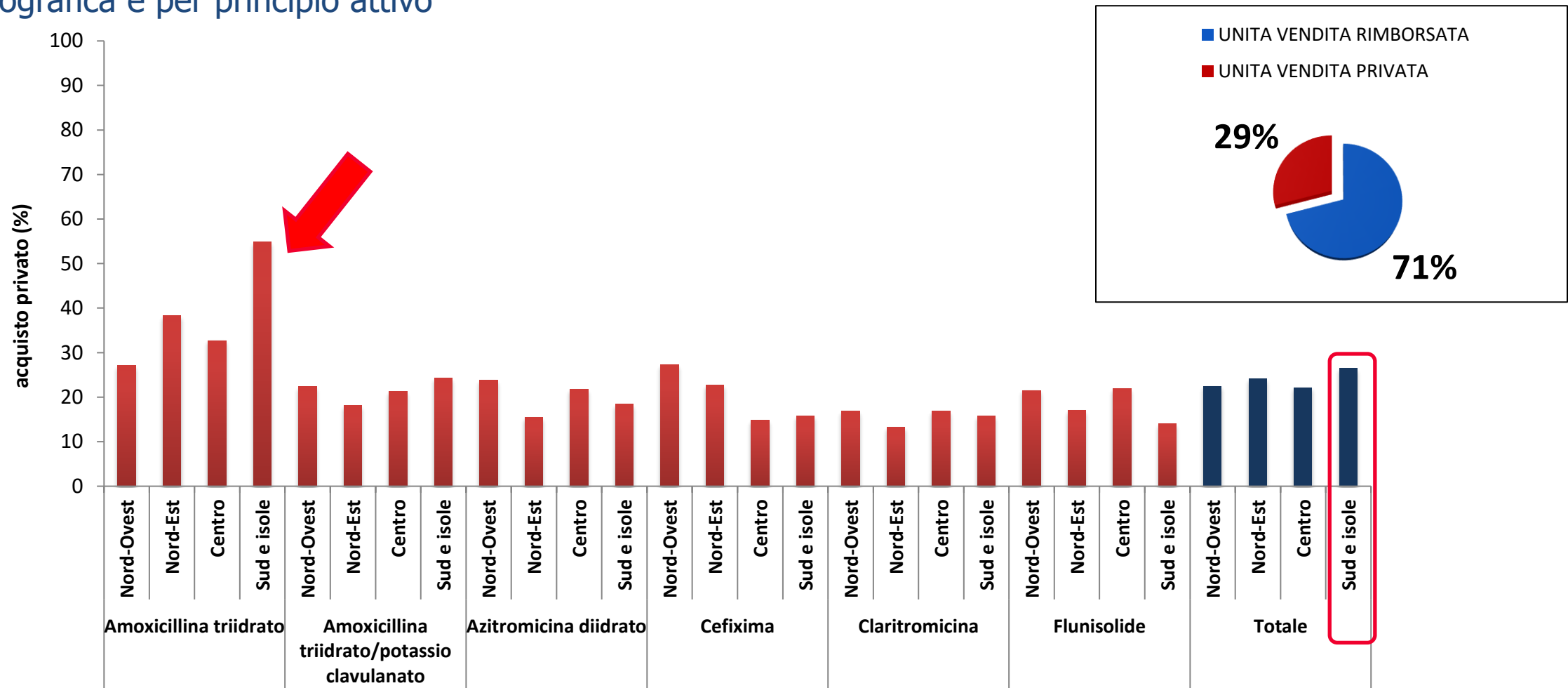


FIGURE 3 | Proportions of drug consumption (by DDD/1,000 persons per day) distributed by gender. *Drug classes by 1st level of ATC (DDD/1,000 persons per day).



FIGURE 2 | Antibiotic purchasing trends at the national level in Italy for pediatric formulations of the top five antibiotics used in children by calendar year.

Percentuale acquisto privato di antibiotici più frequentemente prescritti in pediatria nell’anno 2015 in Italia per area geografica e per principio attivo



- Dispensazione $\neq$ esposizione;
- Mancanza dati farmaci in fascia C – H;
- Tracciabilità dell'uso dei farmaci nei neonati molto limitata;
- Mancanza di indicazione d'uso;
- Generalizzabilità dei risultati derivati da una ASL?

- Diminuzione del trend d'utilizzo (o tracciabilità?) dei farmaci in pediatria, prevalentemente dovuto a riduzione dell'uso di antibiotici, sebbene il farmaco maggiormente prescritto resta amoxicillina-clavuanato;
- Importanza della valutazione dell'uso dei farmaci in età pediatrica non solo per fasce d'età, ma anche per sesso;
- La tracciabilità dei farmaci nei bambini non è completa se si utilizzano solo i flussi di dispensazione di farmaci da banche dati amministrative, soprattutto per formulazioni a più basso costo.

- **Signal detection in pediatrics:**
 - Analisi stratificate per sotto gruppi di popolazione pediatrica
 - In base all'outcome in studio, valutazione del segnale in riferimento al time-to-event
- **Data Mining in Real world data:**
 - SRS delle monitorare eventi rari e da esposizione non frequente
 - **limite: under reporting, reporting bias**
 - EHR databases: monitorare eventi con alta incidenza nella popolazione pediatrica e farmaci che godono di un'ampia esposizione
 - **limite: tracciabilità dei farmaci nei bambini non è completa se si utilizzano solo i flussi di dispensazione di farmaci da banche dati amministrative, soprattutto per formulazioni a più basso costo**



Grazie per l'attenzione

*Tutti i grandi sono stati bambini una volta.
Ma pochi di essi se ne ricordano.*

(Il piccolo principe)

c.ferrajolo@aifa.gov.it