

10° CONGRESSO NAZIONALE

# ESITI CLINICI: UN IMPEGNO ED UNA RESPONSABILITÀ CONDIVISA

24-26  
NOVEMBRE  
2022

CENTRO CONGRESSI  
FONTANA DI TREVÌ  
ROMA

 **Sifact**  
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
CLINICA E TERAPIA

1222·2022  
**800**  
ANNI



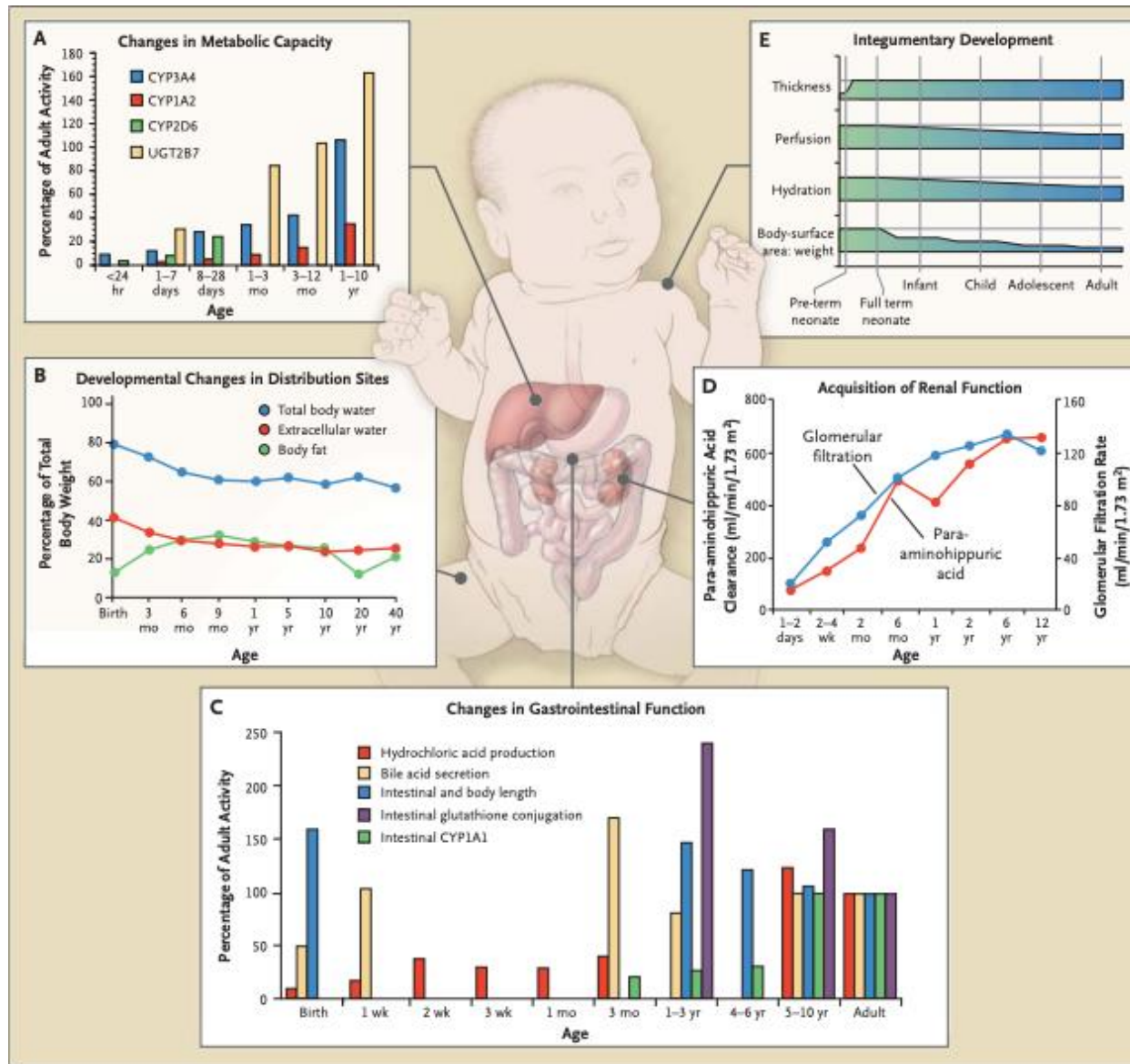
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

## L'accesso al farmaco pediatrico

Carlo Giaquinto  
Department of Women and Child Health  
University of Padova

# I bambini non sono adulti in miniatura

La maturazione durante il processo di crescita e' un processo dinamico in termini fisiologici e farmacologici che influenzano la dose, l'efficacia e la tossicita' di ogni trattamento





## Il problema

- Durante lo sviluppo clinico del farmaco vengono raccolti dati limitati in termini di sicurezza (in popolazioni ben selezionate e per periodi di osservazione relativamente brevi)
- Molti farmaci utilizzati in pediatria non sono mai stati studiati nella popolazione pediatrica
- Ogni utilizzo fuori dalle specifiche indicate nel foglietto illustrativo (in termini di formulazione, indicazione, età), frequente nella popolazione pediatrica, costituisce un uso *off-label* ed è sorgente di potenziali rischi in termini di sicurezza

# In Italia oltre il 60% dei farmaci in pediatria sono *off label*

	<b>Percentuale di prescrizioni <i>off-label</i> in pediatria</b>
Francia	42%
USA	16-62% Neonatologia: 55-80% Cure primarie: 11-37%
India	27,9-35,7%
Indonesia	50,8-65,9%
Brasile	56%
Canada	38,2%
Svezia	64%
<b>Italia</b>	<b>60%</b>
Spagna	41,4-53,9%
Giordania	28%
Palestina	35,3%
Gran Bretagna	65%
Malesia	34,1%
Australia	54%
Iran	38,1%
Etiopia	75,8%
Cina	47,9%

## Ulteriori criticita' dei farmaci pediatrici

- Mancanza di **formulazioni adeguate** e l'utilizzo di preparazioni estemporanee → tossicità o mancata efficacia (problema particolarmente presente in neonatologia)
- I farmaci nuovi e innovativi hanno un'indicazione pediatrica, ma senza informazioni sul **rischio/beneficio a lungo termine** (es. biologici che modificano il decorso della malattia)
- Mancanza di **studi clinici specifici** per determinare le interazioni con altri farmaci, sicurezza ed efficacia a lungo termine
- Vulnerabilità della popolazione pediatrica agli eventi avversi

## Vulnerabilità' agli eventi avversi

- grado di sviluppo evolutivo raggiunto (ad es. dipendenza del neonato, bisogno di indipendenza del bambino, bisogno di approvazione dei coetanei nell'adolescente)
- variazione del peso e della maturità fisiologica
- limitata capacità di cooperare alle cure
- alto livello di dipendenza
- relativa rarità delle malattie paediatriche (scarsita' di farmaci, competenze specifiche, etc)

# Il regolamento pediatrico

1222-2022  
800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Nel 2007 e' entrato in vigore il Regolamento Pediatrico Europeo (EC No. 1901/2006) con lo scopo di promuovere l'accesso a farmaci pediatrici che siano disponibili con le relative informazioni di qualita', sicurezza ed efficacia



- ✓ Tra il 2007 ed il 2016 sono state concesse dall'EMA circa 260 autorizzazioni di farmaci con indicazione pediatrica
- ✗ > 1000 Piani di Indagine Pediatrica (PIP) rimangono aperti

## Che cosa e' il PIP?

- Il PIP e' piano di sviluppo e studio di un medicinale nella popolazione pediatrica, che viene presentato dall'azienda produttrice al Comitato Pediatrico (PDCO) dell'EMA che indica tutti gli studi che l'azienda intende condurre per registrare il farmaco
- Il PIP deve essere concordato e approvato dal PDCO
- Il farmaco puo' essere approvato e immesso sul mercato solo solo sulla base dei risultati (positivi) inclusi nel PIP



## **Informazioni necessarie per la registrazione di un farmaco pediatrico**

- Sicurezza non-clinica per valutare effetti tossici sullo sviluppo
- Farmacocinetica / farmacodinamica /farmacogenetica
- Formulazione, eccipienti, interazioni con altri farmaci, rischio di errori di somministrazione
- Dati cumulativi di sicurezza per tutte le fasce di età
- Dati di efficacia (in particolari circostanze estrapolabili dalla popolazione adulta)

## **Informazioni necessarie dopo la registrazione**

- Dati farmaco-epidemiologici
- Potenziali effetti di classe
- Dati pubblici (letteratura, autorità sanitarie etc.)

# La valutazione della sicurezza e' un processo complesso



...tuttavia la disponibilita' delle informazioni e' in costante crescita attraverso:

- Banche dati di farmacovigilanza
- Banche dati dei sistemi sanitari
- Studi osservazionali
- Farmacovigilanza attiva

# Background



- Randomised clinical trials (RCTs) are the gold standard for demonstrating efficacy, as they control for differences between groups.
- Real world data/ evidence (RWD/RWE) are already used by regulators in monitoring of medicines in phase IV studies to assess effectiveness and safety.
- Uses of RWD/RWE can include, for example, assessment of
  - long-term safety of medicines used to treat chronic conditions
  - delayed adverse effects
  - adverse outcomes in children of in utero drug exposures
  - impact of exposures at different stages of growth and development.
- There is increasing interest in the potential role of RWD to supplement phase II and III studies, but remains a need to evaluate and understand limitations of new approaches.

## Do RWD also have a place in earlier phase settings?

- While RCTs remain the gold standard for assessing efficacy, there are situations where they are not always possible.
- Trials in children and pregnant woman can be particularly challenging and the evidence base lags behind other adults.

Challenges encountered when conducting RCTs in pregnant woman and children:

Phase II	Phase III	Post marketing
<u>Lack of funding</u>		
Single arm phase II safety studies <u>not extended to phase III</u>	An RCT is not feasible or ethical if drug is <u>already used off label</u>	Drug licensed but <u>longer term safety and effectiveness data</u> are lacking
	Full RCT not feasible but possible to <u>randomise a small number of participants</u>	Drug licensed but safety and effectiveness data in <u>subgroups</u> are lacking
	RCT started but <u>fails to recruit to target</u>	Drug licensed but questions remain over <u>generalisability</u> of trial findings
	RCT completed but <u>underpowered due to drop-out and/or unexpected event rates</u>	
	<u>Information already available</u> in other population (e.g. adults) but not utilised	

# IDENTIFYING POTENTIALLY DRUG-INDUCED ACUTE LIVER INJURY IN CHILDREN USING A MULTINATIONAL HEALTHCARE DATABASE NETWORK



C. Ferrajolo,<sup>1,2</sup> P.M. Coloma,<sup>1</sup> K.M.C. Verhamme,<sup>1</sup> M.J. Schuemie,<sup>1</sup> R. Gini,<sup>3</sup> R. Herings,<sup>4</sup> G. Mazzaglia,<sup>5</sup> G. Picelli,<sup>6</sup> C. Giaquinto,<sup>7</sup> L. Scotti,<sup>8</sup> P. Avillach,<sup>9</sup> L. Pedersen,<sup>10</sup> F. Rossi,<sup>2</sup> A. Capuano,<sup>2</sup> J. van der Lei,<sup>1</sup> G. Trifiró,<sup>1,11</sup> and M.C.J.M. Sturkenboom,<sup>1,12</sup> on behalf of EU-ADR consortium.

## BACKGROUND

---

- ✓ Data mining in **spontaneous reporting system** has shown that drug-induced liver injury is infrequently reported in children
- ✓ Spontaneous report system has limitations due to selective and under-reporting which may impair the quality of signal detection.

## OBJECTIVES

---

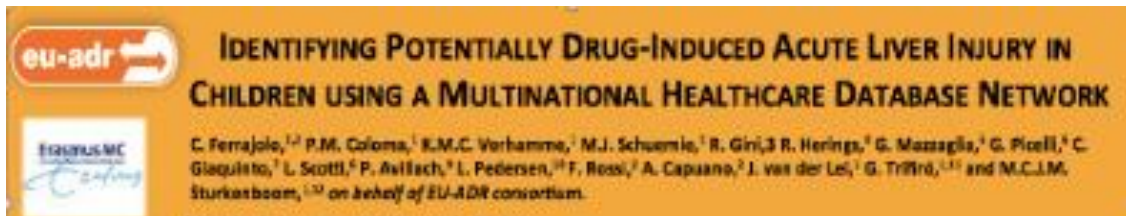
- 1) To identify drugs potentially associated with acute liver injury (ALI) in children and adolescents using EHR data;
- 2) To evaluate the significance and novelty of these associations.

## RESULTS

Among 1,105 cases of ALI, 251 (24.7%) occurred during drug exposure (1,032,899 PY) accounting for a crude incidence of 2.4/10,000 (2.1-2.7).

Overall 20 statistically significant drug-ALI associations were detected by applying different methods

Six association are not completely described all the other significant associations were labelled in the SPC and already described in the literature either in adults or children



DRUGS (ATC 5 <sup>th</sup> level▼ )	N. cases	Exposure (PYs)	RR <sub>LGPS</sub> (95% CI)	RR <sub>SCCS</sub> (95% CI)	LEOPARD
Ranitidine	7	3833.8	43.7 (17.7-87.6)	12.9 (4.9-34.0)	yes
Omeprazole	7	5583.9	29 (9.5--60.9)	13.3 (4.9-35.6)	yes
Metoclopramide	4	282.3	262.8 (85.7-636.2)	449.1 (104.0-1938.7)	no
Domperidone	3	2903.4	22.9 (3.5-89.2)	35.9 (10.5-122.1)	no
Insulin, human	3	3344.7	9.2 (2.3-41.2)	4.1 (0.8-20.4)	no
Prednisolone	5	1699.6	45.1 (12.3-104.2)	6.0 (1.9-19.6)	yes
Prednisone	3	5647.9	8.9 (2.3-39.4)	5.6 (1.8-17.9)	yes
Amoxicillin	10	59842.5	3.9 (2.1-6.8)	4.2 (2.3-7.5)	no
Phenoxymethylpenicillin	14	6623.2	17 (8.6-30.0)	16.7 (9.9-28.1)	no
Amoxicillin/clavulanate	9	81268.6	3.5 (1.8-6.3)	2.7 (1.4-5.0)	yes
Cefaclor	3	15857.3	3.6 (1.2-8.8)	2.6 (0.8-9.3)	no
Erythromycin	4	3722.4	6.9 (2.4-21.1)	12.3 (4.1-37.2)	no
Clarithromycin	5	36597.8	4 (1.7-8.3)	6.8 (3.3-13.9)	no
Methotrexate	8	840.8	211.3 (98.8-401.5)	180.1 (20.7-1568.3)	yes
Azathioprine	3	619	48.6 (5.8-153.3)	4.8 (1.1-21.1)	yes
Diclofenac	5	2290.9	31.2 (7.3-76.8)	39.8 (16.7-94.6)	yes
Valproic acid	4	12502.0	5.1 (1.9-12.3)	24.4 (5.4-111.0)	no
Citalopram	3	2878.3	5.6 (1.8-17.6)	7.6 (1.2-50.5)	yes
Flunisolide	4	27548.9	3.4 (1.3-7.6)	2.7 (0.9-8.1)	no
Cetirizine	5	43255.1	2.5 (1.0-5.1)	3.0 (1.2-7.7)	yes

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access



# Impact of a vaccination programme in children vaccinated with ProQuad, and ProQuad-specific effectiveness against varicella in the Veneto region of Italy

Carlo Giaquinto<sup>1</sup>, Giovanni Gabutti<sup>2</sup>, Vincenzo Baldo<sup>3</sup>, Marco Villa<sup>4</sup>, Lara Tramontan<sup>5</sup>, Nadia Raccanello<sup>6</sup>, Francesca Russo<sup>6</sup>, Chiara Poma<sup>6</sup>, Antonio Scamarcia<sup>7</sup>, Luigi Cantarutti<sup>7</sup>, Rebecca Lundin<sup>8</sup>, Emilia Perinetti<sup>9</sup>, Xavier Cornen<sup>10</sup>, Stéphane Thomas<sup>10</sup>, Céline Ballandras<sup>10</sup>, Audrey Souverain<sup>11</sup> and Susanne Hartwig<sup>12\*</sup>

# A varicella pilot linkage study

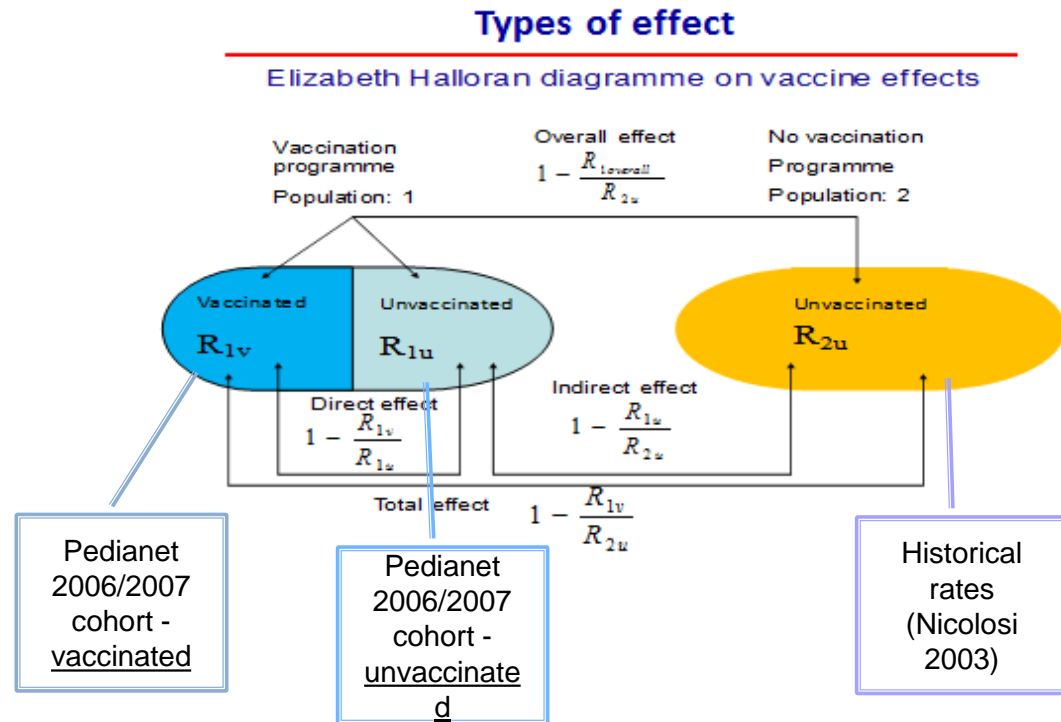
## Impact of a vaccination program in children vaccinated with ProQuad and ProQuad-specific effectiveness against varicella disease in Italy\*

### Primary objective

- To estimate the total effectiveness of varicella vaccination against varicella disease

### Secondary objectives

- To estimate the direct effectiveness
- To estimate the indirect effectiveness



\* Supported by SPMSD



## Varicella vaccination effectiveness: results

	Incidence in Proquad cohort	Reference data	Incidence rate ratio (95% CI)			Vaccine effectiveness (95% CI)		
Age (years)	IR	IR	IRR	95%CI		VE	95%CI	
1	0.14	4.48	0.03	0.01	0.12	0.97	0.88	0.99
2	0.09	8.89	0.01	0.00	0.04	0.99	0.96	1.00
3	0.69	17.69	0.04	0.02	0.06	0.96	0.94	0.98
4	0.39	17.88	0.02	0.01	0.04	0.98	0.96	0.99
5	0.83	14.55	0.06	0.03	0.10	0.94	0.90	0.97
Overall	0.43	11.87	0.03	0.02	0.04	0.97	0.96	0.98

**VE = 96.8%**

## International project in progress

- ROC20- (Cohort Event Monitoring of safety of COVID-19 vaccines in special populations) aiming to monitor adverse event following immunization of COVID-19 vaccines in fragile populations among different European Countries.
- ROC20 financed by **European Medicines Agency** and led by **VAC4EU**.



28 July 2021  
EMA/401970/2021

**Follow-up** Assessment of deliverable from EMA-funded study

<b>Procurement Procedure:</b>	ROC20: Safety monitoring of COVID-19 vaccines in the EU
<b>Ref. Number:</b>	SC01 to FWC EMA/2018/23/PE

