

Farmaci e bambini nel 2019: di nuovo poco o nulla



Antonio Clavenna

Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

In Europa

Tra gennaio e novembre 2019 il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso un totale di 61 pareri positivi sull'introduzione di nuovi farmaci e 52 pareri per l'estensione di indicazioni per medicinali già commercializzati.

Tra i nuovi farmaci, sono 3 quelli che trovano un impiego anche in età pediatrica:

- *Epidyolex* (cannabidiolo): autorizzato per l'uso in associazione con il clobazam nei bambini di età maggiore di 2 anni con sindrome di Lennox-Gastaut o di Dravet, due forme rare di epilessia. Il farmaco, già approvato negli Stati Uniti, è il primo derivato della cannabis a essere autorizzato in Europa e sarà commercializzato come soluzione orale 100 mg/ml.
- *Zynteglo*: terapia genica per il trattamento della beta-talassemia negli adulti e adolescenti maggiori di 12 anni che hanno bisogno di trasfusioni di sangue regolari e non hanno donatori compatibili per un trapianto di cellule staminali.
- *Esproct* (turoctocog alfa pegilato, fattore VIII umano ricombinante): per il trattamento e la profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A di età superiore a 12 anni. In questo caso non si tratta in realtà di un nuovo farmaco, ma di una molecola modificata rispetto a una già precedentemente approvata (turoctocog alfa).

Tra i medicinali per cui sono state estese le indicazioni d'uso, si segnalano come pertinenti all'utilizzo in pediatria:

- *Dupixent* (dupilumab, anticorpo monoclonale contro IL4 e IL5, già approvato per la psoriasi): l'indicazione è stata estesa al trattamento aggiuntivo di mantenimento negli adolescenti a partire dai 12 anni di età e negli adulti di alcune forme di asma grave non adeguatamente controllate dalle terapie standard.
- *Kalydeco* (Ivacaftor): ulteriore estensione ai bambini di età maggiore di 6 mesi (lo scorso anno l'uso era già stato esteso

ai bambini di età maggiore ai 12 mesi) con fibrosi cistica che presentano specifiche mutazioni al gene CFTR.

I nuovi farmaci con un potenziale utilizzo in pediatria rappresentano anche nel 2019 una rarità.

Al momento non è possibile valutare la reale innovatività di questi trattamenti e prevedere quale potrebbe essere il loro ruolo nella pratica clinica. Si tratta, in ogni caso, di medicinali di uso specialistico (se non addirittura super-specialistico) destinati alla cura di patologie rare o con utilizzo in condizioni particolari.

In Italia

Tra i provvedimenti regolatori in ambito di farmacovigilanza adottati nel 2019, quello con la ricaduta di maggior rilievo in pediatria riguarda il domperidone: per questo farmaco è stata eliminata l'indicazione all'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni o peso inferiore a 35 kg [1]. Può essere, quindi, prescritto solo a partire dai 12 anni di età. Questa valutazione non rappresenta una novità, considerando che le evidenze scientifiche non documentano l'efficacia di questo antiemetico nei bambini.

Con la determina del 1 luglio 2019, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha approvato l'inserimento nella lista relativa all'uso consolidato di farmaci per patologie del sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico, degli antipsicotici *aripirazolo*, *pimozide* e *risperidone*. Questa decisione, in continuità con quanto intrapreso più di 10 anni fa dal Working Group pediatrico, fa seguito a una richiesta presentata dal Laboratorio per la Salute Materno Infantile dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, con lo scopo di consentire l'accesso gratuito a terapie basate su evidenze di sicurezza ed efficacia, nonostante l'impiego off-label [2].

La **Tabella 1** riporta le indicazioni per cui è stata approvata la rimborsabilità.

Per quanto i rapporti riguardanti la sperimentazione clinica e l'uso dei farmaci pubblicati nel corso del 2019 riguardino l'anno precedente, la lettura di questi è utile per comprendere lo stato della ricerca e il profilo di utilizzo dei farmaci.

Nel 2018 sono state autorizzate 666 sperimentazioni cliniche; di queste quelle che hanno coinvolto i minori di 18 anni sono state 129 (19,4% del totale), 76 quelle riguardanti esclusivamente la popolazione pediatrica [3]. L'aspetto positivo è il lieve

TABELLA 1

FARMACO	INDICAZIONE RIMBORSATA
Aripirazolo	Treatmento della schizofrenia a partire dall'età di 13 anni. Trattamento, fino a 12 settimane, degli episodi maniacali gravi o moderati nel contesto di una diagnosi del disturbo bipolare di tipo I in pazienti di età a partire dai 10 anni. Trattamento a breve termine (fino a 8 settimane) dell'irritabilità in soggetti con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace a interventi psicologici specifici comportamentali ed educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili (≥ 6 anni). Sindrome di Tourette con una compromissione funzionale da moderata a grave (≥ 6 anni).
Pimozide	Sindrome di Tourette con compromissione funzionale da moderata a grave (≥12 anni)
Risperidone	Trattamento a breve termine di problemi comportamentali di grado moderato o grave quali irritabilità e aggressività in soggetti (≥5 anni) con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace a interventi psicologici specifici comportamentali ed educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili. Sindrome di Tourette con compromissione funzionale da moderata a grave (≥7 anni); add-on al metilfenidato in soggetti (≥7 anni) ADHD e disturbo oppositivo-provocatorio, o aggressività che non abbiano risposto in modo efficace al solo trattamento con metilfenidato.

umento rispetto al 2017 sia del numero assoluto di studi che hanno coinvolto i minori (da 101 a 129) sia della loro percentuale sul totale delle sperimentazioni (da 17,8 a 19,4%), ma in mancanza di informazioni dettagliate sulle aree terapeutiche delle sperimentazioni, non è possibile valutare se questi studi cerchino di rispondere a bisogni finora inevasi o se riguardino patologie per cui sono già disponibili terapie efficaci.

I rapporti riguardanti l'uso dei farmaci Italia (sia quello generale che il focus sugli antibiotici) prodotti dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) fotografano un profilo prescrittivo senza grandi cambiamenti nel corso degli anni. Si confermano l'alto consumo di antibiotici, in termini di prevalenza e di numero di prescrizioni, lo scarso utilizzo dell'amoxicil-

lina e l'eccessivo ricorso a farmaci di seconda scelta, le differenze tra Regioni [4,5]. Se la diminuzione delle prescrizioni di beclometasone rispetto agli anni precedenti potrebbe rappresentare un segnale positivo di maggiore appropriatezza, l'aumento dell'uso di altri cortisonici inalatori (per esempio flunisolide) e non (betametasona) induce a ritenere che si tratti in parte di un cambio verso altri trattamenti egualmente non basati su prove di efficacia [6].

✉ antonio.clavenna@marionegri.it

1. Nota informativa Importante. Domperidone: promemoria sulle raccomandazioni per la minimizzazione dei rischi cardiaci ed eliminazione dell'indicazione in pediatria. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sulluso-dei-medici-](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sulluso-dei-medici-nali-base-di-domperidone-02052019)

nali-base-di-domperidone-02052019" <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sulluso-dei-medici-nali-base-di-domperidone-02052019>.

2. Bonati M, Reale L, Clavenna A, et al. Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate. Il caso degli antipsicotici per i disturbi psichiatrici in età evolutiva. *Ricerca&Pratica* 2017;33:247-61.

3. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia 18° Rapporto Nazionale Anno 2019.

4. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

5. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale 2018. Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

6. Marchetti F. Utilizzo dei farmaci in età pediatrica Rapporto AIFA 2018. *Medico e Bambino* 2019;37: 425-9.



Biologia della nonna

Perché esiste la menopausa? Quaderni ha affrontato la questione dell'improvviso invecchiamento delle ovaie, caratteristica peculiare della specie umana, e della "creazione" biologica della nonna in un articolo di una decina di anni fa [1].

La ricerca da allora ha proseguito nelle conferme dell'"ipotesi della nonna", la teoria che indica la necessità per i bambini di avere la nonna, soprattutto materna, per migliorare la fitness, termine che in biologia significa il successo riproduttivo.

Recentemente è stato pubblicato uno studio di coorte di una popolazione francese del XVII e XVIII secolo abitante in Canada; i dati, molto particolareggiati, sono arrivati a noi tramite i registri parrocchiali cattolici. I ricercatori hanno utilizzato questo enorme database di nascite, battesimi, matrimoni e decessi per testare se la nonna materna migliorava la fitness della prole e se questo beneficio declinava con l'aumentare della distanza tra l'abitazione della nonna e quella dei nipoti. Lo studio rivela che, se la madre era ancora in vita, la figlia iniziava a riprodursi e partoriva più figli (2,08 in più) con migliore sopravvivenza a 15 anni (1,14 in più). L'effetto della nonna materna però era inversamente proporzionale alla distanza: una grande distanza tra madre in menopausa e figlia fertile riduceva la sopravvivenza della prole (per esempio 30% di minor sopravvivenza con una distanza di oltre 300 km); inoltre le figlie senza il supporto della madre iniziavano a riprodursi in più tarda età [2].

Un altro studio ha utilizzato i registri parrocchiali della chiesa luterana finlandese ricostruendo le storie delle famiglie a partire dalla metà del XVIII secolo per circa 150 anni [3]. In queste comunità patrilocali la donna in età post-riproduttiva ha presentato una selezione biologica per la longevità attraverso il miglioramento della sopravvivenza dei nipoti, in altre parole è successo che un aumento della vita post-riproduttiva a vantaggio dei nipoti ha incrementato la fitness. La presenza di nonne materne di età compresa tra i 50 e i 75 anni ha infatti aumentato la sopravvivenza dei nipoti dopo lo svezamento, ma non nelle età successive ai 75 anni, mentre la co-residenza con le nonne paterne di età superiore ai 75 anni ha ridotto la sopravvivenza dei nipoti, forse per una competizione nell'allocatione delle risorse della famiglia; da notare che l'età media per diventare nonna materna era 55 anni circa e l'età media alla nascita dell'ultimo nipote era di 66 anni circa (età più avanzate, invece, per le nonne paterne).

E oggi? La cultura odierna sembra aver dimenticato questa speciale risorsa esclusivamente umana, almeno nei Paesi occidentali. Ma quello che esce dalla porta talvolta rientra dalla finestra: una ricerca trasversale svolta su quasi 4.000 adulti di età > 40 anni su tutto il territorio tedesco ha rilevato che i nonni o le nonne che accudiscono i nipoti costruiscono una rete sociale più ampia e robusta, soffrono meno di solitudine e di isolamento sociale [4].

1. Panza C. L'ipotesi della nonna. *Quaderni acp* 2008;15(6):265-9.

2. Engelhardt SC, Bergeron P, Gagnon A, et al. Using Geographic Distance as a Potential Proxy for Help in the Assessment of the Grandmother Hypothesis. *Curr Biol.* 2019 Feb 18;29(4):651-6.e3.

3. Chapman SN, Pettay JE, Lummaa V, Lahdenperä M. Limits to Fitness Benefits of Prolonged Post-reproductive Lifespan in Women. *Curr Biol.* 2019 Feb 18;29(4):645-50.e3.

4. Quirke E, König HH, Hajek A. Association between caring for grandchildren and feelings of loneliness, social isolation and social network size: a cross-sectional study of community dwelling adults in Germany. *BMJ Open.* 2019 Dec 17;9(12):e029605.