

Conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base

Linee guida nazionali di riferimento

Indice

<i>Presentazione</i>	5
<i>Gruppo di lavoro</i>	7
<i>Prefazione</i>	9
<i>Testo dell'accordo Stato Regione</i>	13
<i>Sono stati consultati</i>	15
<i>Osservazioni di tipo generale</i>	17

1. Introduzione

1.1 Specificità dell'età evolutiva e farmaci	21
1.2 Carenza di farmaci testati nell'età pediatrica	22
1.3 Interventi per migliorare il trattamento farmacologico nell'età pediatrica	23
1.4 Sperimentazione clinica in pediatria	28
<i>Bibliografia</i>	32

2. Linee guida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base

2.1 Principi Generali	37
2.2 Esistenti disposizioni ad "hoc" per l'età pediatrica	38
2.3 Obiettivi della Linee guida	39
2.4 Disposizioni Generali per la sperimentazione clinica in pediatria	39
2.5 Autorizzazione della Sperimentazione pediatrica	40
2.6 Condizioni in cui l'esclusione di minori dagli studi clinici deve essere espressamente giustificata dallo sponsor	41
2.7 Studi clinici di fase I e fase II	42
2.8 Studi clinici di fase III e fase IV	43

2.9	Sperimentatore	44
2.10	Metodologia	45
2.11	Caratteristiche della Sede della sperimentazione	45
2.12	Compiti del CE in relazione alla sperimentazione pediatrica (SP)	46
2.13	Formazione alla sperimentazione pediatrica	47

Allegati

	<i>Schede legislative e regolatorie</i>	49
	<i>Aspetti organizzativi</i>	56

Presentazione

La Linea guida oggetto della presente pubblicazione, nasce dalla necessità di sostenere, con l'individuazione di procedure per la corretta conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base, il Decreto del Ministero della Salute 10 maggio 2001 "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta".

La sperimentazione farmacologica sull'uomo impone sempre un grande senso di responsabilità, di cautela e il rispetto dei principi di precauzione.

La sperimentazione in età pediatrica, in particolare, è gravata da preoccupazioni di tipo etico che impongono, a tutti i soggetti coinvolti, l'acquisizione di ulteriori garanzie a tutela del bambino e della sua integrità psicofisica. Il bambino deve poter disporre di farmaci efficaci e sicuri prodotti con sperimentazioni "ad hoc", necessarie per verificare le numerose differenze esistenti (anche nell'uso dei farmaci) tra l'organismo infantile in accrescimento e l'adulto.

Questa Linea guida rappresenta uno strumento utile a fornire indicazioni per lo svolgimento di sperimentazioni cliniche in età pediatrica, favorendo una adeguata formazione dei soggetti coinvolti a vario titolo nella sperimentazione, basata sui principi delle Buone Pratiche Cliniche Europee.

Il processo di coinvolgimento e di condivisione di tecnici, amministratori e politici regionali, che si è concluso con il recepimento e l'approvazione del testo elaborato dal Gruppo di lavoro allargato come Accordo in Conferenza Stato Regioni (seduta del 20 maggio 2004), rappresenta un significativo esempio di dialo-

go tra clinici, sperimentatori, comitati etici, politici e amministratori, che sarà certamente proficuo in un campo così delicato come la sperimentazione pediatrica, ma che ci auguriamo possa anche rappresentare uno stimolo per riflettere sulle potenzialità di un iter forse lungo e faticoso, ma certamente molto produttivo.

Il Direttore dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali
Laura Pellegrini

Gruppo di lavoro

Adriana Ceci (*coordinatore*)

Bruno Rusticali (*coordinatore*)

Paolo Becherucci

Marta Ciofi degli Atti

Giuseppe De Simone

Tommaso Langiano

Milena Lo Giudice

Giulio Nati

Gianfranco Rizzoni

Giorgio Rondini

Franco Rossi

Carlo Tomino

Alberto Ugazio

Segreteria organizzativa ASSR:

Antonella Cavallo

Chiara Giuliano

Prefazione

Nell'Unione Europea si stima che, nonostante più del 20% della popolazione complessiva sia rappresentata da persone di età compresa tra 0 e 16 anni, mediamente meno del 15% dei farmaci autorizzati all'uso umano sono stati commercializzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino.

Perfino nel caso in cui tali farmaci risultano esplicitamente consentiti all'uso pediatrico, la percentuale degli studi effettuati è inferiore al 50%.

La mancanza di studi clinici pediatrici "ad hoc" fa sì che i farmaci vengano utilizzati nel bambino "off-label" ossia con dosaggi, indicazioni e formulazioni non provati specificatamente per l'età pediatrica. In Europa circa il 60% di tutte le prescrizioni pediatriche sono off label, con un notevole incremento di eventi avversi, anche mortali, e una frequenza di errore terapeutico che in pediatria risulta fino a 12 volte maggiore che per l'adulto.

Nel 2001 due importanti novità in tema di sperimentazione clinica pediatrica sono state introdotte: a livello europeo la direttiva 2001/20/CE e a livello nazionale il Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001 "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta". La prima riguarda l'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano e sottolinea in particolare la necessità di effettuare la sperimentazione clinica in pediatria per migliorare il trattamento dei bambini. L'articolo 4 di tale direttiva è in-

teramente dedicato alla “Sperimentazione clinica sui Minori”, e fissa le condizioni essenziali che devono essere soddisfatte affinché la sperimentazione clinica, in accordo ai principi di Buona Pratica Clinica (GCP) e a specifiche Linee guida per la conduzione di studi clinici in ambito pediatrico (ICH-E11-2000), possa essere intrapresa.

La seconda novità è invece rappresentata, a livello nazionale, dal Decreto Ministeriale del 10 maggio che ha aperto al pediatra di base ed al medico di medicina generale la possibilità di svolgere attività di sperimentazione clinica anche relativamente all'età pediatrica. Obiettivo principale di tale decreto è stato quello di ricondurre anche la sperimentazione al significato di applicazione clinica e terapeutica non escludendola pertanto dall'ambito delle cure primarie. Tuttavia tale Decreto non ha evidenziato la necessità di adottare un ben differenziato approccio scientifico e metodologico nella organizzazione e nella conduzione degli studi pediatrici rispetto a quelli in cui sono coinvolti adulti assumendo come riferimento la specificità pediatrica intesa in senso farmacologico, etico e metodologico.

A sostegno del Decreto 10 maggio 2001 e per rispondere alla necessità di stabilire delle procedure per la corretta conduzione di studi clinici pediatrici l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) ha istituito un Gruppo di lavoro “ad hoc” con il compito di elaborare una “Linea guida per la conduzione della Sperimentazione Clinica in Pediatria di base”. basata sui principi e le raccomandazioni delle Buone Pratiche Cliniche Europee.

La presente Linea guida, recepita e approvata in sede di Conferenza Stato-Regioni, assume oggi valore di legge e validità per tutti i territori regionali, e rappresenta uno stimolo per la creazione di Gruppi di Ricerca locali e per lo svolgimento di una adeguata attività di sperimentazione.

Successivamente il Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 che ha recepito la Direttiva 2001/20/CE ha permesso di regolamentare le modalità di esecuzione delle sperimentazioni cliniche

dei medicinali per la prima volta anche dal punto di vista legislativo. Tra le novità introdotte da tale decreto legislativo, rientrano le sperimentazioni cliniche sui minori che dovranno essere intraprese soltanto se esistono determinate condizioni, quali quelle dettate nell'art. 4 e di seguito riassunte:

- è indispensabile ottenere il consenso del rappresentante legale*
- il minore deve avere ricevuto informazioni adatte alla sua capacità di comprenderle ed accettarle*
- il gruppo di pazienti deve trarre diretti benefici dalla sperimentazione*
- le sperimentazioni devono ridurre al minimo il disagio per il minore*
- il protocollo deve essere stato approvato da un Comitato Etico che si avvale di competenze specifiche pediatriche*
- l'interesse del singolo paziente prevale sugli interessi della scienza e della società.*

Si può a questo punto, sia sul piano nazionale che sul piano europeo, considerare conclusa una sorta di fase preparatoria attraverso cui si sono costruite le basi per un allargamento “etico” e “metodologico” delle sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico.

Ciò non è stato fino ad oggi sufficiente a determinare un reale incremento degli studi clinici pediatrici.

A questo potrà solo servire una rapida approvazione della proposta di “Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai medicinali per uso pediatrico”.

Il Regolamento si pone come obiettivo quello di migliorare la sicurezza e l'efficacia dei medicinali usati in pediatria, aumentare le informazioni disponibili sul loro impiego, promuovere la ricerca e lo sviluppo di nuovi prodotti fornendo incentivi economici e stabilendo una nuova categoria di autorizzazione di mercato, la “paediatric marketing authorisation”.

La principale novità introdotta è rappresentato dall'obbligo per le Aziende produttrici di presentare un Paediatric Investigation Plan (PIP), un piano di valutazione pediatrica del medicinale

per ogni nuovo farmaco o variazione. Nel caso in cui si ritenga che il farmaco possa apportare potenziali benefici terapeutici per i bambini il PIP dovrà prevedere lo svolgimento di trial clinici disegnati per lo studio della popolazione pediatrica mentre tali studi saranno esclusi nel caso in cui il farmaco non è potenzialmente utile al bambino.

Il PIP che dovrà essere approvato da uno specifico Comitato Pediatrico presso l'EMA, che avrà il compito di favorire gli studi necessari ed evitare quelli inutili e ripetitivi.

Il lavoro fin qui svolto in Italia e l'approvazione di questa apposita Linea guida pone, per una volta, sperimentatori e pazienti in una posizione di vantaggio rispetto ad altri paesi dove un analogo sforzo di condivisione non è stato ancora realizzato. La Linea guida inoltre rappresenta un importante strumento di dialogo che, ci auguriamo, potrà continuare ad operare nel tempo favorendo la convergenza sia delle diverse "expertises" e competenze necessarie (dal pediatra al MMG al farmacologo, ai diversi specialisti che operano in campo pediatrico) sia delle diverse sensibilità etiche e terapeutiche coinvolte nell'assicurare le scelte più adeguate per la popolazione pediatrica.

Prof Adriana Ceci
Coordinatore Scientifico



Presidenza del Consiglio dei Ministri

SEGRETERIA DELLA CONFERENZA PERMANENTE
PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI
E LE PROVINCE AUTONOME

CONFERENZA STATO REGIONI SEDUTA DEL 20 MAGGIO

Oggetto: Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le province Autonome di Trento e di Bolzano sul documento: “Linee guida per la sperimentazione clinica dei farmaci in età pediatrica”.

Repertorio Atti n. 2013 del 20 maggio 2004

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTO- NOME DI TRENTO E DI BOLZANO

Nella seduta odierna del 20 maggio 2004

PREMESSO CHE:

- il documento si propone di definire le modalità della partecipazione dei bambini alla sperimentazione clinica dei farmaci, fermo restando il quadro legislativo vigente e di favorire una adeguata formazione dei soggetti che sono coinvolti a vario titolo in detta sperimentazione;
- che l'obiettivo è quello di assumere “in primis” il punto di vista del bambino, aggiungendo a quelle che sono le normali precauzioni di tipo etico, ulteriori garanzie a tutela del bambino e della sua integrità psico-fisica;

VISTO il documento di Linee guida in oggetto, trasmesso dalla

Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e di Bolzano con nota del 23 giugno 2003, esaminato in sede tecnica il 16 luglio 2003 e sul quale il Ministero della Salute si è riservato una valutazione;

VISTO lo schema di accordo trasmesso nuovamente dal Ministero della Salute con nota del 16 dicembre 2003, sul quale la Regione Veneto, a nome del Coordinamento Interregionale, con nota del 19 gennaio 2004 ha comunicato di convenire;

CONSIDERATO che, nel corso della seduta di questa Conferenza del 29 aprile u.s, l'esame del punto è stato rinviato su richiesta dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome;

CONSIDERATO che, nel corso dell'odierna seduta di questa Conferenza, i Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome hanno espresso l'avviso favorevole sull'accordo in oggetto;

ACQUISITO l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano ai sensi dell'articolo 4, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281;

Sancisce il seguente accordo tra il Ministro della Salute e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano

sul documento di Linee guida per la Sperimentazione Clinica dei Farmaci in Età Pediatrica, trasmesso dal Ministero della Salute con nota del 16 dicembre 2003, che, allegato sub A) al presente atto, ne costituisce parte integrante.

Il Segretario
f.to Carpino

Il Presidente
f.to La Loggia

Sono stati consultati, hanno aderito e/o hanno inviato commenti:

Dott. Francesco Tancredi (*presidente SIP, Società Italiana di Pediatria*)

Dott. Antonio Spagnolo (*direttore dell'Istituto di Bioetica, Roma*)

Dott. Pierluigi Tucci (*presidente FIMP, Federazione Italiana Medici Pediatri*)

Prof. Vincenzo Cuomo (*presidente SIF, Società Italiana di Farmacologia*)

Dott. Mario Del Tacca (*SIF, sezione di Farmacologia Clinica*)

Prof. Giuseppe del Barone (*presidente FNOMCEO, Fed. Naz. Ord. Medici*)

Prof. Francesco D'Agostino (*presidente Comit. Nazion. Bioetica*)

Dott. Giacomo Leopardi (*presidente FOFI, Feder. Ord. Farmacisti Italiani*)

Dott. Gianpietro Leoni (*presidente Farindustria*)

Dott. Giorgio Siri (*presidente Federfarma*)

Dott. Sergio Dompè (*presidente Assobiotec*)

Dott. Nello Martini (*direttore Dir. Gen. Valutazione Farmaci e Farmacovigilanza*)

Dott. Pier Luigi Tucci (*presidente FIMP, Federazione Italiana Medici Pediatri*)

Prof. Nicola D'Andrea (*presidente ACP, Associazione Culturale Pediatri*)

Dott. Momcilo Jankovic (*presidente AIEOP, Ass. Ital. Ematologia e Oncologia Pediatrica*)

Prof. Lucio Armenio (*presidente SIAIP, Soc. Ital. Allergologia e Immunologia Pediatrica*)

Prof. Luciano Cavallo (*presidente SIEDP, Soc. Ital. Endocrin. e Diabet. Pediatrica*)

Prof. Giuseppe Maggiore (*presidente SIGEP, Soc. Ital. Gastroent. e Patologia Pediatrica*)

Prof. Vincenzo de Sanctis (*presidente SIMA, Soc. Ital. Medicina dell'Adolescenza*)

Prof. Fernando De Benedictis (*presidente SIMRI, Soc. Ital. Malattie Respiratorie Infantili*)

Prof. Franco Macagno (*presidente SIN, Soc. Ital. Neonatologia*)

Prof.ssa Giuliana Lama (*presidente SINEPE, Soc. Ital. Nefrologia Pediatrica*)

Prof.ssa Paola Iannetti (*presidente SINP, Soc. Ital. Neuropediatria*)

Prof. Giuseppe Chiumello (*presidente SIPPS, Soc. Ital. Pediatria Preventiva e Sociale*)

Dott. Alfredo Guarino (*presidente SIIP, Soc. Ital. Infettivologia Pediatrica*)

Dott. Pierluigi Bruschetti (*GdS di Fisiopatologia Fetale e Neonatale, FIFEN*)

Dott. Gioacchino Scarano (*GdS di Genetica Clinica, GENCLI*)

Dott. Francesco Cataldo (*GdS di Lavoro Nazionale per il Bambino Immigrato, GLNBI*)

Dott. Alberto Chiara (*GdS di Ecografia Pediatrica, GSEP*)

Dr.ssa Francesca Pardo (*GdS per la Fibrosi Cistica, GSFC*)

Dott. Antonio Giardina (*GdS di Medicina d'Urgenza Pediatrica, GSMUP*)

Dott. Gianfranco Temporin (*GdS di Pediatria Ospedaliera, GSPO*)

Dott. Carlo Montinaro (*GdS di Studio Storia della Pediatria, GSSP*)

Dr.ssa Maria Pia Villa (*GdS Multidisciplinare Disturbi Respiratori del Sonno, MDRS*)

Dr.ssa Maria Alessio (*GdS di Reumatologia, REUMA*)

Dott. Giancarlo Gallone (*GdS sulla Sindrome della Morte Improvvisa del Lattante, SIDS*)

Dott. Concettina Cordaro (*Bracco Farmaceutici*)

Dott. Paolo Becherucci (*responsabile FIMP*)

Dott. Giulio Nati (*FIMMG*) in data 11 dicembre 2002

Il Consiglio Direttivo del GdS Farmacologia Clinica in Pediatria nelle persone di:

Prof.ssa Adriana Ceci (*segretario*)

Prof. Giorgio Rondini (*consigliere*)

Prof. Vittorio Carnelli (*consigliere*)

Dr.ssa Serenella Bagnulo (*consigliere*)
Prof. Domenico De Mattia (*consigliere*)
Prof. Giuseppe Di Mauro (*consigliere*)
Dr.ssa Alma Lippi (*consigliere*)
Dr.ssa Milena Lo Giudice (*consigliere*)
Dott. Giorgio Meneghelli (*consigliere*)
Dott. Fulvio Porta (*consigliere*)

Osservazioni di tipo generale

1. Per poter disporre di farmaci efficaci e sicuri i bambini devono poter partecipare a procedure sperimentali “ad hoc” necessarie per verificare le numerose differenze dell'organismo infantile in accrescimento rispetto all'adulto. Poiché d'altro canto l'idea stessa di “sperimentazione” in età pediatrica è gravata da preoccupazioni di tipo etico, nella scelta degli obiettivi e delle procedure sperimentali si impone un'estrema cautela e un grande senso di responsabilità. La presente Linea guida assume “in primis” il punto di vista del bambino aggiungendo a quelle che sono le normali “precauzioni” di tipo etico (Parere del Comitato Etico, Consenso informato del paziente), ulteriori garanzie a tutela del bambino e della sua integrità psico-fisica. In particolare il documento prevede il divieto di svolgere sperimentazioni se non è dimostrato che ne può derivare un immediato vantaggio e prevede accanto al consenso dei genitori anche il personale assenso del bambino stesso (vedi punti 1.3.1, 2.2.1, 2.4.2, 2.4.3, 2.4.4, 2.4.5, 2.4.6, 2.4.7, 2.4.7, 2.4.8).
2. La presente Linea guida è applicata “fermo restando il quadro legislativo vigente” e rappresenta uno strumento volto a fornire pratiche indicazioni per lo svolgimento di una sperimentazione clinica in età pediatrica favorendo una adeguata formazione dei soggetti che sono coinvolti a vario titolo in detta sperimentazione (vedi punti 2.2.1, 2.2.3, 2.3).

1. Introduzione

1. Introduzione

1.1 SPECIFICITÀ DELL'ETÀ EVOLUTIVA E FARMACI

L'età evolutiva risulta caratterizzata dal continuo modificarsi di organi e funzioni che rispondono, di volta in volta, in maniera assai diversa al contatto con il medicamento a seconda della fase di maturazione o della diversa “età” pediatrica. In particolare, nel soggetto sotto i 16 anni cambiano di continuo:

- le modalità con cui un farmaco entra nell'organismo: caratteristiche di assorbimento;
- la distribuzione nell'organismo: caratteristiche farmacocinetiche;
- la qualità e la quantità delle trasformazioni nelle cellule con cui viene a contatto: caratteristiche farmacometaboliche;
- il modo in cui viene eliminato dagli organi emuntori (ad esempio rene o fegato): caratteristiche di eliminazione;
- il tipo e l'entità dei cosiddetti “organi bersaglio”, ossia di quegli organi sui quali, in particolar modo, l'effetto del farmaco si manifesta, sia in termini di efficacia, sia in termini di tossicità: caratteristiche farmacodinamiche.

Sul piano pratico, nei soggetti in età pediatrica (< 16-18 anni) i farmaci si distribuiscono diversamente a seconda del rapporto tra massa corporea e grassi presenti e possono interferire con i processi di maturazione fisica, psicologica e cognitiva. Infine, possono interferire con la crescita delle parti ossee che nel bambino sono molto attivate.

Particolarmente delicata risulta l'età puberale (o adolescenza con inizio dopo i 9 anni nelle femmine e gli 11 nel maschio) che attiva numerosi processi metabolici in grado, ad esempio, di richiedere la modifica di dosaggi di medicinali che sono potenzialmente ben tollerati. Durante l'adolescenza inoltre i medicinali possono interferire con l'azione degli ormoni sessuali e con i rapidi processi di accrescimento che sono connessi con la pubertà.

Queste variazioni richiedono che i farmaci siano testati direttamente nei bambini di diversa età al fine di dimostrarne la sicurezza ed efficacia.

1.2 CARENZA DI FARMACI TESTATI NELL'ETÀ PEDIATRICA

In tutto il mondo meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli espressamente destinati al bambino vengono commercializzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino (1).

In Italia, in particolare, è stato dimostrato che i farmaci commercializzati sulla base di evidenze cliniche dimostrate nel bambino erano solo 123, pari all'1,3 su un totale di circa 10.000 farmaci commercializzati nel 1997 (2). La percentuale di farmaci autorizzati per l'età pediatrica, con l'eccezione di vaccini e farmaci per la terapia dell'AIDS, è rimasta molto bassa anche negli anni successivi e nell'ambito dei nuovi farmaci autorizzati dall'EMEA (European Medicinals Evaluation Agency). Ad esempio solo 4 nuovi principi terapeutici, su 24 prodotti destinati al trattamento di malattie oncologiche sono utilizzabili anche nel bambino (3).

I motivi di tale situazione sono diversi e principalmente:

1. un motivo di tutela etica dei minori per cui medici e genitori sono contrari ad acconsentire alla conduzione di "sperimentazioni" ritenute di norma non necessarie

2. la riluttanza da parte delle industrie farmaceutiche ad affrontare i costi e i disagi di una sperimentazione in pediatria ritenuta non remunerativa in considerazione di un mercato del farmaco pediatrico generalmente poco sviluppato.

Purtroppo la mancanza di studi clinici pediatrici comporta che i farmaci vengono utilizzati nel bambino “off-label” ossia con dosaggi, indicazioni e formulazioni non provati specificatamente per l'età pediatrica.

Questo uso è stato calcolato in Europa come pari a circa il 60% di tutte le prescrizioni pediatriche ed esso è causa di un importante aumento degli eventi avversi, anche mortali, e di una frequenza di errore terapeutico che in pediatria è risultato essere fino a 12 volte maggiore che per l'adulto (vedi tabella 1) (4-5-6-7-8-9-10-11-12).

1.3 INTERVENTI PER MIGLIORARE IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NELL'ETÀ PEDIATRICA

Confrontando i rischi della mancata sperimentazione e quelli di una sperimentazione incondizionata in un'età che richiede particolari precauzioni e protezioni, le Agenzie Regolatorie di Europa, US, Giappone e nazioni associate, riunite nella Conferenza Internazionale di Armonizzazione (ICH) hanno nel 1999 finalizzato una “Guida alla conduzione degli studi clinici in età pediatrica” che definisce le condizioni in cui una sperimentazione clinica può e deve essere condotta nel bambino (CPMP/ICH/2711/99).

1.3.1 Le Linee guida Europee per la conduzione di studi clinici in Pediatria (CPMP/ICH/99 final)(13)

Le Linee guida per la conduzione di studi clinici in pediatria rappresentano lo standard metodologico per risultati scientificamente corretti, ottenuti con le dovute precauzioni etiche e che sono l'unico standard accettabile da parte

Tabella 1 - Diffusione dell'utilizzo di prodotti unlicensed o off-label in pediatria

Autori	Paesi	% non autorizzati (formulazioni, modifiche, ecc.)	% off-label (indicazioni, età, dosi, formulazioni)
Conroy S. et al , Arch. Dis.Chil, 1999	UK (neonatologia)	9,9%	54,7%
Conroy S. et al , BMJ 2000	UK, Sweden, Germany, Italy, Netherlands (ospedale)	7,5%	38,5%
Avenel S. Arch. Pediatr, 2000	Francia (neonatologia)	10%	62%
Chalumeau M. Arch Dis Child, 2000	Francia (pediatria di base)	4%	29%
McIntyre J, et al , Arch Dis Child, 2000	UK (pediatria di base)	0,3%	10,5%
Pandolfini C. et al , Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 2001	Italia (ospedale)		60% (compreso non autorizzati)
Bucheler R. et al , BMJ, 2002	Germania		13,2%
Shirm e. et al , BMJ, 2002	Olanda	21,3%	22,7%
Jong G et al , BMJ, 2002	Olanda		15,3%

delle Autorità regolatorie.

Le nuove Linee guida CPMP/ICH, che hanno sostituito la versione europea del 1995, affrontano diversi aspetti quali:

Inizio degli studi

L'inizio degli studi nel bambino dipende da molte variabili quali il tipo di prodotto, la gravità e la specificità della malattia, l'esistenza o meno di terapie alternative, ecc. Valgono comunque le indicazioni riportate nella tabella seguente:

Medicinali destinati	Tempi di esecuzione
a malattie <i>esclusivamente</i> pediatriche	è consentito iniziare la sperimentazione con fase 1 direttamente nel bambino
a malattie <i>prevalentemente</i> pediatriche, o <i>più gravi rispetto all'adulto o con diversa storia naturale</i>	inizio della sperimentazione precoce, ma con studi di fase 1:2 già iniziati nell'adulto
<i>anche</i> al bambino per malattie per le quali non esiste trattamento	studi pediatrici precoci, a seguire le fasi 1-2 dell'adulto
<i>anche</i> al bambino per malattie per le quali esiste già un trattamento	gli studi vanno effettuati dopo la fase 3 dell'adulto

Tipologia degli studi

Le principali specificità riguardano i seguenti aspetti:

1. Studi di Farmacocinetica - Farmacodinamica - Distribuzione:

- nel bambino sono condotti in pazienti e non in volontari
- spesso è sufficiente uno studio di dose singola
- possono essere utilizzati in molti casi i dati di farmaco-

distribuzione, assorbimento, eliminazione dell'adulto che forniscono quindi una sorta di valutazione preclinica per la pediatria

- studi specifici per le diverse età pediatriche sono comunque necessari per definire i dosaggi
- metodologie appropriate vengono utilizzate per ridurre il numero e la quantità dei campioni biologici utilizzati.

2. Studi di efficacia

- studi “ad hoc” sono richiesti ogni volta che la malattia ha storia naturale diversa nell'adulto e nelle diverse età pediatriche
- gli studi di efficacia pediatriche richiedono la scelta di specifici end-points e strumenti di valutazione adatti all'età considerata (dolore, sensorio, ecc.).

3. Studi di sicurezza

- la tossicità assume importanza specifica per i processi di accrescimento in corso, ecc.
- alcuni eventi avversi sono specifici per il bambino e mai segnalati nell'adulto; è pertanto necessario disporre di adeguati sistemi di raccolta e valutazione degli stessi
- alcuni eventi possono manifestarsi solo a distanza e rimanere ignorati se non si approntano studi long-term (con particolare riferimento a sviluppo scheletrico, intellettuale, sessuale, riproduttivo, ecc.).

Classificazione delle diverse età pediatriche

Le Linee guida propongono la seguente categorizzazione:

1. **Pretermine:** questa categoria è la più disomogenea e tiene conto dell'età gestazionale, del peso alla nascita, dell'imaturità di organi e sistemi, della capacità legante le proteine, ecc.
2. **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
3. **Lattante (1-23 mesi):** importanti i processi di mieliniz-

zazione e la rapida crescita corporea; tutti i sistemi di *clearance* continuano a maturare

4. **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
5. **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.

Aspetti Etici

Gli aspetti specifici considerati dalle Linee guida sono:

- a) la presenza di un Comitato Etico “ad hoc” o di componenti esperti delle problematiche pediatriche nei comitati Etici
- b) la necessità di reclutare i pazienti in maniera non coercitiva e di favorire l'espressione del Consenso Informato direttamente da parte del bambino oltre che del legale rappresentante
- c) la necessità di non sottoporre a procedure rischiose i bambini se non si è sicuri che i vantaggi saranno superiori ai rischi
- d) la necessità di ridurre il disagio per le procedure sperimentali adottando tutte le metodologie disponibili a tale scopo compresa un'équipe esperta e accreditata.

1.3.2 Interventi Regolatori

In USA e in Europa negli ultimi anni sono stati realizzati importanti interventi legislativi e regolatori a conferma che anche sul piano giuridico, oltre che tecnico-scientifico, una sperimentazione che interessa l'età pediatrica è cosa ben diversa da una sperimentazione clinica condotta in

soggetti adulti. In particolare l'FDA ha già da tempo emanato provvedimenti specifici per indurre le aziende ad effettuare prove cliniche “ad hoc” per i farmaci di ampio uso in pediatria o che siano di interesse terapeutico elevato per l'età pediatrica (1997 FDA-Modernisation Act; 1998 Pediatric Rule) (14-15). A seguito di tali interventi sono stati programmati ed in parte eseguiti circa 500 nuovi studi e 29 farmaci di largo impiego hanno avuto indicazioni pediatriche o cambio di dosaggio.

L'Unione Europea ha a sua volta di recente presentato un documento di intenti (Better Medicines for Children, 28 febbraio 2002) (1) che dovrebbe portare entro i prossimi anni ad assumere iniziative ad ampio raggio per la promozione di studi clinici idonei a rendere più razionale l'impiego dei farmaci in pediatria.

Assumono infine rilievo le iniziative in atto da parte di alcuni Stati Membri, tra cui il Regno Unito e la Francia, intese alla revisione dei farmaci già commercializzati nel proprio territorio nazionale e a promuovere studi in relazione a categorie terapeutiche o singole sostanze che siano dichiarate di particolare interesse clinico. Entrambi questi paesi hanno istituito, a tale scopo, delle apposite “Commissioni Pediatriche” che formulano proposte alle Agenzie Regolatorie responsabili delle decisioni in ambito farmaceutico.

1.4 SPERIMENTAZIONE CLINICA IN PEDIATRIA

1.4.1 Dati dell'Osservatorio Nazionale

La situazione della sperimentazione clinica pediatrica in Italia non si discosta da quanto descritto negli altri paesi industrializzati essendo caratterizzata dal basso numero di studi clinici controllati condotti secondo le metodologie definite dalle leggi nazionali ed internazionali.

In particolare i dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica sul totale delle prime 1819 speri-

mentazione documentano la presenza di 86 sperimentazioni condotte in età pediatrica (4,6%) di cui 73 multicentriche. L'80% delle sperimentazioni ha come sponsor un'azienda farmaceutica ed il 20% uno sponsor non-profit (IRCCS, ASL, Università).

Il gruppo ATC più rappresentato tra quelli presenti in sperimentazioni pediatriche è il gruppo “J- Antimicrobici per uso sistemico”, ma non mancano anche in Italia Gruppi e Centri di ricerca dotati delle expertises necessarie e che partecipano attivamente alle attività e agli studi multicentrici nei settori di maggiore rilevanza terapeutica (oncologia, AIDS, malattie infettive, immunologia, ecc.).

1.4.2 Sperimentazione clinica in pediatria di base

Il D.M. 10 maggio 2001 ha introdotto una importante innovazione nel settore in quanto riconosce le attività di sperimentazione clinica in Pediatria generale e del territorio come componente integrante e qualificante dell'attività assistenziale consentendone lo svolgimento sulla base di apposite Linee guida regionali. Tale riconoscimento è avvenuto contestualmente a quello che si riferisce alla Medicina Generale e nel D.M. non è fatto alcun riferimento alla specificità pediatrica che, come abbiamo sottolineato, richiede invece un ben differenziato approccio scientifico e metodologico nella organizzazione e nella conduzione degli studi.

Pertanto se da un lato il decreto si pone come uno strumento idoneo ad incrementare il numero delle sperimentazioni cliniche pediatriche, dall'altro esso richiede la messa a punto di un sistema di garanzie tali da assicurare che la sperimentazione venga condotta con i più elevati standards operativi e nel rispetto della profonda diversità pediatrica. In particolare la specificità pediatrica in campo farmacologico e le complesse implicazioni di tipo etico, metodologico e assistenziale connesse alla sperimentazione in Pediatria richiedono l'adozione di idonee misure e precauzioni in linea con quanto di recente sottolineato dal

“Consiglio dei Ministri-Sanità” Europei (Novembre 2001) e con il già citato documento emanato dalla Commissione Europea in data 28 febbraio 2002.

Tali misure e raccomandazioni dovrebbero essere ben considerate ed esplicitate nei decreti regionali di attuazione delle attività di sperimentazione clinica pediatrica e potrebbero trovare adeguato supporto nella presente: “Linea guida per la Conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base”, basata sui principi e le raccomandazioni della “Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in Children” (CPMP/ICH/2711/99).

La Linea guida prende in esame i “Principi Generali” e le esistenti disposizioni “ad hoc” per l'età pediatrica ed è basata sui principi e le raccomandazioni delle GCP (recepite con DM 15/7/97), specifica inoltre:

- le competenze di cui deve essere dotato lo sperimentatore
- le condizioni logistiche in cui la sperimentazione può essere condotta
- le modalità del consenso informato e dell'assenso da parte del bambino e dell'adolescente
- le caratteristiche dei Comitati Etici che rilasciano autorizzazioni per sperimentazioni pediatriche
- le età (dal pretermine all'adolescente) che richiedono studi “ad hoc”
- i tempi di inizio di una sperimentazione rispetto alla disponibilità di informazioni ottenute attraverso la sperimentazione nell'adulto
- le situazioni in cui una sperimentazione è assolutamente necessaria e quelle in cui può o deve essere evitata
- il tipo di sperimentazione che è opportuno effettuare in considerazione del tipo di farmaco e dell'età della popolazione sperimentale
- le modalità di monitoraggio e raccolta di eventi avversi in corso di sperimentazione.

Le “Linee guida” sono state sottoposte al parere delle principali Società Scientifiche, Associazioni ed Esperti del settore che ne hanno revisionato e sottoscritto i contenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. European Commission (2002) *Better medicines for children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products*. Consultation Document. Eudralex, 28 febbraio 2002.
2. Ceci A, Reggiardo G (1997) *Utilizzo di prodotti farmaceutici non documentati nella pratica pediatrica in Italia*. The Italian Journal of Pediatrics 23(5): 959-66.
3. Ceci A, Felisi M et al (2002) *Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*. European J Clin Pharmacol. In pubblicazione.
4. Conroy S, McIntyre J, Choonara I (1999) *Unlicensed and off label drug use in neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.1999 Mar; 80(2): F142-4; discussion F144-5.
5. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al (2000) *Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries*. European Network for Drug Investigation in Children. BMJ 2000 Jan 8; 320(7227): 79-82.
6. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G et al (2000) *The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit*. Arch Pediatr 2000 Feb; 7(2): 143-7.
7. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B et al (2000) *Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians*. Arch Dis Child 2000 Dec; 83(6): 502-5.
8. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I (2000) *Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice*. Arch Dis Child 2000 Dec; 83(6): 498-501.
9. Pandolfini C, Impicciatore P et al (2001) *Prescrizioni off label nei reparti di pediatria generale in Italia*. Giornale Italiano di Farmacia Clinica 15,1,2001.
10. Bucheler R, Schwab M, Morike K et al (2002) *Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study*. BMJ 2002 Jun 1; 324(7349): 1311-2.
11. Shirm E, Tobi H et al (2002) *Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study*. BMJ 2002; 324: 1312-13.

12. Jong G, Eland IA et al (2002) *Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study*. BMJ 2002; 324: 1313-14.
13. EMEA (2000) *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*. CPMP/ICH/2711/99.
14. FDA (1997) *FDA Modernization Act section 111*. 105th Congress. Public Law 105-115.
15. FDA (1998) *Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in paediatric patients: final rule*. Fed Reg 63:66632-72.

2. Linee guida nazionali per la conduzione di sperimentazio- ni cliniche in pediatria di base

2. Linea guida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base

2.1 PRINCIPI GENERALI

2.1.1 È internazionalmente riconosciuta la difficoltà di svolgere studi clinici in età pediatrica in conseguenza di alcune specifiche considerazioni:

- la sperimentazione pediatrica è gravata da preoccupazioni di tipo etico che, di norma, porta all'esclusione della popolazione infantile dagli studi e al rallentamento di tutto il processo di sviluppo
- la metodologia sperimentale deve adattarsi alla scarsa numerosità del campione, e alle conseguenti difficoltà di gestione dei trials compresa la difficoltà di ottenere campioni di sangue o altri campioni biologici in quantità idonee
- i bambini rappresentano una piccola percentuale di pazienti, il che rende lo sviluppo di farmaci “ad hoc” per l'età pediatrica poco remunerativo per l'Industria.

2.1.2 Il ridotto accesso alla sperimentazione dei bambini ha creato un “mercato farmaceutico” orfano di prodotti adeguati per i minori.

Allo scopo di misurare il fenomeno osserviamo che:

- fino al 1998 i farmaci autorizzati dall'FDA che risultano studiati in età pediatrica non hanno superato il 20% del totale
- la percentuale di farmaci autorizzati con Procedura

Centralizzata Europea, in possesso di studi e di autorizzazione pediatrica non supera il 30% se si considerano tutte le età ma per i minori sotto i 6 e i 12 anni essa si attesta rispettivamente al 18 e al 22 %

- anche i farmaci orfani destinati alla cura di malattie genetiche e ad inizio precoce nell'infanzia continuano ad essere autorizzati solo per l'età adulta in più del 60% dei casi
- solo il 4,7% degli studi clinici su un totale di 1819 raccolti dall'Osservatorio Nazionale per le Sperimentazioni Cliniche in Italia, riguardano minori di età compresa tra 0-12 anni.

2.1.3 La principale conseguenza della mancanza di studi clinici pediatrici è rappresentata dal fatto che i farmaci necessari vengono utilizzati “*off-label*”, ossia senza una precisa indicazione autorizzata per queste età e ciò comporta un aumentato rischio di errore terapeutico e di insorgenza di eventi avversi correlati all'uso dei farmaci.

2.1.4 La presente Linea guida assume “*in primis*” il punto di vista del bambino aggiungendo a quelle che sono le normali “precauzioni” di tipo etico (Parere del Comitato Etico, Consenso informato del paziente), ulteriori garanzie a tutela del bambino e della sua integrità psico-fisica con particolare riferimento al divieto di svolgere sperimentazioni che non si propongono vantaggiose ed in assenza di procedure volte a verificare il personale assenso.

2.2 ESISTENTI DISPOSIZIONI “AD HOC” PER L'ETÀ PEDIATRICA

2.2.1 Nello svolgimento di sperimentazioni cliniche pediatriche in aggiunta alle disposizioni di tipo generale sono osservate le disposizioni specifiche come riportate in Allegato 1 (vedi pag 49).

2.3 OBIETTIVI DELLA LINEE GUIDA

- 2.3.1** La presente Linea guida, fermo restando il quadro legislativo vigente, si propone di fornire ai soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche pediatriche, una guida alla corretta conduzione degli studi clinici in pediatria basata: a) sugli aggiornamenti scientifici disponibili, b) sugli adempimenti previsti dalla normativa vigente in Italia ed in Europa, c) sui pareri espressi dalle istituzioni e dagli altri soggetti che hanno partecipato alla consultazione.
- 2.3.2** Per soggetti coinvolti, a vario titolo, nelle sperimentazioni cliniche pediatriche si intendono gli sperimentatori, i componenti dei comitati etici, i responsabili delle procedure di sperimentazione regionali, di ASL, di Ospedali e Centri di Ricerca, l'altro personale sanitario, i farmacisti, gli sponsors, i genitori o i tutori, il pubblico in generale.

2.4 DISPOSIZIONI GENERALI PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN PEDIATRIA

- 2.4.1** Il bambino ha il diritto di utilizzare i medicinali nelle stesse condizioni di qualità, efficacia e sicurezza dell'adulto. Questo obiettivo può essere realizzato solo attraverso lo sviluppo di farmaci espressamente destinati all'età pediatrica che pertanto devono essere incoraggiati.
- 2.4.2** Il bambino ha contestualmente il diritto di non essere sottoposto a sperimentazione se non in condizioni di effettiva necessità. Pertanto le sperimentazioni inutili o ripetitive non devono essere autorizzate.
- 2.4.3** Le sperimentazioni cliniche in pediatria devono essere condotte secondo i più elevati standards etico-scientifici e senza compromettere il benessere psico-fisico del minore secondo quanto previsto dal documento CPMP/ICH/99 final a cui la presente Linea guida fa esplicito riferimento.

- 2.4.4** Nessuna sperimentazione può essere iniziata in un minore prima che sia stato espresso il parere di un Comitato Etico nazionale o territoriale che abbia documentata esperienza pediatrica o che si esprima previa consultazione di esperti in ricerca clinica pediatrica e assistenza all'infanzia.
- 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 purchè tale rifiuto non metta in pericolo la vita del soggetto.
- 2.4.8** In casi particolari (disagio economico, istruzioni inadeguata, disagio familiare e sociale, immigrazione, altro) e a giudizio dello sperimentatore o del Comitato Etico il bambino ha diritto ad ulteriore protezione e ad essere assistito da un “mediatore” esterno alla famiglia.

2.5 AUTORIZZAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE PEDIATRICA

- 2.5.1** Per richiedere la partecipazione di minori ad una sperimentazione pediatrica lo sponsor deve dimostrare che le infor-

mazioni che si vogliono acquisire non sono già disponibili e che non possono essere ottenute attraverso studi condotti nell'adulto. Deve inoltre dimostrare che:

- a) il farmaco in sperimentazione interessa una malattia o una condizione del bambino ed è destinato ad apportare un significativo beneficio se autorizzato all'uso clinico per il trattamento della malattia o della condizione
- b) in caso di patologie gravi e/o per le quali non esistono trattamenti soddisfacenti e che non sono esclusive del bambino, sono stati già acquisiti nell'adulto dati clinici di efficacia e di sicurezza attraverso studi almeno di fase I e II che garantiscono un accettabile rapporto rischio/beneficio nel bambino
- c) nei casi di patologie meno gravi o per le quali esistono già trattamenti autorizzati per il bambino sono stati già condotti nell'adulto studi clinici di fase III
- d) nei casi in cui sia richiesto uno studio di PK o PD che le informazioni provenienti da studi sull'adulto non sono sufficienti a definire le caratteristiche farmacocinetiche, metaboliche ed i dosaggi appropriati nel bambino delle diverse età
- e) nei casi in cui sia richiesto uno studio di fase III che esistono dati di PK/PD diretti o indiretti per i bambini delle diverse età previste dalla sperimentazione e/o per le quali l'uso del farmaco, qualora autorizzato, è previsto e che, esistono differenze nell'andamento della malattia e nei suoi outcome che impediscono l'utilizzo dei dati di efficacia/sicurezza ottenuti in studi clinici dell'adulto.

2.6 CONDIZIONI IN CUI L'ESCLUSIONE DI MINORI DAGLI STUDI CLINICI DEVE ESSERE ESPRESSAMENTE GIUSTIFICATA DALLO SPONSOR

- 2.6.1** La mancanza di dati clinici di rischio/beneficio specificatamente acquisiti nel minore non è consentita per prodotti utilizzati o che si intendono utilizzare in età pediatrica, che:

- a) interessino una patologia o una condizione del bambino grave o diffusa o che non abbia trattamenti soddisfacenti
- b) che si prevede saranno comunque utilizzati per i bambini anche se non espressamente autorizzato
- c) che interessino una patologia o una condizione comune al bambino e all'adulto e che nel bambino ha caratteristiche di gravità ed esiti diversi dall'adulto
- d) che possano avere caratteristiche di tossicità specifiche in una o più età pediatriche diverse da quelle riscontrate nell'adulto.

2.6.2 Nelle condizioni descritte al punto 2.6.1 lo sponsor è tenuto a giustificare l'eventuale assenza di studi clinici pediatrici e a dichiarare il futuro piano di sviluppo del prodotto per l'età pediatrica.

2.7 STUDI CLINICI DI FASE I E FASE II

2.7.1 Studi clinici di fase I possono essere condotti nel minore:

- a) se non prevedono l'inclusione di minori "volontari sani"
- b) se si riferiscono a patologie che interessano esclusivamente o prevalentemente l'età pediatrica
- c) se la farmacocinetica dell'adulto non è applicabile al bambino nelle diverse età.

2.7.2 Gli studi clinici di fase I e fase II seguono di norma gli studi di fase I e II nell'adulto.

2.7.3 Studi in parallelo di fase I o I/II o II possono essere autorizzati in caso di patologie molto rare, gravi e per le quali non esiste trattamento se dall'inclusione nello studio è comunque atteso un beneficio per il minore partecipante alla ricerca.

2.7.4 Studi di fase I esclusivamente pediatrici possono essere

condotti per patologie di esclusivo interesse pediatrico quando l'impiego nell'adulto sottoporrebbe quest'ultimo ad un rischio improprio.

2.7.5 In base alle caratteristiche di PK, metabolismo, assorbimento, *clearance* urinaria ed epatico studi “ad hoc” devono essere previsti per le seguenti diverse età pediatriche:

- ***pretermine***
- ***neonato***: 0-28 giorni
- ***infante***: 1 mese- 23 mesi
- ***bambino***: 2 anni -11 anni (*sottoclasse <6 anni*)
- ***adolescente***: 11 - 18 anni.

2.7.6 Qualora le caratteristiche del farmaco lo richiedano studi “ad hoc” devono essere previsti per i due sessi e devono anche tenere conto della condizione di fertilità e del sistema riproduttivo.

2.8 STUDI CLINICI DI FASE III E DI FASE IV

2.8.1 Studi clinici pediatrici di fase III e IV sono da prevedere quando l'evoluzione della malattia, l'insorgenza di reazioni avverse e di esiti a distanza sono presumibilmente diversi nel bambino, in una o più età, dall'atteso nell'adulto o in soggetti appartenenti ad altre classi di età pediatrica.

2.8.2 Gli studi devono essere disegnati appositamente per il minore con particolare riferimento a scelta degli *end-points*, durata del trattamento, durata dell'osservazione, modalità di raccolta e analisi degli eventi.

2.8.3 I minori non devono essere inseriti in studi disegnati per l'adulto.

2.8.4 L'inclusione di adolescenti (età 11-18) in casistiche riguardanti l'età adulta può essere consentito in presenza di spe-

cifiche previsioni riguardanti le caratteristiche del reclutamento, il parere del CE, il rispetto delle GCP pediatriche ed una valutazione dei risultati per età.

- 2.8.5 Gli studi devono essere condotti secondo le più recenti GCP e controllati verso la migliore terapia esistente e disponibile.
- 2.8.6 Studi non controllati sono ammessi solo quando non esiste trattamento e sono in questo caso da preferire agli studi verso placebo.
- 2.8.7 La raccolta degli eventi avversi deve essere condotta tenendo conto dei possibili effetti sull'accrescimento, sviluppo cognitivo, sviluppo sessuale, sistema immunitario ed altre conseguenze del trattamento tipiche dell'età pediatrica.
- 2.8.8 I protocolli di studio devono prevedere le modalità delle valutazioni a distanza e della sorveglianza post-marketing ogni volta che ciò sia reso necessario dal tipo di trattamento o di patologia. Devono inoltre prevedere l'analisi statistica dei risultati differenziati per sesso e per fasce di età.

2.9 SPERIMENTATORE

- 2.9.1 Per lo svolgimento di sperimentazioni di fase I e di fase II lo sperimentatore deve:
 - essere in possesso di specifiche competenze nel campo della ricerca clinica pediatrica comprovata dalla partecipazione a gruppi multicezionali o a Reti di eccellenza
 - far parte di team interdisciplinari comprendenti almeno un farmacologo o tossicologo con esperienza in farmacologia e tossicologia pediatrica, un epidemiologo e biostatistico
 - operare in strutture dotate delle necessarie metodologie diagnostiche, tossicologiche e di emergenza adeguate all'età pediatrica.

2.9.2 Per la partecipazione a sperimentazioni di fase III e IV condotte presso i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale, lo sperimentatore deve essere in possesso della prescritta formazione prevista dal DM 10 maggio 2001.

2.10 METODOLOGIA

2.10.1 Devono essere individuati metodi di laboratorio e strumentali che assicurino il minimo disagio al bambino e non causino sofferenze inutili.

2.10.2 Il numero e il tipo di controlli richiesti dal protocollo deve essere attentamente indicato e valutato in sede di approvazione del protocollo.

2.10.3 Vanno utilizzati micrometodi per i controlli ematici ed urinari. Altri tests, come quelli sulla saliva vanno privilegiati.

2.10.4 Gli *end-points* prescelti e le conseguenti metodologie di valutazione devono essere appositamente valicati per l'età pediatrica a cui si riferiscono.

2.10.5 Il follow-up previsto deve essere sufficientemente lungo.

2.10.6 La valutazione dei risultati verrà fatta tenendo conto separatamente dei soggetti di sesso femminile e di quelli di sesso maschile, specie in fase prepubere, durante la pubertà e l'adolescenza.

2.11 CARATTERISTICHE DELLA SEDE DELLA SPERIMENTAZIONE

2.11.1 I locali destinati all'accoglienza del paziente devono essere adeguati alle esigenze psicologiche e fisiche pediatriche (gioco, colloquio con i familiari, igiene, cibo, spaziosità).

2.11.2 I locali destinati all'accoglienza del paziente devono essere riservati ai bambini.

2.11.3 I locali destinati all'accoglienza del paziente non devono indurre senso di estraneità e paure incontrollate.

2.12 COMPITI DEL CE IN RELAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE PEDIATRICA (SP)

2.12.1 In caso di sperimentazione clinica in età pediatrica, il Comitato Etico:

- esprime parere sulla “*necessità terapeutica per il bambino*” del farmaco sperimentale nelle sperimentazioni proposte per l'età pediatrica
- esprime parere sulla “*necessità terapeutica per il bambino*” dei farmaci sperimentali nelle sperimentazioni proposte per l'adulto ma che escludono il bambino.

2.12.2 Il Comitato Etico ha il compito di verificare l'ammissibilità della sperimentazione pediatrica ed il tipo di sperimentazione proposta secondo quanto indicato nei punti 5, 6, 7 e 8.

2.12.3 Il Comitato Etico ha il compito di verificare la congruenza della sperimentazione proposta con le previsioni della Linea guida CPMP/ICH/99 ed in particolare valutare:

- qualificazione dello sperimentatore
- disegno dello studio
- esistenza di dati di sicurezza nell'adulto (per le fasi 1 o 1/2)
- esistenza di studi di PK/PD pediatrici quando necessari
- corrispondenza tra l'età della popolazione sperimentale e quella per cui esistono i dati su indicati
- metodologia dello studio sotto il profilo del disagio per il bambino
- numerosità (minima necessaria) del campione

- luogo della sperimentazione
- documento informativo per il bambino atto ad ottenerne l'assenso
- informazione alle famiglie e consenso informato
- presenza di un mediatore in casi particolari.

2.13 FORMAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE PEDIATRICA

2.13.1 Nell'organizzare le attività di formazione previste dal DM 10 maggio 2001, fermo restando gli obblighi di cui al punto 3.1.5 del DM 10 maggio 2001, le ASL prevedono Corsi “ad hoc” per la formazione alla sperimentazione clinica in pediatria.

2.13.2 I corsi sono obbligatori per i medici sperimentatori e aperti a tutto il personale coinvolto nella ricerca.

2.13.3 Le attività di formazione comprendono almeno:

- etica della sperimentazione in età pediatrica
- normative nazionali ed europee relative alla sperimentazione clinica
- normative nazionali ed europee relative alla sperimentazione clinica in pediatria
- caratteristiche farmacotossicologiche dell'età pediatrica
- caratteristiche degli studi clinici e degli studi clinici pediatrici
- principi di epidemiologia e biostatistica
- valutazione e attribuzione degli eventi avversi
- organizzazione e gestione delle attività di ricerca.

SCHEDE LEGISLATIVE E REGOLATORIE (Allegato 1)

	Popolazione generale e principale normativa di riferimento	Popolazione Pediatrica e normativa di riferimento
Normativa di riferimento	<p><i>Direttiva 20/2001</i> <i>Dir: 91/507/EEC¹, 87/18/EEC², 88/320/EEC³</i> <i>Good Clinical Practices (95 3C601A)</i></p>	<p><i>Direttiva 20/2001</i> <i>Dir: 91/507/EEC¹, 87/18/EEC², 88/320/EEC³</i> <i>Good Clinical Practices (95 3C601A)⁴</i> <i>CPMP/ICH/99 final⁵</i></p>
Norme Generali	<p><i>(considerando 3 della Dir 20/2001):</i></p> <p>La tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione clinica è garantita da una valutazione dei rischi basata sui risultati delle prove tossicologiche che precedono l'inizio della sperimentazione, dal controllo dei Comitati Etici, dalle Autorità competenti degli Stati Membri e dalle norme relative alla protezione dei dati personali.</p> <p><i>Le persone che non sono in grado di dare il loro consenso non devono essere incluse in sperimentazioni se gli stessi risultati si possono ottenere diversamente.</i></p> <p>Possono essere incluse solo quando vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale rechi un beneficio diretto superiore al rischio.</p>	<p><i>(considerando 4 della Dir 20/2001):</i></p> <p>A differenza di altri soggetti incapaci di dare il proprio consenso nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento per questa fascia della popolazione.</p> <p>I bambini rappresentano una fascia particolarmente bisognosa di tutela che presenta differenze rispetto agli adulti....sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e del grado di sviluppo.</p> <p><i>I medicinali destinati ai bambini devono essere scientificamente testati... assicurando le massima tutela dei soggetti che si sottopongono ai tests.</i> È quindi necessario fissare criteri di protezione dei bambini nella sperimentazione clinica.</p>

Metodologia degli studi clinici	<i>Dir 20/2001 (art.1)</i> Tutti gli studi clinici, compresi quelli di bioequivalenza e biodisponibilità, devono essere disegnati, condotti e riferiti in accordo con le GCP adottate.	<i>Dir 20/2001/ (art.4)</i> In aggiunta ad ogni altra “restrizione” una sperimentazione clinica nel bambino può essere condotta solo se....”le specifiche Linee guida (pediatriche) scientifiche vengono rispettate”.
Consenso Informato	<i>Good Clinical Practice 95 3C601A DM 15/7/97 e DM 18/3/98</i>	- Il consenso informato deve essere fornito da un legale rappresentante. - Il soggetto che partecipa alla ricerca deve essere informato nella maniera più ampia e adeguata possibile. - Metodologie di “assenso” devono essere associate a quelle usuali di consenso. - Il partecipante alla ricerca deve poter recedere in qualsiasi momento dalla stessa.
Comitato Etico	<i>Good Clinical Practice 95 3C601A⁶</i>	<i>Dir 20/2001/EU (art.4)</i> La sperimentazione può iniziare solo dopo che “un comitato etico pediatrico” o un comitato etico che si è fornito dell’opinione di esperti in pediatria, ha autorizzato il Protocollo.

Farmacotossicologia	<p>Sono richiesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tossicità (dose singola e ripetuta) - effetti sull'attività riproduttiva - tossicità embriofetale e perinatale - mutagenicità - carcinogenicità prima di esposizioni a lungo termine. 	<p>Sono richiesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dati relativi alla sicurezza nell'adulto (possono essere utilizzati in molti casi i dati di farmacodistribuzione, assorbimento, eliminazione dell'adulto che fornisce quindi una valutazione preclinica per la pediatria) - studi di sicurezza su animali giovani (facoltativo).
Farmacocinetica	<p><i>Linea guida 97 3C603A Pharmacokinetic Studies in Man⁷</i></p> <p>Sono previsti studi di PK in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - volontari sani - pazienti - sottopopolazioni se richiesto (vedi LG per popolazione geriatrica)⁸. 	<ul style="list-style-type: none"> - Studi di PK sono necessari per le singole età pediatriche: <ul style="list-style-type: none"> a)PRETERMINI: sotto le 36 settimane b)NEONATI: dalla nascita ad 1 mese di vita c)LATTANTI: da 1 mese a 2 anni d)BAMBINI: da 2 anni a 11 anni (sottogruppo da 2 a 6 anni) e)ADOLESCENTI: da 12 a 17 anni. - Vanno utilizzate metodologie appropriate per ridurre il numero e la quantità dei campioni biologici utilizzati. - Può essere sufficiente uno studio di dose singola se PK lineare.

<p>Inizio Sperimentazione</p>	<p>La sperimentazione inizia sempre con una fase 1 (o 1/2), in volontari sani o in pazienti assecondo delle specifiche condizioni.</p>	<p>Inizio della sperimentazione pediatrica differenziato in base alle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nel caso di medicinali che trattano malattie esclusivamente pediatriche con fase 1 direttamente nel bambino 2) nel caso di medicinali per malattie prevalentemente pediatriche, o più gravi o con diversa storia (studi di fase 1 e 1:2, studi precoci o in parallelo con l'adulto) 3) nel caso di medicinali destinati <i>anche</i> al bambino per malattie per le quali non esiste trattamento studi pediatrici precoci, ma a seguire le fasi 1-2 dell'adulto 4) per gli <i>altri medicinali</i> destinati all'adulto e al bambino gli studi vanno effettuati dopo la fase 3 dell'adulto.
<p>Dosaggi</p>	<p><i>Linee guida 98 3C604A Dose-Response information to support AIC</i></p> <p><i>Linea guida 109 3C615A Bioavailability and Bioequivalence</i></p>	<p>- I dosaggi calcolati nell'adulto si possono estrapolare solo raramente al bambino.</p> <p>- In questo caso il dosaggio per m² è da preferire ma non elimina gli errori.</p> <p>Se esiste una PK lineare nell'adulto è possibile uno studio pediatrico con singolo dosaggio.</p> <p>Se il PK non è lineare si possono utilizzare campioni multipli a più dosaggi negli studi clinici successivi.</p>

<p>Studi di efficacia</p>	<p><i>Good Clinical Practice 95 3C601A</i>⁹</p> <p><i>ICH E6</i>¹⁰, <i>ICH E9</i>¹¹, <i>ICH E10</i>¹²</p>	<p><i>CPMP/ICH/99 final</i></p> <p>Gli studi clinici pediatrici richiedono almeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> - individuazione di specifici end-points - metodologie di reclutamento adattate - strumenti di misurazione dei sintomi e degli outcome validati per l'età - disegno dello studio e metodologie statistiche.
<p>Studi di sicurezza</p>	<p><i>ICH E2</i>¹³, <i>ICH E6</i>¹⁴</p>	<p><i>CPMP/ICH/99 final</i></p> <p>Poiché l'organismo in via di sviluppo risponde al farmaco in maniera diversa dall'organismo adulto, alcuni eventi avversi non sono riscontrabili nell'adulto ma solo nel bambino.</p> <p>Alcuni di questi eventi possono manifestarsi solo a distanza interessando il SNC, il comportamento, la maturazione sessuale, l'apparato muscoloscheletrico, quello immunologico, ecc.</p> <p>Ciò rende necessari <i>studi a lungo termine</i> e rende insufficienti le normali metodologie di farmacovigilanza.</p>

Minimizzazione del disagio	<i>Non previsto</i>	<p>CPMP/ICH/99 final</p> <ul style="list-style-type: none"> - La sperimentazione deve essere condotta da <i>personale che sia esperto nel trattamento dei minori</i>. - Il disegno dello studio e il protocollo non devono essere derivati da quelli dell'adulto. - La sperimentazione deve svolgersi in luoghi adeguati per l'età.
-----------------------------------	---------------------	---

¹ Sostituita dalla Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e dalla Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

² Sostituita dalla Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e dalla Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

³ Sostituita dalla Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e dalla Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

⁴ Aggiornata con Good Clinical Practice January 1997, 3CC1A, EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

⁵ Sostituita dal documento ICH/E11/2000 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population

⁶ Aggiornata con Good Clinical Practice January 1997, 3CC1A, EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

⁷ Linea guida 1998 3CC3A Pharmacokinetic Studies in Man

⁸ Clinical Investigation of Medicinal Products in Geriatrics 1988 3CC9

⁹ Aggiornata con Good Clinical Practice January 1997, 3CC1A, EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

¹⁰ ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (1996)

- ¹¹ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials (1998)
- ¹²ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (2000)
- ¹³ICH E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (1994) and E2B / M2: Maintenance of the Clinical Safety Data Management including the Maintenance of the Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (2000) and E2C: Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (1996)
- ¹⁴*Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (19969)*

I soggetti coinvolti nella Sperimentazione: aspetti organizzativi

Il *Decreto del Ministro della Sanità*, 10 maggio 2001, “Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta”, che costituisce la fonte normativa di riferimento per la definizione delle Linee guida, detta i principi organizzativi di base per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche in pediatria di base.

In particolare, il decreto individua tutti i soggetti coinvolti e definisce il ruolo di ciascuno di essi, riservando le responsabilità organizzative principali al livello locale.

Di seguito si riepilogano le funzioni previste dal decreto per ogni soggetto coinvolto nella predisposizione e nella gestione di queste sperimentazioni cliniche.

Lo sponsor

Presenta la domanda di sperimentazione:

- 1) al Ministero della Salute, nel periodo transitorio, indicando l'elenco delle regioni e delle ASL su cui intende articolare la sperimentazione
- 2) alle ASL e/o alle Regioni, a regime.

I Pediatri di libera scelta (e i Medici di medicina generale)

- Presentano la richiesta di iscrizione nell'elenco degli sperimentatori alla ASL di propria competenza.
- Partecipano ai corsi di formazione, generici e specifici.
- Partecipano alle sperimentazioni cliniche autorizzate.

Le ASL

- Istituiscono una propria struttura “ad hoc” per lo svolgimento delle attività connesse alle sperimentazioni cliniche.
- Autorizzano i PLS e i MMG a partecipare alle sperimentazioni, in base alla verifica dei criteri stabiliti con Decreto del Ministro della Salute e delle caratteristiche minime necessarie per la conduzione della sperimentazione nel rispetto del protocollo di studio e dei principi di Buona pratica clinica e pre-

vio parere del proprio Comitato etico o di quello di riferimento individuato dalla Regione.

- Registrano i propri PLS e i MMG autorizzati e aggiornano semestralmente il Registro.
- Trasmettono alla propria Regione e al Ministero della Salute l'elenco dei PLS e dei MMG riconosciuti idonei ad effettuare sperimentazioni cliniche su farmaci, e di quelli autorizzati a condurre la singola sperimentazione clinica.
- Attivano corsi di formazione specifici per i PLS partecipanti alle sperimentazioni, nell'ambito della convenzione.
- Prevedono l'attivazione di, e coordinano, corsi di formazione specifici per singola sperimentazione autorizzata, finanziati dallo sponsor.
- Valutano le condizioni operative da adottare per le sperimentazioni proposte.
- Autorizzano la sperimentazione, ove non sia in contrasto o di ostacolo alle priorità assistenziali e programmatiche della propria azienda.
- Predispongono e sottoscrivono la convenzione che regola gli aspetti finanziari e assicurativi con lo sponsor.
- Stabiliscono le condizioni necessarie a rispettare le regole di GCP-ICH (approvvigionamento, distribuzione, conservazione, contabilità, restituzione farmaci oggetto della sperimentazione).
- Sorvegliano le attività di sperimentazione clinica controllata, per garantirne la coerenza e la non interferenza con le priorità di assistenza, formazione, ricerca della ASL.

La regione

Raccoglie gli elenchi dei MMG e PLS partecipanti alle sperimentazioni autorizzate.

Il Ministero della Salute

Per i primi due anni:

- raccoglie le domande di sperimentazione
- rilascia, previo parere favorevole del CUF, le esenzioni dagli accertamenti sui medicinali da utilizzare nelle sperimentazio-

ni cliniche

- autorizza, previo parere favorevole del CUF, l'inoltro del protocollo al Comitato etico competente.

A regime:

- svolge attività di formazione “generica”, finalizzate a migliorare le competenze dei MMG e PLS nella ricerca clinica e ad uniformare le procedure di conduzione delle sperimentazioni ai requisiti richiesti dalle GCP-ICH
- definisce i criteri e i requisiti per l'iscrizione dei PLS e MMG nei registri locali degli sperimentatori
- raccoglie gli elenchi delle sperimentazioni autorizzate a livello locale e dei MMG e PLS coinvolti.

Dott. Tommaso Langiano

Direttore Generale IRCCS “Bambin Gesù”

Stampa: Tipografia F.Marchesini - Roma

Maggio 2005