

La promozione della Sperimentazione Clinica in età pediatrica

Leonardo Felici
Az. Ospedali Riuniti Marche Nord
Pesaro-Fano

Scenario generale

Il numero delle **sperimentazioni cliniche con farmaci in ambito pediatrico** è decisamente basso rispetto alle esigenze terapeutiche.

Studi pediatrici								
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2014
studi totali	3327	3951	4730	4506	4411	4019	3622	
studi pediatrici	253	315	351	341	401	379	360	
→ % studi pediatrici	7,6%	8,0%	7,4%	7,6%	9,1%	9,4%	9,9%	14%
→ studi ped con PIP approvato	1	0	1	4	12	22	70	
→ % studi ped con PIP approvati	0%	0%	0%	1%	3%	6%	19%	40%

Carenza di farmaci testati in età pediatrica

- In Europa, 150 milioni di individui hanno un'età compresa tra 0 e 16 anni (20% della popolazione)
- **Solo il 20% dei farmaci autorizzati e meno del 50% dei farmaci esplicitamente consentiti all'uso pediatrico** sono stati commercializzati sulla base di prove cliniche nel bambino
- **In Italia, nel 1997, solo 127 farmaci (1,3% del totale commercializzati)** dimostravano evidenze cliniche dimostrate nel bambino
- I pediatri quindi spesso utilizzano farmaci **“off label”** ossia con indicazioni, dosaggi e formulazioni non provate in età pediatrica.

Alto numero di prescrizioni “off label” in età pediatrica

circa il **60%** di tutte le **prescrizioni pediatriche**

circa il **90%** in **epoca neonatale**

- ➔ Trattamenti di efficacia non provata
- ➔ Più elevato rischio di errore terapeutico, che in pediatria è risultato essere fino a 12 volte maggiore che per l'adulto.
- ➔ Incremento degli eventi avversi ➔ farmaci off-label 12,4% (con eventi anche mortali) contro f. autorizzati 6,2%.

Per i farmaci **Off-label con uso consolidato in ambito pediatrico**, l'AIFA aggiorna periodicamente un elenco sulla base della documentazione scientifica,

Il razionale per gli studi in età pediatrica

I bambini sono diversi dagli adulti, non sono piccoli adulti

- La farmacocinetica e le risposte farmacodinamiche
- I farmaci possono interagire con i processi di crescita e maturazione con possibili effetti a lungo termine.
- La popolazione pediatrica comprende diversi soggetti: neonati, lattanti, bambini, adolescenti.
- Le malattie sono diverse per tipo e comportamento
- Le risposte alla terapia sono diverse
- Il vissuto della malattie e dei trattamenti hanno gli effetti sullo sviluppo psico-comportamentale

Motivi della scarsità di studi in età pediatrica

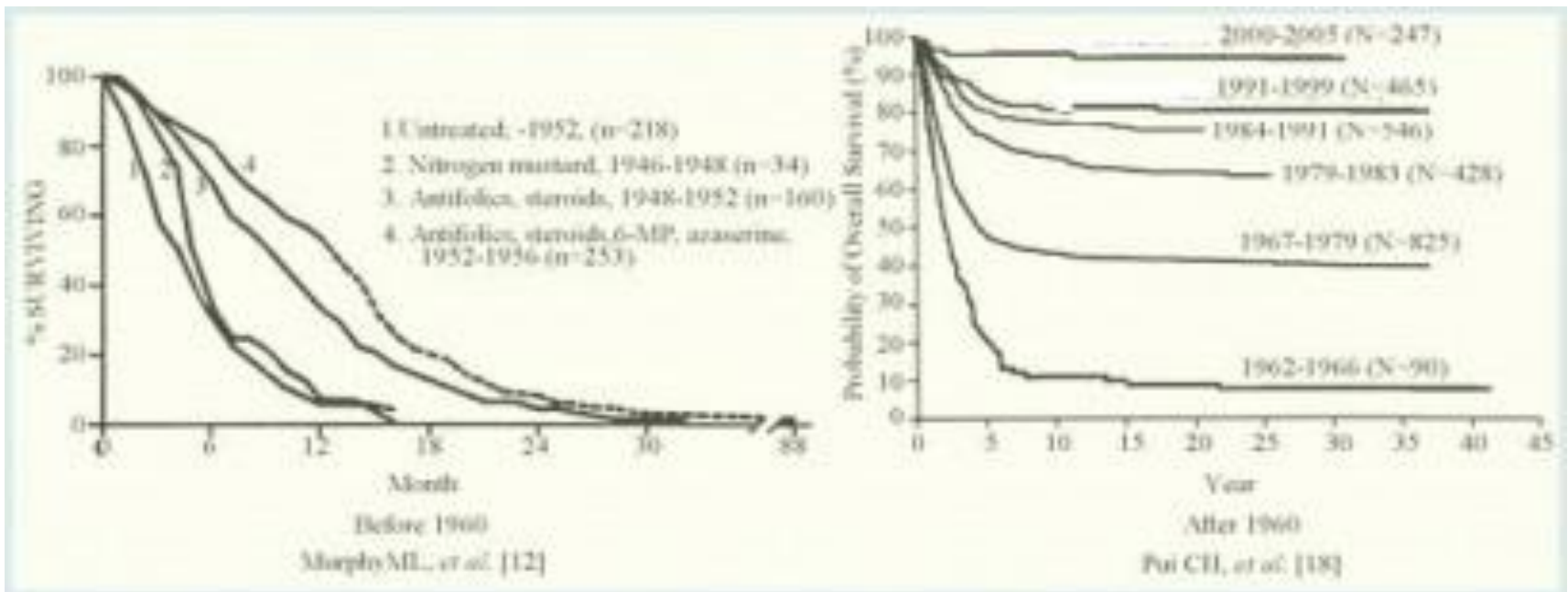
- **Etici** → fino a qualche anno fa si riteneva non etico sperimentare un farmaco in un bambino. A tutt'oggi c'è una resistenza da parte di medici e genitori ad inserire bambini in studi di tipo 1.
- **Difficoltà metodologiche** → scarsa numerosità del campione, frazionamento del campione per l'età, difficoltà di raccolta dei campioni sangue e biologici, formulazioni appropriate, dosaggi, ottenimento del consenso informato, diffidenza dei genitori.
- **Economici** → Scarso interesse delle industrie farmaceutiche → elevati costi e i disagi per una sperimentazione ritenuta non remunerativa.

Vantaggi della sperimentazione clinica.

- Valutare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco al fine della autorizzazione.
- Ottenere risultati terapeutici migliori in una coorte di pazienti pediatrici

UN ESEMPIO

Il tasso di guarigione per i bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta è passato da meno del 10% nei primi anni '60 all'attuale 85%, grazie a *trials* clinici di ricerca su scala internazionale basati, di necessità, sull'uso di farmaci off-label.



Principale normativa di riferimento

Dal 2001 state introdotte importanti novità per la Pediatria

- **Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001**
“Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta”.
- **Direttiva Europea 2001/20/CE**
➔ Art 4. “Sperimentazione clinica sui Minori”,
- **Regolamento n. 1901/2006 del Parlamento Europeo**
➔ rende operativo il Comitato Pediatrico (PDCO) in seno all’European medicines Agency (EMA), e rende obbligatorio il Paediatric Investiagation Plan (PIP)
- **Regolamento n. 536/2014 del Parlamento Europeo.**

Articolo 4 della Direttiva Europea 2001/20/CE

Le sperimentazioni cliniche sui minori dovranno essere intraprese soltanto se esistono determinate condizioni:

- è indispensabile ottenere il consenso dei genitori o del rappresentante legale.
- il minore deve avere ricevuto informazioni adatte alla sua capacità di comprenderle ed accettarle.
- Lo sperimentatore tiene conto del desiderio esplicito di un minore.
- Non vengono dati incentivi o benefici finanziari.
- Il gruppo di pazienti deve trarre diretti benefici dalla sperimentazione.
- le sperimentazioni devono ridurre al minimo il dolore e il disagio per il minore
- L'interesse del singolo paziente prevale sugli interessi della scienza e della società.
- Il protocollo deve essere stato approvato da un Comitato Etico che si avvale di competenze specifiche pediatriche.



Art. 32: Sperimentazioni cliniche su minori

Regolamento 536/2014 Parlamento Europeo su medicinali per uso umano.

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:
 - è stato ottenuto il consenso informato del loro rappresentante legalmente designato;
 - 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;
 - 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;
 - 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;
 - 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;
 - 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;
 - vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi:
 - A. al minore interessato un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati;
 - B. 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.

Regolamento n. 1901/2006 del Parlamento Europeo

- Obbligo giuridico per le aziende farmaceutiche di sviluppare ogni nuovo farmaco in linea con un **Piano di Investigazione Pediatrico (PIP)** approvato dal **Comitato Pediatrico (PDCO)** interno all'EMA
- **PIP:** include i tempi e le misure per generare i dati a supporto di un'indicazione pediatrica, con formulazione adatta, in tutte le fasce d'età pediatrica.

- Per le aziende sono previsti degli interventi incentivanti quali allungamento della copertura brevettuale o finanziamenti specifici.

- ➔ Negli ultimi anni sono sensibilmente aumentati gli studi pediatrici.
- ➔ 85% dei farmaci biologici in fase sviluppo ha almeno un trial pediatrico completato o in corso .

Le finalità delle nuove normative

- ➡ • Facilitare lo **sviluppo e la disponibilità di farmaci** per i bambini (0-18 anni).
- ➡ • Migliorare la disponibilità di **informazioni sull'impiego** dei farmaci per i bambini, (→ indicazioni, sicurezza, controllo della spesa sanitaria)
- ➡ • Garantire che i farmaci per uso pediatrico siano di **qualità elevata**, frutto di una ricerca condotta **in modi appropriati dal punto di vista «etico» e «metodologico»**.
- ➡ • **Garantire la tutela psico-fisica del bambino ed** evitare di sottoporre i bambini a studi inutili.
- ➡ • **Accelerare l'autorizzazione** per l'età pediatrica di medicinali prodotti per uso negli adulti.
- ➡ • Garantire la **presenza della componente pediatrica nei CE** adeguata alle aspettative ed esigenze della sperimentazione
- ➡ • Favorire l'intervento pubblico a sostegno del finanziamento di programmi di ricerca indipendenti.

La sperimentazione in età pediatrica nelle Marche

2015 - 2017 (9 mesi)

- 2015 8
- 2016 23
- 2017 17

TOTALE 48

- Interventistici 17
- Osservazionali 31

- NO profit 42
- Profit 6

Coordinamento

- In regione 25
- Fuori regione 23

SEDE

- Az. Osp. Riun. Ancona 37
- Marche Nord 4
- ASUR 7

Specialità

- Oncoematologia 17
- Diabetologia 7
- Gastroenterologia 6
- Anestesiologia 5
- Sicurezza ambientale 2
- Sicurezza alimentare 2
- Radiologia 2
- Varie 7
(endoc, neurol, reumat, neonat, ecc)

SJCRH
August 1981

Very Preliminary
CONFIDENTIAL

Personal Communication
From Murphy

TOTAL THERAPY OF STAGE III-IV B CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA
(BURKITT AND NON-BURKITT) AND B CELL ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

TABLE OF CONTENTS

- I. Outline of Therapy
- II. Definitions and Abbreviations
- III. Background
- IV. Objectives
- V. Rationale
- VI. Eligibility Requirement
- VII. Information to be Obtained
- VIII. Procedure of Therapy
- IX. Design and Analysis
- X. Tables and Figure
- XI. References
- XII. Summary Statement

Principal Investigators:

W. Paul Bowman, M. D.
Sharon B. Murphy, M. D.

Co-investigators:

Leukemia Service Staff
William E. Evans, Pharm.D.
Stephen L. George, Ph.D.

St. Jude Children's Research Hospital
332 North Lauderdale, P.O. Box 318
Memphis, Tennessee 38101
(901) 522-0300

***Grazie
per
l'attenzione***

“Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai medicinali per uso pediatrico”.

Aspetti Etici

- la presenza di un **Comitato Etico** “ad hoc” o di componenti esperti delle problematiche pediatriche nei comitati Etici
- 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
- la necessità di non sottoporre a procedure rischiose i bambini se non si è sicuri che i **vantaggi** saranno superiori ai rischi
- la necessità di ridurre il disagio per le procedure sperimentali adottando tutte le metodologie disponibili a tale scopo compresa un'équipe esperta e accreditata