





RIASSUNTI DELLE PRESENTAZIONI

Sperimentazione clinica sui minori: ambito regolatorio internazionale e nazionale ed aspetti etici

P. Panei - A.L. Knellwolf, Roma

Nell'Unione Europea dei 25 la popolazione in età pediatrica è di circa 100 milioni e rappresenta più del 20% della popolazione complessiva. Si stima che oltre la metà dei farmaci usati in pediatria non siano stati specificamente sperimentati né autorizzati per uso pediatrico (*Conroy S, et al. BMJ 2000; 320: 79-82*).

La generalizzata carenza di informazioni sulla posologia ottimale dei farmaci da somministrare ai bambini è la causa primaria di esposizione ad effetti collaterali imprevisti o di dosaggio non ottimale.

Nel 2004 la Commissione Europea ha adottato una nuova legislazione ("Proposed Regulation on Better Medicines for Children in the European Union") trasmessa al Consiglio d'Europa ed al Parlamento Europeo per l'approvazione sotto la procedura di co-decisione, e divenuta Direttiva nel 2006 (http://dg3.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm). Nel 2007 è stato emesso il Regolamento della Direttiva stessa (http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/1_378/1_37820061227en00010019.pdf). La Commissione si è ispirata alla legislazione adottata negli USA ("US Best Medicines for Children Act", 2001) che ha stimolato lo sviluppo di medicinali specificamente pediatrici grazie alla combinazione di misure sia di incentivazione che di obbligazione. Sia negli USA che in Europa si è riconosciuto che le sole forze di mercato non stimolavano adeguatamente lo sviluppo dei farmaci pediatrici.

Gli elementi portanti della nuova legislazione sono i seguenti:

- Costituzione nell'ambito della European Medicines Agency (EMEA) di un nuovo Comitato Pediatrico responsabile della determinazione dei casi in cui si presuppone un beneficio pediatrico potenziale e della conseguente richiesta di studi specifici. Il Comitato definisce ed approva i relativi progetti di sperimentazione.
- Introduzione di nuovi incentivi comunitari per la ricerca nell'uso pediatrico dei farmaci, sia per nuovi farmaci che per farmaci autorizzati e protetti da brevetto, o non coperti da brevetto. La Commissione invita inoltre i paesi membri a:
- i) sviluppare incentivi nazionali per la ricerca e lo sviluppo, ii) effettuare investimenti in infrastrutture ed in particolare nei centri di riferimento per i farmaci pediatrici, iii) realizzare la formazione continua dei sanitari che effettuano la sperimentazione pediatrica.
- Diffusione dell'informazione sui risultati degli studi specifici condotti sui farmaci pediatrici che saranno marcati "P" per l'agevole loro identificazione.

Verranno inoltre considerati gli aspetti etici delle sperimentazioni cliniche rivalutati nella prospettiva pediatrica, con attenzione posta al processo del consenso informato da parte dei genitori o del tutore e dell'assenso da parte del bambino.

04/12/2007 1/7







Processo di sviluppo clinico di un farmaco

A.L. Knellwolf, Roma

L'obiettivo principale dello sviluppo clinico di un farmaco è di fornire una risposta a problemi medici con l'uso di studi appropriati. Gli studi clinici dovrebbero essere disegnati, condotti ed analizzati con rigore al fine di raggiungere gli obiettivi proposti.

Gli studi clinici possono essere classificati secondo la fase di sviluppo clinico-farmacologico (ad es., fase I - fase IV) oppure per obiettivi di studio come indicato nell' ICH Guidelines E8: General considerations for clinical trials, 1997 (http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html).

Processo di sviluppo clinico di un farmaco applicato alla Pediatria

O. Della Casa Alberighi, Genova

Rispetto alle informazioni farmacologiche disponibili per gli adulti, i dati che informano le posologie, l'efficacia, e la sicurezza dei medicinali per bambini sono ancora carenti. I pediatri quindi si trovano di frequente a prescrivere farmaci non approvati per un uso secondo dosi, frequenza di somministrazione, gruppi di età, vie di somministrazione, formulazione o indicazione differenti.

Una valutazione adeguata dei farmaci per l'uso pediatrico non puó essere conseguita attraverso studi farmacologici condotti esclusivamente negli adulti. Le differenze proprie dell'età pediatrica comprendono la farmacocinetica, le risposte farmacodinamiche, i processi di crescita e maturazione, le caratteristiche della malattia pediatrica per frequenza (infezioni batteriche), gravità (diarrea), storia naturale (leucemia acuta), e la specificità pediatrica di alcune malattie (apnea neonatale). Per tali ragioni l'effetto terapeutico di molti farmaci nei bambini puó differire considerevolmente da quello negli adulti; in particolare, la dose minima efficace, la definizione di dose massima tollerata, l'efficacia e gli eventi avversi possono non essere accuratamente previsti dall'esposizione nell'adulto, anche quando la posologia sia stata corretta per il peso o per la superficie corporea. Gli studi clinici in Pediatria sono considerati necessari per almeno quattro tipologie di prodotti medicinali: quelli destinati a patologie esclusivamente pediatriche; per il trattamento di malattie che prevalentemente interessano l'età pediatrica, o siano di particolare gravità nei bambini, o abbiano una differente storia naturale nei bambini rispetto agli adulti; per il trattamento di malattie che interessino sia bambini che adulti per le quali non ci siano cure valide a disposizione; e per il trattamento di malattie che interessino sia bambini che adulti per le quali esistano terapie ma permangono bisogni medici ancora irrisolti.

Le lezioni tratte dalle sperimentazioni cliniche in pediatria indicano:

- Una maggiore variabilità della farmacocinetica rispetto all'atteso;
- La necessità di definire eventi avversi specifici dell'età pediatrica;
- La necessità di adattare i disegni dello studio alle esigenze pediatriche.

04/12/2007 2/7







Principi di metodologia della sperimentazione clinica

E. Vicaut, Parigi

Presenteremo i diversi tipi di studi clinici. Saranno analizzati i limiti dei diversi disegni e presentati i principi delle buone pratiche di metodologia sottolineando gli errori più comuni presenti in articoli di ricerca clinica.

Saranno presentati i diversi parametri di valutazione dell'efficacia di un trattamento e saranno definiti i diversi tipi di errore statistico presenti in uno studio clinico. L'uso dei tests per questi errori saranno discussi in relazione ai problemi legati ai criteri multipli di valutazione dell'efficacia di un trattamento, con le analisi di sottogruppi e con le analisi intermedie.

Fattori clinici rilevanti del disegno dello studio

R. Arcieri, Roma - O. Della Casa Alberighi, Genova

Nell'ideazione degli studi clinici è importante considerare alcuni fattori di rilevanza clinica (quali la definizione della popolazione in studio (criteri di inclusione ed esclusione, i criteri di selezione, la rappresentatività della popolazione, la dimensione della popolazione di malati), le misure di outcome (significatività statistica e rilevanza clinica) e l'adeguatezza della misurazione, la scelta del gruppo di controllo (ruolo del placebo), e gli aspetti farmacologici (quali il dosaggio del farmaco, la formulazione, la via di somministrazione, aspetti di farmacocinetica e di interazione fra farmaci). Tali fattori sono importanti per un'appropriata scelta del disegno dello studio al fine di raggiungere gli obiettivi primari dello stesso.

Nella prospettiva pediatrica, verranno presi in considerazione i seguenti aspetti:

- Quando iniziare lo sviluppo clinico di un prodotto medicinale per la popolazione pediatrica, con riferimento ai problemi e metodi per la conduzione di studi clinici e lo sviluppo di farmaci in malattie rare
- Quando e se studiare estensivamente i farmaci appartenenti ad una classe terapeutica nel caso almeno un farmaco della classe si sia dimostrato efficace e sicuro per l'uso in pediatria
- La definizione di controlli adeguati negli studi clinici pediatrici
- Quando e se usare il placebo negli studi clinici pediatrici
- Le classi di età da considerare negli studi clinici pediatrici
- Esempi di validazione delle misure di esito applicate alla pediatria.

Aspetti statistici delle fasi di sviluppo: esperienza in Pediatria e malattie rare E. Vicaut, Parigi

Ogni tipo di disegno di studio clinico sarà messo in relazione con le diverse fasi dello sviluppo di una ricerca a scopo terapeutico (fase I - IV), epidemiologico o nell'ambito della sanità pubblica. Saranno presentati e discussi i problemi particolari legati agli studi di "non inferiorità" o "equivalenza clinica" e quelli legati agli studi precoci nello sviluppo di un farmaco (per esempio i disegni applicabili alla fase II) e alle analisi intermedie.

04/12/2007 3/7







.....

I metodi sperimentali che siano applicabili ai grandi studi sono rilevanti anche per la conduzione di studi clinici in piccoli campioni. Tuttavia, nella condizione di piccoli numeri di soggetti sperimentali, trovano applicazione alcuni metodi meno comunemente impiegati sui grandi numeri per aiutare nell'interpretazione dei risultati in piccoli campioni.

A diversi possibili scenari propri alle malattie rare sono applicabili i seguenti principi generali, presentati nelle linee guida del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) per la conduzione di studi clinici in piccoli campioni (CHMP Guideline on clinical trial in small population, February 2007: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/8356105en.pdf), a loro volta basate sulle linee guida ICH E9 relative alla metodologia statistica da applicare agli studi clinici in generale (ICH Harmonized Tripartite Guideline- Statistical principles for clinical trials E9, February 1998: http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf):

- 1. Quando gli studi randomizzati e controllati siano fattibili, sebbene l'interpretazione dei risultati sia meno chiara se paragonata agli studi di Fase III opportunamente dimensionati, ci si puó avvalere di disegni di studio speciali e/o metodi statistici *ad hoc*, quali i disegni adattativi in base alla risposta; i disegni sequenziali; procedure di randomizzazione, quali la stratificazione o l'appaiamento, che si basino ad esempio su variabili prognostiche.
- 2. Quando gli studi randomizzati e controllati siano notevolmente sottodimensionati, con conseguente perdita della potenza statistica, nel caso si evidenzi un effetto clinicamente rilevante del trattamento, un disegno randomizzato e controllato dello studio é comunque preferibile a studi non controllati.
- 3. Quando gli studi randomizzati e controllati non siano fattibili e sia disponibile una serie di casi (con gruppo di controllo esterno) o anche pochi casi aneddotici, si applicano approcci alternativi, quali il disegno n-di-1, cioè quando l'esperimento è randomizzato in un singolo paziente, il che offre il miglior disegno di studio per dimostrare la causalità tra intervento ed effetto.

Il protocollo di studio, le schede di raccolta e gestione dei dati

A. Pistorio – R. Haupt, Genova

Il documento essenziale di uno studio clinico è il **protocollo di studio**, documento formale in cui si specificano le modalità di conduzione dello studio stesso. I pilastri del disegno di uno studio clinico da definire e considerare nell'intero corso dello studio sono: a) i criteri di eligibiltà dei soggetti sperimentali; b) i trattamenti sperimentali da valutare; c) le modalità di valutazione della risposta al trattamento di ogni soggetto sperimentale.

Nella costruzione di un protocollo di studio si parte dalla **sinossi dello studio** contenente lo schema generale dello stesso, che comprende i presupposti, le ipotesi, gli scopi, il razionale del disegno dello studio adottato, la metodologia, gli aspetti etici e le procedure applicate ad ogni soggetto sperimentale, dettagliate nel **manuale operativo** dello studio.

Verrà illustrato il seguente schema generale dei contenuti del protocollo di studio: introduzione e scopi generali, obiettivi specifici, endpoints e misure di esito, disegno dello studio, popolazione in studio e criteri di selezione dei soggetti sperimentali, procedure dello studio e metodi di valutazione dell'efficacia e della tollerabilità e sicurezza delle terapie in studio, terapie sperimentali (dall'assegnazione alla contabilità), co-medicazioni, e terapie rescue, eventi avversi ed eventi

04/12/2007 4/7







......

avversi severi, procedure per l'analisi statistica dei dati, procedure amministrative ed etiche, incluso le informazioni per il consenso informato.

Materiale complementare e necessario sono le **cartelle raccolta dati** o **'case report forms'** (CRF) per la raccolta dei dati prodotti dallo studio utili per l'analisi statistica. Le procedure di **gestione dei dati** attraverso la loro raccolta, controllo ed organizzazione, messe a punto prima della conduzione dello studio insieme al protocollo di studio, condizionano l'accuratezza dell'analisi. La definizione di quali informazioni vadano registrate in uno studio clinico va riportata nel protocollo di studio e coerentemente nella CRF, elettronica o cartacea, in modo strutturato con applicazione della regola secondo la quale ad ogni quesito chiaramente formulato corrisponde l'inserimento di un numero/codice nella corrispondente casella. Quando non applicabile, ad esempio con gli effetti collaterali riferiti, vengono applicate procedure di categorizzazione durante le analisi (es., attraverso l'uso dei codici secondo MedDRA). La messa a punto di una CRF richiede la stretta collaborazione degli sperimentatori, dei biometristi e dei programmatori.

La pubblicazione: la lezione del Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) e dello Strenthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

O. Della Casa Alberghi, Genova - R. Haupt, Genova

Le linee guida del CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) del 1996, successivamente aggiornate nel 2001 (Moher, et al 2001; Altman, et al 2001; Ioannidis, et al 2004), sono in uso da parte dei valutatori di lavori scientifici appartenenti alla World Association of Medical Editors, all' International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), e al Council of Science Editors, con evidenze che tale strumento abbia migliorato la qualità del reporting dei risultati degli studi clinici (Moher, et al 2001). Le linee guida del CONSORT forniscono raccomandazioni e un listato per un reporting ottimale dei risultati di studi randomizzati controllati. Recentemente, sono state pubblicate anche le linee guida dello STROBE (Strenthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) nate dalla collaborazione di epidemiologi, metodologi, biometristi, ricercatori clinici, redattori coinvolti nella conduzione e disseminazione dei risultati degli studi osservazionali (von Elm, et al 2007). Si propone l'applicazione di tali strumenti come traccia per un più efficiente reporting e valutazione dei risultati di pubblicazioni scientifiche e di dossier farmacologici.

Assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione (ADME) dei farmaci nei bambini

O. Della Casa Alberighi, Genova

Sin dall'introduzione della normativa in materia, i farmaci ad uso pediatrico sono stati studiati per gli aspetti di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) in pediatria, con conseguenti importanti cambiamenti ed aggiornamenti della posologia e dello stato registrativo, e con miglioramento della sicurezza del loro uso nei bambini.

04/12/2007 5/7







......

Il termine PK si riferisce ai processi con cui il farmaco viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed escreto dall'organismo, espressi dalle relative misure di assorbimento (A), distribuzione (D), ed escrezione (E) quali l'area sotto la curva (area under the curve =AUC) della concentrazione plasmatica /sierica del farmaco nel tempo, la concentrazione di picco (Cmax) ed altre derivate (clearance, emivita, volume di distribuzione). Un farmaco puó essere eliminato sia attraverso il metabolismo (M) con uno o più metaboliti attivi o inattivi, che attraverso un'escrezione del farmaco non modificato. L'insieme dei processi di ADME controlla l'esposizione sistemica al farmaco ed ai suoi metaboliti a partire dalla sua somministrazione. L'esposizione sistemica al farmaco viene usata per mettere in correlazione la dose sia con l'efficacia che con gli effetti collaterali.

Il termine PD si riferisce al meccanismo d'azione del farmaco nell'organismo ed alla relazione tra la concentrazione del farmaco ed i suoi effetti sia positivi che negativi. Le misure di PD consentono una migliore comprensione delle relazioni fra dose/concentrazione e risposta di un farmaco per una possibile estrapolazione di tali informazioni dagli adulti alla popolazione in età pediatrica. E' comunque necessario studiare gli aspetti di PK e PD nelle diverse fasce di età pediatriche dati i rapidi cambiamenti nei processi fisiologici che governano l'ADME e quindi gli effetti di un farmaco, ad es. mentre la funzionalità renale è paragonabile a quella dell'adulto a partire dall'anno di età, si raggiunge una maturità delle funzioni alveolari ai due anni di età, di quelle cerebrali durante l'adolescenza, di quelle riproduttive con l'adolescenza.

Considerazioni generali di metodo per la conduzione di studi di PK in pediatria sia per farmaci che per agenti biologici sono riportate nelle linee guida per l'industria farmaceutica del 1998 da parte della Food and Drug Administration (FDA) (http://www.fda.gov/cder/guidance/1970dft.pdf), con la messa a punto delle informazioni di PK necessarie alla selezione di una dose di farmaco appropriata per la popolazione pediatrica, avendo assunto che il sia il decorso della malattia da trattare che la relazione dose/risposta del farmaco in studio siano simili negli adulti e nei bambini.

Farmacovigilanza in Pediatria

P. Panei, Roma

La farmacovigilanza nella popolazione pediatrica esposta a farmaci presenta alcuni ulteriori elementi di criticità rispetto alla stessa attività rivolta alla popolazione adulta.

I principali fattori critici per l'estrapolazione alla popolazione in età evolutiva delle informazioni sugli effetti collaterali di un dato farmaco riscontrati negli adulti sono:

- Il largo uso di farmaci off label (per indicazione, età, formulazione) nei bambini;
- Le differenze anatomo-fisiologiche (es. barriera emato-encefalica e metoclopramide);
- I potenziali effetti a lungo termine di un farmaco in seguito ad esposizione durante la crescita e la maturazione;
- Gli studi registrativi condotti nell'adulto soltanto;
- Gli studi registrativi di fase II/III condotti nel bambino utilizzando studi di farmacocinetica e farmacodinamica condotti nell'adulto:
- La dimensione del campione spesso inadatta per valutare la sicurezza: si calcola la dimensione campionaria finalizzata alla valutazione di efficacia e successivamente si applica la valutazione del rischio a questo campione;

04/12/2007 6/7







 L'uso del tempo/persona anziché del tempo reale di esposizione di ogni individuo della coorte in studio, risultandone una sottoesposizione con sovrastima della sicurezza del principio attivo.

Lo studio e la gestione della sicurezza dei farmaci in pediatria verrà considerato nella prospettiva delle recenti "Guideline on conduct of Pharmacovigilance for Medicines used by the paediatric population": http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf

04/12/2007 7/7