

# ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION

## Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human

Published 05/02/2008

La Commissione Europea e l'EMA hanno elaborato le nuove raccomandazioni riguardanti tutte le procedure che devono essere eseguite nel corso di sperimentazioni condotte in età pediatrica al fine di contribuire alla protezione dei bambini coinvolti nei clinical trials.

Il documento contiene le raccomandazioni sui vari aspetti etici degli studi clinici condotti in pediatria, "età vulnerabile" rispetto a quella degli adulti.

Le raccomandazioni sono rivolte a sponsor, comitati etici e pediatri ricercatori coinvolti in studi clinici che riguardano bambini fino a diciotto anni ed evidenziano alcuni aspetti da prendere in considerazione: i bambini non sono piccoli adulti (differente farmacocinetica e farmacodinamica) con una crescita e con una maturazione sia scheletrica che sessuale.

Si dà risalto ad una protezione dei diritti dei bambini che sono incapaci a dare il consenso informato; alla necessità di ridurre al minimo i possibili rischi di una sperimentazione in età pediatrica; alla necessità di acquisire l'assenso (adeguato per età e capacità di comprendere) del minore: assenso in relazione alle varie fasce di età del bambino: neonati, infanti e bambini in età prescolare, bambini in età scolare ed adolescenti.

Si evidenzia la necessità del parere di un pediatra "esperto" nella valutazione del protocollo dello studio da parte del comitato etico (i pediatri devono avere almeno alcuni anni di esperienza sia nella cura dei bambini e sia nella conduzione di studi clinici); la necessità che tutti gli studi siano registrati e pubblicati per evitare repliche non necessarie (e non etiche).

Si considera la qualità dello studio clinico, l'uso appropriato delle formulazioni in base alle fasce di età, la farmacovigilanza, il controllo da parte del Comitato Etico e delle Autorità Competenti; il disegno e l'analisi dello studio: la numerosità dello studio condotto nei bambini dovrebbe essere la più piccola possibile a dimostrare l'efficacia appropriata con sufficiente significatività statistica.

L'uso del placebo è più limitato nei bambini perché non possono dare il consenso; dolore, stress e paura devono essere evitati: le procedure dolorose ridotte al minimo; la separazione del bambino dai genitori deve essere evitata, se possibile.

Si deve tenere sotto controllo la valutazione del rischio, che deve essere sempre monitorato; deve essere evidenziata la valutazione dei benefici intesi come un progresso nel trattamento, nella diagnosi e nella prevenzione in pediatria.

Si inquadra il tipo di indagine: età e peso corporeo delle singole fasce di età, eventualmente la superficie corporea; le quantità e il volume del sangue necessario per eventuali controlli, devono essere proporzionati all'età.

Si specificano gli studi condotti su neonati, gli studi condotti su bambini sani e quelli condotti sulle vaccinazioni.

E' importante la necessità di avere formulazioni pediatriche per evitare il rischio di reazioni avverse; la protezione dei dati individuali; la notificazione delle reazioni avverse gravi osservate durante i trials; non ci deve essere alcun compenso per entrare nei trials; ci deve essere un'assicurazione.

Fondamentale è il ruolo del Comitato Etico e delle Autorità Competenti per violazioni sia di carattere etico ma soprattutto se non vengono applicate le Norme di Buona Pratica Clinica.

La bozza riportata di seguito, è pubblicata sul sito della Commissione Europea in attesa di commenti

### **Lista di indicazioni che devono essere prese in considerazione per iniziare uno studio pediatrico:**

Identificazione e validità scientifica delle domande a cui deve rispondere lo studio

Giustificazione del perché lo studio deve essere condotto nei bambini ed in quale fascia di età

Evidenza dei benefici diretti per il bambino o per il gruppo

I rischi potenziali (reali o teorici) dovrebbero essere pesati in relazione ai benefici attesi negli studi clinici

L'equilibrio del rischio nei confronti dei benefici, dovrebbe essere negli studi clinici positivo a favore di questi ultimi.

La competenza del ricercatore responsabile dello studio e del suo gruppo e il centro di riferimento per le cure primarie dovrebbero avere esperienza nella ricerca pediatrica in generale ed in particolare nell'ambito

del singolo progetto di ricerca

I dati preclinici di sicurezza e di efficacia ( prodotti dai ricercatori, dati di letteratura) sono indispensabili per uno studio clinico pediatrico

Tipo e fase dello studio

Uso del placebo o studi in aperto con gruppo di controllo

Scale appropriate con l'età o misure di end-point ( es scala del dolore )

Disegno dello studio e piano biometrico in funzione delle domande dello studio

Criteri di inclusione e di esclusione

Metodi statistici

Criteri per stabilire il termine di uno studio

Farmacovigilanza

Valutazione di rischi, dolore, paura e stress

Consenso informato comprensibile e eventuale foglio informativo per rappresentanti Legali

Assenso comprensibile per età e foglio informativo per i bambini

Dati anonimi

Procedure appropriate di farmacovigilanza messe in atto dagli sponsor

Compensi per i bambini

Se disponibili, opinioni dei Comitati Etici per studi internazionali multicentrici

Pubblicazione dei risultati degli studi

Continuazione delle terapie dello studio, se appropriate

## **Ettore Napoleone**

**Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci**

**Membro Gruppo Multidisciplinare AIFA “ Farmaci e Bambini”**