

# **Lineeguida per la Sperimentazione Clinica dei Farmaci in Età Pediatrica**

## **Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali**

*Direttore Dott.ssa 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*

*Antonella Cavallo (segreteria)*

## Contenuti:

### 1- Introduzione

- 1.1 Specificità dell'età evolutiva e sviluppo dei farmaci
- 1.2 Carenza di farmaci testati per l'uso clinico in età pediatrica
- 1.3 Interventi per migliorare il trattamento farmacologico in età pediatrica
- 1.4 Sperimentazione clinica in pediatria di base in Italia

### 2- Linee guida

- 2.1. Aspetti Generali
- 2.2. Esistenti disposizioni ad hoc per l'età pediatrica
- 2.3. Obiettivi della Linea guida
- 2.4. Disposizioni Generali per la sperimentazione clinica pediatrica
- 2.5. Autorizzazione della Sperimentazione in pediatria
- 2.6. Condizioni in cui l'inclusione di minori negli studi clinici deve essere richiesta
- 2.7. Studi clinici di fase I e II
- 2.8. Studi clinici di fase III e IV
- 2.9. Sperimentatore
- 2.10. Metodologia
- 2.11. Sede della sperimentazione
- 2.12. Compiti del Comitato Etico
- 2.13. Formazione alla sperimentazione clinica in Pediatria

# 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'EMA (European Medicines 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 tab.1) (4-5-6-7-8-9-10-11-12)

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

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

### 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 Lineeguida 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 delle Autorità regolatorie.

Le nuove lineeguida 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:

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

Tutte le sperimentazioni cliniche inserite nell'Osservatorio sono state svolte presso Centri Ospedalieri Universitari o Ospedalieri, nessuna sul territorio. Trattasi in totale di 265 centri clinici non tutti di specifico interesse pediatrico. Tutte le sperimentazioni sono state approvate da un Comitato Etico di cui non è nota la composizione (presenza di esperti pediatri) o l'avvenuta acquisizione di specifici pareri pediatrici.

### *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 coi 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 della Sperimentazione Clinica 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 lineaguida prende in esame i 'Principi Generali' e le esistenti disposizioni 'ad hoc' per l'età pediatrica e 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.

La 'Lineaguida' 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. 105<sup>th</sup> 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-Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria

### 2.1. Principi Generali

1.1 E' 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.

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.

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.

## 2.2. 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 seguenti disposizioni:

Aspetti rilevanti della Sperimentazione	Popolazione generale e principale normativa di riferimento Direttiva 20/2002 Dir: 91/507/EEC, 87/18/EEC, 88/320/EEC Guideline III/3824/92 e succ	Popolazione Pediatrica e normativa di riferimento Direttiva 20/2002 Dir: 91/507/EEC, 87/18/EEC, 88/320/EEC Guideline III/3824/92 e succ + <b>CPMP/ICH/99 final</b>
<b>Norme Generali</b>	<i>(considerando 3 della Dir 20/2002):</i>  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 CE, dalle Autorità competenti degli SM e dalle norme relative alla protezione dei dati personali. <b><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></b> Possono essere incluse solo quando vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale rechi un beneficio diretto superiore al rischio	<i>(considerando 4 della Dir 20/2002):</i>  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. 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. <b><i>I medicinali destinati ai bambini devono essere scientificamente testati... assicurando la massima tutela dei soggetti che si sottopongono ai tests.</i></b> E' quindi necessario fissare criteri di protezione dei bambini nella sperimentazione clinica
<b>Metodologia degli studi clinici</b>	<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	<b><i>Dir 20/2000/EU (art.4)</i></b>  -In aggiunta ad ogni altra ,restrizione' una sperimentazione clinica nel bambino può essere condotta solo se.... 'le specifiche linee guida (pediatriche) scientifiche vengono rispettate.
<b>Consenso Informato</b>	<i>Good Clinical Practice 95 3C601A</i>  <i>DM 15/7/97 e DM 18/3/98</i>	<b><i>CPMP/ICH/99 final</i></b>  -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 ' <b><i>assenso</i></b> ' devono essere associate a quelle usuali di consenso. -Il partecipante alla ricerca deve poter recedere in qualsiasi momento dalla stessa.
<b>Comitato Etico</b>	<i>Good Clinical Practice 95 3C601A</i>	<b><i>Dir 20/2000/EU (art.4)</i></b> <b><i>CPMP/ICH/99 final</i></b>

		-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.
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>Farmacotossicologia</b></p>	<p><i>Dir: 91/507/EEC, 87/18/EEC, 88/320/EEC</i></p> <p>-tossicità (dose singola e ripetuta)          -effetti sull'attività riproduttiva          -tossicità embriofetale e perinatale          -mutagenicità          -carcinogenicità prima di esposizioni a lungo termine</p>	<p><b>CPMP/ICH/99 final</b></p> <p>- 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)          - può essere sufficiente uno studio di dose singola se PK lineare</p>
<p><b>Farmacocinetica</b></p>	<p><i>Lineaguida 97 3C603A          Pharmacocinetic in man</i></p> <p>Sono previsti studi di PK in:          -Volontari sani          -Pazienti          -Sottopopolazioni se richiesto (vedi <i>LG 104 3C610A</i> per popolazione geriatrica)</p>	<p><b>CPMP/ICH/99 final</b></p> <p>-Studi di PK sono necessari per le singole età pediatriche:          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.</p>
<p><b>Inizio Sperimentazione</b></p>	<p><i>Good Clinical Practice 95 3C601A</i></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><b>CPMP/ICH/99 final</b></p> <p>Inizio della sperimentazione pediatrica differenziato in base alle seguenti condizioni:          1) Nel caso di medicinali che trattano malattie <b>esclusivamente</b> pediatriche con fase 1 direttamente nel bambino          2) Nel caso di medicinali per malattie <b>prevalentemente</b> pediatriche, o <i>piu'</i> gravi o con <i>diversa storia</i> studi di fase 1 e 1:2 precoci o in parallelo con l'adulto          3) Nel caso di medicinali destinati <b>anche</b> 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 <b>altri medicinali</b> destinati all'adulto e al bambino gli studi vanno effettuati dopo la fase 3 dell'adulto.</p>
<p><b>Dosaggi</b></p>	<p><i>Lineaguida 98 3C604A          Dose-Response information to support AIC-</i></p> <p><i>Lineaguida 109 3C615A          Bioavailability and Bioequivalence-</i></p>	<p><b>CPMP/ICH/99 final</b></p> <p>-I dosaggi calcolati nell'adulto si possono estrapolare solo raramente.          -In questo caso il dosaggio per m<sup>2</sup> é da preferire ma non elimina gli errori. Se esiste una PK lineare nell'adulto è possibile uno studio pediatrico con singolo dosaggio          Se il PK non è lineare si possono</p>

		utilizzare campioni multipli a più dosaggi negli studi clinici successivi.
<b>Studi di efficacia</b>	<i>Good Clinical Practice 95 3C601A</i> <i>ICH E6, ICH E9, ICH E10</i>	<b>CPMP/ICH/99 final</b>  Gli studi clinici pediatrici richiedono almeno: -individuazione di specifici end-points -metodologie di reclutamento -strumenti di misurazione dei sintomi e degli outcome -disegno dello studio e metodologie statistiche
<b>Studi di sicurezza</b>	<i>ICH E2, ICH E6</i>	<b>CPMP/ICH/99 final</b>  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. Alcuni di questi eventi possono manifestarsi solo a distanza interessando il SNC, il comportamento, la maturazione sessuale, l'apparato muscoloscheletrico, quello immunologico, ecc. Ciò rende necessari <b>studi a lungo termine</b> e rende insufficienti le normali metodologie di farmacovigilanza.
<b>Minimizzazione del disagio</b>	Non previsto	<b>CPMP/ICH/99 final</b>  -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.

## 2.3. Obiettivi della Lineguida

2.3.1 La presente Lineguida 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 e sul dibattito tuttora aperto a livello nazionale ed internazionale.

2.3.2 Per soggetti coinvolti 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 Lineaguida 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.

2.4.5 Nessuna sperimentazione può essere iniziata in un minore prima di aver ottenuto l'assenso del minore e il consenso informato di un genitore o esercente la patria potestà.

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 partecipazioni di minori ad una sperimentazione pediatrica lo sponsor deve dimostrare che le informazioni necessarie non possono essere ottenute attraverso studi condotti nell'adulto o per i gruppi di età minore in gruppi di età maggiore ed inoltre 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, 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'inclusione di minori negli studi clinici deve essere richiesta allo sponsor

2.6.1 Dati clinici di rischio/beneficio specificatamente acquisiti nel minore dovrebbero essere resi disponibili per ogni prodotto commercializzato o che si intende commercializzare che

- a) interessi una patologia o una condizione del bambino grave o diffusa o che non abbia trattamenti soddisfacenti;
- b) che si prevede sarà comunque utilizzato per i bambini anche se non espressamente autorizzato;
- c) che interessi 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 può 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 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 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.

2.7.3 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

2.7.4 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: 2 mesi- 2 anni*
- *bambino: 2 anni- 12 anni (sottoclasse <6 anni)*
- *adolescente: 12- 18 anni*

## 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 12-18) in casistiche riguardanti l'età adulta può essere consentito in presenza di specifiche previsioni riguardanti le caratteristiche del reclutamento, il parere del CE, il rispetto delle GCP pediatriche ed una valutazione dei risultati per età

2.8.6 Gli studi devono essere condotti secondo le più recenti GCP e controllati verso la migliore terapia esistente

2.8.7 Studi non controllati sono ammessi solo quando non esiste trattamento e sono in questo caso da preferire agli studi verso placebo

2.8.8 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.

2.8.9 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.

## 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 di fase IV lo sperimentatore deve essere in possesso della prescritta formazione ai sensi del 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. 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 lineaguida *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 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:

- 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

2.13.4 In aggiunta a quanto previsto dal DM 10 maggio 2001 le Autorità regolatorie nazionali e regionali organizzano specifiche iniziative di formazione alla sperimentazione in pediatria rivolte agli sperimentatori, ai componenti dei Comitati Etici e alle Aziende. Per tali attività può essere fatto riferimento a quanto proposto nell'Allegato 1: Formazione alla conduzione di Sperimentazioni Cliniche in Pediatria.