

CONVEGNO

# TUMORI SOLIDI IN ETÀ PEDIATRICA

PADOVA, 17 - 18 GENNAIO 2019  
Aula Morgagni, Policlinico Universitario



CORSI 2019: **LA RICERCA CLINICA IN PEDIATRIA**

IX CORSO per Medici:

**NUOVI FARMACI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Padova, 16 Gennaio 2019

Aula Magna, Palazzina dei Servizi, 2° piano, Azienda Ospedaliera Padova

Il CORSO per Coordinatori di Ricerca Clinica:

**GLI STUDI CLINICI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA:  
FOCUS SUL CONSENSO INFORMATO**

Padova, 16 Gennaio 2019

Aula Magna, Unità Operativa Complessa Risorse Umane - Palazzina Direzione Generale

**Studio pediatrico  
*profit vs no profit***

**dott.ssa *Campora Sara***

*Study Start Up Lead*

*Padova, 16 gennaio 2019*

# Linee guida

Year	Region	Guideline
1947	US	Nüremberg Code
1979	US	Belmont report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research
1983	US	Code of Federal Regulations (CFR) 46 Subpart D regulations: Additional Protections for Children Involved as Subjects In Research
1995	US	Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations
1996	World	International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practice: consolidated guideline E6
2000	World	World Medical Association. Declaration of Helsinki
2000	UK	Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH): Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children
2001	Europe	Directive 2001/20/EC
2002	World	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects
2003	Europe	Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Guidelines for informed consent in biomedical research involving paediatric populations as research participants
2004	UK	Medical Research Council (MRC) Ethics Guide: Medical research involving children
2004	Europe	CESP. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research
2006	Europe	Regulation (EC) No 1901/2006 and 1902/2006 of the European Parliament
2008	Australasia	The Royal Australasian College of Physicians' (RACP) Paediatric Policy on Ethics of Research in Children
2008	Europe	Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population



# Principale normativa di riferimento

Dal 2001 sono 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 Investigation 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;

# Art. 32: Sperimentazioni cliniche su minori Regolamento 536/2014 Parlamento Europeo su medicinali per uso umano

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.

**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 .

# II PIP (Paediatric Investigation Plan)

Obbligo di presentare un PIP (Research and development plan aimed at ensuring that the necessary data are generated determining the conditions in which a medicinal product (MP) may be authorized to treat the paediatric population)

## QUANDO

- Nuovo MP
- Nuova indicazione MP (“waiver” o un “deferral”)
- Farmaco orfano
- Farmaco off-patent PUMA (Paediatric Use Marketing Authorization)

## COME

- Il PIP viene sottomesso al **PDCO** (European Medicines Agency's Paediatric Committee) che lo accetta o lo rifiuta

## COSA SI OTTIENE

- **rewards and incentives** per nuovi MP e ancora coperti da brevetto (6 mesi di protezione del brevetto), 2 anni di mercato esclusivo (in aggiunta ai 10) per gli orfani, 10 anni di protezione dei dati per gli off-patent



# 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.

# 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

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

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 affrontando diversi aspetti quali:

**Inizio degli studi:** dipende da molte variabili quali il tipo di prodotto, la gravità e la specificità della malattia, l'esistenza o meno di terapie alternative.

**Tipologia degli studi:** *Studi di Farmacocinetica/Farmacodinamica/Distribuzione* (studi specifici per le diverse età pediatriche sono comunque necessari per definire i dosaggi), *Studi di efficacia* (studi “ad hoc” sono richiesti ogni volta che la malattia ha storia naturale diversa nell'adulto e nelle diverse età pediatriche), *Studi di sicurezza*

# Classificazione delle diverse età pediatriche

1. **Pretermine:** 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.
3. **Lattante (1-23 mesi):** importanti i processi di mielinizzazione e la rapida crescita corporea.
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.).

# 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 fase 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.

# Studi pediatrici in Europa

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Paediatric trials (number)	253	315	351	341	401	379	360	
Paediatric trials that are part of an agreed PIP* (number)	1	0	1	4	12	22	70	21**
Proportion of paediatric trials that are part of an agreed PIP among paediatric trials*	0%	0%	0%	1%	3%	6%	19%	
Total number of trials (adults and / or children)	3,327	3,951	4,730	4,506	4,411	4,019	3,622	
Proportion of paediatric trials among all trials	7.6%	8.0%	7.4%	7.6%	9.1%	9.4%	9.9%	

Source: EudraCT Data Warehouse using pre-defined query on 3 April 2012 and counting the first authorised trial only, in case of more than one Member State. As National Competent Authorities of Member States upload data into EudraCT irrespective of the study population, the year of authorisation is a better indicator of the initiation than the year of upload.

\* This partial information requires sponsors using a Clinical Trial Application form that was available from November 2009 only, for use with version 8 of EudraCT available from 2011.

\*\* Number of paediatric trials uploaded into EudraCT by 3 April 2012 for authorisation in 2012.



# Are terapeutiche principali

Therapeutic areas	Proportion of PIPs (%)
Endocrinology-Gynaecology-Fertility-Metabolism	11
Infectious Diseases	11
Oncology	11
Immunology-Rheumatology-Transplantation	9
Cardiovascular Diseases	8
Haematology-Haemostaseology	8
Vaccines	7
Dermatology	6
Neurology	5
Gastroenterology-Hepatology	5
Pneumology - Allergology*	4
Other	4
Oto-rhino-laryngology	3
Pain, Anaesthesiology	3
Uro-nephrology	3
Psychiatry	2
Neonatology** - Paediatric Intensive Care	2
Other	3

Source: EMA Paediatric database. \* Excluding allergen products. \*\* Applications that exclusively address a use in neonates.

# PROFIT vs NO PROFIT

## Art. 1 comma 1 let. q) d.lgs. 200/2007

Le sperimentazioni c.d. “profit” sono promosse dall’industria farmaceutica a fini di lucro, i risultati delle sperimentazioni stesse divengono di proprietà dell’industria farmaceutica e possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco ovvero a fini regolatori piuttosto che con finalità commerciali.

Le sperimentazioni c.d. “non profit” sono promosse da enti pubblici o di ricerca, non a fini di lucro, i quali non sono proprietari del brevetto del farmaco o dell’AIC e non hanno neppure cointeressenze economiche con l’azienda produttrice del farmaco.

Si occupa di regolamentare le **sperimentazioni non profit** disponendo in prima battuta il possesso di taluni requisiti: oltre a richiamare la già citata definizione generale contenuta nel decreto legislativo n. 211 del 2003 (finalità non lucrative e di miglioramento della pratica clinica), detta alcune caratteristiche che imprescindibilmente deve possedere la figura del promotore:

- deve essere una *“struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell’ambito dei suoi compiti istituzionali”*;
- non deve essere *“il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio”*;
- non deve avere *“cointeressenze di tipo economico con l’azienda produttrice del farmaco in sperimentazione”*;
- deve essere proprietario *“dei dati relativi alla sperimentazione, (del)la sua esecuzione e (de)i suoi risultati”*.

## D.M. 14/07/2009 “Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”

Entrato in vigore il 14 marzo 2010, stabilisce i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Il promotore della sperimentazione deve presentare al comitato etico un certificato assicurativo che, a norma dell'art. 1 comma 2 del citato decreto, deve essere tale da *“garantire specifica copertura al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, per l'intero periodo della stessa, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia”*.

Nel caso di **sperimentazioni su minori** o con terapie geniche, terapie cellulari o radiofarmaci, entrambi i termini devono essere di **almeno 10 anni**.

Per gli studi non profit possono essere ricompresi nella copertura assicurativa dell'Azienda Sanitaria *“prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura”* nella quale è posta in essere la sperimentazione stessa.



GRAZIE

***Dott.ssa Campora Sara***

***Start Up Team Lead***  
***sara.campora@gmail.com***