

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA NEI BAMBINI: LIMITI E POSSIBILITÀ

Paediatric clinical trials: limits and opportunities

Viviana Giannuzzi, Maddalena Toma, Adriana Ceci

Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi Onlus, Bari

Keywords

Paediatrics
Clinical trials
Methodology
Biomedical ethics

Abstract

Children require ad hoc studies specifically designed to investigate pharmacological and toxicological aspects in the paediatric population, in order to develop safe, efficacious and of quality medicines. Even though clinical trials involving the paediatric population represent a fundamental step for a safe and efficacious use of drugs in children, various difficulties and concerns arise. This results in difficulties to perform paediatric studies in compliance with the existing guidelines and recommendations for high-quality paediatric studies. So, in the past, paediatric population, especially the youngest one, the neonates, were excluded from R&D of medicines. The entry into force of the Paediatric Regulation has given an important contribution to reduce these barriers and to support the development of drugs for children and a general increase of clinical trials involving children has occurred. Paediatric clinical trials follow the same rules of all other investigational studies. In addition, further specific provisions apply for paediatric trials. In fact, regulatory actions were adopted for requiring to adequately study drugs in paediatrics from scientific, methodological and ethical point of view, and innovative approaches have been implemented to facilitate the performing of clinical trials. Special attention should be paid to the impact of the new clinical trials Regulation on paediatric clinical research. This chapter is focused on clinical trials in children and describes paediatric trial characteristics, methodological and ethical issues. The requirements stated in the international, European and national regulatory and procedural guidance, including the upcoming European Clinical Trial Regulation, aimed to stimulate a correct paediatric clinical research, are also dealt with.

Introduzione

I bambini sono vulnerabili e particolarmente bisognosi di protezione, e gli adulti hanno nei loro confronti la responsabilità di tutelarli, di non pregiudicare in alcun modo il loro bene. Nel contempo, essi dovrebbero poter usufruire dei progressi compiuti dalla medicina e dei vantaggi della ricerca scientifica. La sperimentazione clinica pediatrica pone quindi una sorta di paradosso: da un lato ogni società vuole salvaguardare i minori dai rischi della sperimentazione; dall'altro, gli stessi bambini sono esposti a pericoli quando ricevono farmaci studiati per gli adulti e insufficientemente testati nella popolazione pediatrica.

I bambini richiedono studi clinici *ad hoc*, volti a valutare gli aspetti farmacologici e tossicologici specificatamente nella popolazione pediatrica al fine di sviluppare farmaci di qualità, sicuri ed efficaci. Nonostante le sperimentazioni cliniche pediatriche rappresentino uno step fondamentale per un uso sicuro ed efficace di farmaci nei bambini, insorgono varie difficoltà e perplessità, ed il ritorno economico non sembra giustificare il costo delle sperimentazioni cliniche (**Figura 1**). Per questo motivo, in passato, la popolazione pediatrica, e specialmente i neonati, era esclusa dalla ricerca e sviluppo dei farmaci. A causa della mancanza di studi pediatrici *ad hoc*, molti farmaci sono stati utilizzati per anni nei bambini sulla base di dati estrapolati da studi sugli adulti, senza informazioni corrette su dosaggio, efficacia e sicurezza [1].

Il bisogno di eseguire trial clinici nei bambini in conformità con le norme di buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) [2] è stato preso in considerazione per la prima volta in Europa dalla Direttiva 2001/20/CE [3] che include l'articolo 4 volto a garantire che la ricerca clinica pediatrica in Europa venga condotta ad un livello eticamente elevato.

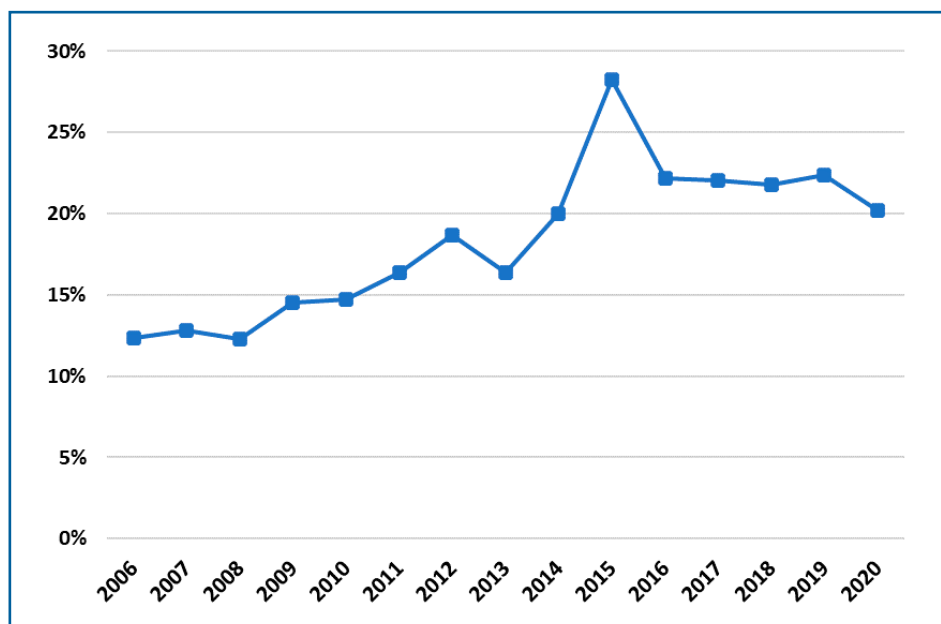
Successivamente, con l'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico [4] come emendato [5], si è verificato un aumento generale delle sperimentazioni cliniche pediatriche [6, 7]. Il Regolamento, infatti, impone che tutti i farmaci siano adeguatamente studiati nei bambini e sviluppati per l'uso nella popolazione pediatrica, con formulazioni

Corrispondenza: Viviana Giannuzzi, Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi onlus, Via Putignani, 133 - 70122 Bari. E-mail: vg@benzifoundation.org

Figura 1 Percentuale dei trial clinici pediatrici rispetto al totale (per anno di autorizzazione).

Fonte: EU Clinical Trials Register [34].

Estrazione dati: 25/05/2021.



appropriate all'età, garantendo che questi medicinali siano di alta qualità. A sostegno di questo impegno, il Regolamento stabilisce degli incentivi *ad hoc*. Se da un lato il Regolamento decreta chiaramente il bisogno di condurre studi pediatrici, dall'altro lato riconosce il dovere di evitare studi non necessari. Per esempio, per le patologie che si verificano solo negli adulti, e per i farmaci che possono essere pericolosi, inefficaci e senza un significativo beneficio terapeutico per i bambini, il programma di sviluppo di farmaci pediatrici non deve essere implementato.

Questa rassegna tratta la sperimentazione clinica nei bambini e ne descrive le caratteristiche, le questioni etiche e metodologiche. Sono illustrati anche i requisiti stabiliti nelle procedure internazionali, europee e nazionali, tra cui l'imminente Regolamento Europeo sui trial clinici [8], che hanno l'obiettivo di stimolare una corretta ricerca clinica pediatrica.

Perché condurre una sperimentazione clinica pediatrica

Le ragioni per cui devono essere eseguite le sperimentazioni cliniche pediatriche sono principalmente due:

- a) i bambini non sono piccoli adulti;
- b) i bambini richiedono studi specifici che coprono tutte le fasi dello sviluppo.

I bambini non sono piccoli adulti

L'ampia esposizione dei bambini ai farmaci è un fenomeno spesso poco considerato. I minori presentano caratteristiche particolari che rendono complesso il trasferimento di risultati clinici ottenuti nell'adulto. Nonostante ciò, a causa di problemi etici, pratici ed economici, la maggior parte dei farmaci oggi sul mercato è stata sperimentata solo nell'adulto.

Ogni bambino appare come un "*lavoro in corso*", e questo processo di crescita dinamica è una delle maggiori differenze tra la popolazione pediatrica e quella adulta; allo stesso modo questo rende anche i bambini diversi tra loro, nelle diverse età pediatriche.

Bisogna considerare che la popolazione pediatrica rappresenta uno spettro di diverse fisiologie in evoluzione, che si estende dal piccolo neonato prematuro agli adolescenti. Questi cambiamenti fisiologici influenzano la farmacologia nei bambini, tanto che si possono verificare diverse risposte farmacologiche e reazioni avverse [9, 10]. Considerato il processo di maturazione dei bambini, le linee guida ICH Topic E11 [11] e il Regolamento Pediatrico [4, 5] hanno definito le seguenti fasce d'età: neonati prematuri (fino alla 36ª settimana di gestazione), neonati a termine (da 0 a 28 giorni), infanti e bambini (da più di 28 giorni a 23 mesi), bambini (da 2 a 11 anni), adolescenti (da più di 11 a 17 anni).

Se la dose per i bambini viene normalizzata rispetto a quella per gli adulti in base all'età, peso corporeo o a qualche altra covarianza demografica, senza evidenze precedenti di come questi fattori contribuiscano alle differenze nell'esposizione ai farmaci, la sti-

ma della dose pediatrica può risultare inappropriata e non sicura [12]. Soprattutto in passato, si estrapolavano i dosaggi per le varie età pediatriche da quelli approvati per gli adulti, per esempio in proporzione al peso, senza informazioni su farmacocinetica (*pharmacokinetics*, PK) e farmacodinamica (*pharmacodynamics*, PD) nei pazienti giovani. Tuttavia, date le differenze tra PK, PD e reazioni avverse ai farmaci tra bambini e adulti, non è sempre possibile estrapolare informazioni farmacologiche e tossicologiche da quelle degli adulti.

Figura 2 Tempistica e tipo di sviluppo pediatrico.
Fonte: FDA Guidance for Industry 2003 [35].

Timing and type of paediatric development according to ICH/E11 guidance document			
Disease	Timing of studies	Type of studies	
Predominantly or exclusively affecting paediatric patients (GROUP 1)	The entire development program will be conducted in children	PK, Efficacy Safety	
Serious or life-threatening conditions occurring in both adults and paediatric patient, with no or limited therapeutic options (GROUP 2)	Paediatric development should begin early, following phase 1 in adults and after potential benefit has been demonstrated	IF: Adult indications, similar disease process and outcomes	PK/(PD) in all the age ranges Safety
		IF: New indication, different course of the diseases or outcomes	PK in all age ranges Efficacy Safety
Other diseases or conditions (GROUP 3)	Limited paediatric data would be available at the time of the application, but more would be expected after Marketing Authorisation	Short and Long Term Safety	

La necessità di avere trial pediatrici specifici è particolarmente importante in caso di patologie tipiche della popolazione pediatrica, che non si manifestano negli adulti ma durante la crescita e la maturazione dell’organismo, come gli squilibri ormonali (deficit dell’ormone della crescita, ipotiroidismo), l’enuresi, il deficit dell’attenzione, sindromi epilettiche pediatriche e altre malattie neonatali (sindrome da stress respiratorio, apnea, dotto arterioso, ipertensione polmonare). Inoltre, le malattie di cui soffrono i bambini possono differire da quelle degli adulti per epidemiologia, eziopatogenesi, severità (ci possono essere patologie relativamente benigne negli adulti, come l’ulcera peptica, che tendono ad essere rare e più severe nei bambini) o per la risposta ai farmaci.

I bambini richiedono studi specifici che coprono tutta la fase dello sviluppo

Come conseguenza di quanto detto sopra, un piano di sviluppo *ad hoc* è necessario per studiare i farmaci nei bambini. Inoltre, ogni piano di studio dovrebbe avere caratteristiche specifiche.

Per studiare adeguatamente e in maniera sicura i farmaci nei bambini, prima dell’inizio della sperimentazione clinica pediatrica, generalmente sono necessari studi su animali giovani, oltre a quelli preclinici “classici” [13]. Di particolare importanza sono gli studi di fase precoce. Senza questi studi non possono esserci informazioni sui dosaggi efficaci, tolleranza e tossicità. Per esempio, studi di PK determinano i parametri farmacocinetici necessari a fornire le raccomandazioni di dosaggio e lo sviluppo della formulazione nelle diverse fasce d’età [14].

Per quanto riguarda gli studi di sicurezza, essi sono necessari quando la valutazione della sicurezza non può essere estrapolata dalle informazioni ottenute negli adulti o da

un diverso gruppo di popolazione pediatrica. Dagli studi preclinici può risultare un diverso profilo di eventi avversi, oppure un organismo in sviluppo può non manifestare un evento avverso acuto, ma ad uno stadio più tardivo. Pertanto, possono essere necessari studi o dati di farmacovigilanza a lungo termine [11, 15].

Per una sperimentazione pediatrica, è importante prendere in considerazione gli end point appropriati all'età. Infatti, gli end point clinici comunemente misurati nelle sperimentazioni sugli adulti potrebbero risultare inappropriati per i bambini. Quando gli end point clinici di maggiore rilevanza richiedono troppo tempo per svilupparsi, o non si verificano in un numero abbastanza grande di persone, o non sono etici da misurare, spesso gli studi pediatrici prevedono i cosiddetti end point surrogati, definiti "biomarcatori destinati a sostituire un end point clinico" dal *US National Institutes of Health*. Nella sperimentazione pediatrica bisogna anche affrontare spesso il problema del ridotto numero di soggetti da arruolare. Infatti, generalmente si programmano sperimentazioni cliniche multicentriche. Tuttavia, per ragioni etiche, la dimensione di una sperimentazione pediatrica dovrebbe essere più piccola possibile, per esporre un numero minimo di bambini all'inevitabile stress derivante dalla partecipazione alla sperimentazione clinica. La sfida è quindi quella di bilanciare gli aspetti etici con l'arruolamento di un numero sufficiente di bambini in grado di garantire un potere statistico adeguato per i risultati dello studio [11, 16]. Bisogna considerare anche che le differenze nelle risposte ai farmaci correlate all'età possono richiedere la stratificazione nelle diverse fasce d'età, e questo richiede un aumento della dimensione del campione.

Queste prerogative implicano una maggiore complessità per uno studio clinico pediatrico e, conseguentemente, la metodologia sperimentale deve essere adattata.

Il quadro normativo applicabile in Italia

Le sperimentazioni cliniche pediatriche seguono le stesse regole di tutti gli altri studi sperimentali. Inoltre, per le sperimentazioni pediatriche, si applicano ulteriori disposizioni derivanti dal Regolamento Pediatrico [4, 5].

Ogni Paese ha requisiti e procedure differenti, e questo impatta sulla preparazione e conduzione degli studi pediatrici, portando ad ulteriori difficoltà, considerando che gli studi pediatrici sono spesso multi-centrici e multi-nazionali [17], nonostante si applichino le norme di buona pratica clinica implementate in leggi nazionali [18, 19] e le altre normative europee.

È bene sottolineare che il Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001 [20] permette ai pediatri di libera scelta di eseguire gli studi di fase III e IV. Nel Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009 sono incluse disposizioni *ad hoc* in materia di assicurazione da implementare negli studi pediatrici [21].

Infine, la necessità di esperti in pediatria nei Comitati Etici per la valutazione dei protocolli è stata riconosciuta dalla Direttiva 2001/20/CE [3], come recepita dal Decreto Legislativo Italiano 211/03 [18], e successivamente dal nuovo Regolamento Europeo dei Trial Clinici [8].

Principi etici per la ricerca pediatrica

Gli stessi principi etici valgono per tutte le fasce d'età, dai bambini agli anziani. Il bisogno sempre maggiore di fare ricerca medica sui bambini ha portato anche a chiedersi se la legge abbia inquadrato in maniera appropriata il bilancio tra la necessità di sperimentazioni cliniche e gli interessi e i diritti del bambino. Se da un lato è comunemente accettato che i bambini devono ricevere una protezione speciale [22], dall'altro c'è da considerare che regole troppo restrittive potrebbero ostacolare la ricerca stessa. La ricerca clinica sui bambini solleva molte preoccupazioni etiche e scientifiche. Innanzitutto, è importante sottolineare che le sperimentazioni cliniche che non sono necessarie per i bambini per raggiungere un importante bisogno di salute pubblica dovrebbero essere evitate, e che gli studi dovrebbero essere eseguiti in luoghi idonei e da persone qualificate. Inoltre, è fondamentale per la protezione dei bambini che le reazioni avverse attese e inattese siano segnalate, sia dai bambini che dai genitori. In accordo col nuovo Regolamento Europeo [8], uno studio clinico su minori può essere cominciato solo se ci sono le seguenti condizioni:

- è stato ottenuto il consenso informato dal rappresentante legalmente designato;
- i minori hanno ricevuto informazioni in una forma adeguata alla loro età e maturità intellettuale dallo sperimentatore o dai membri del team di ricerca qualificati o da esperti nel trattare con i bambini;
- è rispettato dallo sperimentatore il desiderio esplicito del minore, che è in grado di formarsi un'opinione e di valutare le informazioni, di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento, o di ritirarsi;
- non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto o ai rappresentanti legali, ad eccezione delle indennità compensative delle spese e per il mancato guadagno connesso direttamente alla partecipazione alla sperimentazione;
- la sperimentazione clinica è finalizzata a studiare i trattamenti per una patologia che colpisce solo i bambini o risulta fondamentale per convalidare i dati ottenuti nei trial clinici su persone capaci di dare il consenso oppure ottenuti con altri metodi di ricerca;
- la sperimentazione clinica si riferisce a una condizione clinica di cui soffre il minore interessato o è di natura tale da poter essere effettuata solo su minori;
- ci sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica produca: (i) un beneficio diretto al minore in misura superiore ai rischi e agli oneri; o (ii) un determinato beneficio per la popolazione rappresentata dal minore interessato e tale sperimentazione comporti solo rischi e oneri minimi per il minore coinvolto rispetto al trattamento standard della sua condizione.

La Commissione Europea ha pubblicato un documento che contiene raccomandazioni sugli aspetti etici della sperimentazione clinica pediatrica [16]. Questo documento chiarisce il processo di valutazione del rischio/beneficio, le procedure di informazione e di consenso/assenso in base alle fasce d'età e al livello di maturità dei minori e il processo di revisione etica dei protocolli pediatrici. Inoltre, vengono trattati la protezione dei dati individuali (tra cui il futuro utilizzo dei dati ottenuti, gli effetti a lungo termine sulla sicurezza) e questioni assicurative. È importante considerare che l'uso del *placebo* dovrebbe essere più limitato rispetto agli adulti, e che i bambini sani non dovrebbero essere arruolati nei trial (ad eccezione degli studi di palatabilità di formulazioni orali, degli studi di prevenzione e con vaccini pediatrici, inclusi gli studi di immunogenicità).

Il rapporto rischio/beneficio rappresenta una delle questioni più importanti della ricerca pediatrica clinica. I benefici dovrebbero essere valutati in maniera conservativa, mentre i danni in modo più ampio. I benefici devono essere evidenti per il singolo bambino o per i bambini in generale, altrimenti la ricerca non potrebbe essere condotta anche se comporta rischi minimi. I danni devono essere valutati dal punto di vista del bambino ed essere sensibili alla sua minore capacità di capire cosa sta succedendo. La soglia del danno nei bambini è basata sullo standard del "minimo rischio" e "minimo onere", oltre i quali ci deve essere una giustificazione specifica per l'esposizione a tale rischio/danno. La sperimentazione comporta un "rischio minimo" se c'è da aspettarsi che, vista la natura e l'entità del trattamento sperimentale, l'impatto negativo sulla salute della persona interessata sarà al massimo molto lieve e temporaneo. La sperimentazione comporta un "onere minimo" se c'è da aspettarsi che il disagio sarà al massimo temporaneo e molto leggero per l'interessato.

Infine, le Raccomandazioni Etiche prima menzionate [16] prevedono che i contratti assicurativi coprano gli effetti a lungo termine dei farmaci, o non limitino il periodo di responsabilità. In accordo con questa disposizione, in Italia una legge citata nel paragrafo precedente [21] ha stabilito che, in caso di sperimentazioni pediatriche, il periodo minimo di copertura per il rischio deve essere esteso ad almeno 10 anni, essendo questo il tempo minimo richiesto per accertare il regolare sviluppo psicofisico dei bambini.

Il processo del consenso informato e assenso

Il grado di sviluppo del bambino deve essere preso in considerazione ai fini della sua valutazione e per potere trattare il soggetto in modo adeguato alla sua età. Il permesso del bambino deve essere richiesto appena quest'ultimo è in grado di fornirlo in seguito allo sviluppo delle proprie competenze decisionali e di giudizio. Può trattarsi di un consenso espresso verbalmente o per iscritto.

In considerazione dei limiti cognitivi ed evolutivi, dal punto di vista legale un bambino non può dare il proprio consenso a partecipare ad uno studio. È infatti il rappresentante legale, come il genitore, a concedere l'autorizzazione scritta, assumendosene la responsabilità [8].

Prima di questa decisione, le informazioni sullo studio non dovrebbero essere fornite solo ai genitori e ai rappresentanti legali, ma anche al bambino che partecipa alla sperimentazione clinica, in un linguaggio appropriato all'età e alla sua maturazione psicologica ed intellettuale [2, 16]. Le Raccomandazioni etiche della Commissione Europea [16] dichiarano che in una sperimentazione pediatrica per i bambini si dovrebbe usare materiale informativo e i moduli per l'assenso separati da quelli per gli adulti, al fine di fornire informazioni adeguate alle età. Ove appropriato, i documenti informativi per i rappresentanti legali dovrebbero includere una dichiarazione attestante che sarà rispettata la decisione del minore di non partecipare o di ritirarsi dal trial.

Il significato di "assenso" può essere compreso nel contesto del Regolamento Europeo [8] come volontà del minore di partecipare alla sperimentazione clinica, con valore legale che viene fornito in accordo con la legge nazionale in aggiunta al consenso dei genitori/legale rappresentante. In analogia con l'assenso, il termine 'accordo' si riferisce alla volontà del minore di partecipare alla sperimentazione dove non rappresenta un requisito legale. La linea guida ICH E11 [11] introduce la forma scritta per l'assenso del minore.

Le Raccomandazioni etiche [16] stabiliscono che per i bambini dalla nascita fino ai 3 anni l'assenso e la comprensione della ricerca non sono plausibili. Per i bambini dai 3 agli 11 anni, vi è una capacità sempre maggiore di comprendere e leggere le informazioni. In particolare, è stato riconosciuto che i bambini di 3-4 anni sono in grado di capire alcune forme di altruismo. Quando il bambino entra nell'età scolare (circa 6-7 anni), inizia a leggere e scrivere, e quindi in questo caso si raccomanda di raccogliere l'assenso per iscritto. È stato ben dimostrato che i bambini con una patologia cronica tendono a sviluppare una maggiore capacità nel formulare giudizi autonomi sulla base di esperienze di vita precedenti. Dall'età di 9 anni, i bambini possono essere capaci di comprendere i benefici e i rischi della ricerca, ma non le informazioni astratte e contrastanti. Infine, gli adolescenti hanno la capacità di prendere decisioni adulte. Un'altra questione importante delle sperimentazioni negli adolescenti è la tutela della confidenzialità, specialmente su aspetti socialmente sensibili. Le Raccomandazioni [16] specificano che nel caso di un adolescente maggiore di 16 anni, che non è considerato un minore dalla legislazione nazionale o è un "minore emancipato", va chiesto il consenso informato scritto come per gli adulti. In questa situazione, il consenso informato non va più richiesto ai genitori o al rappresentante legale, sebbene un adolescente sia ancora vulnerabile e possa richiedere maggiori spiegazioni.

Come condurre una sperimentazione clinica pediatrica

Nonostante gli importanti progressi nel campo della ricerca clinica, gli enti regolatori, le imprese e i medici hanno sempre saputo che l'attuale approccio metodologico dei trial clinici randomizzati potrebbe risultare difficile da applicare in casi come le "piccole popolazioni", identificate tradizionalmente nei pazienti affetti da malattie rare e i bambini [23].

Varie linee guida e raccomandazioni *ad hoc* sono state rilasciate dalle principali agenzie regolatorie al fine di fornire una guida per l'esecuzione di studi pediatrici. L'Agenzia Europea dei Medicinali rilascia e aggiorna periodicamente quelle inerenti alla valutazione dell'efficacia e sicurezza cliniche [24], incluse quelle su specifiche aree terapeutiche o patologie (ad esempio oncologia pediatrica, artrite idiopatica giovanile, dislipidemie, insufficienza cardiaca acuta, ipertensione arteriosa polmonare, ipertensione, ecc.) o sulle sperimentazioni cliniche in popolazioni speciali come i neonati [25].

La linea guida ICH Topic E11 [11] rappresenta il più importante riferimento internazionale per eseguire sperimentazioni cliniche pediatriche scientificamente ed eticamente corrette allo stesso tempo. Lo scopo di questa guida è quello di incoraggiare e facilitare lo sviluppo tempestivo di prodotti medicinali pediatrici. Nel dettaglio, questo documento fornisce una guida su argomenti specifici come:

- quando cominciare un programma pediatrico per un prodotto medicinale;
- l'inizio degli studi pediatrici durante lo sviluppo del farmaco;
- il tipo di studi (PK, PK/PD, efficacia e sicurezza);
- le fasce d'età.

È stato prodotto un aggiornamento di questa linea guida che considera i nuovi progressi delle conoscenze scientifiche e tecnologiche per lo sviluppo dei medicinali pediatrici (inclusi i metodi statistici e farmacometrici) e la necessità di armonizzare la guida regolatoria, dal momento che i programmi di sviluppo pediatrici sono multinazionali e devono soddisfare le esigenze di molteplici autorità regolatorie [26].

Approcci metodologici innovativi

È ormai certo che per la popolazione pediatrica lo studio randomizzato controllato, che rappresenta il "gold standard", risulta difficile da realizzare. Recentemente, sono stati introdotti approcci metodologici innovativi, ad esempio allo scopo di ridurre la dimensione del campione, mantenendo il potere statistico dei risultati.

Nel caso di popolazioni piccole e molto piccole (per esempio nel caso di malattie rare che colpiscono i bambini), lo studio randomizzato controllato, che rappresenta il *gold standard*, non è fattibile o almeno risulta più difficile da realizzare nella popolazione pediatrica per il numero limitato di soggetti e per gli aspetti etici derivanti dall'uso del placebo o di un trattamento controllo potenzialmente meno efficace.

Pertanto, sono sempre più impiegati approcci metodologici innovativi che hanno lo scopo di ridurre la dimensione del campione mantenendo la potenza dei risultati [23], tra cui:

- a) metodologie per ottimizzare l'estrapolazione dei dati di efficacia e sicurezza dagli studi sugli adulti;
- b) *modeling&simulation* (M&S) basati su modelli matematici e statistici. Sono due aspetti della farmacometria che forniscono informazioni sul disegno sperimentale e sulle previsioni quantitative sull'efficacia del trattamento e il dosaggio attraverso l'utilizzo di modelli;
- c) disegni di studio alternativi (metodi *response-adaptive*, disegni sequenziali, sperimentazioni n-of-1) possono essere impiegati per ridurre la dimensione del campione. Alcuni di essi sono proposti per assegnare, almeno per un certo periodo di tempo, il trattamento sperimentale a tutti i soggetti. Lo studio in aperto rappresenta una possibilità per assicurare il trattamento sperimentale al numero di soggetti più ampio possibile; un'altra possibilità è la randomizzazione sbilanciata verso il trattamento sperimentale (più soggetti assegnati al braccio sperimentale);
- d) l'uso di *biomarker* clinici o genetici come end point surrogati. Un end point surrogato non misura direttamente l'impatto clinico, ma si suppone rifletta adeguatamente il beneficio clinico o il danno sulla base dell'evidenza epidemiologica, fisiopatologica o altra evidenza scientifica o sull'effetto terapeutico.

Questi approcci hanno l'obiettivo di aumentare l'efficienza del disegno, dell'analisi dei dati e in definitiva portano ad una migliore interpretabilità dei risultati dello studio.

La medicina personalizzata, basata sulla premessa del "trattamento giusto per la persona giusta al momento giusto", e in particolare l'uso integrato di *biomarker* come predittori della risposta al trattamento, sono di particolare interesse per i bambini. A tal riguardo, bisogna considerare che gli effetti di polimorfismi genetici che interessano le possibili reazioni dei farmaci possono aumentare notevolmente perché la crescita e lo sviluppo del bambino portano ad una maggiore variabilità della capacità metabolica e, di conseguenza, della risposta al farmaco [27, 28].

In Europa, diversi documenti forniscono una guida su tali metodologie [23, 29-31].

Conclusioni

Gli studi clinici pediatrici sono caratterizzati da diversi aspetti etici e metodologici, così come da barriere economiche, che portano a una serie di difficoltà nella loro conduzione in conformità alle linee guida e raccomandazioni esistenti. L'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico [4, 5] ha dato un importante contributo nel ridurre queste barriere e nel sostenere lo sviluppo di farmaci per i bambini. Sono state adottate azioni regolatorie per far sì che i farmaci in pediatria vengano studiati adeguatamente dal punto di vista scientifico, etico e metodologico, e sono stati implementati approcci innovativi per facilitare lo svolgimento degli studi clinici.

Ci sono diversi modi per supportare la conduzione di studi pediatrici, tra cui la creazione di *network*, come sottolineato dal Regolamento Pediatrico Europeo [4, 5]. Recen-

temente, è stata creata la rete europea di Ricerca Pediatrica presso l'Agenzia Europea dei Medicinali (Enpr-EMA) [32] che ha l'obiettivo di facilitare questi studi e aumentare la disponibilità di prodotti medicinali autorizzati per l'uso nella popolazione pediatrica. L'Enpr-EMA opera sostenendo il *networking* e la collaborazione tra i suoi membri sia all'interno che all'esterno dell'Unione Europea, compreso il mondo accademico e l'industria farmaceutica.

Infine, bisognerà prestare particolare attenzione agli effetti del nuovo Regolamento dei trial clinici [8] sulla ricerca pediatrica, dal momento che tale Regolamento ha attuato solamente una parte delle disposizioni stabilite nelle citate Raccomandazioni etiche [16]. Infatti, il Regolamento non ha considerato l'uso di formulazioni appropriate all'età, l'uso restrittivo del placebo e la necessità di evitare sperimentazioni basate su ipotesi uguali a quelle di altri studi [33].

Alcuni problemi sembrano essere ancora irrisolti, specialmente quelli riferiti alle leggi nazionali, per esempio quali informazioni debbano ricevere i bambini, quale tipo di consenso deve essere ottenuto (per esempio scritto), quanti genitori o quanti rappresentanti legali devono firmare il consenso informato e la necessità di richiedere il consenso informato ai soggetti che raggiungono l'età legale durante la sperimentazione [33].

Bibliografia

- [1] Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, Bagnulo S, Reggio S, Rondini G. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58(8): 495-500.
- [2] European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R2): Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. Dicembre 2016.
- [3] DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 121 del 15.2001.
- [4] European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union*, 2006, L 378/1.
- [5] European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) EC No 1902/2006 of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. *Official Journal of the European Union*, 2006, L 378/20.
- [6] European Medicines Agency. 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA/231225/2015. 2016.
- [7] Toma M, Felisi M, Bonifazi D, Bonifazi F, Giannuzzi V, Reggiardo G, de Wildt S, Ceci A; TEDDY European Network of Excellence for Paediatric Research. Paediatric Medicines in Europe: The Paediatric Regulation-Is It Time for Reform? *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 2; 8: 593281. doi: 10.3389/fmed.2021.593281. PMID: 33604345; PMCID: PMC7884470.
- [8] REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 158/1.
- [9] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003 Sep 18; 349(12): 1157-67.
- [10] Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 59 (6): 670-3.
- [11] European Medicines Agency. ICH Topic E11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99).
- [12] Cella M, Knibbe C, Danhof M, Della Pasqua O. What is the right dose for children? *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(4): 597-603.
- [13] European Medicines Agency. Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications (EMA/CHMP/SWP/169215/2005).
- [14] European Medicines Agency. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (EMA/CHMP/EWP/147013/2004 Corrigendum). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf
- [15] European Medicines Agency. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population (EMA/CHMP/PhVWP/235910/2005- rev.1).
- [16] European Commission. 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 use, revision I, 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_ct_with_minors.pdf
- [17] Giannuzzi V, Felisi M, Bonifazi D, Devlieger H, Papanikolaou G, Ragab L, Fattoum S, Tempesta B, Reggiardo G, Ceci A. Ethical and procedural issues for applying researcher-driven multi-national paediatric clinical trials in and outside the European Union: the challenging experience of the DEEP project. *BMC Med Ethics.* 2021 Apr 29; 22(1): 49. doi: 10.1186/s12910-021-00618-2. PMID: 33926431; PMCID: PMC8086274.
- [18] Presidente della Repubblica Italiana. Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
- [19] Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 "Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 261 del 9 novembre 2007 - Supplemento ordinario n. 228.
- [20] Ministero della Sanità. Decreto 10 maggio 2001. Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta.
- [21] Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Decreto 14 Luglio 2009. Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

- [22] WMA. 2013. Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), as amended by 64th World Medical Association WMA General Assembly (Fortaleza, Brazil, October 2013).
- [23] European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. (CHMP/EWP/83561/2005).
- [24] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/scientific-guidelines-paediatrics#clinical-efficacy-and-safety-section>
- [25] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. EMEA/536810/2008.
- [26] European Medicines Agency. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (EMA/CPMP/ICH/2711/1999).
- [27] Leeder JS. Developmental and pediatric pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2003; 4(3): 331-41.
- [28] Piana C, Surh L, Furst-Recktenwald S, et al. Integration of pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development: implications for regulatory and medical decision making in pediatric diseases. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52(5): 704-16.
- [29] European Medicines Agency. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (CHMP/EWP/2459/02).
- [30] European Medicines Agency. Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants. (EMA/CHMP/SAWP/72894/2008).
- [31] European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012).
- [32] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp
- [33] Giannuzzi V, Altavilla A, Ruggieri L, Ceci A. Clinical Trial Application in Europe: What Will Change with the New Regulation? *Sci Eng Ethics*. 2016 Apr; 22(2): 451-66. doi: 10.1007/s11948-015-9662-0. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26037896.
- [34] EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- [35] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. 2003.