



Trial clinici e off-label in pediatria: verso la medicina di precisione

- 3** L'uso *off-label* dei farmaci in pediatria
- 5** Terapie di concetto in pediatria
- 8** Legislazione vigente in Italia ed Europa
- 11** Trial clinici come strumento per fornire le evidenze necessarie per l'uso autorizzato dei farmaci in pediatria
- 15** Metodi alternativi ai trial clinici: modellazione, simulazioni ed estrapolazione
- 17** Network pediatrici per la ricerca clinica: quale ruolo per i farmacologi

Società Italiana di Farmacologia

Riconosciuta con D.M. del MURST del
02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 467
pag. 722 vol. 2°

SEDE OPERATIVA E LEGALE

Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano

sif.informazione@sigr.it

www.sifweb.org

Consiglio Direttivo

PRESIDENTE

Alessandro Mugelli

PRESIDENTE ELETTO

Giorgio Racagni

PAST PRESIDENT

Giorgio Cantelli Forti

SEGRETARIO

Carla Ghelardini

CONSIGLIERI

Corrado Blandizzi, Annamaria De Luca, Marco
Pistis, Gianni Sava, Maria Angela Sortino,
Luigia Trabace

Quaderni della SIF

DIRETTORE RESPONSABILE

Francesco Scaglione

COMITATO DI REDAZIONE

Andrea Ballerini

Milo Gatti

Davide Grisafi

Pietro Nunnari

Arianna Pani

Maria Elena Scamoni (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE

EDRA S.p.a.

CHIEF OPERATIONS OFFICER

Ludovico Baldessin

RESPONSABILE EDITORIALE

Susanna Garofalo



Pubblicazione iscritta nel Registro della
Stampa, Tribunale di Milano in data 20
settembre 1997, n. 528

STAMPA

Prontostampa S.r.l.

DESIGN

pupilla grafik

SOMMARIO

Editoriale

G. Stocco

1

L'uso off-label dei farmaci in pediatria

V. Giannuzzi, K. Musaraj

3

Terapie di concetto in pediatria

A. Taddio

5

Legislazione vigente in Italia ed Europa: aggiornamenti alla luce del D.M.

**7/9/2017 e del Regolamento Europeo
536/2014 sulle sperimentazioni cliniche**
S. Petraglia

8

Trial clinici come strumento per fornire le evidenze necessarie per l'uso autorizzato dei farmaci in pediatria: stato dell'arte

S. De Masi, E. Bigagli

11

Metodi alternativi ai trial clinici: modellazione, simulazioni ed estrapolazione

O. Della Pasqua

15

Network pediatrici per la ricerca clinica: quale ruolo per i farmacologi

F. Rocchi

17

*Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori
e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.*

*Il presente numero di Quaderni della SIF può essere diffuso solo
nella sua interezza.*

Fotografie di:

Myles Tan (copertina), Ben White (p.11)

www.unsplash.com

EDITORIALE

Le peculiarità farmacocinetiche e farmacodinamiche dei pazienti pediatrici supportano la necessità di sperimentazioni dedicate dei farmaci in queste popolazioni di pazienti. Infatti, il 60% circa dei farmaci utilizzati nei bambini viene prescritto *off-label* per età, per indicazione o per via di somministrazione. Per *off-label* si intende qualsiasi utilizzo dei farmaci presenti in commercio che non è riportato nella scheda riassuntiva delle caratteristiche del prodotto con riferimento particolare a indicazione terapeutica, dosaggio, forma farmaceutica e via di somministrazione. Spesso l'uso *off-label* rappresenta l'unica possibilità terapeutica per la popolazione pediatrica, considerando che sono ancora pochi i farmaci che hanno un'indicazione pediatrica autorizzata. Una robusta letteratura supporterebbe gran parte di tali prescrizioni *off-label*, ma l'adeguamento delle schede tecniche non viene fatto. La normativa italiana (legge 648/96, legge 94/98) consente l'uso *off-label* sulla base di dati pubblicati di efficacia e sicurezza, con il consenso sottoscritto dai genitori. Questa situazione determina problemi significativi nell'uso dei farmaci sul territorio e nell'attività clinica ospedaliera: si consideri per esempio l'uso ospedaliero di farmaci salvavita per cui è ancora più importante disporre di un profilo di sicurezza documentato, oppure il midazolam per interrompere uno stato di male epilettico o l'adrenalina per un neonato che sta soffocando per laringite. Nei prossimi anni, gli aggiornamenti della legislazione italiana (D.M. 7/9/2017) ed europea (Regolamento EU 536/2014) avranno un impatto significativo sull'uso *off-label*. Basti pensare all'introduzione dei "low intervention trial" che testeranno farmaci autorizzati *in-* ed *off-label*.

Su questo argomento lo scorso ottobre, a Trieste, si è tenuto un convegno monotematico della nostra Società, il primo dedicato alla farmacologia pediatrica, e questo numero di Quaderni della SIF raccoglie interventi dei relatori a questo convegno.

Il contributo delle Dott.sse Giannuzzi e Musaraj illustra proprio la diffusione dell'uso dei farmaci *off-label*, sia per i farmaci a brevetto scaduto sia per quelli innovativi, e gli strumenti e i documenti regolatori messi in campo per valutare il fenomeno, sentito a livello europeo, anche per aiutare i soggetti coinvolti nello sviluppo di farmaci pediatrici.

Il Dott. Taddio spiega la possibilità di utilizzare farmaci sulla base del meccanismo d'azione molecolare, alla luce del chiarimento delle basi molecolari di alcune patologie pediatriche. Questo tipo di impiego dei farmaci richiede paradigmi innovativi sia per regolare la sperimentazione e l'accesso ai farmaci, sia per dimostrarne scientificamente l'efficacia.

Il contributo della Dott.ssa Petraglia descrive le trasformazioni delle sperimentazioni cliniche grazie al nuovo regolamento europeo, recepito a livello nazionale. Fra le innovazioni introdotte, gli studi

Gabriele Stocco
Università degli Studi di Trieste

a basso livello di intervento, cioè sperimentazioni su indicazioni diverse da quelle autorizzate, supportate da un adeguato livello di evidenze scientifiche, e la possibilità di avere più promotori per una stessa sperimentazione, dovrebbero facilitare gli studi autorizzativi anche in pediatria.

I trial clinici randomizzati controllati vengono presentati dal contributo del Dott. De Masi e della Dott.ssa Bigagli, come strumenti fondamentali per produrre le evidenze scientifiche, per verificare se un determinato intervento possa portare beneficio o meno. Strumenti innovativi sono descritti, come gli studi adattativi, con un disegno che si modifica in base ai risultati, o gli studi “basket” e “ombrello”, che considerano biomarcatori, raggruppando pazienti con patologie diverse o trattamenti diversi.

Il Prof. Della Pasqua discute dell'importanza di considerare, negli studi clinici, la molteplicità dei fattori che influenzano la risposta ad un farmaco, in particolare durante lo sviluppo del singolo paziente. Tale variabilità intra- e interindividuale può essere considerata grazie al *modelling* matematico che, integrando tutti i dati rilevanti dei pazienti, permette di ottenere modelli predittivi utili, la cui applicazione è ancora limitata in ambito farmacologico.

La Dott.ssa Rocchi presenta il network di ricerca pediatrica italiano INCIPIT (*Italian Network for Paediatric Clinical Trials*), uno strumento fondamentale per superare le difficoltà nell'ambito della ricerca, ancora di più in ambito pediatrico, in modo da creare un'efficiente infrastruttura di ricerca pediatrica capace di supportare la realizzazione di studi profit e no-profit condotti in pediatria, ancora così necessari per migliorare i farmaci impiegati nei pazienti pediatrici.

L'USO OFF-LABEL DEI FARMACI IN PEDIATRIA

Viviana Giannuzzi

Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi Onlus, Bari

Kejla Musaraj

Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche

e Teddy-European Network of Excellence for Paediatric Clinical Research

Il tema dell'utilizzo di farmaci *off-label* in ambito pediatrico richiede un'importante attenzione da parte di tutti gli *stakeholder*, considerato l'ampio uso dei farmaci non autorizzati specificatamente nella popolazione pediatrica, soprattutto nella prima infanzia.

Una prima definizione dell'*off-label* è stata data dal network TEDDY¹ nel 2008, come "qualsiasi utilizzo dei farmaci presenti in commercio che non è riportato nella scheda riassuntiva delle caratteristiche del prodotto con riferimento particolare all'indicazione terapeutica, dosaggio, forma farmaceutica e via di somministrazione". In ambito ospedaliero, all'incirca il 13-69% delle prescrizioni pediatriche è *off-label*, mentre per pazienti non

ricoverati l'utilizzo *off-label* arriva anche al 100%, come dimostra il Report della Commissione Europea del 2017 e la figura in basso.

Quest'ampio utilizzo è notoriamente dovuto al fatto che i farmaci disponibili in commercio specificatamente studiati e autorizzati per i bambini sono pochi, e questo è ancor più vero nel campo delle malattie rare, considerato che circa l'80% di queste sono pediatriche. La letteratura dimostra che non solo i farmaci a brevetto scaduto, ma anche i farmaci innovativi, sono utilizzati ampiamente *off-label* nei bambini.

Inoltre, come dimostrato da *Sturkenboom e coll.* nel 2009, ci sono differenze nell'entità degli usi *off-*

label per Paese, per aree terapeutiche e per età, in quanto non vi sono un allineamento ed una definizione condivisa di "status pediatrico" nei diversi Paesi europei; inoltre, esistono differenze nelle abitudini prescrittive.

I farmaci pediatrici necessitano di studi che ne confermino efficacia, sicurezza e qualità come riportato nel Regolamento Pediatrico Europeo. Gli studi pediatrici sono importanti proprio per poter:

- definire i dosaggi corretti,
- valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nei bambini,
- sviluppare specifiche formulazioni.

Tuttavia, ci sono ben note difficoltà di natura metodologica, etica ed economica che caratterizzano la ricerca pediatrica per lo studio di farmaci, come ad esempio il ridotto numero di pazienti e la contemporanea necessità di ottenere risultati attendibili con un adeguato campione, le differenze tra le età pediatriche che comportano una maggiore complessità in termini di variabilità e biodisponibilità, la necessità di formulazioni ad hoc e di *biomarker* specifici per valutare l'effetto dei farmaci nei bambini, così come delle reazioni avverse.

Pertanto, diventa cruciale adottare metodologie sperimentali adeguate agli studi clinici pediatrici, inclusi disegni innovativi di trial ed approcci metodologici come *modelling & simulation*.



Off-label use



- 13-69% of the prescriptions within a hospital setting (covering data from 16 EU Member States) was off-label
- 2-100% in the outpatient setting (covering data from 12 Member States)



OFF-LABEL

Study on off-label use of medicinal products in the European Union



February 2017

Alla luce di queste specificità, sono stati messi in atto diversi strumenti e documenti regolatori che guidano ricercatori e aziende nello sviluppo di farmaci pediatrici, come linee guida e raccomandazioni dell'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), dell'Agenzia Europea dei Medicinali e della Commissione Europea. Inoltre, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha emesso nel 2016 una linea guida per i farmacisti che devono preparare medicinali estemporanei per bambini per

patologie che non hanno altre soluzioni terapeutiche, riconoscendo quindi l'importanza dell'utilizzo dei farmaci *off-label* e della loro regolamentazione. In questo documento, sono evidenziati i rischi associati all'uso di queste preparazioni poiché la qualità, la sicurezza e l'efficacia raramente possono essere garantite e sono spesso associate a errori nella preparazione di tali medicinali.

Considerando che ci sono pazienti pediatrici che ricevono giornalmente farmaci *off-label*, è necessario che

vengano valutati i possibili benefici e i possibili rischi. Ad esempio, essendoci poche informazioni (che spesso non vengono raccolte) sui dosaggi e su possibili interazioni, eventi avversi e sicurezza a lungo termine, c'è un maggiore rischio di eventi avversi.

Nel 2007 è stato emanato il Regolamento Pediatrico europeo che ha l'obiettivo di migliorare la salute dei bambini facilitando lo sviluppo e la disponibilità dei farmaci per l'età pediatrica tramite la ricerca, e superando questioni etiche. Il Regolamento Pediatrico ha riconosciuto per la prima volta che i farmaci pediatrici devono essere adeguatamente studiati nei bambini prima di essere messi sul mercato, sulla base di un Piano di Investigazione Pediatrica (*Paediatric Investigational Plan*, PIP) che deve essere valutato dal Comitato Pediatrico dell'Agenzia Europea (*Paediatric Committee*, PDCO). A dieci anni di distanza dall'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico, il numero dei farmaci pediatrici è aumentato significativamente, ma rimane comunque un gap sostanziale tra i farmaci sviluppati per uso pediatrico e negli adulti.

Ne deriva che è di fondamentale importanza includere l'argomento *off-label* nelle priorità sanitarie nazionali e, a livello europeo, incentivare e supportare a tutti i livelli le istituzioni pubbliche e private ed eventuali partnership.

È necessario adottare linee guida per supportare tutti gli *stakeholder* nella prescrizione di farmaci *off-label* e nella raccolta dei dati di efficacia e sicurezza, anche nell'auspicata possibilità di inserirli nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto. In Europa il problema degli *off-label* è molto sentito, tant'è vero che è nata una serie di iniziative collaborative sull'argomento. Ad esempio, all'interno del network TEDDY, è stato istituito un gruppo di lavoro (WG) dedicato proprio

Is there a benefit?

The off-label use still represents the only available alternative for many diseases (cancer, heart disease, poisoning, etc) and settings (cardiovascular, CNS drugs, gastrointestinals and anti-infectives in NICU Cuzzolin, Agostino 2016)

- 1 Presence of a severe, **life-impairing** or **life-threatening** condition.
- 2 Absence of **authorised** treatment or **repeated** treatment failure.
- 3 Absence of **alternative** treatment authorised for the condition.
- 4 The off-label use is supported by **strong evidence** in scientific literature.
- 5 The patient has been educated and has given **his or her informed consent**.
- 6 Presence of **established reporting** routes for adverse events and linked to off-label use.

sometimes unavoidable ...but...

Is there a risk?

Off-label use

Few/no **infos** on:

- effective and safe dosing regimens
- possible interactions
- possible adverse events
- long-term surveillance

Risk of

- dosage errors
- therapeutic failure
- increase of adverse events
- poor stability
- administration difficulties
- poor compliance

ai farmaci *off-label* pediatrici. Questo WG sta predisponendo una *survey* rivolta ai *key leader* della farmacologia pediatrica propedeutico alla stesura di una guida prescrittiva per i pediatri da mettere a disposizione delle istituzioni europee e società scientifiche.

In conclusione, i bambini hanno diritto a farmaci adeguatamente studiati e la cui scarsa disponibilità è proprio il fattore chiave dell'ampio utilizzo di farmaci *off-label* in pediatria. Pertanto, è necessario utilizzare e rendere disponibili tutte le evidenze esistenti correlate al rischio/beneficio dei farmaci in pediatria con cui aggiornare i foglietti illustrativi dei farmaci. ■

Note

1 Network di eccellenza finanziato dal FP6 e che ha come obiettivo quello di promuovere la ricerca sui farmaci pediatrici implementando le linee guida per la Buona Pratica Clinica.

TERAPIE DI CONCETTO IN PEDIATRIA

Andrea Taddio

Università di Trieste, Istituto Materno Infantile IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

I progressi dell'era post-genomica hanno permesso di delineare le cause di molte malattie e spesso di identificare le loro basi genetiche e molecolari, consentendo lo sviluppo di farmaci mirati di "precisione". Sono note più di 7.000 malattie rare, la maggior parte delle quali (80% o più) è ritenuta di origine genetica e solo per il 5% di esse è disponibile un farmaco approvato [1]. Lo sviluppo di nuove terapie per questa necessità della medicina, che interessa soprattutto l'ambito pediatrico, è ancora in fase di crescita e rappresenta una sfida importante per le scienze farmaceutiche. La scoperta di farmaci è in ritardo rispetto alle attuali capacità di delineare l'eziologia della malattia. Ciò è dovuto al lungo e costoso processo di sviluppo dei farmaci. Ci vogliono in media 15 anni e 1,5 miliardi di euro per ogni medicina registrata [2]. Ricercatori accademici e industriali stanno affrontando pressioni sociali ed economiche per accorciare il percorso dal laboratorio al paziente e per fornire cure più rapidamente e a costi ridotti. L'utilizzo di farmaci già sviluppati e approvati per nuove indicazioni è uno dei modi più rapidi e semplici per fornire nuovi trattamenti ai pazienti. Questa strategia viene anche definita come "riposizionamento" del farmaco, cioè l'utilizzo di un farmaco già approvato in un'altra condizione clinica, e negli ultimi anni si è fatto ampio affidamento su di essa; ma anche la "riproposizione" di un farmaco, cioè la riproposta di molecole i cui trial clinici di efficacia si erano fermati, sta prendendo piede. Per comprendere la logica alla base del concetto di riproposizione o riposizionamento, bisogna capire che tradurre un'idea ad alto potenziale

in un nuovo prodotto medicinale è un'impresa impegnativa. Il processo di scoperta dei farmaci è imprevedibile e spesso richiede una ricerca di base approfondita prima di comprendere tutti i collegamenti alla patogenesi di una malattia umana. Si stima che siano necessari da 2 a 3 anni per l'identificazione del target, seguiti da uno o più anni per screenare il farmaco e valutarne l'efficacia biologica. La stima delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche nei modelli animali richiede circa 2 anni, seguiti da 5 a 6 anni di studi clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia del prodotto e altri 1 o 2 anni per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Il processo di selezione per le nuove entità chimiche è molto rigoroso. A partire da 5.000 a 10.000 composti, solo da una a cinque molecole si classificano come "farmaci candidati" e vengono selezionati per le sperimentazioni cliniche [3]. In alternativa, guardando da un'altra prospettiva, dalle molecole di successo pre-clinico solo il 63% entra nella prima fase del test clinico, il 30% entra nella seconda fase, solo il 7% entra nella terza fase e soltanto il 3% dei farmaci riceve l'autorizzazione all'immissione in commercio [4].

Il riposizionamento dei farmaci è un approccio razionale per identificare nuove indicazioni di farmaci già approvati e consente uno sviluppo più rapido delle terapie per le malattie rare e quelle solo recentemente descritte. A causa degli elevati tassi di insuccesso e dell'aumento dei costi dei tentativi di introdurre nuovi farmaci sul mercato, vi è un maggiore interesse nel riposizionamento/riproposta

dei farmaci. Il principale vantaggio dell'approccio di riposizionamento è che tutti i rischi per la sicurezza dei farmaci, sia medici che normativi, vengono eliminati a priori; il medicinale è già stato sottoposto a test clinici, riducendo così la possibilità di fallimento nei successivi test di tossicità e riducendo il tempo necessario per l'approvazione dei medicinali per uso umano [5]. I primi casi di medicinali riproposti sono stati basati su osservazioni casuali che hanno portato a prescrizioni *off-label* da parte dei medici e sono stati poi seguiti da nuove etichette di indicazione approvate. Esempi in tal senso sono la talidomide, gli antimalarici e la colchicina che sono stati tutti applicati con successo nella terapia delle immunodeficienze primitive. La talidomide è stata adottata per la malattia di Behçet (BD) in base al riscontro della sua efficacia nell'eritema nodoso leprum, una condizione con diverse somiglianze cliniche e immunologiche con la BD. Solo recentemente, è stato scoperto che un alterato segnale dell'NFkB ha un ruolo cruciale nella BD, in particolare nella forma monogenica associata alla mutazione TNFAIP36 [6]. La talidomide riesce ad esercitare la sua azione immunomodulatoria inibendo l'attivazione di NFkB e quindi la produzione di TNFalfa. Gli antimalarici tra cui la cloroquina, l'idrossicloroquina e la chinacrina (mepacrina) sono stati introdotti nel trattamento delle interferonopatie monogeniche di tipo I (Fig. 1). Il riposizionamento degli antimalarici in condizioni reumatologiche come il lupus eritematoso sistemico (LES) deriva dall'osservazione dell'effetto del farmaco nei soldati americani con disturbi reumatologici durante la Seconda guerra mondiale. Utilizzando approcci computazionali contemporanei, è stato dimostrato che l'inibizione dell'enzima cGAS, che è coinvolto nella produzione di interferoni, è un meccanismo cruciale

nell'azione antinfiammatoria degli antimalarici, ponendo le basi per il loro uso nelle interferonopatie [7]. Le interferonopatie sono un gruppo di disturbi monogenici caratterizzati da una via di interferone di tipo I (IFN) costitutivamente sovrastimolata, che causa un ampio spettro di fenotipi infiammatori, spesso con una parziale sovrapposizione con il lupus eritematoso sistemico. Queste malattie condividono un'elevata espressione dei geni dell'interferone (il cosiddetto *Interferon-Score*) che permette poi di definire un punteggio in grado di predire con un'alta sensibilità per note interferonopatie, suggerendo così la sua potenziale rilevanza non solo come biomarker di ricerca, ma anche come strumento di screening e diagnostica.

L'esempio più conosciuto è quello della colchicina. La colchicina è uno dei più antichi farmaci antinfiammatori usati per curare l'artrite e la gotta. Per diversi anni è stato anche usato come farmaco non approvato per curare la febbre mediterranea. La maggior parte delle attività della colchicina è stata attribuita alla disfunzione del citoscheletro a causa del legame della colchicina alla tubulina, che inibisce così la formazione di microtubuli. Ciò porta all'arresto in metafase delle cellule in divisione e ostacola la motilità dei neutrofilii, contribuendo a ridurre l'infiammazione. Studi molecolari approfonditi hanno rivelato la capacità della colchicina di inibire l'assemblaggio e l'attivazione dell'inflammasoma attraverso l'interazione con NALP3, la proteina recettore Nod-like. Più recentemente, è stato dimostrato che la colchicina attiva RhoA, una proteina regolatrice che modula l'attivazione dell'inflammasoma pirinico in FMF. Con questi meccanismi, la colchicina interferisce con la produzione di interleuchina-1beta (IL-1β). Coerentemente con il ruolo centrale di NALP3 nel processo infiammatorio e quindi nelle lesioni infiammatorie

indotte, la colchicina ha guadagnato attenzione come potenziale agente terapeutico in molte altre indicazioni nel campo della reumatologia e della cardiologia [8].

Un altro esempio molto noto di medicina di precisione è quello che interessa le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS): un gruppo di malattie causate da mutazioni nel gene NLRP3 (*NLR Family Pyrin Domain Containing 3*) che codifica per la criopirina. Le CAPS comprendono un'ampia gamma di fenotipi clinici, dalla sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), alla sindrome di Muckle-Wells (MWS), alla forma più grave, la malattia infiammatoria multisistemica neonatale (NOMID) (detta anche Cronica, Infantile, Neurologica, Cutanea, Articolare [Sindrome CINCA]) [9].

Le caratteristiche cliniche comuni includono rash, febbre o brividi e dolori articolari; mentre nei casi gravi di malattia possono verificarsi disturbi mentali, malformazioni facciali, papilledema e artropatia. Questi sintomi sono il risultato della sovraespressione di IL-1β, dovuta all'attivazione costitutiva dell'inflammasoma NLRP3 (Fig. 2) [10].

La scoperta del ruolo dell'IL-β nelle CAPS ha portato a una serie di studi clinici di successo che hanno valutato l'efficacia degli antagonisti del recettore IL in CAPS. I primi studi clinici che dimostrano un miglioramento significativo dei sintomi di CAPS sono stati eseguiti con anakinra, che è stato sviluppato e approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide nel 1991, tuttavia la nuova indicazione per il trattamento delle CAPS è stata concessa nel 2013. In effetti, la prima terapia approvata per CAPS era il trattamento con rilonacept, inibitore IL-1 a lunga durata d'azione, che è stato approvato nel 2008, seguito da un altro inibitore IL-1β di lunga durata, canakinumab, approvato nel 2009 [11]. ■

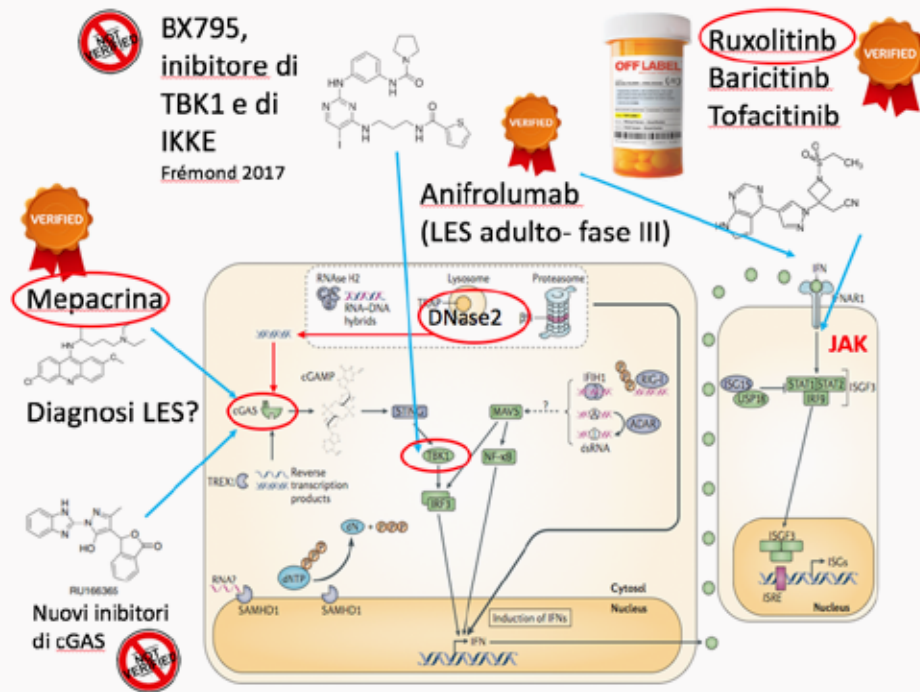
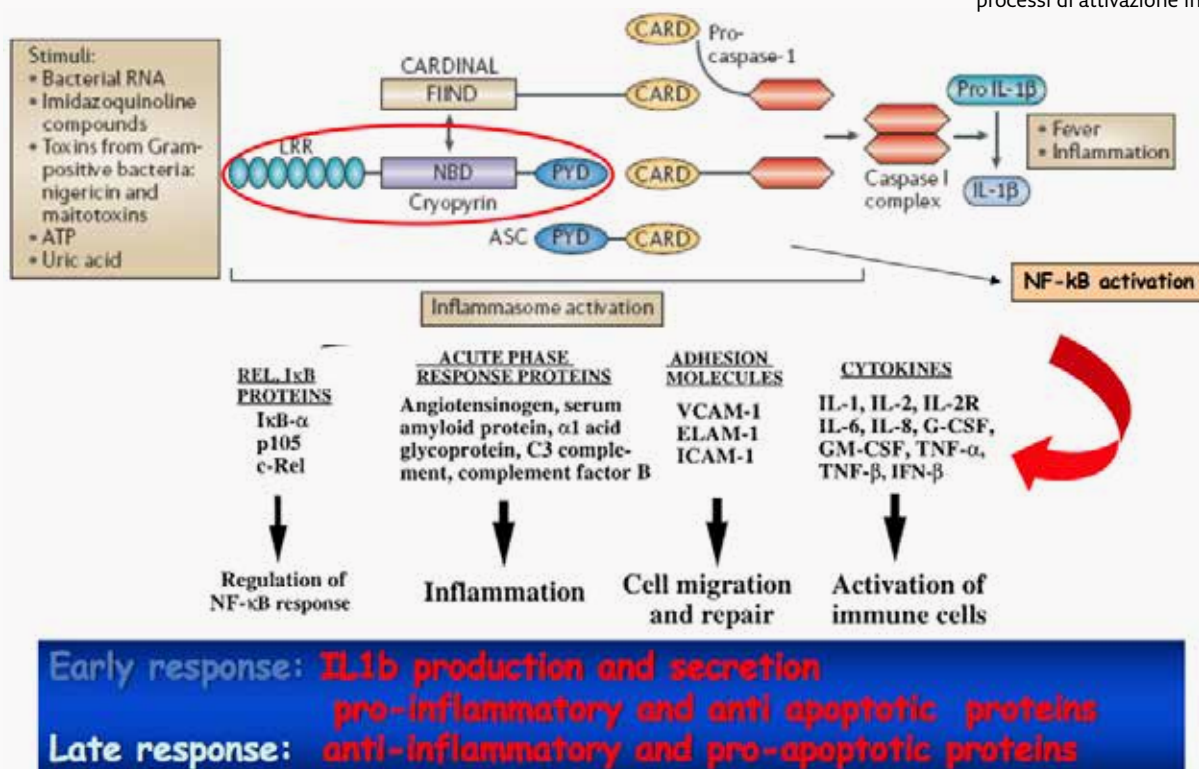


Figura 1
Inibitori di cGAS, JAK e TBK1 e potenziale attività terapeutiche nelle interferonopatie

CRYOPYRIN/NALP3 Inflammasome

Figura 2
Coinvolgimento dell'inflammosoma NLRP3 nei processi di attivazione infiammatoria



Bibliografia

- 1 Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*; Field, M. J., Boat, T. F., Eds.; The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health; National Academies Press (US): Washington (DC), 2010.
- 2 Paul, S. M.; Mytelka, D. S.; Dunwiddie, C. T.; Persinger, C. C.; Munos, B. H.; Lindborg, S. R.; Schacht, A. L. How to Improve R&D Productivity: The Pharmaceutical Industry's Grand Challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010, 9 (3), 203-214.
- 3 Jin, G.; Wong, S. T. C. Toward Better Drug Repositioning: Prioritizing and Integrating Existing Methods into Efficient Pipelines. *Drug Discov. Today* 2014, 19 (5), 637-644.
- 4 AstraZeneca SL- Od laboratorija do bolnika <https://www.astrazeneca.si/od-laboratorija-do-bolnika> (accessed Jun 20, 2017).
- 5 Li, Y. Y.; Jones, S. J. Drug Repositioning for Personalized Medicine. *Genome Med.* 2012, 4 (3), 27.
- 6 Hatemi, G.; Seyahi, E.; Fresko, I.; Talarico, R.; Hamuryudan, V. One Year in Review 2016: Behçet's Syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016, 34 (6 Suppl 102), 10-22.
- 7 An, J.; Woodward, J. J.; Sasaki, T.; Minie, M.; Elkon, K. B. Cutting Edge: Antimalarial Drugs Inhibit IFN- β Production through Blockade of Cyclic GMP-AMP Synthase-DNA Interaction. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 2015, 194 (9), 4089-4093.
- 8 Abbate, A.; Mauro, A. G.; Thurber, C. Colchicine in Acute Myocardial Infarction: Teaching New Tricks to an Old Dog. *Transl. Med.* 2015, 5 (4).
- 9 Giat, E.; Lidar, M. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ* 2014, 16 (10), 659-661.
- 10 Martinon, F.; Tschopp, J. Inflammatory Caspases: Linking an Intracellular Innate Immune System to Autoinflammatory Diseases. *Cell* 2004, 117 (5), 561-574.
- 11 Goldbach-Mansky, R.; Kastner, D. L. Autoinflammation: The Prominent Role of IL-1 in Monogenic Autoinflammatory Diseases and Implications for Common Illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 124 (6), 1141-1151.

LEGISLAZIONE VIGENTE IN ITALIA ED EUROPA: AGGIORNAMENTI ALLA LUCE DEL D.M. 7/9/2017 E DEL REGOLAMENTO EUROPEO 536/2014 SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Sandra Petraglia
AIFA, Roma

La normativa che regola le sperimentazioni cliniche e gli accessi ai farmaci sperimentali è particolarmente stringente e dettagliata, a tutela specifica dei pazienti interessati. Attualmente, questa normativa è anche in fase di aggiornamento, per poter rispondere alle nuove esigenze emergenti in ambito clinico e scientifico.

Di particolare impatto è l'entità della trasformazione che il settore delle sperimentazioni cliniche dovrà affrontare con l'applicazione del Regolamento UE 536/2014 (Fig. 1). Questa norma è già formalmente in vigore, ma necessita, per l'applicazione, della piena operatività di un portale unico europeo ancora in via di sviluppo. Con il Regolamento, la gestione delle sperimentazioni diventerà di respiro europeo, con una rete di interazioni tra le autorità competenti molto simile a quanto avviene per le procedure europee di registrazione dei farmaci. La tutela della dignità e del benessere del paziente rimane il fondamento, e tutte le linee guida internazionali (ICH, GXP) sono confermate quale riferimento per gli aspetti operativi. Vengono contestualmente rafforzati gli aspetti sulla trasparenza di tutte le informazioni relative alle sperimentazioni cliniche, all'indipendenza dei soggetti coinvolti nella gestione e valutazione delle

sperimentazioni, al coinvolgimento dei pazienti ed alla supervisione della sicurezza delle sperimentazioni.

Il dossier di sperimentazione è suddiviso in due sezioni, una di natura più scientifica, di competenza delle autorità competenti nazionali (AIFA per l'Italia), ed un'altra dedicata agli aspetti etici e locali, di competenza dei comitati etici. La domanda sarà presentata contestualmente in tutti gli Stati Membri coinvolti da una sperimentazione tramite il portale europeo e vedrà il coinvolgimento nella valutazione di un solo comitato etico per l'intero territorio nazionale, con l'obbligo di avere un rappresentante dei pazienti all'interno del team di valutazione. Rispetto alla normativa attuale, il Regolamento definisce in maniera più dettagliata gli obblighi nel caso delle sperimentazioni con la popolazione pediatrica, rafforzando gli aspetti relativi ai dati scientifici necessari per procedere all'autorizzazione di queste sperimentazioni ed anche gli aspetti relativi al consenso informato. Il testo della norma prevede esplicitamente, infatti, che le sperimentazioni pediatriche vengano valutate "sulla base di considerazioni specifiche alla luce delle conoscenze nel campo della pediatria".

Il Regolamento UE 536/2014 introduce inoltre delle innovazioni che possono

dimostrarsi strumenti utili per stimolare la sperimentazione in pediatria, settore cronicamente poco rappresentato e caratterizzato da un elevato ricorso a farmaci *off-label*, per mancanza di studi registrativi a supporto delle indicazioni o della posologia pediatriche. La prima novità sono gli studi a basso livello di intervento, cioè le sperimentazioni su farmaci autorizzati, anche per indicazioni diverse da quelle autorizzate, purché supportate da un adeguato livello di evidenze scientifiche, uno scenario tipico degli usi consolidati in pediatria. Il Regolamento introduce una serie di semplificazioni per queste sperimentazioni, al fine di facilitarne l'autorizzazione e lo svolgimento, in considerazione del fatto che molto spesso si tratta di sperimentazioni accademiche, o comunque no profit. La seconda novità è rappresentata dalla possibilità di avere più promotori per la stessa sperimentazione, mentre la normativa attuale consente l'esistenza di un solo promotore. La co-sponsorship ha lo scopo di rafforzare la creazione di reti tra sponsor, aspetto particolarmente importante quando gli sponsor sono i ricercatori stessi, che potrebbero così più facilmente avviare sperimentazioni anche di ampio respiro, grazie alla possibilità di suddividere compiti e responsabilità secondo le rispettive disponibilità; inoltre, non ponendo vincoli specifici, questa novità consente una partnership diretta fra sponsor pubblici e privati, con un

potenziamento quindi a favore delle sperimentazioni "accademiche" con potenziali ritorni di natura registrativa, cosa attualmente non possibile in base alla normativa nazionale.

Affinché la partnership pubblico-privata diventi effettiva in Italia, è però necessario che venga anche aggiornata la normativa relativa agli studi indipendenti (il D.M. 17/12/2004). Questo aggiornamento rientra tra gli aspetti introdotti dalla recente legge 3/2018, che all'articolo 1 introduce una serie di disposizioni volte a razionalizzare e aggiornare la normativa nazionale sulle sperimentazioni cliniche, al fine di integrare e rendere pienamente attuabile il Regolamento europeo. La legge 3/2018 prevede che nel nuovo assetto normativo a livello nazionale sia posta particolare enfasi alle esigenze in campo pediatrico e di medicina di genere, con una semplificazione delle procedure amministrative e adempimenti formali, l'introduzione di standard molto elevati per quanto concerne la trasparenza, l'indipendenza della ricerca ed i conflitti di interesse, l'aggiornamento della normativa relativa agli studi no profit, con possibili ritorni economici anche per i centri di sperimentazione e un sostegno specifico a quelli che supportano un'adeguata rappresentatività di genere e il coinvolgimento diretto dei pazienti, in particolare per le malattie rare.

Le disposizioni generali dell'articolo 1 della legge 3/2018 necessitano tuttavia di essere implementate attraverso uno o più decreti attuativi, per i quali sono attualmente in corso i lavori parlamentari. L'articolo 2 della stessa legge prende in esame il sistema nazionale per la valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche alla luce dei nuovi requisiti organizzativi introdotti dal Regolamento europeo. Viene così introdotta una razionalizzazione e riorganizzazione dei comitati etici e la creazione di un Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici, con funzioni di monitoraggio e coordinamento, mentre viene dato contestualmente mandato per l'aggiornamento dei decreti ministeriali relativi alle funzioni e compiti dei comitati etici territoriali. Anche questi decreti sono in via di definizione, ma con tempi attualmente incerti.

Nel frattempo, l'Italia rimane un Paese di riferimento per le sperimentazioni multinazionali, nonostante il calo significativo registrato negli ultimi anni in Europa e le difficoltà infrastrutturali e amministrative a livello nazionale. Rimane tuttavia sempre bassa la percentuale di sperimentazioni pediatriche, che nel corso del 2017 sono state il 9% del totale. Per supportare questo settore particolare, AIFA ha incluso la popolazione pediatrica tra le aree tematiche dell'ultimo Bando di finanziamento della ricerca

Figura 1

ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH MINORS

Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use

Off-label use of medicinal products without proper evidence poses an ethical problem. That is why the need for clinical trials with children has now been widely recognised and is stimulated by European legislation, e.g. by requiring Paediatric Investigation Plans

The Clinical Trials Regulation brings a balance between protecting children... and enabling research that provides evidence for good paediatric care so as to prevent the risks of off-label use of medicinal products

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf

indipendente (Fig. 2), ma le domande ricevute sono state basse rispetto alle aspettative, a dimostrazione delle difficoltà intrinseche delle sperimentazioni pediatriche.

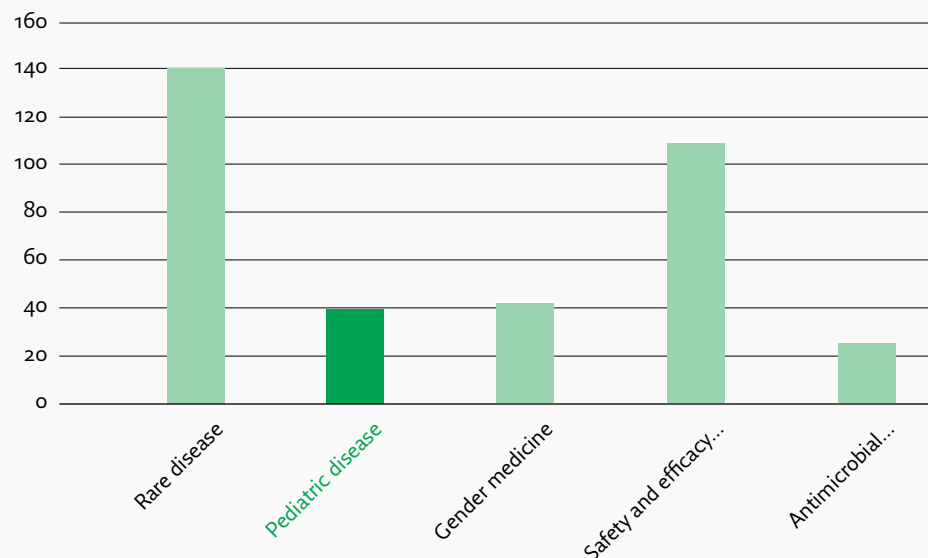
In attesa dell'attivazione del portale europeo e dell'applicazione del Regolamento, la Commissione Europea sta già lavorando con gli Stati Membri per la definizione dei necessari documenti di *guidance*. Uno dei primi documenti pubblicati in tal senso è quello relativo alle considerazioni etiche nelle sperimentazioni pediatriche. Nel documento si affrontano tutti gli aspetti peculiari delle sperimentazioni in pediatria, con l'individuazione, fra l'altro, di una lista delle criticità per le sperimentazioni che coinvolgono i minori, con informazioni per il consenso informato e l'assenso specifico per la popolazione pediatrica e con esempi per i livelli di rischio e oneri delle procedure in studio.

Sempre in un'ottica di attenzione nei confronti dell'evoluzione scientifica e delle nuove realtà in campo farmaceutico, nel 2017 è stato pubblicato il nuovo Decreto Ministeriale sugli usi compassionevoli (D.M. 07/09/2017). Le principali novità introdotte dal decreto sono quelle relative alla possibilità di conciliare l'uso compassionevole in indicazioni non autorizzate con la commercializzazione dei farmaci, o anche con la classificazione temporanea degli stessi nella classe C(nn), non possibile in precedenza. È inoltre eliminato l'obbligo di avere studi clinici di fase II conclusi per l'uso compassionevole in caso di malattie rare e tumori rari - con l'esclusione delle terapie avanzate, per le quali è mantenuto l'obbligo di avere studi di fase II conclusi, in considerazione della peculiarità di questi farmaci. L'uso compassionevole non è tuttavia uno strumento ottimale per l'accesso precoce a farmaci in ambito pediatrico, proprio a causa del suo stretto

collegamento con le sperimentazioni cliniche necessarie a supportarlo e la scarsità di sperimentazioni pediatriche. Altre modalità di accesso precoce a farmaci, quali il fondo AIFA 5% (legge 326/2003) oppure l'inserimento nelle liste ai sensi della legge 648/96 o l'autorizzazione all'uso non ripetitivo di terapie avanzate (D.M. 16/01/2015), si dimostrano a tal fine molto più adatte, in relazione alle esigenze specifiche della popolazione pediatrica ed alle evidenze disponibili.

In conclusione, il quadro normativo e regolatorio delle sperimentazioni cliniche e dei farmaci sperimentali è attualmente in evoluzione e rimane tuttavia un insieme articolato: una corretta interazione fra le varie opzioni e l'applicazione efficace delle novità introdotte dal Regolamento europeo potrebbero contribuire a rafforzare le sperimentazioni pediatriche e, di conseguenza, aumentare la disponibilità e l'accesso a farmaci quanto più possibile *on-label* per la popolazione pediatrica. ■

Figura 2
BANDO AIFA 2017 - Tematiche del Bando 2017



TRIAL CLINICI COME STRUMENTO PER FORNIRE LE EVIDENZE NECESSARIE PER L'USO AUTORIZZATO DEI FARMACI IN PEDIATRIA: STATO DELL'ARTE

Salvatore De Masi

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Elisabetta Bigagli

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze



Introduzione

Un punto fondamentale della pianificazione di un trial clinico è rappresentato dalla scelta appropriata del disegno di studio in base al quesito di ricerca (Fig. 1). In epidemiologia, gli studi si classificano principalmente in studi osservazionali e studi

sperimentali che, a differenza dei primi, offrono al ricercatore la possibilità di intervenire in maniera diretta sulle variabili indipendenti, ovvero l'esposizione ad un farmaco o ad una procedura, per poter determinare l'effetto della variabile dipendente, cioè l'esito. Gli studi sperimentali, in particolar modo gli

studi randomizzati controllati (RCT), rappresentano il *gold standard* nella gerarchia delle evidenze scientifiche per verificare se un determinato intervento possa portare beneficio o meno, studiandolo sul gruppo sperimentale che riceve il trattamento e il gruppo di controllo che riceve un diverso o nessun trattamento.

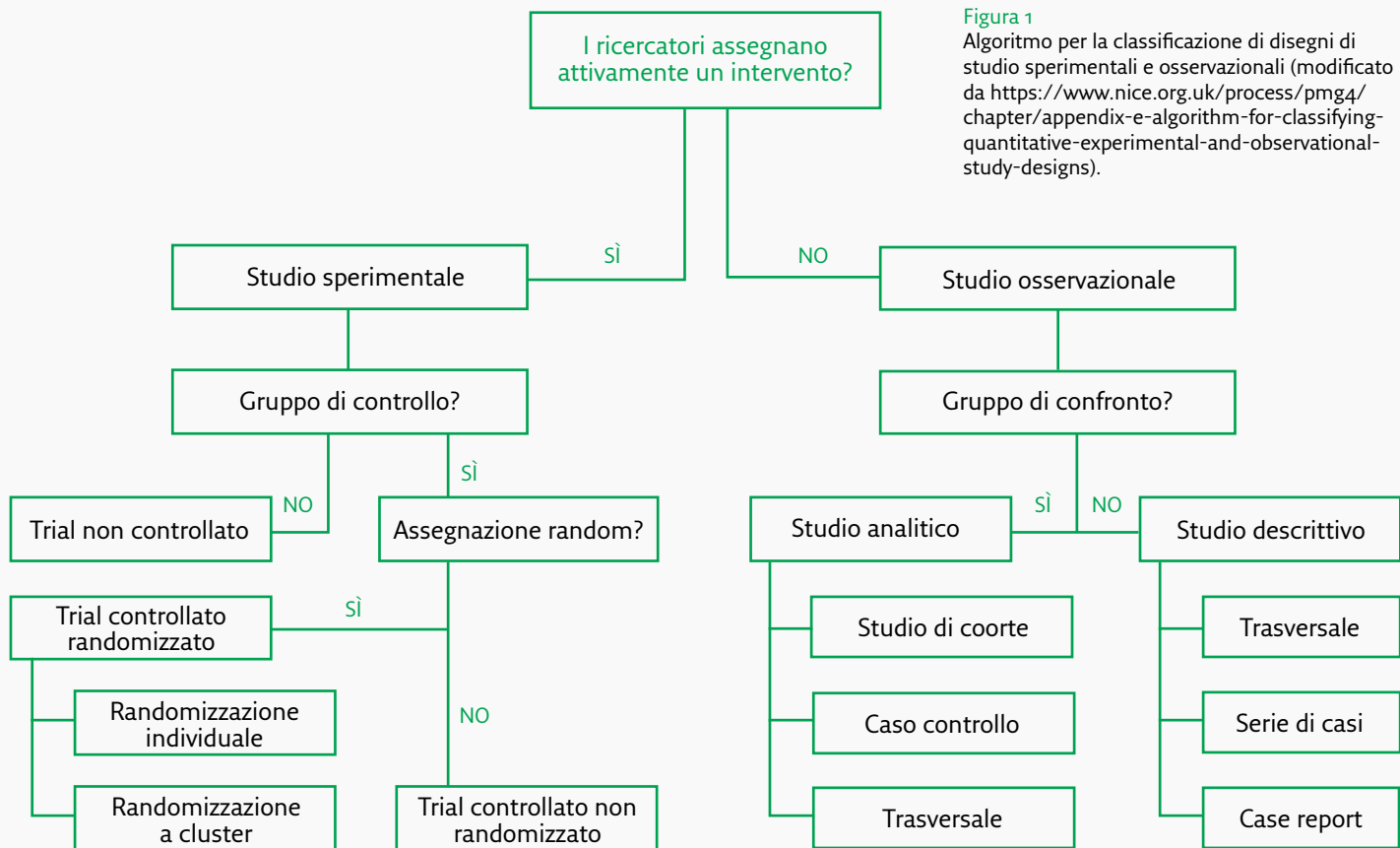


Figura 1
 Algoritmo per la classificazione di disegni di studio sperimentali e osservazionali (modificato da <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-e-algorithm-for-classifying-quantitative-experimental-and-observational-study-designs>).

Gli errori sistematici

I risultati di uno studio sono tanto più validi (probabilmente veri) quanto meno esso è affetto da *errori sistematici (bias)*. Infatti, nonostante gli RCT rappresentino gli studi più rigorosi, essi devono comunque garantire una conduzione metodologica appropriata che eviti o riduca l'insorgenza di *bias* che possono distorcere i risultati e, di conseguenza, la credibilità e l'autorevolezza delle conclusioni. I *bias* possono essere *selection bias*, ovvero errori sistematici nell'identificazione e/o nella selezione della popolazione a cui si riferisce lo studio. Due gruppi a confronto, infatti, dovrebbero avere un identico *outcome* in assenza del trattamento che si sta studiando. Condizione fondamentale è che la popolazione oggetto di

studio sia distribuita in modo casuale (*random*), in modo tale che aumenti la probabilità che altre variabili, non considerate nel disegno dello studio, si distribuiscano in maniera uniforme nel gruppo sperimentale e in quello di controllo. In questo modo, i risultati dello studio sono protetti dall'effetto dei fattori confondenti noti e, ciò che più conta, ignoti. La cecità (*blinding*) è lo strumento metodologico che impedisce a una o più categorie di soggetti coinvolti nel trial di conoscere il trattamento assegnato. L'obiettivo del *blinding* è di prevenire sia il *performance bias* che il *detection bias* e spesso implica l'uso di placebo. Il *performance bias* riguarda i partecipanti allo studio (soggetti studiati o ricercatori) che, conoscendo il braccio di assegnazione, potrebbero condizionare l'esito. Il *detection bias* invece riguarda il

ricercatore che durante la fase di analisi dei risultati può essere condizionato dalla conoscenza dell'intervento a cui è sottoposto ogni partecipante. Vi sono inoltre gli *attrition bias*, fattori associati all'efficacia, alla sicurezza e alla tollerabilità di un trattamento che possono condizionarne l'adesione; in questo caso, le perdite selettive modificano la distribuzione dei fattori prognostici. Come contromisura, si può effettuare l'analisi *Intention To Treat (ITT)* una strategia che confronta i pazienti nei gruppi in cui sono stati assegnati in origine dalla randomizzazione indipendentemente da quello che succede dopo l'allocazione: se il paziente non segue il trattamento assegnatogli, l'analisi ITT permette di valutare l'efficacia nelle condizioni reali, proteggendo la *validità interna ed esterna* dello studio.

In generale, uno studio dovrebbe produrre conclusioni corrette per gli individui che compongono il campione (*validità interna*) e generalizzabili anche ad altre popolazioni (*validità esterna*); infatti, al di là della significatività statistica, quello che più conta è l'entità del beneficio, ovvero la rilevanza nella pratica clinica.

Altre tipologie di disegno degli studi clinici

Nella maggior parte dei trial l'unità di randomizzazione è rappresentata dal singolo partecipante, sia esso malato o sano. Possono esistere tuttavia dei casi particolari, come i *cluster RCT*. Nei *trial con randomizzazione cluster*, vengono assegnati in maniera casuale gruppi di partecipanti costituiti da ospedali, famiglie, scuole, ecc. I *cluster RCT* sono più complessi nel disegno, richiedono una maggiore dimensione del campione (per ottenere una stessa potenza statistica) e un'analisi più complessa; inoltre, i membri di un gruppo tenderanno ad essere più simili tra di loro rispetto a quelli di altri gruppi, quindi la dimensione effettiva del campione è inferiore a quella ottenibile mediante la randomizzazione di singoli individui. Negli ultimi anni si è, inoltre, pensato di inserire negli studi clinici randomizzati quegli aspetti che rispecchiassero situazioni quotidiane, realizzando *trial di tipo pragmatico*, volti a misurare l'effettivo beneficio nella pratica clinica; in questo scenario, i pazienti presentano caratteristiche individuali differenti e vari gradi di malattia, seguono schemi terapeutici piuttosto flessibili (nelle dosi e nella frequenza) e il nuovo farmaco viene di solito confrontato con uno già preesistente; perfino la presenza di *bias* e la possibilità che il paziente non assuma regolarmente la terapia vengono accettate come parte integrante della realtà. Questi studi rappresentano un buon compromesso

fra gli studi osservazionali, che hanno una buona validità esterna, ma scarsa validità interna, e gli studi randomizzati di tipo convenzionale, dotati di una buona validità interna, ma minore validità esterna.

Un nuovo approccio al disegno di studi clinici è rappresentato dal *disegno adattivo*, relativamente più flessibile e che consente modifiche nel corso dello studio: un disegno sequenziale a gruppi è un tipico esempio di disegno adattivo con regole relative all'interruzione anticipata per futilità o efficacia. Questi studi sono possibili se l'*outcome* è a breve termine, l'efficacia attesa è alta e vi è la necessità di minimizzare le dimensioni campionarie. I *disegni sequenziali* prevedono un'analisi dati in continuo, cioè dopo ogni paziente "trattato" si testa il raggiungimento della dimostrazione di efficacia (o di non efficacia). L'analisi in continuo richiede che la verifica dell'*outcome* sia possibile dopo brevi periodi di *follow-up*. Altro esempio di disegno adattivo è lo *studio a bracci multipli e stadi multipli (MAMS)* che consente la valutazione simultanea di una serie di trattamenti contro un singolo braccio di controllo, richiede un minor numero di pazienti e ha una durata inferiore.

Dall'estrapolazione alla medicina di precisione

Nell'ottobre 2018, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha pubblicato il documento "Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics" che delinea un quadro per l'estrapolazione dei dati degli studi clinici dagli adulti ai bambini, con l'intento di ottimizzare il coinvolgimento dei bambini negli studi clinici (aspetto che rappresenta un obiettivo del Regolamento Pediatrico Europeo), prevedendo che un farmaco possa essere efficace e sicuro nei bambini e negli adolescenti, sulla base di studi condotti sulla popolazione adulta o su

altre popolazioni pediatriche. Il metodo e il razionale dell'estrapolazione sono esemplificati nella figura 2. Si tratta sostanzialmente di assumere la similarità della condizione di interesse negli adulti e nella popolazione pediatrica e di valorizzare i dati di farmacocinetica che rappresentano il perno attorno al quale ruota l'algoritmo di estrapolazione (Fig. 2).

Dal lato opposto, con l'avvento della medicina di precisione, stanno emergendo nuove tipologie di studi clinici come i *basket clinical trials* che raggruppano i pazienti in base alle caratteristiche genetiche e indipendentemente, ad esempio, dal tipo di patologia. Un altro nuovo approccio è rappresentato dagli studi clinici ad ombrello (*umbrella trials*) che raggruppano pazienti con stessa patologia a cui vengono però somministrati farmaci diversi in base alle caratteristiche genetiche individuali (Fig. 3). ■

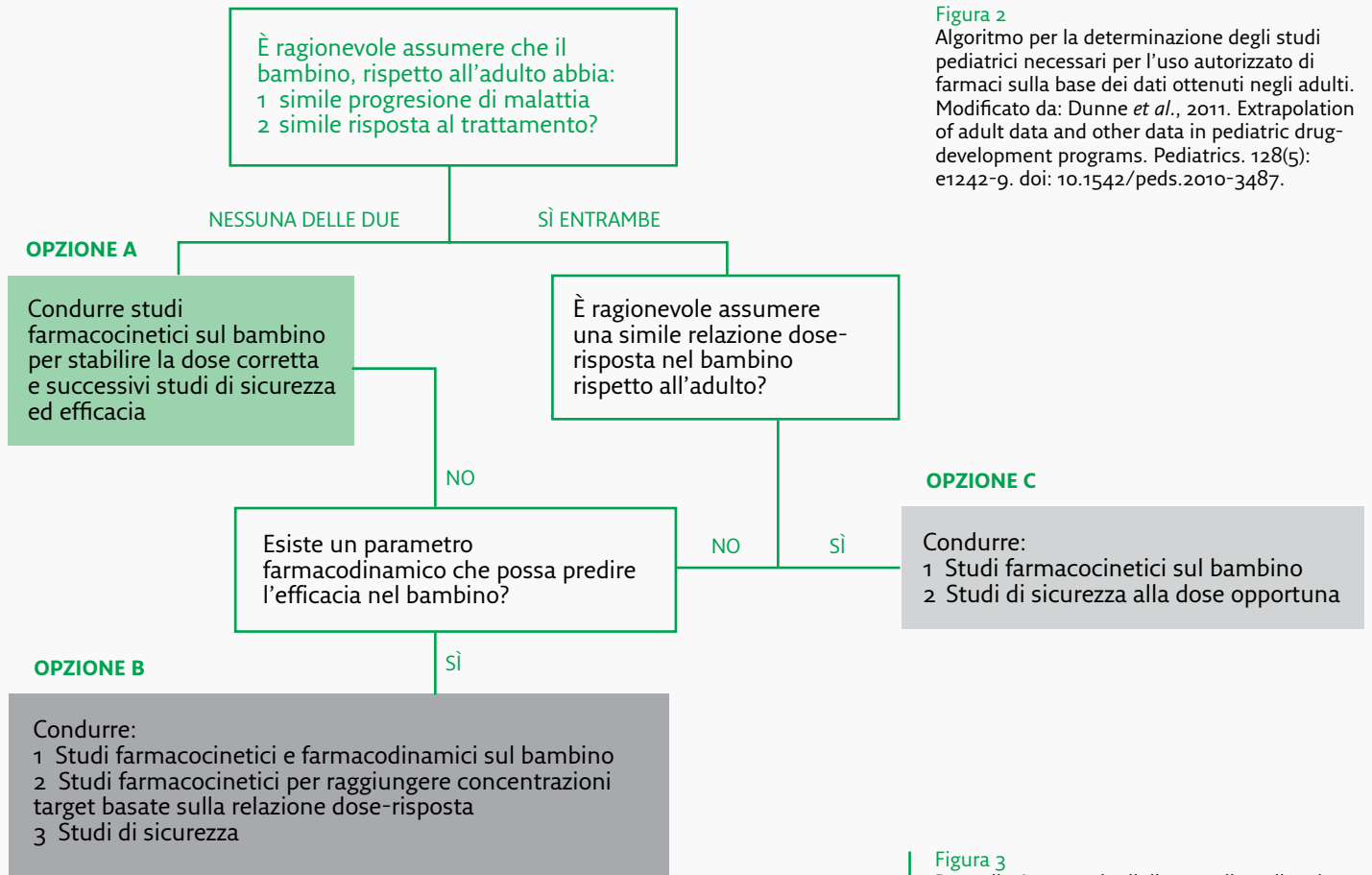
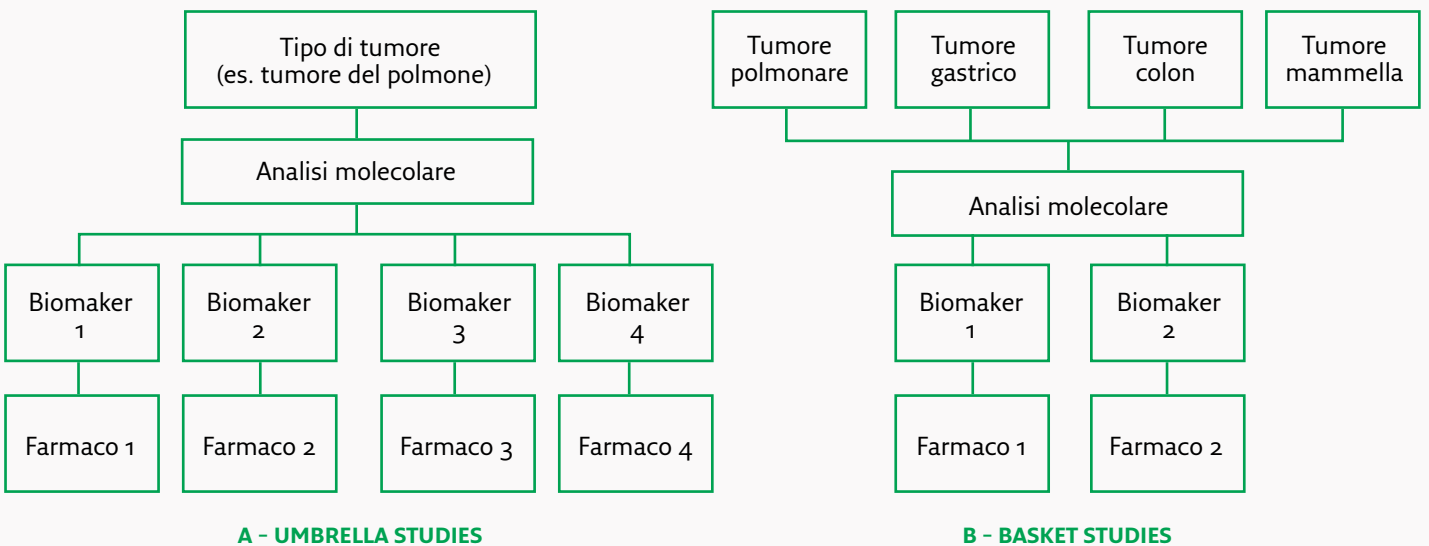


Figura 2
 Algoritmo per la determinazione degli studi pediatrici necessari per l'uso autorizzato di farmaci sulla base dei dati ottenuti negli adulti. Modificato da: Dunne *et al.*, 2011. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics*. 128(5): e1242-9. doi: 10.1542/peds.2010-3487.

OPZIONE C
 Condurre:
 1 Studi farmacocinetici sul bambino
 2 Studi di sicurezza alla dose opportuna

Figura 3
 Pannello A: esempio di disegno di studio ad ombrello; Pannello B: esempio di disegno di studio basket. Modificato da: Biankin *AV et al.*, 2015. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature*. 526 (7573): 361-70. doi: 10.1038/nature15819.



METODI ALTERNATIVI AI TRIAL CLINICI: MODELLAZIONE, SIMULAZIONE ED ESTRAPOLAZIONE

Oscar Della Pasqua
University College London, UK

The greatest obstacle to discovery is not ignorance, but the illusion of knowledge
Daniel J. Boorstin

Introduzione: i modelli matematici come strumenti fondamentali per predire la risposta terapeutica

Nonostante i progressi ottenuti negli ultimi anni dal regolamento pediatrico, che prevede la valutazione dell'efficacia e sicurezza dei farmaci per uso pediatrico, rimangono delle sfide etiche e pratiche della sperimentazione clinica sui bambini basata sugli studi clinici controllati randomizzati. Nel neonato il problema è ancora più evidente, in quanto risultano amplificate alcune problematiche relative alla sperimentazione clinica tradizionale. Di conseguenza, in ambito pediatrico è frequente porsi la domanda sul livello di evidenza necessaria per l'approvazione e il successivo uso terapeutico dei farmaci nella popolazione pediatrica. Nella maggior parte dei casi, non dovrebbe essere l'efficacia relativa ad un trattamento controllo il quesito da valutare nella popolazione pediatrica, ma la posologia (dose e frequenza). Insieme all'uso *off-label* dei prodotti medicinali approvati e indicati per la popolazione adulta, queste problematiche rappresentano un'importante limitazione per lo sviluppo scientifico della terapeutica in pediatria. D'altra parte, la disponibilità di tecnologie sempre più avanzate per la caratterizzazione del meccanismo di azione dei farmaci e della

metodologia per stabilire la relazione tra concentrazione, tempo ed effetto ci permette non solo di sviluppare una medicina personalizzata, cioè la possibilità per esempio di suddividere i pazienti sulla base della loro suscettibilità a malattie o complicanze o della loro risposta ad un trattamento specifico, ma anche di utilizzare statistica inferenziale per estrapolare informazioni o caratteristiche da un gruppo all'altro, cioè in questo caso dall'adulto al bambino.

Grazie all'integrazione di informazioni multifattoriali, i modelli matematici empirici, semi-empirici o fisiologici (meccanicistici) offrono la possibilità di rappresentare tramite equazioni il fenomeno considerato. Quindi, nel caso dei farmaci pediatrici, si può, per esempio, descrivere, quantificare e predire le differenze fisiologiche dovute all'ontogenia degli enzimi ed alla capacità metabolica degli organi responsabili del metabolismo e dell'eliminazione dei farmaci. Questi modelli possono successivamente essere utilizzati per predire la risposta terapeutica e definire il dosaggio ottimale per la popolazione pediatrica.

Approcci multifattoriali per analisi efficaci di estrapolazione in ambito terapeutico

Indipendentemente dall'effetto delle differenze fisiologiche sulla farmacocinetica e/o farmacodinamica, spesso i dosaggi nei bambini sono calcolati considerando l'esistenza di

una relazione lineare fra il peso del paziente e la dose indicata, sulla base di estrapolazioni a partire da dati ottenuti in pazienti adulti (Fig. 1). Tale processo di estrapolazione empirica non prende in considerazione il fatto che la relazione allometrica tra peso e capacità metabolica di un organo non include altri fattori importanti che determinano le differenze fisiologiche e farmacocinetiche tra adulti e bambini. Durante lo sviluppo dell'organismo, infatti, il peso si modifica con una relazione non sempre lineare tra neonati, bambini, adolescenti e adulti; inoltre, diversi altri fattori di rilevanza farmacologica si modificano in maniera non lineare, come la funzionalità renale o di biotrasformazione epatica. L'integrazione di questi fattori durante l'analisi di dati farmacocinetici e farmacodinamici rende i modelli matematici sufficientemente predittivi per l'estrapolazione del dosaggio, eliminando la necessità di studi clinici di efficacia.

Un approccio più scientifico per le estrapolazioni, basato sui modelli farmacocinetici e farmacodinamici, richiede perciò la caratterizzazione della farmacocinetica e della farmacodinamica, intesa come misurazione delle concentrazioni plasmatiche oppure dei biomarcatori dell'attività farmacologica durante la terapia. La sfida per migliorare effettivamente le terapie pediatriche rimane però l'identificazione delle covariate, cioè dei fattori demografici, clinici o genetici che determinano le differenze tra le popolazioni.

Per esempio, nell'ambito dell'uso degli antiepilettici, la *clearance* di tali farmaci dipende non solo dallo stato di sviluppo (soprattutto in neonatologia), ma anche dalla funzione degli organi e dall'impiego di farmaci in associazione. In certi gruppi di pazienti questi fattori sono più importanti del peso. Nei neonati prematuri, per esempio, dobbiamo considerare che la *clearance* della morfina dipende più dall'età gestazionale di nascita che dal peso. In un modello farmacocinetico impiegato per selezionare la dose, ci sono dunque vari fattori che vanno incorporati e integrati.

Modelli nonlineari ad effetto misto e metodologie statistiche di popolazione

Dal punto di vista statistico, l'approccio più utilizzato in farmacologia clinica è quello dei modelli nonlineari ad effetto misto applicati a dati di popolazioni di pazienti. Tali modelli consistono in una serie di equazioni ed hanno

diversi componenti o "effetti" (definiti statisticamente, da non confondere con la definizione farmacologica del termine), alcuni considerati fissi, come la struttura del modello (es., quanti compartimenti servono per descrivere la distribuzione del farmaco nell'organismo) o l'effetto delle covariate (es., il peso può avere un effetto sulla *clearance* o il volume di distribuzione), ed alcuni stocastici, che descrivono la variabilità intra- ed interindividuale nei parametri considerati (Fig. 2).

I modelli nonlineari ad effetto misto possono, ad esempio, essere utilizzati per l'estrapolazione e predizione dei livelli ematici di un farmaco, partendo dai dati di farmacocinetica nella popolazione adulta, aggiustata per l'effetto delle covariabili rilevanti come il peso oppure l'età o i trattamenti concomitanti. Idealmente si possono integrare dei biomarcatori o misure dell'attività farmacologica in modo da costruire modelli che permettano di simulare o predire anche la risposta o l'efficacia terapeutica.

Un'altra motivazione, per giustificare l'utilizzo di questi modelli, è la possibilità di stimare la variabilità dei parametri. Partendo da modelli opportunamente validati, si può dunque quantificare e prevedere le differenze interindividuali. Queste proprietà statistiche rendono attendibile la predizione e scelta del dosaggio pediatrico sia per un unico paziente sia per l'intera popolazione. Modelli farmacocinetici e farmacodinamici predittivi, inoltre, possono essere utilizzati ai fini di simulazioni utili nei campi della ricerca clinica o dello sviluppo di nuovi farmaci. Alcuni farmaci autorizzati di recente, come per esempio il raxibacumab per il trattamento dell'avvelenamento da antrace, presentano dei dosaggi pediatrici definiti sulla base esclusiva di *modelling* o modellazione sviluppati a partire da dati ottenuti in specie diverse dall'uomo durante studi pre-clinici (es., coniglio e primati non-umani) e di dati farmacocinetici in volontari adulti.



Figura 1
Nonostante le possibili limitazioni metodologiche, lo sviluppo dei farmaci pediatrici dovrebbe fare uso di un processo di estrapolazione esplicito in cui le differenze e somiglianze tra soggetti adulti e pediatrici sono caratterizzate in modo parametrico, eliminando il rischio relativo all'estrapolazione implicita su cui si basa l'uso *off-label* dei farmaci.

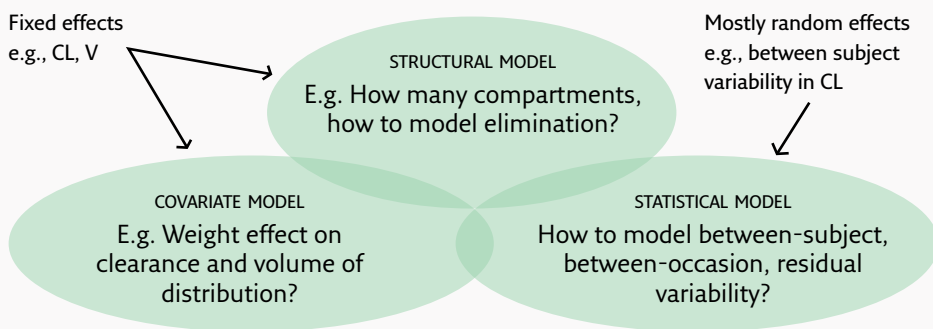


Figura 2
Componenti di un modello nonlineare ad effetto misto per dati di popolazione. La struttura di questi modelli ci permette non solo di descrivere i dati, ma anche di stabilire correlazione tra parametri e covariabili. Spesso la plausibilità fisiologica e farmacologica di queste correlazioni rende attendibili anche le estrapolazioni da un gruppo all'altro.

Conclusioni: applicazione più estesa di modelli quantitativi e medicina personalizzata

Sebbene sia fondamentale dimostrare l'attendibilità dell'approccio, riassumendo in modo esplicito anche le assunzioni e limitazioni, le tecniche di modellazione, simulazione ed estrapolazione sono state riconosciute dalle agenzie regolatorie come uno degli approcci da considerare durante lo sviluppo dei farmaci per la popolazione pediatrica. Una conoscenza ed applicazione più estesa di questi modelli quantitativi potrà contribuire alla scelta del dosaggio e all'implementazione di protocolli sperimentali ottimizzati, tenendo conto dei fattori demografici, clinici o genetici che determinano le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche. Particolarmente importante sarà il ruolo di questi modelli per lo sviluppo della medicina personalizzata, fornendo al medico la possibilità di integrare tutti gli elementi di variabilità rilevanti. Questo approccio sarà fondamentale soprattutto in ambito pediatrico, alla luce delle importanti differenze interindividuali osservate durante lo sviluppo e la maturazione degli organi. ■

NETWORK PEDIATRICI PER LA RICERCA CLINICA: QUALE RUOLO PER I FARMACOLOGHI?

Francesca Rocchi
INCiPiT, Roma

La ricerca clinica pediatrica deve fronteggiare molte difficoltà, quali la mancanza di fondi, infrastrutture appropriate e competenze specifiche, fattori che comportano, spesso, una più alta probabilità di fallimento rispetto agli studi condotti negli adulti, data la forte eterogeneità della popolazione ed il suo numero relativamente ridotto. Per questo motivo, l'utilizzo di farmaci *off-label* o addirittura non ancora autorizzati al commercio è ancora molto frequente nella pratica pediatrica. Per colmare la mancanza di appropriati prodotti medicinali per i bambini, il Regolamento Europeo sui Farmaci Pediatrici (n. 1901/2006), entrato in vigore nel 2007, ha imposto alle aziende farmaceutiche di condurre studi clinici anche nei bambini per quei farmaci considerati essenziali e necessari per il trattamento di patologie pediatriche. Nonostante i risultati positivi raggiunti grazie al Regolamento, manca ancora, ad oggi, sia in Europa che in Italia, un'efficiente infrastruttura di ricerca pediatrica capace di supportare la realizzazione di questi studi profit e no-profit condotti in pediatria.

I network sono uno strumento molto utile per superare le inefficienze nell'ambito della ricerca, ancora di più in ambito pediatrico, in modo tale da unire e formare le competenze, comunicare le informazioni in modo tempestivo, coordinare il lavoro. Cooperare e collaborare sono i due concetti chiave alla base della rete INCiPiT (*Italian Network for Paediatric Clinical Trials*), un consorzio no

profit creato nel 2017, e parte di una più ampia rete europea (*Conect for Children - c4c*), di cui rappresenta il nodo italiano (www.incipit-ped.net). Il Consorzio è composto dai principali ospedali italiani pediatrici, i grandi dipartimenti di Pediatria e Networks nazionali e Internazionali, a coordinamento italiano, che si occupano di sperimentazione in Pediatria in Italia*. Coordinato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, il Consorzio INCiPiT ha lo scopo di promuovere e supportare la conduzione di studi clinici pediatrici, dalla fase I alla fase IV, promossi e finanziati da diversi enti. L'obiettivo di INCiPiT è promuovere ricerca di alta qualità ed eticità sui farmaci pediatrici in Italia creando le competenze e le linee guida necessarie per sostenere la sperimentazione clinica in ambito pediatrico, sviluppando modelli operativi condivisi a livello nazionale, fornendo attività di formazione e coinvolgendo i bambini, gli adolescenti e le loro famiglie nella ricerca pediatrica. La ricerca è una macchina enorme da mettere in moto: dal disegno dello studio, alla strutturazione del protocollo, preparazione dei documenti, confronto con le autorità regolatorie e i comitati etici, archiviazione della documentazione, fino all'analisi e interpretazione dei dati. INCiPiT è pensato per fornire il supporto e la coordinazione di questo grande apparato, oltre che rappresentare un unico punto di riferimento, a livello italiano, per gli Sponsor. Nel caso di

studi multicentrici sponsorizzati dalle industrie farmaceutiche, infatti, queste di solito prendono contatto con i singoli Centri clinici, non conoscendone a pieno le caratteristiche e l'efficienza nell'eseguire le sperimentazioni; con una rete unica italiana, e coordinata a livello centrale da un *hub*, dovrebbe essere possibile avere il punto della situazione delle professionalità, delle casistiche e delle competenze, in modo da individuarle più velocemente ed aumentare l'efficienza nella programmazione e realizzazione delle sperimentazioni. Elementi su cui la rete INCiPiT vuole porsi come punto di forza e riferimento sono le attività di formazione per garantire, ad esempio, diffusione e rispetto delle *Good Clinical Practice*, norme di comportamento emesse dalle autorità regolatorie durante la conduzione delle sperimentazioni cliniche. INCiPiT, inoltre, si predispone ad aiutare anche la ricerca indipendente, interagendo sia con l'industria farmaceutica, sia col mondo accademico, tentando di essere un aiuto a quelle idee brillanti che spesso non possono procedere a causa della scarsità dei fondi.

INCiPiT rappresenta inoltre la rete italiana nell'ambito del consorzio europeo c4c (www.conect4children.org), creato per incrementare la competitività dell'Europa come area critica per lo sviluppo di farmaci pediatrici, utilizzando le competenze esistenti, l'accesso ai pazienti e lo sviluppo di processi comuni da applicare agli studi sulla storia naturale della malattia, registri, studi su nuove terapie e studi per la comparazione di terapie esistenti. c4c rappresenta una nuova collaborazione tra accademia e settore privato che comprende 33 partner accademici e 10 partner industriali provenienti da 20 Paesi europei, oltre 50 terze parti e circa 500 partner affiliati. Rappresenta un'opportunità rivoluzionaria di costruire le competenze per la gestione di sperimentazioni cliniche pediatriche multinazionali in tutta

Europa, garantendo al tempo stesso la voce dei bambini, dei giovani e delle loro famiglie. Il Progetto mira a generare un'infrastruttura sostenibile che ottimizzi la realizzazione delle sperimentazioni cliniche condotte in Pediatria in Europa.

Il ruolo del farmacologo, e più nel dettaglio del farmacologo con specificità nell'ambito pediatrico, è assolutamente fondamentale nella realizzazione di un'infrastruttura così pensata e nell'era della "medicina di precisione" o "personalizzata". Rappresenterà un punto di riferimento nell'ideazione e realizzazione di studi di fase I, di fase II, *dose finding*, farmacocinetica e farmacodinamica, farmacogenetica e farmacogenomica oltre che nella valutazione degli aspetti di sicurezza nell'ambito di tutte le fasi della sperimentazione clinica. Un aspetto cruciale, dove il farmacologo è chiamato a dare un contributo sostanziale, è rappresentato dal concetto di estrapolazione dei dati delle sperimentazioni cliniche dagli adulti ai bambini, compreso l'uso di approcci di *modelling* e di simulazione, allo scopo di prevedere le differenze tra adulti e bambini relative alla farmacocinetica/farmacodinamica, alla progressione della malattia e alla risposta clinica al trattamento oltre che l'identificazione di studi ottimali nella popolazione pediatrica, in linea con le previsioni individuate dal concetto di estrapolazione. ■

* Partners di INCiPiT

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS
- Istituto Giannina Gaslini IRCCS
- Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo IRCCS
- Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer
- AOU Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino ORIM
- ASST Spedali Civili di Brescia
- Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
- ASST Fatebenefratelli Sacco/Buzzi
- Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano
- Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova
- A.R.N.A.S. - Civico, Di Cristina, Benfratelli di Palermo
- Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" di Cagliari
- Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche
- AORN "Santobono Pausilipon" di Napoli
- Fondazione Penta Onlus/Penta-ID
- PRINTO
- CVBF (Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche)
- TEDDY (European Network of Excellence for Paediatric Clinical Research)
- AIEOP
- PEDIANET
- ECAPN
- SIF (Società Italiana di Farmacologia) - Gruppo di Lavoro in Farmacologia Pediatrica
- IRCCS Fondazione Stella Maris



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

39° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia

RICERCA
INNOVAZIONE
SOSTENIBILITÀ
APPROPRIATEZZA
FORMAZIONE



FIRENZE 20-23 NOVEMBRE 2019

PALAZZO DEI CONGRESSI

SEGRETERIA SCIENTIFICA



Via Giovanni Pascoli, 3 • 20129 Milano
sif.congressi@segr.it
www.sifweb.org

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Viale G. Matteotti, 7 • 50121 Firenze
Tel. +39 055 50351 • www.oic.it
sif2019@oic.it • sponsorsif2019@oic.it

OIC Srl ha ottenuto la certificazione Ethical MedTech Trusted Partner





**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**