

I neonati e le sperimentazioni cliniche multiple: avanti con prudenza

Carlo Corchia, Andrea Dotta

Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Su *Lancet* dell'agosto 2008 (6) è comparso nella rubrica "Viewpoint" un articolo di neonatologi ed epidemiologi inglesi su un problema di particolare interesse farmacologico ed etico: i neonati nati prematuramente e assistiti nelle UTIN vengono frequentemente sottoposti a sperimentazioni cliniche multiple. Nel sito web della Società inglese di medicina perinatale, nel maggio 2008, erano indicizzati come in corso 20 trial ai quali partecipava un forte numero di UTIN europee. In una singola UTIN era poi possibile che un neonato potesse essere eleggibile per partecipare a sei studi clinici, da quelli multicentrici internazionali a RCT, a studi osservazionali locali. Il problema è di indubbio interesse e abbiamo chiesto a Carlo Corchia e Andrea Dotta dell'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" di commentare l'articolo.

Abstract

Newborns and multiple clinical experiments: ahead with caution

The frequency of randomized controlled trials on pharmacological therapies in newborn infants is going to increase following the active promotion initiatives of the European Community. Therefore, a high-risk baby might be eligible to participate in several research studies at the same time. Among the most important methodological and ethical aspects related to this possibility are the power of the studies, the interactions among treatments, the identification of side effects, the length of follow-up, the relationship with the parents and the expression of their consent; an important point is also the problem of possible claims for personal injuries following the clinical research. However, a methodologically appropriate and controlled experimentation of treatments, possibly under the verification and the guidance of well prepared and functioning Ethical Committees, is always better than the uncontrolled and unverified use of possibly efficacious but also possibly dangerous therapies.

Quaderni acp 2009; 16(1): 17-19

Keywords Clinical trials. Pharmacological therapies. Neonatology. High-risk newborn infants

La frequenza di trial randomizzati farmacologici in età neonatale tenderà ad aumentare a seguito della promozione attiva di questi studi da parte della Comunità Europea. Di conseguenza, sarà sempre più probabile che un singolo neonato, soprattutto se ad alto rischio, sia eleggibile per essere arruolato in più trial contemporaneamente. I principali aspetti metodologici ed etici che ne derivano riguardano la determinazione della potenza degli studi, l'interazione tra i trattamenti, l'individuazione degli effetti collaterali, la durata del follow-up, la comunicazione con i genitori e la raccolta del consenso informato, mentre dal punto di vista medico-legale assume particolare rilevanza il problema dell'attribuzione di responsabilità a seguito di eventi avversi. La sperimentazione metodologicamente corretta e controllata dei trattamenti, con la verifica e la guida di Comitati Etici preparati, è comunque sempre preferibile dell'uso incontrollato e non verificato di terapie potenzialmente efficaci ma anche potenzialmente dannose.

Parole chiave Sperimentazioni cliniche. Farmaci. Neonatologia. Neonati a rischio

È noto che una larga parte dei farmaci utilizzati dai pediatri, e soprattutto dai neonatologi, non è mai stata studiata in modo rigoroso nei bambini e che molti prodotti correntemente utilizzati non sono autorizzati per l'uso in questi soggetti o sono usati "off-label" [1-2]. Quasi sempre, inoltre, posologia e frequenza di somministrazione, anche dei farmaci

autorizzati, sono desunte da studi effettuati negli adulti e possono pertanto non tenere conto delle peculiarità fisiologiche e metaboliche delle prime epoche di vita. Ciò si traduce nella possibilità che i trattamenti adoperati siano inefficaci, perché sottodosati, o dannosi, perché i rischi e le reazioni avverse non sono stati adeguatamente indagati.

Per stimolare e facilitare lo sviluppo e l'accessibilità di farmaci da impiegare nei bambini, nel rispetto dei diritti umani e dei principi etici delle ricerche nell'uomo, il 26 gennaio 2007 è entrato in vigore il Regolamento del Parlamento e del Consiglio d'Europa n. 1901/2006 relativo ai prodotti medicinali per uso pediatrico. Come conseguenza di questo provvedimento e di altri documenti, che promuovono le norme di buona pratica clinica e il corretto funzionamento dei Comitati Etici, aumenta la probabilità che i neonati siano arruolati in trial clinici e, contestualmente, anche quella che uno stesso neonato sia arruolato in più trial contemporaneamente [3-4].

Questo tema è stato affrontato in un editoriale di Berdsall e coll. pubblicato su *Lancet* del 9 agosto 2008 [5]. Gli Autori, prendendo spunto dal fatto che in Gran Bretagna i neonati pretermine ricoverati in alcuni centri specialistici di assistenza neonatale che partecipano a numerosi trial internazionali e nazionali potrebbero essere eleggibili per partecipare a ben sei studi contemporaneamente, sottolineano come le implicazioni scientifiche ed etiche di una tale situazione non siano chiare, nonostante la loro rilevanza in medicina perinatale.

In Italia, dai dati degli studi registrati presso l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali dell'AIFA dal 2005 a oggi e riguardanti i neonati pretermine, si ricava che un centro di assistenza neonatale partecipa a 5 ricerche, 4 partecipano a 3 ricerche e 7 a 2 ricerche; tutto ciò senza contare le eventuali adesioni a studi internazionali [6]. Quindi, anche nel nostro Paese, esiste la possibilità che un neonato venga

Per corrispondenza:
Carlo Corchia
e-mail: corchia@opbg.net

attualità

arruolato in più di un trial contemporaneamente.

Le direttive cui si è fatto cenno in precedenza non affrontano specificamente questo punto, e i pochi suggerimenti esistenti sono discordanti e basati su dati scientifici molto labili. Secondo l'Associazione delle Industrie Farmaceutiche Britanniche, è opportuno un wash out di almeno tre mesi per i volontari sani che partecipano a studi su farmaci diversi, mentre secondo la FDA americana sarebbero sufficienti 28 giorni.

Gli aspetti etici

Gli aspetti etici dell'arruolamento di un paziente a più trial contemporaneamente non possono essere del tutto separati da quelli metodologici, in quanto non può dirsi etico uno studio metodologicamente inadeguato nella formulazione degli obiettivi e nelle modalità di conduzione. Per esempio, una delle domande che ci si pone è quanto sia accettabile che un neonato arruolato nel gruppo placebo di un trial venga arruolato anche in un altro studio randomizzato. D'altro canto, limitare il reclutamento solo a un braccio del secondo studio immediatamente introdurrebbe un bias nell'analisi del primo studio. Bisogna poi considerare che negli studi multicentrici l'intervento oggetto di indagine in un centro può essere pratica standard in un altro, e che in tali circostanze, pur ricevendo lo stesso trattamento, solo i pazienti ricoverati nel primo reparto possono essere eleggibili per l'arruolamento. In età neonatale la variabilità di comportamenti tra centri diversi può essere particolarmente rilevante a causa della mancanza di prove di efficacia definitive per molti trattamenti. I problemi metodologici posti da una tale situazione sono tanto maggiori quanto più alto è il numero di studi ai quali un neonato prende parte contemporaneamente.

Altri aspetti prettamente metodologici sono quelli relativi alla potenza degli studi, all'interazione tra trattamenti diversi e al follow-up dei soggetti reclutati.

Se i trattamenti oggetto dei vari studi sono tutti efficaci nel ridurre la frequenza di un esito, ciò può comportare una perdita di potenza dei singoli trial. Infatti, nel caso di due studi effettuati contemporaneamente, se c'è una sufficiente sovrapposizione tra i neonati

reclutati, la frequenza di base dell'esito sulla quale è stata calcolata la numerosità di ogni singolo studio è più bassa di quella stimata e di conseguenza può essere dimostrata solo una differenza di effetto maggiore di quella prevista; alternatively è necessario aumentare la numerosità. Ad esempio, se la frequenza di base di un esito è del 50% e si stima che il trattamento possa dimezzarla, cioè farla scendere al 25%, con $\alpha=0.05$, $1-(potenza)=0.80$ e rapporto di 1:1 tra trattati e non trattati, la numerosità per ciascun braccio dello studio è di 65 soggetti. Se contemporaneamente gli stessi neonati venissero tutti reclutati per un secondo studio sull'effetto di un altro trattamento avente pari efficacia rispetto al primo, supponendo l'assenza di interazione tra i due trattamenti, si può facilmente dimostrare che il numero di soggetti da includere in ciascun braccio di ognuno dei due studi sarebbe di 99. Se la correzione al calcolo iniziale non venisse apportata, i trial sarebbero caratterizzati da una perdita di potenza.

L'altro importante problema è quello dell'interazione fra i trattamenti, che si verifica quando l'effetto di un trattamento su un particolare esito viene modificato dall'uso contemporaneo di un altro trattamento, che ne aumenta o diminuisce l'efficacia, o potenza gli effetti collaterali. Il verificarsi di interazione è particolarmente difficile da prevedere e da interpretare nei neonati pretermine, a causa della peculiarità della loro fisiologia e del loro metabolismo. Inoltre, i tempi di arruolamento differenti, la diversa durata dei singoli trial e l'analisi dei dati di uno studio effettuata quando ancora un altro o gli altri studi sono in corso, rendono ancora più complicato l'accertamento della presenza di interazione. Per tali motivi in molti studi, soprattutto in quelli sponsorizzati direttamente dalle ditte farmaceutiche, gli individui reclutati per un trial vengono esclusi da altri trial. Tuttavia, Berdsall e coll. nel loro editoriale sostengono che, nonostante il rischio che a seguito di due trial condotti in parallelo due trattamenti vengano entrambi riconosciuti efficaci e introdotti nella pratica clinica senza aver prima verificato la presenza di interazione, la sovrapposizione del reclutamento in più trial contemporanei è verosimilmente in

grado di evidenziare solo interazioni molto grandi, e che questo è sicuramente meglio della situazione presente nella quale molti nuovi trattamenti vengono utilizzati senza considerare se e quanto essi interagiscono tra loro e con altri già in uso.

Follow-up, "wash-out" o "recovery period" sono aspetti collegati tra loro. A volte i neonati vengono reclutati per partecipare a uno studio ancora prima di nascere, cioè vengono reclutate le loro madri [7]. In questi casi, quanto tempo bisogna aspettare prima di poter reclutare gli stessi neonati in un altro studio? Se si accettasse un intervallo di tre mesi, quasi nessuno potrebbe essere incluso in un altro trial durante il ricovero in TIN. Ma dovrebbe forse l'esclusione durare per il resto della vita o almeno fino all'età adulta? Ormai sappiamo bene che gli effetti, in particolare, aggiungerei, quelli dannosi, possono manifestarsi anche molti anni dopo la nascita; l'esempio antico del dietilstilbestrolo e quello più recente dei corticosteroidi sono paradigmatici a questo riguardo.

Aspetti più prettamente legali ed etici sono quelli della responsabilità a seguito di eventi avversi e del consenso informato. Bisogna dire che le richieste di risarcimento per danni personali a seguito della partecipazione a trial clinici sono poco comuni e che l'adesione alle direttive europee dovrebbe ridurre ulteriormente questo rischio. Tuttavia, indipendentemente dal tipo di normativa dei vari Paesi, che nella maggioranza dei casi prevede l'accertamento dell'esistenza di una responsabilità personale o istituzionale, la partecipazione a più di un trial rende più difficile la dimostrazione del rapporto di causalità, diretto o indiretto, tra la somministrazione di un particolare farmaco e l'eventuale danno. In tali circostanze il miglior interesse del paziente potrebbe essere tutelato meglio da sistemi di compensazione assicurativa non basati necessariamente sulla dimostrazione di responsabilità, come già avviene in alcuni Stati; tali sistemi, però, pur ispirati ai principi del governo clinico e della buona pratica clinica, possono rendere ancora più complicata la dimostrazione della relazione esistente tra la partecipazione a un trial e il danno supposto essere la conseguenza di questo, soprattutto

quando la manifestazione avviene a distanza di molto tempo dallo svolgimento dello studio e quando il paziente ha partecipato contemporaneamente a più trial.

L'espressione e la raccolta del consenso sono procedure particolarmente delicate, già oggetto di grande attenzione nella legislazione che regola la richiesta di parere ai Comitati Etici. La richiesta di consenso a partecipare a più studi contemporaneamente può provocare un carico psicologico particolarmente rilevante, soprattutto quando il consenso non è espresso direttamente dal paziente, come avviene per i genitori che sono chiamati a decidere per i propri bambini. I dati della letteratura indicano, comunque, che la maggior parte di essi è favorevole all'arruolamento dei figli in più studi contemporaneamente e non sembra manifestare alcuna preoccupazione a riguardo [8]. Probabilmente i genitori, se ben informati e partecipi dell'attività clinica, preferiscono che i trattamenti di cui non si conosce in modo certo l'efficacia vengano somministrati in modo controllato piuttosto che al di fuori di qualunque schema di comportamento scientificamente validato.

Cosa fare

Cosa fare quindi per recepire gli stimoli che vengono dai documenti europei e agire nel miglior interesse dei neonati, perseguendo l'obiettivo del maggior beneficio e del minor rischio possibili? Ecco alcune brevi considerazioni.

La sperimentazione metodologicamente corretta e controllata dei trattamenti è meglio dell'uso incontrollato e non scientificamente verificato di nuove terapie potenzialmente efficaci ma anche potenzialmente dannose; questo è vero anche nel caso di arruolamento di uno stesso neonato in più trial contemporaneamente, a condizione che la metodologia dello studio sia corretta e tenga in considerazione i possibili bias e le possibili interazioni. Il coinvolgimento proattivo dei neonati in più studi contemporaneamente è il modo migliore per valutare l'esistenza di interazione tra più trattamenti.

Studi di farmacocinetica specifici per i neonati pretermine dovrebbero essere effettuati prima della pianificazione di trial di fase 2 e 3, per stabilire posologia e tempi di somministrazione appropriati

e per poter valutare la variabilità individuale nel metabolismo dei farmaci oggetto d'interesse.

I comitati etici devono svolgere un ruolo sempre più importante e sempre meno formale; in particolare dovrebbero essere messi nelle condizioni di valutare se la potenza dello studio è adeguata e se altri trattamenti che possono interagire con quello in studio vengono utilizzati nella pratica clinica dei centri partecipanti o sono previsti nel protocollo sperimentale di altri studi effettuati contemporaneamente; tutte queste informazioni dovrebbero far parte della *investigator brochure*.

Infine va sottolineata l'opportunità che gli studi vengano effettuati nell'ambito di networks di ricerca nazionali e internazionali, allo scopo di condividere esperienze, informazioni e protocolli sull'uso contemporaneo di più trattamenti; solo questo può assicurare la pianificazione di trial di buona qualità. ♦

Bibliografia

- [1] Kumar P, Walker JK, Hurt KM, et al. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr* 2008;152:412-5.
- [2] Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci* 2007;29:361-7.
- [3] DM 21 dicembre 2007. Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, 3 marzo 2008, parte prima.
- [4] DL 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. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n. 261 del 9/11/2007.
- [5] Beardsall K, Brocklehurst P, Ahluwalia J. Should newborn infants be excluded from multiple research studies? *Lancet* 2008;372:503-5.
- [6] <http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>
- [7] Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
- [8] Morley CJ, Lau R, Davis PG, Morse C. What do parents think about enrolling their premature babies in several research studies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F225-8.

ACP TRINACRIA PALERMO

27-28 marzo 2009

Hotel Splendid La Torre (Palermo)
tel. 091 450222 - Fax 091 450033

Quello che il pediatra deve sapere in...

Venerdì 27 marzo

Presentazione: F. Panizon,
G. Corsello, C. D'Andrea

Prima sessione

Conducono S. Maringhini, G. Primavera

9,00 Nefrologia pediatrica
(M. Pennesi, Trieste)

9,50 Ginecologia pediatrica
(V. Bruni, Firenze)

Seconda sessione

Conducono A. Ventura, A. Turrisi

11,00 Touchpoints nello sviluppo
psicomotorio
(G. Rapisardi, Firenze)

11,50 Neonatologia
(G. Corsello, Palermo)

12,40 Colazione di lavoro

Terza sessione

Conducono F. Pardo, A. Ventura

14,00 Allergologia/Asma
(G. Longo, Trieste)

14,50 Il bambino che non cresce:
casi clinici
(G. Magazzù, Messina)

15,40 I casi clinici
dello specializzando visti
con l'esperto
(M. Fontana, Milano)

Quarta sessione

Conducono F. Marchetti, A. Spataro

17,00 Neuropsichiatria infantile
(S. Millepiedi, Pisa)

17,50 Immunologia pediatrica
(C. Azzari, Firenze)

18,30 Fine dei lavori prima giornata

Sabato 28 marzo

Quinta sessione

Conducono F. Marchetti, D. Ferrara

9,00 Epatologia (G. Maggiore, Pisa)

9,50 Gastroenterologia pediatrica
(A. Ventura, Trieste)

10,40 Endocrinologia pediatrica
(F. Chiarelli, Chieti)

Sesta sessione

Conducono G. Corsello, G. Magazzù

11,50 Quiz iconografici
in dermatologia pediatrica:
un confronto a due
(F. Arcangeli, Cesena
M. Cutrone, Venezia)

12,20 Il dolore in Pediatria
(F. Panizon, Trieste)

**A ogni presentazione
seguiranno 20 minuti di discussione**

Segreteria organizzativa

Quickline Congressi - Trieste
tel. 040 773737 - congressi@quickline.it