



Carlo A. Rizzi
Clinical Development Manager

Il ruolo dell' Azienda Farmaceutica nella
Sperimentazione Clinica in Pediatria
Campobasso, 17 Maggio 2008

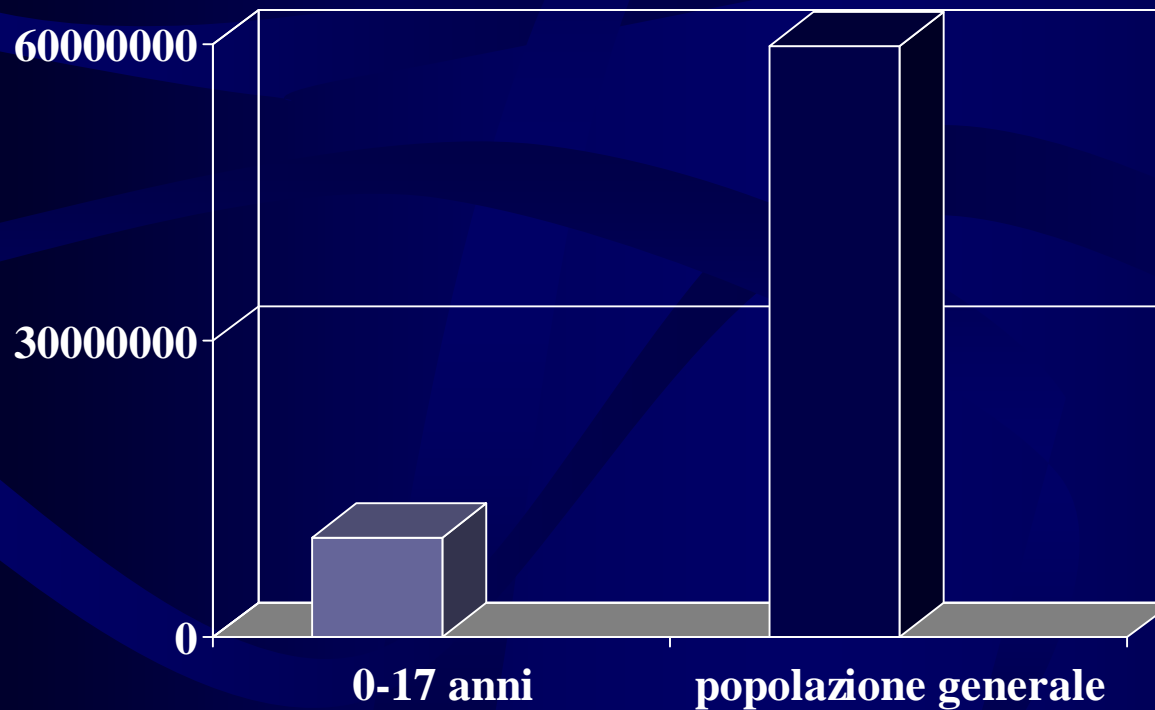
Lo sviluppo di farmaci in pediatria

Un interrogativo provocatorio

*La popolazione pediatrica è una
“popolazione di nicchia?”*

Dati ISTAT

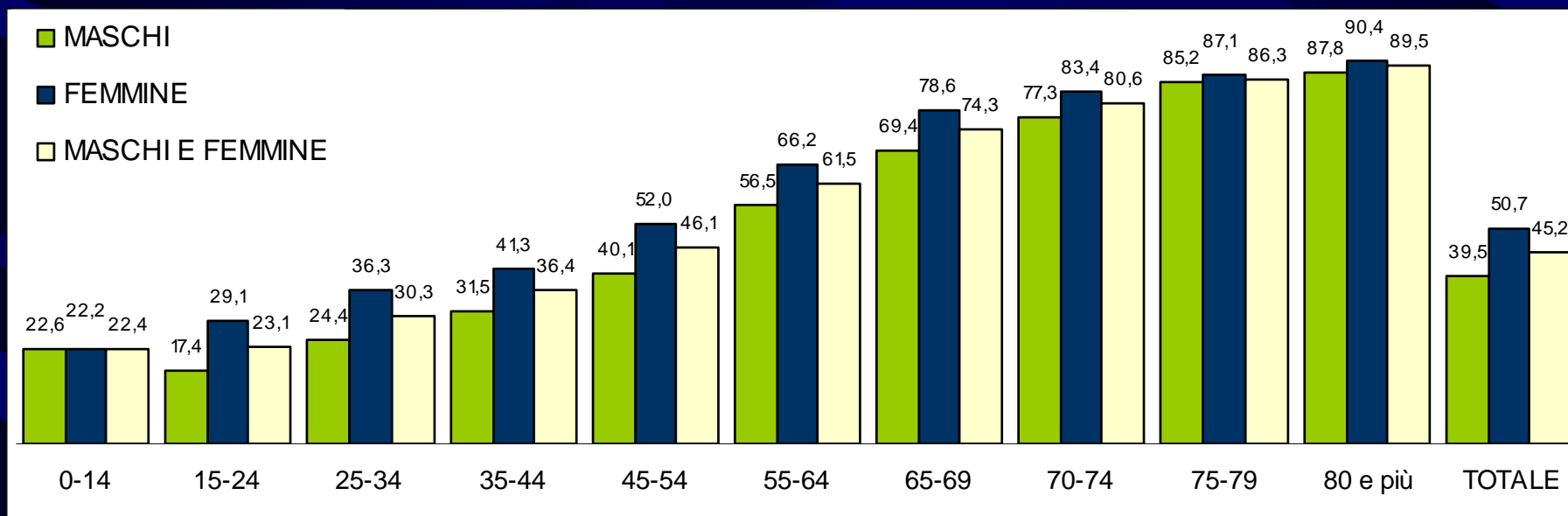
Popolazione residente al 1 Gennaio 2007 per età



Eta'	Maschi + Femmine
0	554966
1	554884
2	561735
3	554812
4	549414
5	550057
6	557310
7	548265
8	546540
9	544956
10	546958
11	545604
12	552688
13	565774
14	587937
15	586904
16	592760
17	586577
TOTALE	10088141

Dati ISTAT 2007

Popolazione per uso di farmaci nelle ultime 2 settimane precedenti l'intervista per classe d'età e sesso.



I tempi cambiano.....

- Farmaci in pediatria – In passato:
 - Tradizionalmente, farmaci per disturbi comuni & vaccini
 - Sviluppo nell'adulto, poi estensione ai bambini
 - Il 50% dei farmaci in pediatria usati off-label
 - Mercato a scarsa profittabilità
- I tempi cambiano....
 - Oggi la ricerca clinica pediatrica è una priorità alla luce dell'elevato *medical need*

Una storia americana....

- **La Premessa:**
 - scarsa motivazione dell'industria privata a perseguire lo sviluppo di prodotti pediatrici
 - Elevato bisogno medico e sociale di farmaci pediatrici basati sull' "evidence"
- **Il patto: "do ut des"**
 - L'azienda si impegna nello sviluppo pediatrico
 - L'istituzione garantisce "6-month exclusivity" di sfruttamento commerciale oltre la scadenza del brevetto
- **Le conseguenze:** gli studi clinici in pediatria divengono attraenti per l'industria **ben oltre l'impiego del farmaco in studio nel mercato pediatrico**

La formalizzazione del patto

Il "*Pediatric Research Equity Act*" (2003)

- “Written Request” dell’FDA:
 - Da interazioni fra Azienda ed FDA si concorda un razionale scientifico per un farmaco dell’adulto in pediatria (non necessariamente la stessa indicazione)
 - Si concorda un protocollo di studio
 - FDA emette una “written request” all’Azienda a perseguire una ricerca pediatrica in nome della Salute pubblica
 - Se lo studio è compiuto nel tempo concordato, si garantisce l’esclusività commerciale nell’adulto per sei mesi **indipendentemente dai risultati**

La formalizzazione del patto Il "*Pediatric Research Equity Act*" (2003)

- "Written Request" dell'FDA:
 - La scelta della patologia pediatrica è indipendente dall'ampiezza del mercato, ma unicamente guidata dal "*medical need*"

Case Report

- Un farmaco *blockbuster* di Boehringer Ingelheim è un alfa-1 antagonista indicato nella IPB
- Vi è un razionale per un impiego pediatrico in disturbi minzionali (*voiding disorders*) che colpiscono un gran numero di bambini
- FDA non approva il piano clinico per *voiding disorders*
- FDA emette *written request* per ricerca su una **nicchia di pazienti** (disturbi da vescica neurogena conseguente a spina bifida)

E in Europa?

*Ogni problema è un'opportunità
ma talvolta si passa dall'opportunità al
problema....*

- EU regulation sullo sviluppo pediatrico, Gennaio 2007
- Formazione presso EMA di Pediatric Committee
- PIP (Pediatric Investigational Plan): non è possibile registrare farmaci nell'adulto se non si presenta contestualmente un piano di sviluppo pediatrico in una fase precoce (fine Fase II)
- Nuovi farmaci esentati solo in casi fortemente motivati

	US	Europe	Comment
Legislation	Pediatric Research Equity Act 2003	Paediatric Regulation	US pediatricreserc equity act: 2003; EU Regulation: 2007
Requirements	Pediatric Advisory Committee issues Written Requests For NDAs, a pediatric waiver or investigational plan must be submitted.	Pediatric Committee will review a Pediatric Investigational Plan (PIP)	PIP is mandatory in EU for approval of the adult product. Written Requests are not mandatory for an adult approval
Off patent products	No legislation	Pediatric Use Marketing Authorization (PUMA) giving 10 years data protection	Will the PUMA prove sufficiently attractive to generic companies?
Carrot	6 month period of additional market provisions during which generic competitors can not be marketed	6 month period of additional market provisions during which generic competitors can not be marketed	EU proposal based on successful US experience.
Stick	Must meet pediatric assessment per Written Request	Must have PIP	No adult approval unless PIP agreed or waived in Europe
Support for pediatric medicinal research	Funding for NICHD	No funding for MICE	Funding of scientific endeavor at a European level has proved problematic

Complessità di uno studio pediatrico

Le complicazioni posologiche

Peso come grandezza continua,
posologia come grandezza discreta

Weight (kg)	Low Dose level (0.001 – 0.002 mg/kg)	Medium Dose level (0.002 – 0.004 mg/kg)	High Dose level (0.004 – 0.008 mg/kg)
9.0 – 12.0	-	0.025 mg	0.05 mg
12.1 – 25.0	0.025 mg	0.05 mg	0.1 mg
25.1 – 50.0	0.05 mg	0.1 mg	0.2 mg
50.1 – 100.0	0.1 mg	0.2mg	0.4 mg

Complessità di uno studio pediatrico: Il consenso (e l'assenso)

- Il consenso informato dei genitori (o tutori legali)
- L'”assenso”: informazione *consapevole* del paziente pediatrico
 - Il consenso ha valore legale. Problemi:
 - Disponibilità dei genitori alla ricerca sul proprio figlio;
 - Condivisione sulla sperimentazione di genitori separati
 - L'assenso è comunque richiesto dai Comitati Etici. Problemi:
 - cosa significa informazione *consapevole*?
 - E i bambini in età prescolare?
 - E il linguaggio?



Gli studi di ricerca servono a conoscere nuove cose che possano aiutare altre persone in futuro.

Perché stiamo facendo questo studio di ricerca?

Perché vogliamo vedere se funziona una medicina chiamata XXXX.

Ti abbiamo chiesto di partecipare allo studio perché i tuoi genitori ed il tuo medico ritengono che i tuoi problemi urinari (pipì) possano migliorare o possano fare in modo che altri bambini con la tua malattia possano star meglio grazie ai risultati della ricerca.



Cosa accadrà durante lo studio?



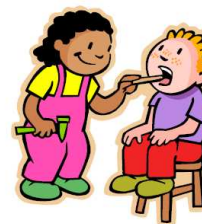
1. Prenderai tutti i giorni una medicina chiamata XXXX, sciolta in omogeneizzato di mela o yogurt
2. Per 4 mesi farai 8 visite dal tuo medico, una volya al mese..
3. Durante la visita il dottore ti farà domande sulla tua salute dal momento in cui sei stato visitato l'ultima volta ed eseguirà alcuni esami: prelievi di sangue, elettrocardiogramma, cistometrografia (esame fatto con un tubicino che ti viene messo nella vescica), visita oculistica, test di domande e risposte..

Cosa può accadere di buono?

Alle persone che partecipano agli studi di ricerca possono accadere cose buone che possono aiutare a stare meglio. Si tratta dei "benefici". I benefici che potresti ottenere dalla partecipazione allo studio sono un miglioramento dei tuoi problemi urinari. In ogni caso, bambini come te dai risultati della ricerca potranno essere curati meglio.



Che fastidi puoi avere?



Ti chiediamo di raccontare al tuo medico se ti senti poco bene, per esempio se ti gira la testa, se hai il naso chiuso, se hai prurito, se ti viene da vomitare o hai diarrea, se hai la gola secca, se hai problemi di sonno o se hai il pisellino duro.

Ma non ti preoccupare, se dovessi avere dei fastidi ti aiuteremo a stare meglio.

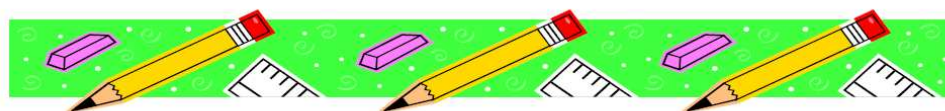
Domande?



Se vuoi puoi chiedere al tuo medico dell'ospedale di spiegarti qualcosa che non hai capito.



Insieme ai tuoi genitori puoi decidere se partecipare a questo studio.



_____ Data/ora

_____ Scrivi il tuo nome in stampatello qui se desideri partecipare allo studio

_____ Data/ora

_____ Firma del medico che ha informato il paziente

Il re è nudo!

Il consenso informato è davvero abbastanza chiaro anche per l'adulto?

In maschi adulti, vi sono stati casi estremamente rari di prolungata e dolorosa erezione che non ottiene sollievo dall'eiaculazione. Questa condizione, se non trattata, può portare all'incapacità permanente ad avere erezioni. Consultate subito il medico sperimentatore del nostro Centro se si verifica una prolungata erezione.