

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

Trieste

26 Ottobre 2018

Università degli studi di Trieste, edificio M (aula magna)

## Organizing Committee

Egidio Barbi

Giuliana Decorti

Armando Genazzani

Viviana Giannuzzi

Alessandro Mugelli

Gabriele Stocco

## Scientific Secretariat

Marianna Lucafò

Alessandra Maestro

Gabriele Stocco

Marta Trojniak



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI DI TRIESTE



DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE DELLA VITA



REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

ISTITUTO DI RICOVERO e CURA  
a carattere scientifico  
Burlo Garofolo di Trieste



SOCIETÀ ITALIANA  
DI FARMACOLOGIA

## **Titolo del convegno monotematico: “Trial clinici e off-label in pediatria: verso la medicina di precisione”**

### *Presentazione del convegno*

#### ***Qual è lo studio clinico più efficace per produrre le evidenze necessarie all'uso dei farmaci nei pazienti pediatrici?***

**L'obiettivo del convegno è di discutere la sperimentazione dei farmaci in pediatria, alla luce del problema degli *usi off-label* e la necessità di fornire adeguato supporto scientifico a tale impiego; inoltre il grande sviluppo delle analisi molecolari ha reso possibile l'impiego delle *terapie di concetto/medicina di precisione* in diversi ambiti tra cui quello pediatrico, che necessitano però di sperimentazione ad-hoc. Tali studi, viste le specificità dei pazienti pediatrici, richiedono l'impiego di metodologie innovative per fornire le evidenze necessarie all'uso dei farmaci.**

### *Usi off-label dei farmaci in pediatria*

Il 60% circa dei farmaci utilizzati nei bambini viene prescritto off-label per età, per indicazione o per via di somministrazione. Infatti 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 che non possono aspettare e 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 bambino che sta soffocando per laringite. Negli ultimi 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.

### *Terapie di concetto in pediatria*

L'avanzamento delle conoscenze e tecniche di analisi molecolare ha reso possibile in singoli pazienti l'identificazione di terapie di concetto, ovvero basate sulla comprensione del meccanismo molecolare della malattia, come ad esempio l'uso di antimalarici aminochinolinici nelle interferonopatie. Tali terapie non possono essere sperimentate nei modi e tempi della ricerca farmacologica classica e non trovano, nel quadro normativo attuale l'applicabilità appropriata, togliendo quindi la possibilità ad alcuni pazienti di ricevere terapie potenzialmente di grande impatto sulle loro malattie.

Per molti farmaci in pediatria sono quindi ancora necessari gli studi clinici per fornire le evidenze di qualità, sicurezza ed efficacia per l'autorizzazione all'immissione in commercio e per l'uso secondo scienza del farmaco. È ormai noto che per la popolazione pediatrica lo studio randomizzato controllato, che rappresenta il “gold standard”, risulta difficile da realizzare. Recentemente, sono stati introdotti approcci metodologici innovativi che hanno lo scopo di ridurre la dimensione del campione mantenendo il potere statistico dei risultati.

Vogliamo quindi organizzare un incontro tra farmacologi, pediatri, legislatori, rappresentanti delle agenzie regolatorie e della sanità pubblica (ai vari livelli), rappresentanti di pazienti e aziende farmaceutiche, per condividere i vari punti di vista su questo problema. In particolare verranno trattati i seguenti argomenti:

- l'uso off-label dei farmaci in pediatria;
- la legislazione vigente in Italia ed Europa con focus sugli ultimi aggiornamenti legislativi in Italia e in Europa;

- i trial clinici e i metodi alternativi come “modeling&simulation” ed “extrapolation” come strumento per fornire le evidenze necessarie per l’uso autorizzato dei farmaci in pediatria
- l’integrazione dell’analisi farmacocinetica e farmacogenomica per la medicina di precisione in pediatria.

*Data: venerdì 26 ottobre 2018*

9.00: Inizio lavori, saluto autorità

*Sessione 1 (Moderatori: prof. Alessandro Mugelli, prof. Giuliana Decorti)*

9.30: L’uso off-label dei farmaci in pediatria (dott.ssa Viviana Giannuzzi, Fondazione Benzi, Bari)

10.00: Terapie di concetto in pediatria (dott. Andrea Taddio, Burlo, Trieste)

10.30: Legislazione vigente in Italia ed Europa: aggiornamenti alla luce del D.M. 7/9/2017 e del Regolamento Europeo 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche (dott.ssa Sandra Petraglia, AIFA, Roma)

11.00: coffee break

11.30: Trial clinici come strumento per fornire le evidenze necessarie per l’uso autorizzato dei farmaci in pediatria: stato dell’arte (dott. Salvatore De Masi, Meyer, Firenze)

12.00: Metodi alternativi ai trial clinici: modelling, simulazioni ed estrapolazione (prof. Oscar Della Pasqua, University College, Londra - Regno Unito)

12.30: Network pediatriche per la ricerca clinica: quale ruolo per i farmacologi (dott.ssa Francesca Rocchi, INCIPIT, Roma).

13.00-14.00: Pranzo e visione poster Giovani Ricercatori SIF

*Sessione 2 (Moderatori: dott. Gabriele Stocco, prof. Egidio Barbi)*

*Mini-simposio (in inglese) “Approcci terapeutici e metodi innovativi per l’uso dei farmaci in pediatria: prospettive per la medicina di precisione”*

14.00: Cellule indotte pluripotenti staminali come modello in vitro per lo studio dei farmaci (prof. Fengming Yue, Università Shinshu, Matsumoto - Giappone)

14.30: Farmacocinetica e monitoraggio terapeutico dei farmaci (prof. Federico Pea, Università di Udine, Udine)

15.00: Sistemi nanotecnologici innovativi per biopsia liquida e dosaggio farmaci (dott.ssa Loredana Casalis, Elettra Sincrotrone, Trieste)

*15.30: Tavola rotonda “Trial clinici e off-label in pediatria: verso la medicina di precisione”*

16.30: Chiusura lavori