



FONDAZIONE I STUD

La ricerca clinica in pediatria: aspetti etici e criticità

Marta Annunziata, Viviana Apicella, Maria Carmela Arena, Luciana Rosa Gliatta, Manuela Modica, Anna Orsatti, Paolo Roberti
Baveno, 11/12/2012

Obiettivi del lavoro

1. La malattia: il bambino e la famiglia	4
<i>1.1 I sentimenti del bambino</i>	8
<i>1.2 La famiglia del malato</i>	9
<i>1.3 Le reazioni alla diagnosi</i>	9
<i>1.4 La riorganizzazione familiare</i>	10
<i>1.5 Le dinamiche nella coppia</i>	12
<i>1.6 Fratelli e sorelle</i>	13
<i>1.7 Le risorse e le competenze</i>	15
<i>1.8 Il processo di ospedalizzazione</i>	15
2. Bambini e farmaci	23
<i>2.1 L'esposizione ai farmaci della popolazione pediatrica</i>	24
<i>2.2 Carenza di farmaci sperimentati nella popolazione pediatrica</i>	27
<i>2.3 Peculiarità biologiche dei minori e rischio di eventi avversi</i>	30
<i>2.4 Iniziative in USA e in Europa per migliorare la situazione</i>	34
3. La normativa sulla sperimentazione clinica pediatrica	36
<i>3.1 Il Comitato Pediatrico</i>	39
<i>3.2 Il Piano d'indagine</i>	40
<i>3.3 L'Autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (PUMA)</i>	41
<i>3.4 Strumenti di informazione , trasparenza ed incentivo alla ricerca</i>	42
<i>3.5 Report sui risultati dell'applicazione del Regolamento Pediatrico relativo agli ultimi 5 anni.</i>	43
4. Aspetti etici	46
<i>4.1 I bambini come orfani terapeutici</i>	46
<i>4.2 Valutazione della capacità di discernimento</i>	47

<i>4.3 Definizione di consenso a un progetto di ricerca</i>	48
<i>4.4 Determinazione di rischi, inconvenienti e beneficio</i>	49
<i>4.5 La ricerca senza alcun beneficio individuale possibile</i>	51
<i>4.6 Ricerca in situazioni d'emergenza</i>	52
<i>4.7 Terapia con placebo</i>	53
5. Atteggiamento del genitore	55
<i>5.1 Perché partecipare ad una sperimentazione clinica?</i>	56
<i>5.2 Il consenso informato</i>	59
<i>5.3 Adolescenti, malati "trascurati"</i>	61
6. Interviste	62
<i>6.1 Maurizio Bonati- Antonio Clavenna, ricercatori del Mario Negri</i>	62
<i>6.2 Fabio Mosca, direttore dell'unità di terapia intensiva e patologia neonatale della clinica Mangiagalli</i>	68
<i>6.3 Alessandra Allione, genitore partecipante ad uno studio osservazionale</i>	70
<i>6.4 Danilo Perri, Pediatra di libera scelta e componente del Comitato Etico AUO Policlinico G. Martino, Messina</i>	72
<i>6.5 Laura Reali, Pediatra e componente del Comitato Etico Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma</i>	74
<i>6.6 Tania Nicole Ducci, Campers Recruiter, Coordinamento Ufficio Ammissione Bambini, Famiglie e Associazioni, Associazione Dynamo Camp Onlus</i>	77
7. Conclusioni	78
8. Bibliografia	79

Obiettivi del lavoro

I bambini sono vulnerabili e particolarmente bisognosi di protezione, e gli adulti hanno nei loro confronti la responsabilità di tutelarli, di non pregiudicare in alcun modo il loro bene.

Nel contempo essi dovrebbero poter usufruire dei progressi compiuti dalla medicina e dei vantaggi della ricerca scientifica.

La sperimentazione clinica pediatrica pone quindi una sorta di paradosso: da un lato ogni società vuole salvaguardare i minori dai rischi presenti in ogni studio clinico; dall'altro gli stessi bambini sono esposti a pericoli quando ricevono farmaci studiati per gli adulti e insufficientemente testati nella popolazione pediatrica. Naturalmente la ricerca progettata e condotta accuratamente, insieme a una normativa tutelante, riducono le incertezze, ma nessuna sperimentazione di nuovi farmaci può essere totalmente esente da rischi (Steinbrook R. 2002).

L'obiettivo di questo project work è stato quindi esplorare il mondo degli studi clinici in ambito pediatrico, con l'intento di descrivere lo stato attuale del settore e di analizzarne le criticità. A questo scopo abbiamo intervistato alcuni esperti e condotto un approfondimento sulla normativa di riferimento, dedicando particolare attenzione agli aspetti etici.

1. La malattia: il bambino e la famiglia

La "salute", assieme a ciò che viene considerato il suo contrario, la "malattia", fa parte della vita dell'uomo. Se da un lato la natura ha dotato la nostra specie di risorse innate che spontaneamente spingono ad adottare i comportamenti migliori e più adattivi, dall'altro la salute richiede anche una certa educazione, acquisita nel corso dell'esperienza e trasmessa nel tempo alle generazioni successive. I passi enormi che sono stati compiuti nel campo dell'igiene, della medicina, della farmacologia, dell'alimentazione, della psicologia, della salute mentale e più in generale della cura di sé, hanno permesso di acquisire conoscenze sempre maggiori, di allungare la prospettiva di vita, migliorandone la qualità e le possibilità.

Durante il secolo scorso anche l'ambito legislativo a livello mondiale e nazionale si è interessato sempre di più al tema della tutela della salute. La Costituzione Italiana dichiara nell'Articolo 32 che la salute è un "fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività". Può essere pensata perciò contemporaneamente come un "diritto/dovere" poiché tutti siamo chiamati a tutelarla, personalmente e nei confronti di chi ci è accanto. Specialmente quando si tratta di bambini.

Infatti, se la malattia in un adulto suscita sofferenza, preoccupazione, disagio, incertezza, necessità di modificare i propri stili di vita (in base al tipo e alla gravità della patologia) e chiama spesso in causa una serie di interrogativi a volte senza risposta, tutto questo risulta amplificato nell'esperienza vissuta da un bambino. I suoi mezzi di comprensione cognitivi, emotivi ed affettivi sono ancora incompleti (a seconda dell'età) per riuscire ad attribuire un senso a ciò che vede cambiare intorno a sé; la sua visione del mondo, del tempo, delle cause e degli effetti non gli consente di abbracciare ancora tutto l'arco delle possibilità e delle spiegazioni ragionevoli degli eventi. Proprio la sua fragilità e vulnerabilità dovrebbero far mettere in moto da parte degli adulti che lo circondano (genitori, parenti, medici, infermieri, psicologi, educatori, maestri, amici) una catena di interventi volti a sostenerlo nella prova che

lo attende. Non ha importanza quanto questa risulti effettivamente grande e pericolosa: agli occhi di un bambino può apparire talvolta spaventosa, talvolta imprevedibile altre volte senza apparente significato.

L'esperienza di una malattia in età evolutiva presenta caratteristiche peculiari sul piano epidemiologico, clinico e psicologico, che si intrecciano alla qualità dei protocolli terapeutici e all'assistenza generale, delineando quadri psicologici specifici. Nell'ambito del percorso evolutivo, fisiologicamente caratterizzato da un continuo divenire e accompagnato da speranze e timori, la malattia, che minaccia il naturale diritto alla vita e alla crescita di bambini e di adolescenti, si inserisce come un'occasione di crisi, un elemento di rottura e di perdita.

Come è intuibile, l'esperienza di malattia comporta un costo psicologico elevato, anche nei casi in cui non provoca arresti duraturi e può quindi essere integrata nella storia individuale e familiare. Si tratta di una condizione di precarietà estrema a livello individuale, dove il rischio è alto e allo stesso tempo esiste una concreta possibilità di salvezza: nella difficoltà di sostenere l'incertezza, lo stato emotivo del bambino e dei familiari tende ad oscillare tra disperazione e speranza. L'essere inevitabilmente confrontato con i limiti e la precarietà della condizione umana sollecita nel bambino, anche piccolo, riflessioni e consapevolezze molto avanzate rispetto ai coetanei. Sulla base della tematica emotiva generale, la specificità del vissuto in età evolutiva è determinata dalla compromissione non solo e non tanto di una condizione già stabilmente acquisita (come avviene nell'adulto), quanto piuttosto delle possibili realizzazioni future. Si configura, così, un grave attacco alla propria progettualità.

L'esperienza di malattia, di per sé caratterizzata da una prevalenza di sentimenti negativi, può diventare nel bagaglio mentale del bambino la traccia paradigmatica di una condizione di perdita, di solitudine, di rabbia, e riemergerà nel vissuto emotivo delle successive vicende sfavorevoli della vita. Più l'insorgenza è precoce, più l'attrezzatura mentale del bambino è in via di organizzazione e non riesce a distinguere nello scenario generale di fragilità e di dipendenza la parte spettante alla malattia, che può pervadere più o meno estesamente aree di personalità contribuendo alla loro strutturazione. Infatti, l'esperienza di malattia può diventare la chiave interpretativa delle vicende personali successive, percepite come risarcimento, se favorevoli, oppure come inevitabile e scontata conseguenza, se sfavorevoli.

Il bambino affetto da tumore per esempio sperimenta una profonda sofferenza innanzitutto fisica, sia in rapporto alla malattia sia in rapporto agli interventi diagnostici. All'esordio, solitamente gli accertamenti diagnostici si susseguono ad un ritmo incalzante e costituiscono il primo elemento scatenante l'angoscia del piccolo, che oltretutto osserva attorno a sé cambiamenti radicali come l'ospedalizzazione e il mutato atteggiamento dei genitori. In seguito, il trattamento chemioterapico presenta, accanto a quelli terapeutici, aspetti aggressivi per gli effetti collaterali, ed implica trasformazioni somatiche rilevanti a livello estetico, a partire dalla caduta dei capelli, che possono sostenere una crisi d'identità particolarmente grave. La cura appare in molti momenti devastante, eppure costituisce allo stesso tempo un vincolo assoluto, che ha come alternativa la morte, e pone quindi in una condizione di dipendenza quasi totale. Relativamente alle modificazioni corporee legate alla malattia e/o al trattamento, si può osservare in alcuni casi l'emergenza di angosce dismorfobiche così intense da configurare, se pur transitoriamente, un "break down" evolutivo necessitante di un trattamento psicofarmacologico.

In generale, ai cambiamenti fisici tendono a corrispondere sentimenti di estraneità a sé più o meno intensi: del resto, l'interazione continua fra fisico e psichico è l'elemento costitutivo fondamentale di ogni essere umano. Nel bambino l'unità psicofisica è ancora maggiore che nell'adulto: diventa così possibile che un insulto traumatico del corpo sia sperimentato anche come lesivo della personalità e, in quanto tale, danneggiante l'integrità del sé.

Particolare rilevanza assumono gli interventi mutilanti, che costituiscono un'esperienza traumatica difficile da superare, in quanto causa di un danno persistente in una situazione in cui si sente già minacciata l'integrità corporea per le numerose violazioni dovute ad esami e terapie e per la menomazione rappresentata dalla perdita dei capelli. La perdita di una parte del corpo appare allora come il più alto potenziale nemico all'integrità fisica, che può essere compromessa irrimediabilmente con grave danno non solo per il sé ma anche, e soprattutto, per le relazioni con l'esterno, con particolare riguardo alla propria realizzazione affettiva. Quando sono interessati gli organi interni prevalgono vissuti e fantasie di manipolazione e di svuotamento, mentre rispetto agli arti e alle altre parti visibili si osservano difficoltà nella partecipazione alla vita sociale. Un cambiamento improvviso, deturpante, determina quasi sempre un momento di grave crisi: è in gioco non solo la perdita del sé precedente ma anche quella del sé futuro, che di solito viene idealizzato. Nella maggior parte dei casi si delinea una situazione di depressione reattiva caratterizzata da una fase di crisi, cui segue un reinvestimento nella vita con la possibilità di attivare e utilizzare tutte le proprie potenzialità residue.

Per comprendere il significato profondo della malattia del bambino è necessario innanzitutto riconoscere la sua consapevolezza, presente sin dall'esordio in relazioni a modificazioni dello stato di benessere, all'iter diagnostico spesso complesso e incalzante, alla realtà del reparto, al mutato atteggiamento dei genitori, a frammenti di comunicazione captati in ospedale o a casa. In relazione al proprio assetto emotivo, che si diversifica anche in base all'età, la condizione di malattia può essere vissuta o come un evento aggressivo esterno, minaccioso per la propria incolumità e insopportabile nel suo aspetto di tortura e/o di castigo (per colpe reali o fantastiche: disubbidienze o impulsi di rabbia), o come una situazione di perdita rispetto alla propria identità e integrità, con un conseguente doloroso sentimento di solitudine. In entrambi i casi è presente un'intensa sofferenza collegata alla paura del dolore.

L'esordio è contrassegnato dall'emergere di angosce dilaganti, non contenibili perché sollecitate da un pericolo ignoto, che solo con la definizione della diagnosi si delinea come una realtà più circoscritta e affrontabile. Vi è da dire, però, che raramente si assiste da parte dei genitori ad una comunicazione della diagnosi al bambino, anche se più grande o adolescente: il ritenerlo non pronto o non adeguato a sostenere la diagnosi, la paura che possa cadere in uno stato disperazione, la propria incapacità a comunicare una notizia così dolorosa, il non essere o il non sentirsi sostenuti in questo ingrato compito, spesso fa sì che il bambino sia lasciato solo alle sue dolorose intuizioni.

La situazione di malattia, comunque, si configura come una condizione di diversità così esasperata da rappresentare una dimensione quasi aliena, non tanto a livello fisico, quanto a livello emotivo, senza possibilità di incontro e di scambio con gli altri. Si intensificano, allora, i sentimenti di solitudine, di incomunicabilità, e di esclusione, che possono sfociare in un atteggiamento di profondo isolamento oppure di dispotismo assoluto.

Emergono, inoltre, penosi sentimenti di incertezza: il rischio imminente della ricaduta configura uno stato emotivo denominato "sindrome della spada di Damocle". Di fronte ad una ricaduta riemergono le angosce, accanto a sentimenti di rabbia e di sfiducia.

Nei pazienti off-therapy, talora emergono sentimenti di onnipotenza nel paziente, che sente di aver vinto la lotta contro la malattia; altre volte si delinea quasi una sindrome del sopravvissuto, con profondi sensi di colpa rispetto ai compagni meno fortunati. In ogni caso, l'esperienza della malattia tende a lasciare una traccia perenne che può, a seconda dei casi e del sostegno ricevuto, rappresentare un elemento di forza o viceversa di fragilità rispetto a successivi avvenimenti critici della vita.

L'insorgenza di una malattia nella vita di un bambino comporta una serie di cambiamenti sia a livello psicofisico che a livello relazionale, non semplici da gestire. Lieve o grave che sia, essa può incidere sulle sue dimensioni più intime e personali, limitare la sua autonomia e indipendenza e segnare profondamente anche coloro che se ne occupano direttamente, quindi i genitori, i fratelli o le sorelle e i parenti più vicini. Se non accolta in modo adeguato dal piccolo e dalla sua famiglia, la malattia può incidere notevolmente sullo sviluppo psicologico del bambino e sulla formazione della sua personalità. L'assunzione di adeguati stili e strategie relazionali può sopperire alle difficoltà e allo stress che invadono il clima familiare. Quando è un bambino a essere colpito da una malattia la questione si fa più complessa. Secondo numerosi esperti il bambino può rappresentarsi la malattia come un "piccolo incidente di percorso", una specie di "interruzione" della sua rassicurante routine. Se si tratta di una piccola parentesi, il bambino può percepire questo stato come un evento particolare che lo mette al centro delle attenzioni di tutta la famiglia; a volte può addirittura assumere l'aspetto di una vacanza, lontana dagli impegni quotidiani (scuola, compiti, sport...). Molto dipenderà dagli atteggiamenti degli adulti che lo accudiscono e dall'entità della malattia. Quando, però, questa interruzione accenna a prolungarsi e a incrementare il dolore e la sofferenza, il bambino inizia a percepire più nettamente i limiti alla sua autonomia e indipendenza. Infatti, una patologia proietta il bambino in una nuova condizione di vita, opposta a quella vissuta fino a poco tempo prima, oltre che costringerlo a fare i conti con le reazioni contraddittorie delle sue figure di riferimento, che rischiano di terrorizzarlo più della malattia stessa.

Non possiamo non ricordare, infine, un dato particolarmente rilevante: ad esempio i bambini affetti da una malattia cronica invalidante (in modo specifico: asma bronchiale cronica e dermatite atopica severa) potrebbero costituire una popolazione a rischio di attaccamento insicuro a causa degli elevati livelli di stress che caratterizzano le loro relazioni con l'adulto.

Nel corso della malattia possono presentarsi frequenti interruzioni nel processo di acquisizione dell'autonomia sia a causa delle frequenti riacutizzazioni, sia a causa delle ripetute ospedalizzazioni che si sono verificate durante i momenti della crescita. La presenza di una patologia nei bambini, inoltre, potrebbe costituire per le madri e i padri un'emozione di intensità tale da interferire con la costruzione di legami emotivi: il timore di non riuscire a prendersi cura adeguatamente dei loro piccoli può condurre questi genitori a instaurare una relazione iper-protettiva nei loro confronti o, al contrario, a mantenere una certa distanza come difesa dall'ansia. Alcuni ricercatori hanno riscontrato una maggiore incidenza di attaccamento insicuro in bambini malati rispetto ai bambini sani, giungendo alla conclusione

che la malattia possa costituire una situazione di rischio soprattutto quando nella famiglia è presente un clima emotivo instabile, caratterizzato dall'ansia dei genitori.

1.1 I sentimenti del bambino

Sulla base dei più recenti dati epidemiologici a diffusione internazionale (Oms 2008), la fibrosi cistica, le disfunzioni cardiache congenite, il diabete mellito, i disturbi respiratori cronici come l'asma bronchiale, i disordini cutanei come la dermatite atopica severa e tutte le forme di handicap grave e persistente costituiscono alcune tra le malattie croniche più comuni e diffuse in età pediatrica. Ciò che accomuna tutti questi disturbi è la presenza del carico emotivo pendente sul bambino. Al fine di individuare correttamente le modalità attraverso le quali questo carico influenza i sentimenti e i comportamenti del piccolo malato e interferisce con il corso regolare del suo sviluppo, occorre tenere presenti alcune variabili:

- innanzitutto il quadro clinico acquisito (diagnosi, severità del disturbo, sintomatologia, terapia farmacologica) e l'età di insorgenza della patologia;
- le singole caratteristiche di personalità e gli aspetti cognitivi e socio-emotivi del bambino che gli consentono di comprendere la malattia, il processo e i tempi di cura (si tiene conto soprattutto del senso di rottura che viene a crearsi all'interno del corpo e della mente del bambino);
- la rappresentazione mentale che i familiari si creano della malattia che colpisce il loro figlio/fratello e le risposte emotive che vengono a costellarsi nella rete interna di relazioni;
- la presenza/assenza di un sistema socio-culturale, psicologico ed educativo di supporto che sia in grado di facilitare la narrazione dei vissuti interni e la loro riorganizzazione emotiva e cognitiva in vista del raggiungimento di nuove forme di equilibrio.

Questi aspetti sono strettamente legati tra loro e vanno sempre tenuti tutti in considerazione. Inoltre, ognuno può rivestire minore o maggiore incidenza a seconda del livello di sviluppo raggiunto dal bambino. Nello specifico, la malattia interferisce con le abitudini del bambino, le condiziona o addirittura le modifica, si ripercuote sull'immagine di sé che il piccolo si è costruito e ridimensiona fortemente l'autonomia e la capacità di gestione dei suoi spazi conquistati nel corso della crescita.

Nel bambino molto piccolo il peso psicologico della gestione della malattia viene attenuato dalla presenza rassicurante delle figure adulte di riferimento che mediano i suoi vissuti. Successivamente, il bambino acquista una più definita consapevolezza del suo stato, diviene in grado di cogliere adeguatamente le spiegazioni fornitegli in merito alle cure e al decorso della malattia, e rapporta più serenamente gli effetti fisici della patologia che lo coinvolge alla sua immagine corporea. La raggiunta consapevolezza favorisce l'abbassamento del livello di ansia e consente di valutare la malattia come indipendente dalle sue azioni e responsabilità. Nel momento in cui il piccolo comincia a mettere a punto i primi tentativi di adattamento alla malattia è di importanza capitale che gli adulti che lo accudiscono riescano a cogliere la sua fatica e lo sconforto soggiacente senza ignorarli. In questo stadio, infatti,

non è infrequente l'assunzione di comportamenti regressivi che lo riportano a periodi in cui godeva di maggior benessere.

Ma come reagiscono, allora, i genitori di fronte alla diagnosi di malattia del proprio figlio? Sono in grado di reggere il colpo? Riescono a modificare le aspettative sulla salute e sul futuro del bambino? Qual è il loro ruolo nella gestione della malattia?

1.2 La famiglia del malato

L'approccio allo studio delle famiglie con un bambino malato ha subito nel corso del tempo significative evoluzioni. I primi studi condotti sull'argomento tendevano a mettere in luce solo le conseguenze negative dello stato di malattia sulla famiglia: ad esempio, Farber risulta uno fra i primi studiosi ad aver descritto la reazione familiare del "lutto", determinata dalla perdita del bambino sano, immaginato e atteso. A partire da questo filone originario si sono poi sviluppati gli studi sulle reazioni intrapsichiche della figura materna e, solo più recentemente, il campo di interesse ha inglobato in sé anche gli altri membri del nucleo familiare.

Allo stato attuale, l'indagine si è ampliata fino a considerare l'adattamento del sistema familiare nel suo insieme e la relazione tra la famiglia e la rete sociale di riferimento. Gli autori delle ricerche più recenti tendono, inoltre, ad evidenziare le risorse positive della famiglia: essa possiede, infatti, competenze, abilità di coping e un personale stile di risoluzione dei problemi.

1.3 Le reazioni alla diagnosi

La situazione più critica e difficile da affrontare da parte dei genitori è rappresentata, senza dubbio, dalla comunicazione della diagnosi. Qui si rende necessario da un lato accettare l'idea che il bambino presenti una malattia più o meno invalidante e dall'altro apprendere i vari aspetti della sua cura giornaliera e della terapia. Quando tale comunicazione viene effettuata durante la prima o la seconda infanzia, per i genitori può verificarsi una vera e propria catastrofe emotiva, un trauma a tutti gli effetti: da un lato possono perdere progressivamente la rappresentazione di "normalità" costruita fino a quel momento sul figlio e dall'altro lato vedono il profilarsi di un futuro poco roseo e incerto. Appare indispensabile, dunque, predisporre un supporto tempestivo ai genitori.

Innanzitutto i medici, fornendo informazioni e spiegazioni chiare ed esaustive circa l'entità della malattia, possono già agevolare una prima fase di elaborazione della diagnosi. Le risposte di cui i genitori necessitano nell'immediato riguardano il futuro del loro bambino: le concrete possibilità offerte dalla terapia, le prospettive rispetto alla vita sociale, al lavoro e alla fertilità del figlio.

Le reazioni emozionali e comportamentali che accompagnano il momento della diagnosi sono caratterizzate da elevati livelli di stress e di ansia, da depressione, da un forte senso di disorganizzazione, rabbia, paura e disillusione, da problemi di memoria e da emicranie e insonnie persistenti. In modo particolare, le reazioni depressive sono piuttosto frequenti e segnate da intensi vissuti di perdita.

Il bambino rischia di essere "contagiato" dal vissuto depressivo dei suoi genitori: su di lui possono essere proiettati i sensi di colpa e di inadeguatezza familiari, quasi a ritenere la malattia un attacco alla felicità del nucleo familiare. I genitori possono anche attivare una affannosa guerra alla malattia e impegnarsi in una ricerca estenuante delle cause scatenanti la patologia, il tutto allo scopo di trovare una spiegazione razionale alla condizione patita dal figlio.

Proviamo ad analizzare, seppur brevemente, la sequenza temporale (relativamente invariabile) di risposte emotive che i genitori devono sperimentare per accettare ed elaborare la diagnosi di malattia del figlio. Allo shock e allo stordimento iniziale, costellato da sensazioni di disorientamento e impotenza, segue una fase di negazione, rifiuto, diniego e rivolta (ad esempio: "Non è possibile, ci deve essere un errore! I medici si sono sbagliati. Andremo da uno specialista più competente e tutto tornerà a posto!"). Successivamente si alternano momenti di rabbia e di collera (nei confronti dei medici, del personale sanitario, dello stesso coniuge e più raramente verso il bambino) a momenti di vergogna e colpa, nei quali i genitori si percepiscono come gli unici responsabili della patologia del loro piccolo, incapaci di prendersi cura di lui in modo adeguato. Tale vissuto cresce di intensità nei casi di malattie a trasmissione ereditaria e nel caso in cui più di un figlio venga colpito dalla stessa malattia. In alcuni casi, il sentimento di impotenza e di inadeguatezza, che i genitori avvertono per aver generato un bambino con un deficit invalidante e cronico, viene proiettato sull'ambiente esterno alla coppia (soprattutto personale medico-sanitario), spesso vissuto come persecutorio, non disponibile o responsabile delle sofferenze del bambino e della famiglia. Infine, attraverso una fase depressiva che consente un contatto decisivo con il dolore e con la sofferenza, inizia un graduale (ma mai definitivo) processo di adattamento alla realtà e di accettazione della malattia contrattando internamente (una sorta di patteggiamento) con limiti e risorse che la situazione presenta, e riorganizzandosi per affrontarla.

La sequenza delle fasi così avvicinata non convince del tutto altri autori. Infatti il superamento della sofferenza legata alla comunicazione della diagnosi non sempre si configura come un processo lineare. Spesso è contraddistinto da un continuo alternarsi e sovrapporsi di stati d'animo, in funzione della situazione. Altri studi hanno posto in evidenza anche le reazioni ottimistiche e fatalistiche dei genitori di fronte alla diagnosi di malattia. Esse sono connotate dall'interpretazione della malattia come inevitabile, nei confronti della quale si possono attivare difese orientate all'accettazione passiva delle prescrizioni medico-sanitarie. Questo atteggiamento favorisce l'alleanza terapeutica e viene valutato positivamente dagli operatori.

1.4 La riorganizzazione familiare

Avvenuta la comunicazione della diagnosi i genitori cominciano a organizzare il nuovo assetto del nucleo familiare. Tale impresa dipenderà innanzitutto dalla gravità della malattia; in secondo luogo dalla qualità delle relazioni intrattenute tra i vari membri e, di conseguenza, dal modo in cui questi ultimi riescono a comunicare e a confrontarsi con i problemi che essa comporta. Raggiungere e mantenere un nuovo equilibrio non è mai scontato: la famiglia è sollecitata da ricorrenti e, spesso, gravi difficoltà, a livello emotivo e pratico, che fanno riferimento alla malattia, al suo decorso, alle reazioni non sempre

prevedibili dei piccoli malati e agli interventi necessari durante le riacutizzazioni; non meno significativi i cambiamenti nei ritmi, nelle abitudini e nella gestione del tempo, nonché l'incessante interazione con i medici specialisti, con le strutture sanitarie e la gestione della terapia. L'elevato livello di stress, il senso di solitudine, le preoccupazioni per la salute del piccolo, la stanchezza per le cure continue che questi richiede e i vissuti depressivi associati a tali e complesse situazioni, uniti a eventuali difficoltà comunicative del bambino legate alla presenza e alla natura della malattia stessa, possono erodere gradualmente la sensibilità del genitore, rendendolo sempre meno attento e responsivo nel percepire e rispondere ai segnali del figlio.

L'insieme di questi fattori sembra costituire una condizione di rischio per la costruzione di un legame di attaccamento sicuro tra genitore e bambino. La sicurezza dell'attaccamento infantile è riconosciuta da tutti gli esperti di età evolutiva come una fra le più rilevanti dimensioni della salute socio-emotiva nei primi anni di vita, e un significativo predittore dell'adattamento successivo. I bambini che avranno costruito un legame di attaccamento sicuro riusciranno a reagire positivamente a eventi destabilizzanti come la malattia cronica: saranno capaci di aiutarsi e allo stesso tempo di chiedere e ricevere aiuto. I bambini insicuri, invece, in caso di difficoltà o patologie croniche non faranno riferimento alle loro "basi sicure", ricadendo in un forte senso di angoscia. Sulla base di questa prospettiva appare evidente che i genitori rappresentino nei momenti più difficili i riferimenti fondamentali per il bambino.

All'inizio si prospetta una fase piuttosto difficile, non soltanto per gli aspetti affettivi implicati nel cambiamento ma anche per le trasformazioni delle abitudini di vita: il piccolo malato deve essere escluso da varie attività, altre vengono ridotte o evitate proprio per non escluderlo, alcuni orari devono essere modificati e alcuni cibi evitati. Laddove ci sono, anche i fratelli vengono coinvolti dai problemi e dalle abitudini indotte dalla malattia. In alcune circostanze, i figli sani possono provare gelosia per il fratello malato o avvertire che i genitori, troppo preoccupati e occupati, non si curino abbastanza di loro.

Alcune famiglie possono anche modificare i rapporti con i parenti e gli amici, perché hanno meno tempo libero, perché troppo angosciati dal loro problema o forse perché se ne vergognano e non tollerano l'atteggiamento eccessivamente pietistico loro manifestato. Il senso di inadeguatezza cresce ancora di più se ad essere malati sono più figli; al contrario, la presenza di altri figli non ammalati può mitigare i sentimenti di inadeguatezza e la relativa sofferenza.

In definitiva, tanto maggiore sarà la capacità di implementare una comunicazione efficace, tanto più si porranno solide basi per la condivisione dei problemi e per la collaborazione, ingredienti essenziali al mantenimento dell'equilibrio. Da quanto detto, comprendiamo la necessità di osservare e supportare la famiglia, perché è proprio in essa che si possono individuare le strategie di aiuto attraverso cui i pazienti riusciranno ad affrontare meglio il carico della malattia.

1.5 Le dinamiche nella coppia

Da un cospicuo numero di ricerche dedicate allo studio delle dinamiche di sviluppo dei legami familiari emerge che in condizioni di vita altamente stressanti, la presenza di un partner, di per sé, già costituisce un fattore di protezione: la coesione e il supporto familiare diminuiscono, infatti, il livello di stress sperimentato. Diversi autori hanno messo in luce che, a seguito della patologia del figlio, la coppia può divenire maggiormente coesa, soprattutto nel periodo successivo alla diagnosi, anche se altri ricercatori hanno dimostrato che la soddisfazione coniugale è minore, rispetto alle coppie con figli sani. La fonte di maggior conflitto sembra essere la divisione del lavoro che la cura del bambino malato comporta. Le madri riferiscono spesso una sensazione di solitudine e abbandono, un conseguente sovraccarico fisico ed emotivo. La comunicazione di coppia è spesso compromessa quando entrambi i coniugi si avvalgono delle strategie di colpevolizzazione, soprattutto nel caso di malattie con componenti ereditarie.

Assume i tratti della disfunzionalità la fusione triangolare dei due genitori con il bambino: sia il padre che la madre cercano disperatamente di essere entrambi sempre presenti, vicini al figlio, al punto da trascurare, sovente, altri impegni, anche lavorativi. Tale comportamento può generare nel bambino ansia e insicurezza personale, perché il vedere sempre tutti e due i genitori vicini a lui, anche quando è a conoscenza di altri loro impegni, gli conferma le paure sulla gravità della malattia. Alcuni genitori diventano molto attenti alle informazioni di carattere medico, appaiono visibilmente rigidi e fissano il loro impegno sui particolari (in modo esagerato). Tali atteggiamenti conducono spesso a una perdita di contatto emotivo: in tal modo riescono a placare la loro ansia finendo, però, per ostacolare un'armonica comunicazione affettiva con il figlio. Il bambino rischia di vivere in una condizione di solitudine, visto che i genitori trascorrono in modo spasmodico ogni momento libero a conoscere, organizzare, controllare gli aspetti della malattia.

Diversamente da quanto appena riportato, alcuni genitori si rivelano incapaci di controllare le emozioni: spesso reagiscono in modo plateale, provocando o incrementando nel bambino malato paura e ansia che scaturiscono dalla difficoltà di trovare nel genitore, a sua volta bisognoso di riferimenti e relazioni rassicuranti, un valido supporto.

Consideriamo, infine, un'ultima modalità reattiva messa frequentemente in atto dai genitori: essi tendono a negare determinati aspetti problematici connessi alla malattia e alla sua gestione o, addirittura, la gravità della patologia in quanto tale. Il rischio conseguente è quello di non seguire con attenzione il piano terapeutico, di minimizzare ogni piccolo aggravamento di salute e, infine, di non riconoscere precisi disagi del figlio. Affinché ogni genitore riesca a porsi nei confronti del proprio figlio e della sua malattia in modo costruttivo, appare di notevole rilevanza il fatto che nessuno dei due si consideri l'unico responsabile di tutto ciò che riguarda la gestione dei problemi concreti, ma, al contrario, condivida i compiti, alleggerendo le responsabilità e le scelte del partner. Entrambi devono sentirsi coinvolti nell'impegno della terapia e dell'assistenza. In tal modo non si ricade in due condizioni problematiche: innanzitutto che si instauri tra il bambino malato e uno dei genitori un legame esclusivo poi destinato alla dipendenza reciproca; in seconda istanza che il bambino non acquisisca la capacità di trasmettere messaggi di disagio e comunicazioni relative al proprio stato ad ambedue i genitori, da cui la difficoltà nel rivolgersi a tutti e due nei momenti di difficoltà. Ai genitori, invece, assumere l'effettiva cogestione della malattia

permette di mantenere e preservare personali aree di autonomia con la logica conseguenza di avere maggiore disponibilità e forza nell'affrontare i nuovi carichi. Se, quindi, all'interno della coppia si arriva all'effettiva collaborazione e suddivisione degli impegni, si possono evitare un buon numero di incomprensioni e orientare positivamente le energie verso la cura del bambino.

Un aspetto essenziale alla migliore gestione del carico della malattia e al raggiungimento di un nuovo equilibrio familiare è senza dubbio la chiara e reciproca espressione delle ansie, delle paure e delle difficoltà (evitando l'atteggiamento di non pesare sull'altro). Condividere a livello emotivo il peso della malattia di un figlio consente a entrambi i genitori di scoprirsi uno il sostegno dell'altro, con la consapevolezza di poter essere compresi e accolti in modo autentico. Ciò riduce il senso di solitudine e angoscia di fronte all'evento. Ogni tanto, affidare per poche ore il figlio ad altri adulti idonei ad accudirlo, si rivelerebbe utile a entrambi per tornare a parlare di sé, per godere della rispettiva compagnia, per distrarsi, per vivere con più serenità la loro intimità e, soprattutto, per continuare a coltivare i propri interessi. Il bambino può ricavarne un importante conquista: sganciarsi dalla dipendenza e protezione esclusive della madre e del padre e iniziare a intrattenersi con altre persone, costruendo nuovi rapporti.

1.6 Fratelli e sorelle

Allo stato delle conoscenze attuali, possiamo affermare che i fratelli sani di un bambino malato, rispetto ai genitori, manifestino un più alto livello di disadattamento. Esso si esprime attraverso disturbi di vario genere: instabilità emotiva, ansia, tendenza all'isolamento, disturbi nell'attenzione e nel comportamento alimentare, alterazioni del ritmo sonno-veglia, difficoltà di apprendimento, prestazioni scolastiche insoddisfacenti, sintomi psicosomatici, enuresi, maggiore vulnerabilità allo stress.

Gli eventuali disturbi che affliggono questi bambini non sono correlabili all'entità o al tipo di disagio sofferto dal fratello malato, ma piuttosto a reazioni familiari disadattive. Particolarmente a rischio sono i bambini reduci da eventi stressanti (per esempio: trasferimenti di casa, inizio della scuola, etc.) e coinvolti in relazioni poco armoniche con i loro genitori già prima dell'esordio della malattia del fratello/sorella. Se a questo si aggiunge il fatto che l'impegno assunto dalla coppia nella gestione e cura del figlio malato rischia di favorire la costruzione di un legame triadico (madre, padre, bambino malato) se non esclusivo, per lo meno profondo e particolare, va da sé che i fratelli sani tenderanno a percepire i genitori distanti e scarsamente interessati ai loro problemi. Sentendosi spesso relegati in secondo piano, i figli sani manifestano nei confronti dei genitori un forte bisogno di attenzione. Non sempre, però, tale necessità viene esplicitata in modo evidente: ai tentativi di avvicinamento compiuti dai genitori, per esempio, i figli sani possono reagire con un netto e deciso rifiuto, risposta che, se ben riconosciuta, cela il desiderio di ottenere una più accentuata prossimità. In altre parole: i fratelli sani possono sviluppare un sentimento di gelosia per via delle attenzioni che il bambino malato riceve dai genitori. Questi ultimi, inoltre, tentano in ogni modo di attutire il disagio provato dal piccolo sofferente per mezzo di regali e ricompense; così agendo modificano il loro stile educativo, diventando iperprotettivi e tollerando comportamenti che in precedenza avrebbero punito.

La famiglia del malato può arrivare a isolarsi socialmente, sia per evitare al piccolo l'assunzione di comportamenti a rischio, sia per il senso di estraneità e diffidenza che a volte i genitori nutrono nei confronti degli altri, ai quali non riescono a comunicare agevolmente la loro sofferenza. Di tale forma di isolamento sociale risentono soprattutto i fratelli sani, che, tra l'altro, difficilmente ricevono spiegazioni circa l'introduzione di cambiamenti nelle abitudini familiari. Come se ciò non bastasse, ai bambini sani viene spesso richiesta un'attiva e intensa partecipazione alle faccende domestiche e alle cure da prestare al fratello bisognoso: il loro impegno ridimensiona il sovraccarico delle esigenze familiari ma, allo stesso tempo, limita i loro spazi di libertà e le opportunità di divertimento. Nei casi più gravi, quando le condizioni del piccolo malato sottraggono ulteriore tempo e risorse ai genitori, incrementando il loro livello di stress e fatica, i figli sani cercano di andare incontro ai loro cari e di "proteggerli" escludendo ogni loro bisogno (affettivo e non) e riducendo al minimo le loro richieste. In relazione alla patologia cronica del fratello e alle sue caratteristiche, i genitori non sempre sono dell'idea di trasmettere tutte le corrette e complete informazioni ai figli sani; ciò per proteggerli dall'ansia. Il rischio legato a tale scelta è quello di far restare questi bambini privi di conoscenze chiare e di spingerli a immaginare prognosi pessimistiche: sono frequenti, ad esempio, la paura della morte, le preoccupazioni sulla malattia del fratello e sulla propria salute.

A tali ansie, non sempre i genitori prestano le dovute attenzioni, anzi, nella maggioranza dei casi tendono a sottostimarle; non è infrequente che offrano poche possibilità di risolvere i dubbi e producano messaggi impliciti con lo scopo di scoraggiare i figli dal porre domande. La ricerca e la pratica psicoterapeutica, al contrario, incoraggiano i genitori a informare i figli sani e a renderli partecipi in modo proporzionato alla loro età: se hanno raggiunto un livello di sviluppo che consente loro un'adeguata comprensione degli eventi va loro comunicata l'origine della malattia, le sue manifestazioni e caratteristiche, nonché l'utilità della terapia.

Il peso e le responsabilità che ricadono sui figli sani non sono da poco; non stupisce, quindi, che a lungo andare manifestino evidenti segni di stanchezza rispetto alle problematiche generate dalla malattia del fratello in difficoltà; oppure si sentano soffocati dalle incombenze della terapia e trascurati per via delle poche attenzioni che i genitori mostrano nei loro riguardi. Addirittura, in alcuni momenti arrivano a esprimere nettamente il loro bisogno di "uscire" dal clima di malattia.

Qui il ruolo dei genitori è strategico: dovranno impegnarsi nel riconoscere il loro grado di insoddisfazione e accoglierne la relativa intolleranza, senza farla pesare in alcun modo. Nel caso in cui i figli sani entrino in conflitto con il fratello malato, i genitori dovranno evitare di schierarsi sempre e automaticamente dalla parte di chi vive la condizione della malattia, per evitare di porre ostacoli ai meccanismi di socializzazione tra fratelli e di condizionare l'espressione della loro comunicazione.

Non tutti i più recenti studi, comunque, concordano con l'ipotesi di ritenere i fratelli di bambini malati una "popolazione a rischio": infatti, oltre a dimostrare che essi non presentano differenze significative rispetto agli altri bambini sani, i risultati di queste ricerche attestano che la disponibilità di supporto sociale appare come il fattore determinante per un buon adattamento. Secondo altri lavori, la malattia di un fratello può addirittura indurre effetti positivi, per ciò che concerne l'empatia, le competenze relazionali e la capacità di assunzione delle responsabilità. Non è difficile constatare il fatto che il fratello sano viene trattato all'interno del nucleo familiare come se fosse il maggiore, a prescindere

dall'ordine di genitura, e assume di frequente il compito di aiutare i genitori nella cura del fratello malato, poiché quest'ultimo spesso regredisce a livelli di età inferiori, diventando più dipendente e bisognoso di attenzioni.

1.7 Risorse e competenze

Per le famiglie al cui interno vi è la presenza di un membro malato si individuano 3 stili di coping: 1. stile di approccio (si caratterizza per il desiderio di ricercare informazioni sulla patologia e sulla terapia, al fine di aumentare il controllo sulla malattia); 2. stile di evitamento (si basa sulla negazione della malattia e sull'annullamento dei pensieri a essa collegati), 3. stile di difesa non specifico (mette in atto entrambe le strategie presentate prima, a seconda della situazione).

Tali strategie variano dai padri alle madri: i primi sottolineano l'importanza della stabilità familiare, della cura del proprio corpo, della condivisione di attività piacevoli e divertenti con moglie e figli; le seconde attribuiscono un'importanza maggiore alla disponibilità di supporto sociale e alle relazioni tra famiglia e staff dei medici. Il coping familiare, infine, influisce notevolmente sull'adattamento dei bambini: la maggior frequenza di sintomi fisici e difficoltà scolastiche è spesso associata alla mancanza di strategie di coping adeguate da parte dei genitori; i bambini maggiormente adattati, invece, sono figli di quei genitori che riescono a mantenere l'organizzazione familiare, sono più ottimisti e reciprocamente più cooperativi.

Dalla breve rassegna presentata in queste pagine emerge un progressivo interesse nei confronti dei processi di adattamento messi in atto dalla struttura familiare. La famiglia, qualsiasi sia la collocazione teorica dei suoi studiosi, viene considerata un sistema capace di ridefinire in modo continuo gli eventi stressanti in funzione di un proprio stile di risoluzione dei problemi (*problem solving*), del proprio inserimento nella rete sociale e nella sua posizione lungo le fasi del ciclo di vita. Lo stress familiare derivante dalla malattia non risulta quindi inevitabile e dipende, nella maggior parte dei casi, dalle risorse a disposizione, siano esse "esterne" (i mezzi economici, la disponibilità di terapie efficaci per il piccolo, il supporto della rete) o "interne" (il possesso di informazioni mediche e burocratiche utili per la gestione dei problemi, la coesione della relazione di coppia, il grado di flessibilità delle relazioni intrafamiliari e di adattabilità dei ruoli, un buon livello di autostima e di autoefficacia).

Le forme di sostegno alla famiglia come il mutuo-aiuto oppure la psicoterapia sistemica propongono un approccio focalizzato sulla normalità della famiglia, che valorizza le strategie di adattamento familiare e potenzia lo sviluppo di reti di sostegno e la comunicazione tra familiari, la reciproca solidarietà, la capacità di gestire le proprie difficoltà e di interagire efficacemente con i servizi sanitari.

1.8 Il processo di ospedalizzazione

Il Parlamento europeo ha approvato **la carta europea dei bambini degenti in ospedale** (15/05/1986) e gli stessi principi sono enunciati nella Convenzione Internazionale sui diritti dell'Infanzia (20 Novembre 1989) e nella Carta European Association for Children in Hospital

(11/5/1988). La carta promuove i diritti di cura e di promozione della personalità, ossia l'attenzione agli aspetti psicologici e sociali: il diritto ad avere vicini i familiari, al gioco, all'istruzione, all'informazione.

La **carta dei diritti**, predisposta dal progetto "Volare sempre" promosso dalla Provincia di Milano, dall' A.O. Salvini di Garbagnate, dall' A.O. Ospedale Civile di Legnano e dall' A.O. di Monza, si ispira a quelle ufficiali, ma si rivolge direttamente ai bambini, è uno strumento comprensibile e fruibile da loro, spiega cosa è possibile chiedere e anche come ci si deve comportare. E' anche uno strumento di sensibilizzazione degli adulti, genitori, operatori sanitari e volontari. Queste istituzioni, insieme al Centro Servizi Volontariato e ai Comuni compresi nel territorio di riferimento, hanno sottoscritto un accordo di programma, sostenuto con i fondi della L. 285/97, finalizzato a migliorare la qualità dell'accoglienza del bambino e dei suoi genitori in ospedale e ad affermarne i diritti secondo quanto espresso dalla Carta europea dei bambini degenti in ospedale.

L'incontro con l'ospedale scandisce il percorso diagnostico-terapeutico della patologia che comporta in genere periodi di degenza del bambino con frequenza e durata superiori rispetto all'adulto. Il ricovero rappresenta un'esperienza di separazione e di perdita, non solo dal precedente stato di benessere, ma anche dall'ambiente familiare, con i suoi rapporti (in particolare con i coetanei), i suoi spazi, le sue cose, le sue abitudini e le sue attività (scuola, gioco, sport). La permanenza si connota di aspetti di depersonalizzazione e di anonimato, di sentimenti di noia e di solitudine, che favoriscono atteggiamenti di regressione, di isolamento e/o di ostilità e di aggressività. Gli incontri che il bambino deve affrontare sono ansiogeni: la sua malattia, le infermiere, i medici, gli altri ricoverati, in quanto richiami alla debolezza, alla sofferenza, alla morte, generano in lui paura e smarrimento, indipendentemente dallo stato di gravità contingente.

Nell'attuale organizzazione dei reparti di pediatria, accanto al bambino ricoverato è consentita la permanenza di un familiare, la cui presenza costituisce un elemento fondamentale di continuità. Si è andato inoltre consolidando l'interesse per lo svolgimento regolare di attività ludiche e didattiche: la possibilità di gioco e/o di apprendimento consente un recupero dell'aspetto sano del bambino e delle sue capacità espressive e creative e rappresenta anche un'importante occasione di socializzazione. Comunque, il ricovero non è da considerarsi come un tragico evento da mimetizzare il più possibile attraverso interventi alternativi, bensì la risposta all'inderogabile bisogno del bambino di essere curato: tale risposta sarà tanto più adeguata quanto più comprenderà, accanto alla cura fisica, il prendersi cura dell'esperienza emotiva della malattia e della terapia. Infatti, nel bambino anche piccolo emergono prepotentemente angosce di malattia che necessitano di un supporto psicologico adeguato.

Non bisogna incorrere, inoltre, in un errore che per molto tempo ha purtroppo costituito la base dell'intervento sul bambino, ossia il credere che egli sia inconsapevole di quanto gli sta accadendo e della sua gravità. Invece, minore è l'età del bambino, maggiore sarà la pervasività a livello fisico e psichico della sofferenza con il rischio che, non ricevendo un adeguato supporto, la malattia possa diventare nel bagaglio psichico del bambino un trauma.

Infatti, in mancanza di un'accoglienza e di un sostegno adeguati da parte degli operatori sanitari, della famiglia e degli operatori che lavorano sinergicamente al suo protocollo terapeutico, il bambino percepisce, per esempio, gli atti invasivi connessi alle necessità

terapeutiche come aggressioni e torture, quindi esclusivamente negativi e lesivi. Se, invece, il bambino incontra in ospedali operatori capaci di prendersi cura di lui nella sua interezza, si sente assistito e può avere fiducia in loro. Se non si realizza un protocollo di cure personalizzato e rispettoso della sua individualità, nel bambino emergeranno comprensibilmente sentimenti di solitudine e di esclusione.

La finalità del progetto è stata quella di riaffermare la soggettività dei “pazienti” per contrastare i meccanismi di estraniamento tipici delle strutture e degli ambienti ospedalieri. “Volare sempre” si è proposto di informare i bambini in modo adeguato, di sollecitare gli adulti (genitori, volontari o operatori sanitari) preparandoli e sostenendoli a riconoscere i bisogni del bambino e a stargli accanto in una condizione di emergenza, di incoraggiare il bambino in un percorso di normalizzazione, quindi nella sua quotidianità e, infine, di promuovere un volontariato formato e stabile, capace di affiancare sia il bambino sia il genitore. I principi ispiratori del progetto sono la promozione della salute intesa anche come la capacità del sistema socio-sanitario ad entrare in rapporto con la comunità, con le associazioni che si propongono di migliorare la qualità della vita delle persone, il contenimento del ricovero ospedaliero e della durata della degenza dei bambini in ospedale ed il miglioramento dell'accoglienza. L'approccio a questi temi fa riferimento ad una cornice teorica, così come è declinata anche nella L. 285/97, che propone l'idea di tutela dei minori non solo come un sistema di protezione degli stessi, ma come una concezione della realtà e delle relazioni tra soggetti in cui i bambini sono detentori di diritti, primi fruitori di opportunità, titolari di garanzie. Come adulti responsabili non possiamo limitarci a fornire ai bambini e ai ragazzi servizi o prestazioni per andare incontro ai loro bisogni, ma dobbiamo garantire il loro diritto ad essere riconosciuti come cittadini a pieno titolo, dobbiamo fare emergere le loro priorità che non sempre sono evidenti, che spesso è difficile far affiorare, e che a volte riteniamo erroneamente di aver soddisfatto.

Il malato, prima di essere un caso clinico è una persona e, una volta in ospedale, sia il piccolo “paziente” che la sua famiglia non devono essere lasciati soli con le loro angosce, le loro incertezze e i fantasmi delle loro fantasie, ma deve iniziare per loro un cammino il più strutturato e supportato possibile: è essenziale creare con loro una comunicazione franca e aperta che li aiuti a capire, accettare e gestire la malattia, facendo comunque ricorso soprattutto alle risorse e capacità di ciascun componente della famiglia. Le energie di ognuno vanno perciò fatte confluire verso l'obiettivo concreto comune: la vera guarigione della malattia, sia essa grave o meno grave, acuta o cronica, e comunque per tutti il raggiungimento di quella che definiamo oggi la miglior qualità di vita possibile. E' ormai riconosciuto che i ricoveri sono sempre e comunque un trauma, specialmente per i piccoli eppure, chi nell'infanzia vive tra medici e cure potrà diventare un adolescente più autonomo e sicuro se lo aiutano un ambiente sereno e l'assistenza di persone sensibili, come confermato in uno studio di Maggiolini, Charmet e collaboratori (Maggiolini, Charmet et al., 2000).

Disagio e paura, è quanto inevitabilmente provano i bambini costretti a rimanere in ospedale, dovendo lottare non sono contro i sintomi della malattia, l'invasività delle cure mediche e gli effetti collaterali dei trattamenti, ma anche contro la solitudine, la sensazione di diversità e isolamento. Per mettere i piccoli ricoverati il più possibile a loro agio e accelerare il processo di guarigione, è fondamentale accoglierli in un ambiente che distraiga, stimoli e incuriosisca.

Il supporto psicologico al bambino ospedalizzato si basa soprattutto sulla comunicazione, intesa non solo come offerta di spiegazioni sulla malattia e risposte alle domande più varie, ma anche come “atmosfera” di accoglienza: accogliere bene è già curare, è il primo passo verso la guarigione. Il piccolo paziente è il principale protagonista del percorso di malattia ed è quindi necessario riconoscere innanzitutto la sua consapevolezza in rapporto alle possibili modificazioni dello stato di benessere, all’iter diagnostico, alla vita di reparto, all’incontro con altri pazienti, al mutato atteggiamento dei genitori, ai frammenti di comunicazione captati in ospedale o a casa. I progressi terapeutici hanno migliorato le condizioni fisiche, ridotto il periodo di ospedalizzazione ed aumentato le aspettative di vita, restano però i sentimenti di solitudine e di incomunicabilità che implicano inevitabilmente un “sentirsi diverso” dagli altri, in un momento in cui l’uguaglianza e il confronto con i coetanei rappresenta una base di sicurezza.

John Spinetta, psicologo di San Diego, California, conferma attraverso studi pluriennali, che la famiglia di un bambino malato di tumore è nell’ 80-90 % dei casi una famiglia “normale” (cioè senza la presenza contemporanea di specifici problemi psicologici e sociali) che si trova ad affrontare un’ esperienza molto difficile. Per queste famiglie è stato documentato che l’esperienza della malattia può essere superata positivamente senza la necessità di speciali interventi sociali, psicologici o psichiatrici, ma più semplicemente assicurando un sostegno generale che consenta di utilizzare al meglio le risorse personali.

Vieni qui a collocarsi quel concetto di “alleanza terapeutica” tra bambino, famiglia ed équipe multidisciplinare che costituisce la chiave di lettura di un successo qualitativo e quantitativo nelle cure in cui ogni figura operativa ricopre un ruolo importante. La malattia determina un rallentamento solo temporaneo del processo di crescita fisico, psicologico ed educativo del bambino, infatti nella maggior parte dei casi tale rallentamento è seguito da un recupero con piena normalizzazione e a volte con accelerazione di alcuni aspetti, come ad esempio la riflessività e la maturazione. E’ pertanto indispensabile realizzare un intervento preventivo il più precoce possibile, orientato a recuperare la situazione di normalità preesistente alla malattia, con obiettivi generali e strumentali condivisi da tutti.

L’ospedalizzazione nell’ultimo ventennio è andata progressivamente diminuendo in quanto anche per i bambini malati ad esempio di tumore molte prestazioni ospedaliere, a livello diagnostico-terapeutico, vengono erogate in regime ambulatoriale e/o di day hospital. E’ pressoché scomparsa la realtà di bambini che crescono in ospedale, in condizioni di grave deprivazione di affetti e di stimoli: la durata della degenza è per lo più limitata nel tempo ed il ricovero si configura come la risposta ad un bisogno fisico e/o psichico del bambino o comunque del suo nucleo familiare. L’impegno in ospedale rappresenta in ogni caso per il bambino un’esperienza di separazione e di perdita, non solo del precedente stato di benessere psicofisico, ma anche dell’ambiente familiare, dei rapporti con i coetanei, dei suoi spazi, cose, abitudini e attività (scuola, gioco, sport).

La permanenza in ospedale è caratterizzata da aspetti di anonimato (mancanza di spazio privato) e di depersonalizzazione, da sentimenti di noia e solitudine che favoriscono atteggiamenti di regressione, di isolamento e/o di ostilità e aggressività. Gli incontri che deve affrontare sono ansiogeni: la sua malattia, le infermiere, i medici, in quanto richiami alla debolezza, alla precarietà generano in lui paura e smarrimento, indipendentemente dallo stato di gravità contingente. La degenza si può allora configurare come un elemento di rottura rispetto a certe sicurezze della vita normale esterna ed a cammino di crescita, punto

cruciale e specifico dell'infanzia, in cui la qualità di vita non richiede solo il mantenimento della situazione precedente, ma anche e soprattutto nuove acquisizioni sul piano emotivo razionale e su quello cognitivo. Nell'attuale organizzazione assistenziale dell'ospedale pediatrico è consentita la permanenza di un familiare 24 ore su 24 accanto al bambino ricoverato: presenza che costituisce un elemento fondamentale di continuità ed è il primo importante "gradino" nel processo di umanizzazione. Al di là della presenza fondamentale di un familiare accanto al bambino ammalato e di una rinnovata e più attenta accoglienza strutturale, l'obiettivo principale è quello di organizzare ed offrire un programma di assistenza globale (medica, psicologica, sociale ed educativa) in grado di garantire al maggior numero di bambini e alle loro famiglie la miglior terapia e qualità di vita possibile. L'approccio deve basarsi sulla costituzione dell'alleanza terapeutica tra bambino, famiglia ed équipe multidisciplinare, sull'identificazione dei bisogni psicosociali del bambino ed della famiglia e relativi interventi, sulla programmazione di incontri periodici dell' équipe multidisciplinare. Fin dall'esordio è importante accompagnare i bisogni e i familiari nella nuova realtà che altrimenti rischia di essere solo intrisa di terrori e di bugie: le energie mentali sono tutte impegnate a neutralizzare angosce oscure, a nascondere realtà evidenti: il rapporto genitori-figli diventa ancora più problematico ed è fortemente compromesso l'investimento nelle normali attività della vita quotidiana, come il lavoro, la scuola, i rapporti sociali (Burgio e Notarangelo 1999).

Punto di partenza del percorso, difficile ma condiviso nella malattia, è la comunicazione della diagnosi ai genitori e ai bambini. Le modalità con cui realizzare questa comunicazione nelle varie fasi di una malattia costituiscono ancora oggi motivo di controversia. Comunicare una diagnosi significa soprattutto "mettere in comune" qualcosa, entrare in sintonia e in relazione con la famiglia ed il bambino, cercando però di aver consapevolezza e coraggio, senza essere troppo invasivi. La maggior difficoltà non risiede nel "cosa" dire, ma nel "come" dirlo e con quanti dettagli. La modalità seguita è quello del dialogo, volutamente breve per non affaticare troppo il bambino che sta comunque attraversando una fase medica delicata. La comunicazione non è una lezione di medicina ma un "entrare in sintonia" con il bambino, modellando il proprio intervento attraverso domande e risposte osservazioni e paragoni a seconda del bambino con cui si parla. Ad esempio viene normalmente utilizzato il termine leucemia, la definizione più generica di "anemia" è usata solo nel caso in cui i genitori non abbiano dato la loro autorizzazione (su oltre 300 casi di comunicazione soltanto in 4 circostanze i genitori hanno impedito di usare subito il termine leucemia: è soprattutto una paura dell'adulto quella di utilizzare le parole, per i bambini l'uso dei termini specifici il più delle volte non rappresenta un ostacolo). Al bambino è poi richiesto dal medico di spiegare ai genitori quanto ha appreso e di scrivere un breve riassunto di ciò che ricorda della spiegazione. E' proprio il bambino che, ricevuta l'informazione dal medico, senza la presenza dei genitori, spiega ai genitori stessi cosa gli è successo. L'obiettivo è quello di far sì che il bambino mantenga quel ruolo di protagonista che a tutti gli effetti gli compete e, inoltre, di aprire la porta della comunicazione intrafamiliare, rendendo meno angosciante e stressante le risposte a domande e richieste, ed evitando di incrementare il "mistero", fonte di inganno oltre che di pessimismo. Nella quasi totalità delle comunicazioni di diagnosi così impostate la comunicazione è stata fatta in modo completo, cioè chiamando la malattia con il suo vero nome. Nei rari casi in cui i genitori, per lo più per esperienze negative vissute in famiglia, non

hanno voluto che venisse comunicato esplicitamente il nome della malattia, i bambini in breve termine, anche se indirettamente (frequentando il day hospital) hanno conosciuto il nome della malattia e quindi è stato richiesto dai genitori di completare al più presto l'informazione che i bambini avevano avuto all'esordio. Negli ultimi anni, su sollecitazione degli stessi genitori, questo modello di comunicazione è stato esteso anche ai fratelli, spesso "dimenticati" e confinati a ruoli marginali nell'ambito della famiglia. Per bambini, famiglia ed eventuali, è essenziale una comunicazione aperta e franca e per questo serve dedicare tempo e spazi assolutamente adeguati, che aiutino a capire e gestire la malattia, facendo ricorso soprattutto alle risorse di ciascun componente. Quindi, la comunicazione tra i componenti della famiglia e tra la famiglia stessa, il bambino e l'équipe è un impegno in continuo sviluppo che deve accompagnare tutto il percorso di cura.

Una ricerca qualitativa, "Im ... pazienti di crescere: star bene in ospedale. Disegni e parole di bambini e genitori"), curata dal prof. Raffaele Mantegazza dell'Università Milano Bicocca ha indagato il punto di vista dei bambini sull'esperienza del ricovero attraverso i loro disegni e racconti. Questa ricerca è stata eseguita nel 2002/2003 presso le Asl di Garbagnate, Rho e Monza all'interno del progetto "Volare sempre" della Provincia di Milano.

L'esperienza di ricovero, certamente non semplice anche per l'adulto, sembra esasperare nel bambino il sentimento di abbandono, di solitudine e di impotenza di fronte alla malattia. L'esigenza espressa dai bambini e dai genitori è da un lato di avere più informazioni, dall'altro di stabilire un contatto interpersonale più intenso e spontaneo sia con gli operatori ospedalieri, sia tra genitori e bambini.

Ai bambini ricoverati è stato chiesto di realizzare un disegno che riguardasse la loro esperienza ospedaliera; inoltre interviste semistrutturate sono state somministrate ai genitori dei bambini e delle bambine nella fascia d'età compresa tra i 0 e 3 anni. La ricerca, protrattasi per 6 mesi, ha riguardato complessivamente circa 300 soggetti tra gli 0 e i 14 anni e si è basata sull'utilizzo e la lettura di materiale proiettivo prodotto dai bambini e dai ragazzi ospedalizzati o dalle loro famiglie; la dimensione centrale del materiale prodotto viene particolarmente esaltata dal ruolo del ricercatore, è proprio attraverso l'attività ermeneutica del ricercatore che il disegno, la poesia, la fiaba, la canzone prodotti dai ragazzi o la narrazione messa in campo dal genitore si animano e diventano vero e proprio materiale su cui operare una "seconda lettura". Specifico del progetto è infatti il contatto diretto con il ragazzo o con il genitore, in modo che, a differenza di quanto accade nella somministrazione di test o questionari, il materiale sia coprodotto dal ricercatore e dal soggetto in gioco. Si tratta allora di mettere in campo una mediazione "vissuta" da parte del ricercatore che attraverso osservazione e partecipazione e sostenuto dall'empatia necessaria verso il soggetto aiuta il medesimo a leggere il proprio stesso materiale e i processi attraverso i quali il materiale è stato prodotto. Si tratta di una metodologia che esalta le dimensioni qualitative del soggetto non solo dal lato del bambino o del genitore ma anche dal lato del ricercatore; suo scopo è infatti sottoporre il materiale a quella sorta di "seconda lettura" che permetterà di far emergere le latenze, i vuoti, quell'universo del non-detto che traluce dai "buchi bianchi" della narrazione, del vissuto, dell'istituzione, sempre nel profondo rispetto del pudore del singolo. Nella prima tipologia, quella dei genitori, sono stati effettuati semplici incontri/interviste semistrutturate che mettano a fuoco la dimensione narrativa dell'esperienza di ricovero dei figli. Gli incontri sono partiti da una libera narrazione da parte dei genitori e hanno chiarito

subito da un lato il carattere non intrusivo della proposta, dall'altro la totale libertà del genitore di formulare giudizi sull'esperienza avuta dal figlio. Si è cercato di ricondurre il genitore alla dimensione del narrato, creando così una sorta di diari orali, di memorie registrate nelle quali si incrocino le dimensioni oggettive dell'esperienza vissuta e i vissuti e le interpretazioni fornite dai genitori.

Per i bambini della prima fascia d'età (4-7 anni), trattandosi di bambini praticamente in età prescolare, la dimensione del disegno è apparsa la più idonea per fornire un materiale proiettivo adatto allo scopo della ricerca. La scelta di far realizzare il disegno in presenza del ricercatore, e in certo senso con la sua collaborazione, dà a quest'ultimo la possibilità di osservare le modalità di approccio al compito e le eventuali dimensioni del non-detto o di atto mancato proprie del piccolo paziente. Al termine della dimensione del disegno o durante la stessa il ricercatore interagisce con il bambino cercando di chiarirsi, con assoluto rispetto del pudore e della paura del bambino, le dimensioni fantasmatiche o latenti che il piccolo sta mettendo sulla carta. La consegna può variare: si può chiedere al bambino di disegnare l'ospedale, il medico, la stanza nella quale è ricoverato, un ambiente a scelta dell'ospedale stesso etc. Fedelmente alle regole del Kfd (Kinetik Family Drawing) si può richiedere al bambino di disegnare figure umane intente a qualche specifica occupazione etc.

Per la fascia d'età 8-12 anni si è proceduto a scotomizzare il momento della realizzazione del materiale proiettivo da quello della sua analisi con il ragazzo; ciò permette la presa di distanza emotiva dal vissuto che viene messo su carta, presa di distanza più facile per ragazzi di questa fascia d'età. I disegni vengono realizzati sulla base di consegne specifiche che il ricercatore comunica al ragazzo dopo un primo incontro, sulla base di una prima epidermica valutazione delle capacità del medesimo. Alcune tipologie di consegne sono state:

- a) disegna l'ospedale con un solo colore;
- b) disegna l'ospedale solo con due tinte;
- c) disegna l'ospedale come se fosse..... (un acquario, un paesaggio, un giardino ecc.);
- d) realizza un fumetto che racconti la tua esperienza ospedaliera;

E' stato lasciato a discrezione del ricercatore proporre al bambino l'utilizzo di altre tipologie di narrazione (racconti, fiabe, canzoni, poesie). Dopo il primo incontro il ragazzo realizza il disegno nei tempi da lui preferiti e il ricercatore ne viene in possesso. Nel secondo incontro il ricercatore utilizza il disegno come base per un colloquio orientato con il ragazzo sulla sua esperienza ospedaliera.

Gli incontri con i preadolescenti sono invece stati condotti già come interpretazioni della loro esperienza ospedaliera, orientate alla realizzazione di un primo protocollo di documento "dalla parte dei ragazzi". Ciò si può ottenere proponendo ai giovani pazienti esercitazioni del tipo seguente:

- a) realizzare una carta di 10 diritti/doveri dei medici, dei pazienti, degli infermieri;
- b) progettare e arredare un padiglione, una sala operatoria, una camera, un reparto;
- c) realizzare una colonna sonora per la musica in sala operatoria, un menù ideale, una biblioteca etc.

Nei disegni dei bambini è ricorrente il motivo delle porte minuscole, chiuse, sbarrate, delle entrate da cui non si deve/può entrare e/o delle uscite da cui non si può/deve uscire: spesso

l'ospedale viene rappresentato come uno spazio chiuso, così chiuso e isolato dal resto del mondo che non è possibile letteralmente accedervi. Così per Kemberlin (7 anni) l'ospedale è un quadrato bianco chiuso e senza tetto, sembra una casa spagnola o araba ermeticamente chiusa; per Jessica (6 anni) l'ospedale è una grande casa bianca dal tetto rosso rassicurante ma è chiuso in entrata e in uscita e c'è una croce azzurra sul tetto "così l'elicottero vede l'ospedale" e degli uccelli grandi e neri a forma di y che volano sull'ospedale. E' difficile capire da dove si possa entrare e uscire da questo ospedale che sembra accessibile solo dall'alto, da elicotteri o da specie di avvoltoi. Il disegno di Laura (5 anni) è uno straordinario gioco speculare: ci sono due ospedali, attaccati l'uno all'altro, esattamente uguali e tutti e due chiusi, ci sono poi due figure umane fuori dall'ospedale identiche se non nelle proporzioni, ella e la mamma, vestite di viola e con i capelli rossi: solo le braccia non sono rappresentate, al loro posto dei moncherini. Anche raddoppiando l'ospedale non si riesce ad ottenere uno spazio nel quale sia bello entrare (o peggio: dal quale sia possibile uscire. Per Laura è la prima delle due ipotesi). Alessandro (11 anni) disegna un ospedale squadrato e con tutte le porte chiuse, sia quella di vetro sul davanti sovrastata da una grossa H, sia quella sulla lato. C'è una fila di finestre chiuse ("le finestre delle infermiere") tranne quella all'estrema sinistra, aperta e con le tendine. Sull'estrema sinistra del parallelepipedo c'è una porticina minuscola che dà sulle scale antincendio, che portano fuori dal disegno, sulla sinistra, unica via di fuga, veramente drammatica nell'economia del disegno. L'auto ha i tratti di un viso umano e i fari accesi. Chissà chi sta spettando quell'auto, chissà come si farà mai per raggiungerla e scappare dall'ospedale, dal momento che essa è dalla parte opposta alla possibilità di fuga offerta dalle scale. L'ospedale disegnato da Luana (7 anni) è un casermone grigio con le finestre irregolari; poggia su un piedistallo molto alto cosicché la porta chiusa non sembra raggiungibile. La bambina dice che lo disegna "piccolo così ci stanno anche il sole e le nuvole", il disegno è in bianco e nero non fosse che per tre nuvolette azzurre e un quarto di sole giallo in un angolo poco visibile. Infine anche Carmine (10 anni) si cautea dalla possibilità di entrare in ospedale: esso è disegnato nel lato sinistro del foglio, colorato di marrone solamente fino ai tre quarti e con il portone azzurro ermeticamente chiuso. E' interessante il fatto che il bambino scriva sul foglio "nell'ospedale c'è tanta gentilezza e amore dai medici ai pazienti e dai pazienti ai medici" ma poi disegni un grande cuore rosso tra le nuvole fuori dall'ospedale così come fuori, a contrastare il marrone interno, c'è un bel sole che splende e un bel parto verde.

Questa ricerca è stata portata avanti da un gruppo di lavoro composto da assistenti sociali, psicologi, pedagogisti, educatori e operatori sanitari delle aziende ospedaliere che hanno collaborato alla realizzazione del progetto dal 2001 al 2004, dimostrando una significativa apertura e sensibilità alla rilettura critica del proprio operato, con lo scopo di creare un'alleanza per "prendersi cura" del bambino non solo fisicamente. Questa ricerca ha sottolineato l'importanza di coinvolgere e ascoltare direttamente i bambini: consultarli, prestare attenzione alle loro proposte e ai loro pareri, farsene interpreti corretti e responsabili, ha inoltre fornito un'occasione per dar voce ai diretti interessati sull'esperienza di ricovero, per farli sentire partecipi del progetto e dare un messaggio di attenzione al loro punto di vista. Come ha evidenziato il rapporto, i problemi cruciali dell'ospedalizzazione infantile, anche nelle strutture più sensibili e attente ai loro bisogni, sono:

- la perdita degli ambienti, delle abitudini e dei legami conosciuti, attenuata solo parzialmente dalla presenza attenta e rassicurante del genitore;

- il disorientamento derivato dalla difficile comprensione dei linguaggi e dei comportamenti degli adulti e l'iniziazione ad esperienze del tutto nuove;
- la paura del dolore e l'angoscia di fronte alle misteriose e inquietanti macchine e pratiche mediche incomprensibili.

Sono temi ben conosciuti e approfonditi dalla letteratura psicologica, ma in questo caso i disegni e le parole dei bambini li rendono ancora più espressivi e sollecitano molto direttamente gli adulti a ripensare al loro operato. Questo lavoro ha sollevato molte questioni, in particolare la necessità di trovare strumenti e modi per migliorare la comunicazione adulto/bambino. La questione della comunicazione con il bambino va affrontata anche relativamente alle informazioni che vengono date, troppo spesso omesse perché ritenute scontate o implicite o trasmesse con modalità poco appropriate all'età. Quando possibile, il bambino deve essere precedentemente preparato all'ingresso in ospedale, attraverso una serie di informazioni, anche offerte in modo ludico, che gli facciano riconoscere le modalità del ricovero, i luoghi e i tempi che gli consentono di giocare o le terapie che dovrà affrontare. Le informazioni riguardano anche il riconoscimento dei diritti del bambino enunciati nella *Carta dei diritti*, che si fonda sulla Convenzione Internazionale sui diritti dell' Infanzia (20 novembre 1989) e si ispira liberamente alla carta Each (European Association for Children in Hospital 11-13 maggio 1988).

Le azioni sviluppate dal Progetto hanno promosso percorsi formativi rivolti a personale sanitario e a volontari anche grazie alle sollecitazioni derivate dalla presenza di numerosi bambini e genitori stranieri, appartenenti a culture molto distanti dalla nostra. La formazione ha avuto l'obiettivo di creare uno spazio di riflessione sulla relazione con il bambino e sul rispetto della sua personalità e identità culturale, ridefinendo anche i ruoli degli operatori nei suoi confronti sin dal momento della sua accoglienza in reparto per contribuire a recuperare e restituire al bambino un'immagine positiva di sé anche durante la malattia.

2. Bambini e farmaci

L'ampia esposizione dei bambini ai farmaci è un fenomeno spesso poco considerato, ma documentato. I minori presentano caratteristiche particolari che rendono complesso il trasferimento a loro di risultati clinici ottenuti nell'adulto. Nonostante ciò, a causa di problemi etici, pratici ed economici la maggior parte dei farmaci oggi sul mercato sono stati sperimentati solo nell'adulto e sono privi dell'autorizzazione per l'uso specifico nei bambini:

La legislazione italiana ed europea consente in questi casi il cosiddetto uso *off-label*: ovvero la prescrizione ai bambini di farmaci senza licenza d'uso per l'età pediatrica, in condizioni diverse da quelle autorizzate e riportate nelle schede tecniche in termini di età, posologia, indicazione terapeutica, via di somministrazione. E' consentito anche l'uso *unlicensed*, che riguarda l'utilizzo di farmaci che non hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio né per l'adulto né per il bambino in quella data nazione. Proprio a causa della carenza di informazioni specifiche, questo può comportare alcuni rischi.

2.1 L'esposizione ai farmaci della popolazione pediatrica

La popolazione pediatrica rappresenta una componente importante, anche se numericamente minoritaria, della popolazione italiana. Dati ISTAT del 2011 mostrano che i bambini di età inferiore ai 14 anni sono 8.513.222 e rappresentano il 14% della popolazione residente in Italia. A questi occorre aggiungere un ulteriore 4,8% nella fascia 15-19 anni (2.934.617 ragazzi).

Così come accade per la popolazione adulta, anche la popolazione pediatrica è esposta all'uso di farmaci. I bambini infatti possono essere affetti da quasi tutto lo spettro di malattie che colpiscono gli adulti, ma anche da altre affezioni tipiche o prevalenti nell'età pediatrica.

In una recente analisi condotta in Italia (Osservatorio ARNO, 2011) si è calcolato che su una popolazione di oltre 1 milione di bambini con meno di 13 anni, afferenti a 28 ASL, il 57,7% ha ricevuto nel 2010 la prescrizione di almeno un farmaco, il più della metà delle volte in associazione ad una prestazione medica specialistica. Gli oltre 650 mila bambini trattati hanno ricevuto attraverso il SSN una media di 4,7 confezioni di medicinali a testa. E' interessante osservare che su 675 principi attivi prescritti, i primi 15 (cioè il 2,2%) per frequenza di prescrizione costituiscono il 75% delle confezioni totali. Aggregando i farmaci per gruppo terapeutico si ottiene una visione che permette di descrivere i problemi più frequenti che hanno richiesto una terapia farmacologica: i farmaci più prescritti sono risultati antibatterici ad uso sistemico (48,2%), seguiti da antiasmatici (25,6 %) e corticosteroidi sistemici (8,6%). Il principio attivo più prescritto è stato amoxicillina con acido clavulanico (ricevuto dal 24% dei bambini, con una media di 2 confezioni per trattato).

I primi 15 gruppi terapeutici (ATC II livello) più prescritti su 76 totali (20%)
 nelle popolazioni in studio per classi di età
 (che rappresentano il 96% delle confezioni prescritte)

Rank	ATC II livello	Descrizione	Prevalenza					
			Totale	< 1 anno	1 anno	2-5 anni	6-11 anni	12-13 anni
1	J01	Antibatterici ad uso sistemico	48,2	42,4	66,2	64,5	41,4	32,5
2	R03	Antiasmatici	25,6	34,0	42,2	35,8	19,3	13,7
3	H02	Corticosteroidi sistemici	8,6	6,9	13,0	11,9	7,0	5,6
4	R06	Antistaminici per uso sistemico	6,0	1,5	4,3	6,1	6,7	6,9
5	J05	Antivirali per uso sistemico	1,6	0,9	2,7	2,6	1,1	0,6
6	A07	Antidiarroici, antinfiammatori ed antimicrobici intestinali	1,1	2,9	1,7	1,1	0,8	0,9
7	A11	Vitamine	1,1	7,4	2,8	0,6	0,3	0,3
8	P02	Antielmintici	0,9	0,1	0,5	1,4	1,0	0,4
9	A02	Antiacidi, antimeteorici ed antiulcera peptica	0,9	2,1	1,0	0,6	0,8	1,3
10	B03	Farmaci antianemici	0,8	2,6	2,6	0,8	0,2	0,6
11	N03	Antiepilettici	0,4	0,2	0,2	0,3	0,5	0,6
12	B02	Antiemorragici	0,3	0,1	0,0	0,4	0,3	0,3
13	M01	Farmaci antinfiammatori ed antireumatici	0,3	0,0	0,0	0,1	0,3	0,8
14	D07	Corticosteroidi, preparati dermatologici	0,2	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2
15	H01	Ormoni ipofisari, ipotalamici ed analoghi	0,2	0,0	0,0	0,1	0,4	0,3

Fig.1. La tabella mostra la prevalenza dei gruppi terapeutici dei farmaci prescritti, calcolata come rapporto tra numero di trattati e totale degli assistibili (fonte: Osservatorio ARNO, 2011).

La somministrazione di farmaci è risultata più elevata nei pazienti fino ai 5 anni di età, e maggiore nei maschi: il valore massimo è stato osservato nei bambini di 1 anno (77% nei maschi e 74% nelle femmine), quello minimo nella fascia 12-13 anni (44% vs 42%).

Dal punto di vista economico, la spesa complessiva in prescrizioni farmaceutiche pediatriche è stata di 41.215.428 euro, di cui il 67,8 % (circa 28 milioni) è stato corrisposto per le tre ATC più frequenti e il 55% per solo 15 principi attivi. La spesa media per ciascun bambino, a carico del SSN, è stata di circa 63 €, e il primo anno di vita risulta quello che assorbe la maggior spesa complessiva pro capite (Osservatorio ARNO, 2011).

Come noto, uno dei principali fattori che influiscono positivamente sul contenimento dei costi, a parità di trattamenti, è il ricorso ai farmaci equivalenti (detti anche "generici"): nelle ASL del rapporto ARNO Bambini, la spesa per farmaci è determinata per il 42% dagli equivalenti.

Sulla stessa popolazione in esame, il 6,9% dei soggetti ha avuto almeno un ricovero ospedaliero o un accesso in day hospital. I bambini che hanno subito un ricovero in ospedale

sono 78.863, con una degenza media di 5,7 giorni (nella popolazione adulta questo indicatore risulta pari a 9,4 giorni). La spesa media per ricoverato è risultata di € 2.276 (nell'adulto il valore medio è di € 4.556).

I bambini che hanno ricevuto prestazioni specialistiche nel 2010 risultano 651.590, con una media di 2,4 prestazioni pro capite ed una spesa per utilizzatore pari a €116 (nell'adulto è di € 289, per una media di 5,7 prestazioni pro capite).

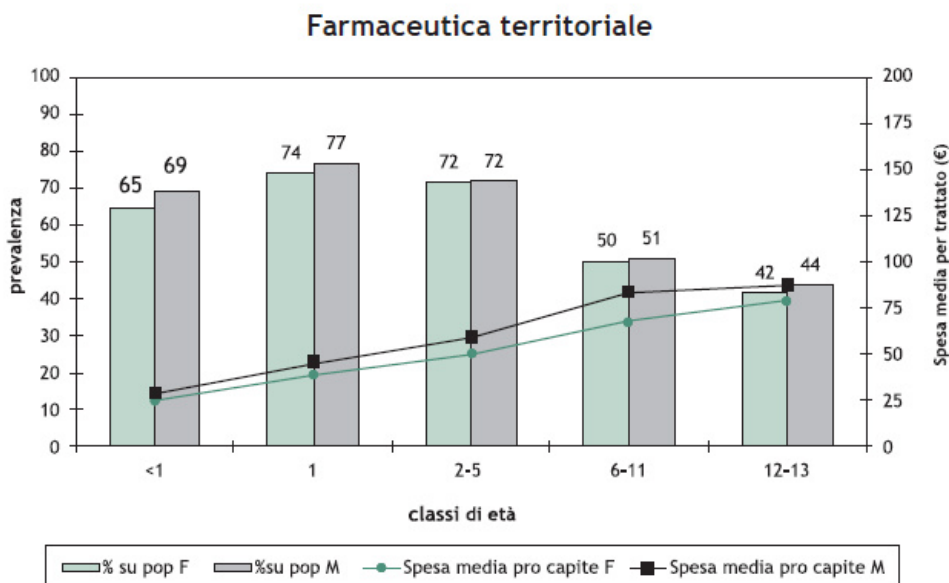


Fig.2. Il grafico mostra la frequenza al trattamento e l'andamento della spesa media pro capite relativa a farmaci nelle varie età e per sesso (Fonte: Osservatorio ARNO, 2011).

Dati molto simili a quelli italiani sono stati ottenuti su circa 850.000 minori in Canada. Di questi infatti il 55% ha ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco nel 2007. Anche in questo caso i farmaci più comunemente prescritti sono risultati antibatterici ad uso sistemico, corticosteroidi e farmaci per le patologie ostruttive delle vie aeree (Zhang T., 2012).

Guardando agli USA, nel 2010 sono state dispensate circa 263 milioni di prescrizioni a pazienti pediatrici, il 7% meno che nel 2002 (Chai G., 2012). Per confronto, si consideri che nello stesso anno la popolazione adulta ha ricevuto 3,3 miliardi di prescrizioni, il 22% in più che nel 2002. Nel 2010, su 2200 molecole, solo 30 sono state prescritte a più di un milione di pazienti ciascuna. Al contrario, 1700 molecole hanno raggiunto 10000 pazienti pediatrici ambulatoriali. Come nelle analisi italiana e canadese, anche in questo caso i farmaci più prescritti sono risultati gli antibiotici ad uso sistemico, che hanno riguardato il 24- 27% di tutte le prescrizioni pediatriche nel periodo 2002-2010. Un dato interessante riportato in questo studio è che nel 2010 il farmaco più frequentemente prescritto ai bambini USA è stato un antibiotico (l'amoxicillina) nella fascia di età 0-11 anni, mentre nella fascia 12-17 anni è stato il metilfenidato, usato per il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività.

Tutti i dati fin qui esposti sono riferiti alle prescrizioni in contesti ambulatoriali, e non tengono conto dei farmaci prescritti durante i ricoveri ospedalieri, né dei farmaci di automedicazione.

2.2 Carenza di farmaci sperimentati nella popolazione pediatrica

Come visto finora, le somministrazioni farmaceutiche pediatriche sono centinaia di milioni ogni anno. Ciò nonostante la maggior parte dei farmaci attualmente sul mercato sono stati studiati e sperimentati quasi esclusivamente nell'adulto, e sono spesso privi dell'autorizzazione per l'uso specifico nei bambini. Quanto è imponente questo fenomeno?

Per fare un esempio, nel periodo 1991-2001, l'FDA ha approvato 341 nuove entità molecolari, di cui solo 69 (20%) sono state approvate anche per l'uso nei bambini, e non si è osservato un trend in aumento nel corso degli anni (Steinbrook R. 2002).

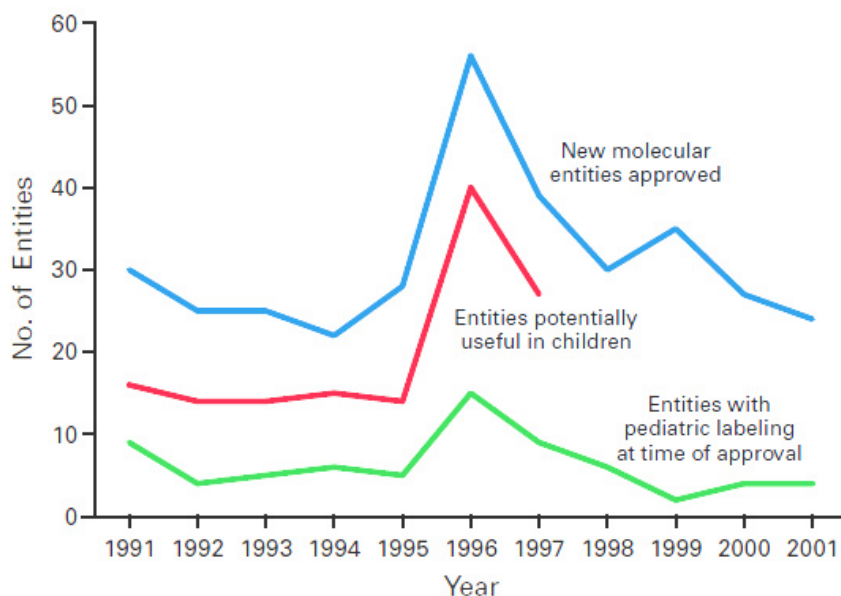


Fig.3. Nuove entità molecolari indicate per l'uso pediatrico al momento dell'approvazione (dati sulle entità potenzialmente utili nei bambini sono stati raccolti solo fino al 1997)(Fonte: Steinbrook R. 2002).

Nel 2002 è stato calcolato che in tutto il mondo meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli espressamente destinati al bambino sono stati commercializzati sulla base di prove cliniche ottenute in popolazioni pediatriche (European Commission 2002, Better medicines for children).

In Italia, in particolare, i farmaci commercializzati nel 1997 sulla base di evidenze cliniche dimostrate nel bambino erano solo 123 su circa 10.000, cioè l'1,3% (Conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base. Linee guida di riferimento).

Come è prevedibile, la carenza di farmaci autorizzati per l'uso pediatrico corrisponde a una scarsità di sperimentazioni cliniche pediatriche.

Per esempio, un'analisi del 2007 ha mostrato che su 4897 studi clinici randomizzati (randomized clinical trials, RCT) pubblicati nel periodo 1985-2004, il 68% comprendeva solo adulti, il 18% comprendeva anche minorenni, e soltanto il 14% era esclusivamente condotto entro la fascia di età 0-18 anni. Nel corso dei due decenni considerati inoltre il numero di RCT condotti negli adulti è aumentato di 4,71 nuovi studi/anno, mentre gli RCT condotti in

pazienti pediatrici sono aumentati solo di 0,44/anno, con una media annuale rispettivamente di 166 e 35 (Cohen E., 2007).

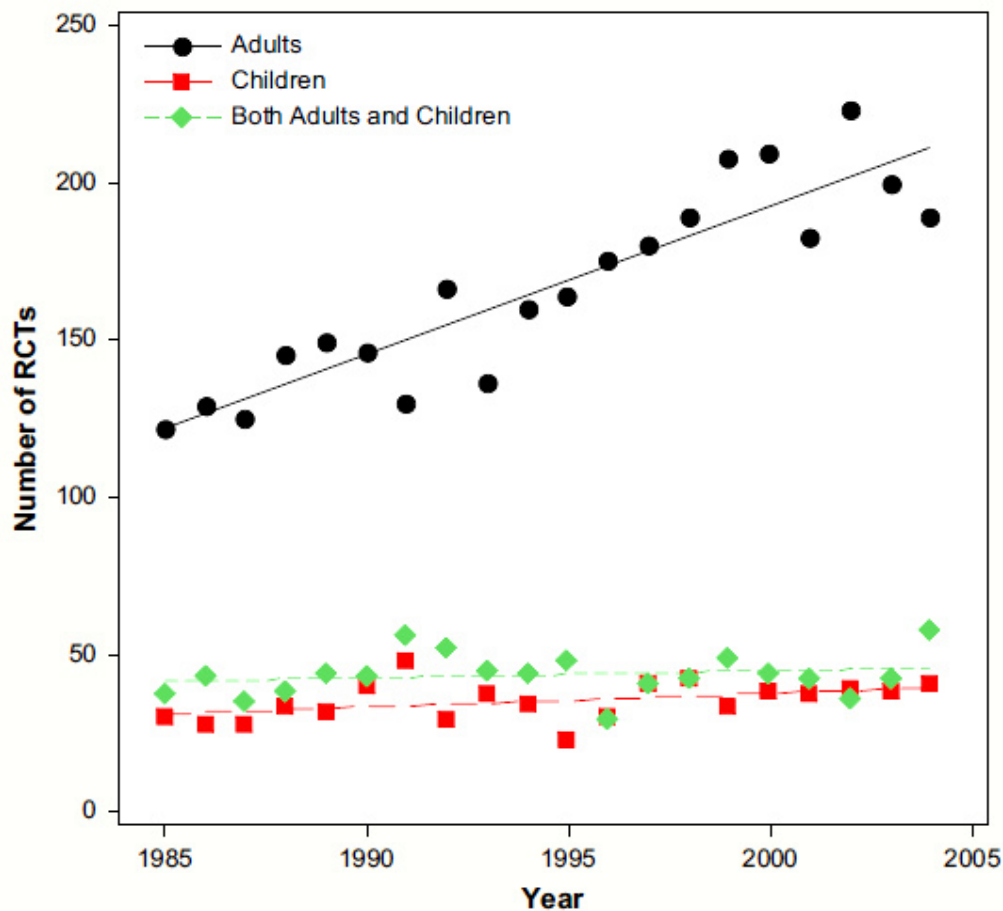


Fig.4. Il grafico mostra il numero di pubblicazioni di studi clinici randomizzati (RCT), divisi per età, nelle cinque principali riviste scientifiche internazionali di ambito medico, nel periodo 1985-2004 (Fonte: Cohen E., 2007).

Il panorama non è migliore se guardiamo alla ricerca clinica condotta in Italia.

Dati AIFA relativi al periodo 2000-2006 infatti mostrano che su 4252 sperimentazioni cliniche autorizzate nel nostro paese, solo l'11,3% comprendeva soggetti fra 13 e 18 anni, e solo l'8,2% ha arruolato anche pazienti minori di 12 anni. Infine, soltanto 99 studi comprendevano esclusivamente minori di 12 anni. Le classificazioni terapeutiche più studiate sono state gli antibatterici per uso sistemico, i farmaci per il sistema respiratorio e i preparati ormonali sintetici (AIFA, 6° Rapporto Nazionale, 2007).

Analogamente, nel periodo 2004-2009 solo il 9,8% delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel nostro paese comprendeva soggetti fra 13 e 18 anni, e l'8,9% ha arruolato pazienti fino a 12 anni; solo 70 studi avevano la pediatria come area terapeutica principale (AIFA, 9° Rapporto Nazionale, 2010).

Infine, su 676 studi clinici autorizzati nel 2011 meno del 10% ha coinvolto minori di 18 anni (AIFA, 11° Rapporto Nazionale, 2012).

Parlando di ricerca clinica pediatrica si pone inoltre un problema di qualità oltre che di quantità.

Un'analisi pubblicata nel 2008 e condotta su 189 studi svolti su adulti e 181 svolti solo su bambini ha mostrato che i primi erano tendenzialmente più rigorosi dal punto di vista metodologico e presentavano quindi dati di migliore qualità. Per esempio comprendevano più trials controllati e randomizzati (23.8% negli adulti vs 8.8% nei bambini) ed erano più frequentemente di tipo interventistico (38,1 vs 17,7%) (Martinez-Castaldi C., 2008).

A parte questo poi occorre chiedersi quanto le sperimentazioni condotte rispondano a reali bisogni dei pazienti pediatrici: uno studio del 2008 indica che solamente a 4 delle 25 priorità indicate dall'EMA erano dedicati degli studi fra i 379 trials pubblicati fra il 2004 e il 2007 (Pandolfini C, 2008).

La carenza di sperimentazioni cliniche nei minori, e quindi di informazioni preziose per i farmaci pediatrici, sembra riconducibile a motivazioni etiche, pratiche ed economiche.

Tra le motivazioni di ordine economico, vi è il possibile ridotto ritorno economico per i farmaci approvati sui bambini.

Le ragioni di ordine pratico che ostacolano la conduzione di studi clinici pediatrici includono: il ridotto numero di pazienti pediatrici per numerose patologie; la necessità di studiare bambini di diverse fasce di età (frazionando quindi ulteriormente il campione); la necessità di preparare formulazioni dei farmaci appropriate per i bambini, che per esempio possono avere difficoltà a inghiottire compresse; la difficoltà di reclutare i pazienti attraverso il consenso informato dei genitori.

Su quest'ultimo punto, è interessante riportare il parere di un professionista impegnato nel reclutamento di bambini per studi clinici intervistato dal Wall Street Journal nel 2002: afferma che il 50% degli studi della sua azienda, rimasta anonima, erano in crisi a causa di un insufficiente arruolamento di pazienti pediatrici. In questo campo, gli studi oncologici sono una notevole eccezione: è stato stimato che negli USA quasi il 70% dei bambini malati di cancro è arruolato in sperimentazioni finanziate dal National Cancer Institute (Steinbrook R., 2002).

Il numero relativamente ridotto di casi disponibili fa sì che si debba ridurre la potenza dello studio (ovvero la sua capacità di osservare una differenza di esito fra i gruppi al livello di significatività scelto) oppure che si debba mettere in conto un costo elevato per raccogliere un numero sufficiente di pazienti. Per avere statistiche sufficientemente ampie infatti la maggior parte degli studi clinici sui bambini deve coinvolgere vari centri (studi multicentrici), con conseguenti costi per le strutture e per i tempi, anche burocratici, più lunghi.

Infine, tra le ragioni di ordine pratico che ostacolano la ricerca clinica in Italia, pediatrica ma non solo, occorre ricordare la lentezza dei nostri Comitati etici. Su 248, di cui 170 (68,5%) hanno rilasciato almeno 1 Parere Unico, il tempo medio di rilascio è stato di 22 giorni, il valore mediano di 34, con punte di 135 (CE della ASL della Provincia di Monza e Brianza) e 238 (CE della ASL 4 Chiavarese di Chiavari -GE) (fonte: AIFA, 11° Rapporto Nazionale, 2012).

Sperimentazioni cliniche nazionali pediatriche: farmaci

Classe	Fase %				
	N°	I	II	III	IV
Antineoplastici	56	8,9	57,1	25	8,9
Immunosoppressori	26	3,8	34,6	57,7	3,8
Vaccini	24	4,2	20,8	54,2	20,8

Antiasmatici	15	0	0	60	40
Antiepilettici	11	0	9,1	90,9	0

Fig. 5: dati ottenuti dall'OsSC

2.3 Peculiarità biologiche dei minori, uso off-label e rischio di eventi avversi

Come abbiamo visto, i bambini sono ampiamente esposti all'uso di farmaci, che non sempre però sono testati su popolazioni pediatriche. Di conseguenza la somministrazione avviene in mancanza di specifiche conoscenze sul profilo rischio/beneficio dei farmaci nei bambini, in cui le potenziali reazioni avverse possono essere molto diverse rispetto all'adulto, e anche fra le diverse fasce di età.

A livello internazionale si distinguono, nel contesto medico, cinque fasi dell'età pediatrica, ciascuna caratterizzata da proprie peculiarità:

- Nati prematuri: dalla 20° alla 36° settimana di gravidanza
- Neonati: dalla 36° settimana di gravidanza al 28° giorno di vita
- Lattanti e bambini in tenera età: dal 28° giorno di vita alla fine del 2° anno di vita
- Bambini: dal 3° alla fine dell'11° anno di vita
- Adolescenti: dal 12° alla fine del 17° anno di vita

Gastrointestinale	Output	?
	pH	?
Assorbimento cutaneo	Tempo di svuotamento	?
	% totale acqua	?
	% extracellulare	?
	% intracellulare	?
	Tessuto adiposo	?
	Albumina sierica	?
	Capacità enzimatica	?
	Funzione renale	?

Fig. 6: Fonte presentazione di A. Clavenna "Percorsi di cure palliative: nel bambino e nell'adolescente" 2011

I dosaggi per minori sono spesso derivati da quelli per gli adulti e semplicemente ricalcolati in base al peso corporeo. I bambini però differiscono dagli adulti non solo per una questione di peso ma anche per specifiche peculiarità in termini di farmacocinetica e farmacodinamica (Kimland E., 2012).

Ad esempio nei neonati, specialmente se prematuri, il fegato ha una scarsa capacità di eliminare i farmaci, e la funzione renale è ancora immatura. Questi fattori determinano una ridotta eliminazione dei farmaci nei neonati e rendono quindi necessaria un'ulteriore diminuzione dei dosaggi rispetto al semplice valore "aggiustato" in base al peso. Al contrario, i bambini in età prescolare possono avere un'aumentata capacità metabolica e richiedono quindi dosi più alte che quelle calcolate solo in base al peso. Inoltre il rapporto superficie corporea/peso nei bambini può essere fino a tre volte maggiore che negli adulti, provocando un maggiore assorbimento dei farmaci per somministrazione topica. Questi fattori fanno sì

che i dati di sicurezza per i bambini non possano essere estrapolati dagli adulti, e richiedono che i farmaci siano testati direttamente sui bambini al fine di dimostrarne sicurezza ed efficacia (Kimland E., 2012).

Per di più l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci vanno incontro nel tempo a forti processi di sviluppo possono variare moltissimo nelle diverse fasce di età (es. neonati, infanti e adolescenti) e alcuni farmaci, come i corticosteroidi e altri ormoni, possono modificare la crescita e lo sviluppo (Steinbrook R., 2002).

I bambini presentano quindi caratteristiche particolari che rendono complesso il trasferimento di risultati clinici ottenuti nell'adulto. In molte circostanze però questi farmaci rappresentano l'unica opzione terapeutica disponibile e spesso hanno alle spalle lunghi periodi di utilizzo che ne supportano efficacia e sicurezza. Per questi motivi la legislazione italiana ed europea consente in questi casi il cosiddetto uso off-label: ovvero, in condizioni diverse da quelle previste, autorizzate e descritte nelle schede tecniche del prodotto in termini di età, posologia, indicazione terapeutica, via di somministrazione. La prescrizione ai bambini di farmaci senza licenza d'uso per l'età pediatrica è quindi un caso di off-label. Ad esempio sono off-label l'uso di paracetamolo nel nato prematuro (inadatto rapporto età/peso), e della codeina come analgesico nel bambino (mancanza di dati pediatrici) La definizione di off-label presenta comunque diverse sfaccettature e spesso lavori diversi la categorizzano in modo leggermente diverso, complicando il confronto fra gli studi (Kimland E., 2012). E' consentito anche l'uso unlicensed, che riguarda l'utilizzo di farmaci che non hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio né per l'adulto né per il bambino in quella data nazione (importazione dall'estero).

Off-label category	Description
Age	Drug not recommended in the SmPC below a certain age
Weight	Drug not recommended in the SmPC for children below a certain weight
Absence of pediatric information	No mention at all in the SmPC regarding pediatric use
Lack of pediatric clinical data	Stated lack of evidence of efficacy and safety in pediatric patients in the SmPC
Contraindication	Statement in the SmPC that the drug is contraindicated in children
Indication	Drug prescribed for indications outside of those listed in the SmPC
Route of administration	Drug administered by a route not described in the SmPC

SmPC, Summary of Product Characteristics.

Fig.6. La tabella mostra i vari tipi di categoria di off-label (Fonte: Kimland E., 2012).

Nel 1995 l'Accademia Americana di Pediatria fu la prima a lanciare l'allarme in una pubblicazione, in cui si stimava che circa l'80% dei farmaci pediatrici fossero somministrati

senza essere prima testati sui bambini (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, 1995). Dati successivi, riferiti a un mese di attività nel corso del 1998 in cinque ospedali di Regno Unito, Svezia, Germania, Italia e Olanda, indicarono che la prescrizione off-label nei bambini dai 4 giorni ai 16 anni variava dal 23 al 66% a seconda del Paese, con una media del 39%. Inoltre, il 7% delle prescrizioni era unlicensed. Su 624 pazienti, il 67% aveva ricevuto farmaci unlicensed o off-label (Conroy S., 2000).

Numerosi altri articoli pubblicati nel periodo 1999-2002 hanno confermato che in Europa l'uso off-label riguardava dal 13 al 60% di tutte le prescrizioni pediatriche (Conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base. Linee guida nazionali di riferimento).

I dati ottenuti dallo studio di Pandolfini e Bonati del 2005 rivelano che i metodi usati per valutare l'uso dei medicinali off-label e unlicensed variano notevolmente tra i vari studi, rendendo difficile una comparazione. Comunque i risultati mostrano che l'utilizzo di queste categorie di farmaci è molto comune in tutti i settori. Si può notare che l'utilizzo degli off-label/unlicensed è maggiore per il reparto neonatale piuttosto che quello pediatrico e per i ricoveri ospedalieri piuttosto che per la normale prescrizione.

Indication	Prescriptions n (%) ^a	Prescriptions off-label n (%) ^b
Respiratory problems	634 (15)	406 (64)
Fever	629 (15)	364 (58)
Respiratory tract infections	572 (13)	334 (58)
Bronchospasm	483 (11)	225 (47)
Pain	126 (3)	97 (77)
Febrile convulsions	107 (3)	90 (84)
Sedation	98 (2)	59 (60)
Gastroprotection/gastritis	94 (2)	87 (93)
Otitis media	81 (2)	37 (46)
Anaesthesia	80 (2)	40 (50)
Hypotension	66 (2)	66 (100)
Gastro-oesophageal reflux/oesophagitis	60 (1)	38 (63)
Dyspepsia	52 (1)	33 (63)
Urinary tract infections	46 (1)	27 (59)
Prophylaxis for intervention	41 (1)	20 (49)
Other	1086 (26)	624 (57)
Total	4255 (100)	2547 (60)

^a Of the total number of prescriptions.

^b Of the number of prescriptions per indication.

Country (n)	Period studied	Methodology	Patients (n)	Patient age range	Patients with ≥1 unlicensed or off-label drug (%)	Prescriptions unlicensed or off-label (%)	Prescriptions off-label (%)
Paediatric hospital studies UK (3), USA (2), Australia, Europe, Ireland, Italy, Israel, The Netherlands	1985–1999	3 R, 8 P	74–1461	1 day–20 years	36–92	16–62	7–60
Neonatal hospital studies UK (2), Australia, France, Israel, Italy, The Netherlands	1998–2002	7 P	40–143	0–183 days	80–97	55–80	14–63
Pediatric studies in the community France (2), Israel (2), UK (2), The Netherlands (2), Germany, Italy, Sweden, United States	1978–2001	6 R, 6 P	132–455661	0 days–18 years	16–56	11–37	9–33

Fig.7. La tabella in alto mostra un'analisi della frequenza di prescrizioni off-label in Italia (Fonte: Pandolfini 2002) mentre la tabella in basso è riferita a un contesto internazionale (Fonte: Pandolfini 2005). P: studio prospettico. R: studio retrospettivo.

Dati più recenti non sono sostanzialmente diversi. Per esempio nel 2006 è stato pubblicato uno studio prospettico condotto per oltre sei mesi in una clinica pediatrica universitaria svizzera, che ha riscontrato un uso unlicensed nel 24% delle prescrizioni, e off-label nel 25%. (Ermino, R. 2006.). Analogamente, dati raccolti in ospedali pediatrici svedesi nel 2008 mostrano un ricorso all'off label nel 34% dei casi, ma con punte del 57% fra i neonati. Tra i farmaci prescritti più comunemente off-label gli autori riportano il diclofenac, la morfina, il midazolam e l'epinefrina. La causa principale della classificazione di questi farmaci come off-label era di gran lunga l'assenza di informazioni pediatriche nel Summary of Product Characteristics (SmPC) (Kimland E, 2012). Risultati molto simili sono stati ottenuti nel 2010 in Portogallo (Ribeiro M, 2012).

Table 2 Studies of drug treatment in pediatric hospital settings

Setting as reported	Patients (n)	Drug prescriptions (n)	Children receiving at least one drug OL/NAP/EPD (%)	Off-label of all prescriptions (%)	Nonapproved or EPD of all prescriptions (%)	Reference
Pediatric intensive care	166	862	70	23	14	19
Surgical and medical pediatric wards	609	2,013	42	18	7	20
Pediatric ward	624	2,262	67	39	7	21
Pediatric emergency ward	132	222	42	26	8	22
Pediatric ward	74	237	NA	19	3	23
Pediatric ward, pediatric and neonatal intensive care unit	237	2,139	90	18	48	24
Neonatal intensive care, pediatric and surgical pediatric wards	108	629	76	36	13	36
Pediatric ward	1,461	4,265	89	60	<1	26
Pediatric emergency ward	336	667	68	51	NA	28
Neonatal ward, pediatric intensive care, surgical and medical pediatric wards	60	483	100	25	24	18
Pediatric ward	265	1,450	83	40	6	61
All Swedish pediatric hospitals	2,947	11,294	60	34	15	29
Pediatric ward, neonatal ward, pediatric intensive care unit	293	1,017	92	44	34	33
Neonatal intensive care	70	455	90	55	10	37
Neonatal intensive care	105	525	93	59	16	62
Neonatal intensive care	97	1,442	80	47	11	35
Neonatal intensive care	34	176	NA	51	12	63
Neonatal ward	490	1,981	100	65	22	34

Proportion of children receiving at least one off-label, nonapproved or extemporaneous drug and proportion of prescriptions of off-label, nonapproved, or extemporaneously prepared drugs.

EPD, extemporaneously prepared drug; NA, not applicable; NAP, nonapproved; OL, off-label.

Table 3 Studies of drug treatment in pediatric primary health care

Children (n)	Drugs (n)	Children receiving at least one drug OL/NAP/EPD (%)	Off-label of all prescriptions (%)	Nonapproved/EPD of all prescriptions (%)	Reference
989	2,522	56	29	4	38
1,175	3,347	NA	11	0.3	39
357,784	575,526	NA	21	—	30
455,661	1,592,006	NA	13	—	40
19,283	68,019	NA	23	17	27
6,141	17,453	46	14	15	25
151,476	467,334	NA	31	<1	41
968,456	2,190,000	64	13.5	—	9

Proportion of children receiving at least one off-label, nonapproved, or extemporaneous drug and proportion of prescriptions of off-label, nonapproved, or extemporaneously prepared drugs.

EPD, extemporaneously prepared drug; NA, not applicable; NAP, nonapproved; OL, off-label.

Fig.8. Le tabelle mostrano un'analisi della frequenza di prescrizioni off-label in contesto ospedaliero (in alto) e ambulatoriale (in basso) (Fonte: Kimland E., 2012).

Quasi tutti gli articoli fin qui citati mettono in evidenza come la combinazione di uso diffuso e carenza di informazioni esponga la popolazione infantile a un aumento sia degli eventi avversi, anche mortali, sia della frequenza di errore terapeutico. In particolare, una recente pubblicazione mostra come in quasi il 20% dei casi di uso pediatrico off-label l'efficacia del farmaco risultava compromessa alla dose utilizzata, e come i bambini tendono a presentare eventi avversi diversi, più frequenti, o più gravi, di quelli già noti negli adulti (Chai G., 2012)

Uno studio di farmacovigilanza, condotto negli USA, indica che nel 2001 le reazioni avverse ai farmaci sono state la causa di 244.000 visite ambulatoriali di bambini di età inferiore ai 15 anni (Napoleone E., 2010) e secondo un'altra analisi, del 2002, le reazioni avverse ai farmaci sono state la causa di 243 decessi ogni anno fra i bambini fino a 2 anni di età (Moore TJ, 2002).

I rischi derivano naturalmente dalla mancanza di conoscenze scientifiche sull'effetto dei farmaci nei bambini, che è solo in parte rappresentata dal cosiddetto uso off-label (legato spesso a questioni registrative).

2.4 Iniziative in USA e in Europa per migliorare la situazione

Nel 1994, la "Pediatric Rule" della Food and Drug Administration (FDA) statunitense inizia a considerare dati provenienti dall'utilizzo negli adulti per dimostrare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci nei bambini. I risultati non erano sufficienti, ma seguirono nuove regole. Nel 1997, l'FDA inserì nel Modernization Act la clausola di Pediatric Exclusivity, nel 1998 venne creata la Pediatric Final Rule e nel 2002 è stato costituito il Best Pharmaceuticals for Children Act.

Dal 1998 al dicembre 2004, 87 prodotti sono stati sottoposti a cambiamenti del foglietto illustrativo per un maggior apporto di conoscenze specifiche alle esigenze del bambino. (<http://www.fda.gov/cder/Pediatric/labelchange.htm>). Nonostante i risultati fossero positivi, la legge venne contestata sulla base del fatto che l'FDA non avesse il potere d'imporre requisiti di ricerca pediatrica alle aziende farmaceutiche. Ciò ha dato adito, nel dicembre 2003, alla battaglia legale "Pediatric Research Equity Act of 2003", con la quale si è conferito all'FDA il potere di richiedere ai produttori di farmaci di condurre studi pediatrici.

Nel 2007 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha emanato la risoluzione "*Better Medicines for Children*", documento che rispondeva alla necessità di maggior chiarezza e di maggior ricerca nel campo pediatrico: questo comprendeva una migliore forma di dosaggio, delle evidenze scientifiche chiare e più informazione su come assicurare le cure adeguate nel trattamento dei disturbi infantili più comuni con dosi adeguate per ogni fascia d'età. L'OMS ha anche stilato una lista di medicinali essenziali per i bambini (EMLc) comprendente 200 farmaci in 450 formulazioni. A febbraio dell'anno seguente vengono pubblicate da parte dell'EMA le raccomandazioni "Ethical consideration for clinical trials on medical products conducted with the pediatric population" ed infine, a luglio del 2010, viene pubblicato il WHO Model Formulary for Children.

Nel 2009 è stata avviata l'iniziativa "Standards for Research in (StaR) Child Health" con l'obiettivo di affrontare la scarsità e la carenza di risultati affidabili negli studi clinici in ambito pediatrico. Il primo StaR Child Health summit si è svolto ad Amsterdam nell'ottobre 2009, con la partecipazione di circa 180 esperti internazionali fra cui i rappresentanti del World Health Organization (WHO), della FDA, e della European Medicines Agency.

Per quanto riguarda l'Italia, nel 2003 il Ministero della Sanità, attraverso la Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici, ha promosso la distribuzione del primo prontuario terapeutico nazionale pediatrico, la "Guida all'uso dei farmaci per i bambini", curato dal Laboratorio per la Salute Materno-Infantile dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano. Il testo è una traduzione e un riadattamento alla realtà italiana di "*Medicines for Children*", il prestigioso formulario pediatrico inglese edito dal Royal College of Paediatrics and Child Health. L'iniziativa editoriale è stata realizzata in 600.000 copie, distribuite gratuitamente a medici, pediatri, farmacisti ed infermieri. Scopo di questo prontuario specifico per i bambini è quello di indicare per quali farmaci sono disponibili documentate evidenze terapeutiche, quali farmaci necessitano di ulteriori studi e per quali sarebbe opportuno intraprendere specifici ed appropriati programmi di sorveglianza nazionale.

3. La normativa sulla sperimentazione clinica pediatrica

Sul piano dei regolamenti internazionali concernenti la ricerca medica è determinante la Dichiarazione di Helsinki, pubblicata dall'Associazione Medica Mondiale nel 1964 in una prima versione e rielaborata a fondo l'ultima volta nell'ottobre del 2008. Essa costituisce un insieme di principi etici intesi ad orientare i medici nella sperimentazione umana. Non è un documento vincolante dal punto di vista del diritto internazionale, ma in qualità di carta deontologica dell'Associazione Medica Mondiale ha assunto una grande importanza in tutti i processi legislativi nazionali ed internazionali. Definisce per la prima volta il principio del libero consenso informato come condizione vincolante che i progetti di ricerca sull'essere umano devono obbligatoriamente soddisfare.

Per reazione alle attività di ricerca misantropiche durante il nazionalsocialismo in Germania, questo requisito è stato menzionato esplicitamente per la prima volta nel Codice di Norimberga del 1947, dove si parlava di consenso volontario; con la Dichiarazione di Helsinki esso si è ampliato a consenso volontario ed informato e successivamente si è affermato come incontestabile premessa per qualsiasi genere di ricerca sull'essere umano. La Dichiarazione definisce anche particolari criteri di protezione per la ricerca su persone non in grado di acconsentirvi e regola la necessità che ogni progetto nell'ambito della ricerca sull'essere umano debba essere esaminato da una commissione etica indipendente. La versione più recente stabilisce che, oltre a doversi procurare in ogni caso il consenso informato dei rappresentanti legali, è necessario anche il permesso del soggetto partecipante allo studio, nel caso in cui quest'ultimo sia in grado di fornirlo (art 28). In questo modo si tiene conto del diritto di autodeterminazione, che spetta anche ai bambini e agli adolescenti.

A livello internazionale le norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice o GCP) costituiscono un altro importante standard di etica e di qualità necessari alla progettazione, alla conduzione e alla registrazione degli studi clinici che interessano soggetti umani.

Il compito di definire questi standard è svolto dalla Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), un organismo internazionale cui aderiscono i paesi dell'Unione Europea, gli Stati Uniti d'America e il Giappone.

In Italia queste linee guida sono state per la prima volta recepite dalla legislazione nazionale con il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997, e al punto 4.8.12 riportano: quando uno studio clinico (terapeutico o non terapeutico) include soggetti che possano essere arruolati nello studio solo con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (ad esempio: minori o pazienti con demenza grave), egli deve essere informato in merito allo studio nella misura compatibile con la sua capacità di comprensione e, se è in grado, deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato scritto.

Le prime riflessioni per quanto riguarda la carenza di una normativa specifica che regolasse la conduzione degli studi clinici in età pediatrica sono state fatte, però, nel 1997 quando la Commissione europea ha organizzato presso l'Agenzia europea del farmaco (European Medicines Agency, EMA) una tavola rotonda di esperti per discutere di medicinali per uso pediatrico. Una delle conclusioni più importanti a cui giunsero fu l'esigenza di rafforzare la legislazione in questo ambito, in particolare con l'introduzione di un sistema di incentivi. Nel

1998 la stessa Agenzia sostenne anche la necessità di un dibattito internazionale sui risultati degli studi clinici effettuati nei bambini e quindi, confrontando i rischi della mancata sperimentazione e quelli di una sperimentazione incondizionata, in un'età che richiede particolari precauzioni e protezioni, con le Agenzie Regolatorie di USA, Giappone e nazioni associate riunite nella Conferenza Internazionale di Armonizzazione (ICH) ha finalizzato nel 1999 una "Guida alla conduzione degli studi clinici in età pediatrica" che definisce le condizioni in cui una sperimentazione clinica può e deve essere condotta nel bambino (CPMP/ICH/2711/99). Gli obiettivi della Guida sono di incoraggiare e facilitare lo sviluppo tempestivo di medicinali pediatrici a livello internazionale e di fornire un quadro di criticità nello sviluppo di farmaci pediatrici. Queste linee guida rappresentano lo standard metodologico per risultati scientificamente corretti, ottenuti con le dovute precauzioni etiche, e sono l'unico standard accettabile da parte delle Autorità Regolatorie.

Esse affrontano diversi aspetti quali:

- inizio degli studi, che nel bambino dipende da variabili come il tipo di prodotto, la gravità e la specificità della malattia, l'esistenza o meno di terapia alternative;
- tipologia degli studi: di farmacocinetica/farmacodinamica, di efficacia e di sicurezza;
- classificazione delle diverse età pediatriche: pretermine, neonato a termine (0-27 giorni), lattante (1-23 mesi), bambini (2-11 o 2-6 o 7-11 anni) adolescenti (> 11 anni);
- aspetti etici, quali la presenza di un comitato etico "ad hoc" o di componenti esperti delle problematiche pediatriche nei comitati etici, la necessità di reclutare i pazienti in maniera non coercitiva favorendo l'espressione del consenso informato direttamente da parte del bambino oltre che del legale rappresentante, la necessità di non sottoporre a procedure rischiose i bambini se non si è sicuri che i vantaggi saranno superiori ai rischi e la necessità di ridurre il disagio per le procedure sperimentali adottando tutte le metodologie disponibili a tale scopo compresa un'équipe esperta e accreditata.

Successivamente, nel 2001 sono state introdotte altre due importanti novità in tema di sperimentazione clinica pediatrica: a livello europeo la direttiva 2001/20/CE, recepita in Italia tramite il Decreto Legislativo del 24 giugno 2003, e a livello nazionale il Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001: "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di scelta libera".

La prima riguarda l'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano e sottolinea la necessità di effettuare la sperimentazione clinica in pediatria per migliorare il trattamento dei bambini: i bambini costituiscono una fascia di popolazione particolarmente bisognosa di tutela, che presenta differenze rispetto agli adulti; sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo. I medicinali destinati ai bambini devono essere scientificamente testati prima di un loro impiego generalizzato e le sperimentazioni cliniche necessarie a tale scopo devono svolgersi tutelando al massimo le persone che si sottopongono ai test. È quindi necessario fissare criteri di protezione dei bambini nella sperimentazione clinica.

L'articolo 4 della direttiva 2001/20/CE è interamente dedicato alla "Sperimentazione clinica sui Minori" che può essere condotta solo se:

- le specifiche linee guida pediatriche scientifiche vengono rispettate;

- è stato ottenuto il consenso informato dei genitori o del rappresentante legale e il consenso deve rispecchiare la volontà presunta del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò arrechi pregiudizio a quest'ultimo;
- il minore ha ricevuto da personale esperto nel trattare con minori informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;
- lo sperimentatore tiene conto del desiderio esplicito del minore, in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
- il gruppo di pazienti trae dalla sperimentazione clinica benefici diretti e solo nel caso in cui la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca inoltre, la ricerca deve ricollegarsi direttamente ad uno stato clinico di cui soffre il soggetto minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;
- il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della pediatria o che si è preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico;
- l'interesse del paziente prevale sempre sugli interessi della scienza e della società.

La seconda novità è stata introdotta a livello nazionale dal Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001, che ha aperto al pediatra di base e al medico di medicina generale la possibilità di svolgere attività di sperimentazione clinica anche relativamente all'età pediatrica. Obiettivo principale di tale Decreto è stato quello di ricondurre anche la sperimentazione al significato di applicazione clinica e terapeutica non escludendola quindi dall'ambito delle cure primarie: in questo modo costituisce uno strumento idoneo ad incrementare il numero delle sperimentazioni cliniche pediatriche. Tuttavia esso non ha evidenziato la necessità di adottare un ben differenziato approccio scientifico e metodologico nell'organizzazione e nella conduzione degli studi pediatrici rispetto a quelli in cui sono coinvolti soggetti adulti.

A sostegno del Decreto e per rispondere alla necessità di stabilire delle procedure per la corretta conduzione di studi clinici pediatrici, l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) ha istituito un gruppo di lavoro con il compito di elaborare le "Linee guida per la conduzione della sperimentazione clinica in pediatria di base" basate sui principi e le raccomandazioni delle GCP. Queste sono state recepite ed approvate il 20 maggio 2004 in sede di Conferenza Stato-Regioni e applicate in tutti i territori regionali.

Le linee guida prendono in esame i principi generali e le disposizioni "ad hoc" per l'età pediatrica e specificano:

- le competenze di cui deve essere dotato lo sperimentatore;
- le condizioni logistiche in cui la sperimentazione può essere condotta;
- le modalità del consenso informato e dell'assenso da parte del bambino e dell'adolescente;
- le caratteristiche dei comitati etici che rilasciano autorizzazioni per sperimentazioni pediatriche;
- le età (dal pretermine all'adolescente) che richiedono studi "ad hoc";

- i tempi di inizio di una sperimentazione rispetto alla disponibilità di informazioni ottenute attraverso la sperimentazione nell'adulto;
- le situazioni in cui una sperimentazione è assolutamente necessaria e quelle in cui può o deve essere evitata;
- il tipo di sperimentazione che è opportuno effettuare in considerazione del tipo di farmaco e dell'età della popolazione sperimentale;
- le modalità di monitoraggio e raccolta di eventi avversi in corso di sperimentazione.

Il più importante passo a livello normativo nell'ambito della ricerca clinica in pediatria viene fatto l'1 giugno 2006 quando dal Parlamento europeo viene approvato il "Regolamento europeo per la sperimentazione di farmaci per bambini" (CE) N. 1901/2006, entrato in vigore in tutti i paesi dell'Unione Europea il 26 gennaio 2007.

Il contesto, che nel 2006 ha portato alla necessità dello sviluppo di questo Regolamento, è molto chiaro: il 20% della popolazione dell'UE, ossia 100 milioni di persone, ha un'età inferiore ai 16 anni; il 50% dei farmaci pediatrici non sono stati testati e valutati nei bambini con conseguenti rischi, quali: effetti negativi (sovradosaggio), inefficacia (sottodosaggio), formulazione impropria e ritardo nell'accesso ai farmaci innovativi. Tutto ciò è motivato dal presupposto che gli studi clinici nei bambini sono più difficili da effettuare, richiedono più tempo e maggiore investimento di risorse con minor profitto. Un altro aspetto di fondamentale importanza da considerare è che l'età pediatrica è gravata in particolar modo da preoccupazioni di tipo etico in quanto il soggetto coinvolto ha bisogno di ulteriori garanzie, rispetto ad un adulto, per tutelare la sua integrità psicofisica.

L'obiettivo del Regolamento Pediatrico è quello di migliorare la salute dei bambini in Europa senza sottoporre questa delicata categoria di pazienti a studi clinici non necessari e senza ritardare l'autorizzazione dei medicinali per gli adulti.

Questo scopo viene raggiunto: agevolando lo sviluppo e l'accessibilità di farmaci appositamente studiati per la popolazione pediatrica che copre la fascia di età da 0 a 18 anni; garantendo che i medicinali utilizzati in questa popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica, di qualità elevata e di un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico; aumentando la disponibilità delle informazioni sull'uso dei medicinali per i bambini.

I pilastri di questo Regolamento sono:

- il comitato pediatrico (Pediatric Committee, PDCO),
- il piano d'indagine pediatrica (Pediatric Investigation Plan, PIP),
- l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA),
- una serie di altri strumenti di informazione, trasparenza, e incentivo alla ricerca.

3.1 Il Comitato Pediatrico

Il PDCO è composto da: cinque membri del comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) che sono nominati dallo stesso CHMP; un membro nominato da ciascun Stato membro dell'Unione europea che non è

rappresentato dai membri nominati dal CHMP; tre membri che rappresentano gli operatori sanitari e tre membri che rappresentano le associazioni di pazienti.

Il comitato pediatrico è responsabile innanzitutto della valutazione scientifica e dell'approvazione dei piani d'indagine pediatrica e dell'analisi dei potenziali benefici terapeutici significativi per i pazienti pediatrici partecipanti agli studi o per la popolazione pediatrica in generale. Dispone, inoltre, delle conoscenze e competenze necessarie nell'ambito dello sviluppo e della valutazione di tutti gli aspetti dei medicinali destinati alle popolazioni pediatriche. I membri del Comitato non devono avere nell'industria farmaceutica interessi finanziari o di altra natura che possano influenzarne l'imparzialità, devono impegnarsi ad agire nell'interesse pubblico e in modo indipendente.

Nel valutare i PIP, il Comitato deve considerare due principi fondamentali:

- gli studi clinici devono essere realizzati solo se presentano potenziali benefici terapeutici per la popolazione pediatrica, onde evitare la duplicazione degli studi ;
- le esigenze per la realizzazione degli studi sulla popolazione pediatrica non dovranno causare ritardi nell'autorizzazione dei medicinali per altre popolazioni.

Inoltre il Comitato si occupa della valutazione dei dati generati in conformità con i PIP approvati e dell'espressione di un parere sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale per l'uso nella popolazione pediatrica; ancora, su richiesta del CHMP, di un'autorità competente o del richiedente, valuta la conformità della domanda di AIC relativamente al PIP approvato ed esprime un parere; sempre su richiesta del direttore esecutivo dell'Agenzia o della Commissione europea, offre consulenza su qualsiasi questione connessa ai medicinali per uso pediatrico; si occupa inoltre dell'istituzione e del relativo aggiornamento di un inventario specifico delle esigenze pediatriche; offre consulenza all'Agenzia e alla Commissione in merito alla comunicazione delle modalità con cui la ricerca nel campo della medicina pediatrica viene portata avanti; infine, valuta le deroghe e i differimenti rispetto al PIP ed esprime un parere in merito.

All'articolo 6 il Regolamento riporta che, nell'esecuzione dei propri compiti, il comitato pediatrico deve valutare se gli studi eventualmente proposti possano presumibilmente apportare un beneficio terapeutico significativo alla popolazione pediatrica e/o soddisfarne un'esigenza terapeutica. Esso deve tenere conto di qualsiasi informazione a sua disposizione, inclusi eventuali pareri, decisioni o consulenze forniti dalle autorità competenti di paesi terzi. Il PDCO non è responsabile del PUMA: questo è di competenza del CHMP.

3.2 Il Piano d'indagine

Il piano d'indagine pediatrica (PIP) nel Regolamento è definito come un programma di ricerca e sviluppo che mira a garantire che siano generati i dati necessari per determinare le condizioni in cui un medicinale può essere autorizzato per uso pediatrico, costituendo il documento su cui si basa lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali per uso pediatrico. Nello specifico, include dettagli sul calendario e sulle misure proposte per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale in tutte le sottopopolazioni pediatriche interessate, i mezzi necessari a questo fine e la durata dello studio.

L'introduzione del PIP nel quadro normativo mira a garantire che lo sviluppo di farmaci potenzialmente destinati all'uso pediatrico diventi parte integrante dei programmi di sviluppo di medicinali per adulti; per questo motivo, i PIP vanno presentati nella fase iniziale dello sviluppo del prodotto in modo da consentire, laddove opportuno, l'esecuzione di studi nella popolazione pediatrica.

Il PIP comprende, inoltre, una descrizione degli studi e delle misure necessari per adattare la formulazione del medicinale in modo da rendere il suo impiego più accettabile nei bambini, deve coprire le esigenze di tutte le età pediatriche dalla nascita all'adolescenza e definisce i tempi di studi necessari nei bambini rispetto agli adulti.

Contemporaneamente alla presentazione del piano d'indagine pediatrica è possibile presentare una richiesta di differimento dell'avvio o del completamento di alcune o di tutte le misure previste nel piano. Tale differimento deve essere giustificato da motivi scientifici, tecnici oppure attinenti alla salute pubblica. In ogni caso, esso è concesso quando è opportuno condurre studi nella popolazione adulta prima di avviarli nella popolazione pediatrica oppure quando gli studi nella popolazione pediatrica hanno una durata superiore rispetto a quelli nella popolazione adulta (art 20).

Rientra tra i compiti del Comitato pediatrico quello di valutare eventuali deroghe o differimenti al PIP in quanto, come cita l'articolo 22, se il richiedente, successivamente all'approvazione del piano d'indagine pediatrica, incontra difficoltà di attuazione tali da rendere il piano non eseguibile o non più appropriato, questi può proporre modificazioni o presentare al comitato pediatrico una richiesta di differimento o deroga dettagliatamente motivata. Entro sessanta giorni il comitato pediatrico esamina le modificazioni proposte o la domanda di differimento o deroga e adotta un parere in merito.

Inoltre, poiché alcune malattie non influenzano i bambini (ad esempio il morbo di Parkinson), lo sviluppo di farmaci in questo caso non deve essere eseguito nei bambini e il PIP non è obbligatorio.

3.3 L'Autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (PUMA)

È un'autorizzazione all'immissione in commercio concessa ad un medicinale per uso umano che non è protetto da un certificato protettivo complementare o da un brevetto che può beneficiare di un certificato protettivo complementare. Il PUMA copre esclusivamente le indicazioni terapeutiche importanti per l'uso nella popolazione pediatrica o in sue sottopopolazioni ed è corredato dalle informazioni e dai documenti necessari per stabilire la qualità, la sicurezza e l'efficacia per la popolazione pediatrica, compresi i dati specifici necessari a sostegno del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione appropriati del prodotto conformemente al piano d'indagine pediatrica approvato. Tali dati possono essere raccolti dalla letteratura pubblicata o da nuovi studi oppure la domanda di AIC per uso pediatrico può far riferimento a dati contenuti nel fascicolo di un medicinale che è o è stato autorizzato nella Comunità Europea. Tale provvedimento mira ad incentivare ulteriormente le piccole e medie imprese, incluse quelle che producono medicinali generici, a sviluppare medicinali per uso pediatrico.

L'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico può essere ottenuta attraverso la procedura centralizzata, la procedura di mutuo riconoscimento (MRP), la procedura decentralizzata (DCP), o una procedura nazionale. Se il richiedente sceglie la procedura centralizzata, che prevede un'unica AIC valida in tutta l'Unione Europea, ha il vantaggio di disporre di un "accesso automatico" a questa procedura.

Prima della presentazione di una domanda di PUMA per la procedura centralizzata, la conferma di ammissibilità deve essere richiesta dal ricorrente con la presentazione di un modulo di "pre-presentazione" di ammissibilità.

L'AIC attraverso una Procedura Centralizzata applicata a un Farmaco per Uso Pediatrico (PUMA) è una nuova procedura per i medicinali sviluppati esclusivamente per l'uso nei bambini, già autorizzati ma non più coperti da brevetto. Ai medicinali che ricevono un PUMA, è concessa un'esclusiva di mercato di 10 anni.

Gli incentivi che vengono concessi, quindi, alle aziende per incrementare lo sviluppo di farmaci pediatrici sono:

- un "accesso automatico" alla procedura centralizzata;
- il beneficio di una protezione dei dati e di una esclusiva di mercato di dieci anni;
- il nome del medicinale cui è concessa un'AIC per uso pediatrico può coincidere con la denominazione esistente del corrispondente prodotto per adulti, in modo da poter beneficiare del riconoscimento della marca e, nel contempo, della tutela dei dati, associata ad una nuova autorizzazione di immissione in commercio;
- una riduzione delle tasse dovute per l'esame della domanda e la conservazione dell'AIC.

Tra gli incentivi concepiti in questo Regolamento rientrano anche per i nuovi prodotti non autorizzati l'obbligo di presentare i risultati conformi con un PIP al momento dell'AIC con conseguente premio di 6 mesi di proroga del certificato protettivo complementare; mentre per i prodotti autorizzati con un brevetto, l'obbligo di presentare risultati compatibili con quelli concordati nel PIP al momento della nuova indicazione, della nuova via di amministrazione, o della nuova formulazione; in questo caso il premio è di 6 mesi di proroga del certificato protettivo complementare e 1 anno di estensione dell'esclusiva di mercato.

Dato che il 15-20% delle malattie rare interessano solo bambini e il 55% interessano sia adulti che bambini è previsto che ai farmaci per malattie pediatriche rare si aggiungano altri due anni ai dieci anni di esclusiva di mercato già esistenti.

3.4 Strumenti di informazione , trasparenza ed incentivo alla ricerca

L'EMA può fornire consulenza scientifica e assistenza all'elaborazione del protocollo per le imprese coinvolte nello sviluppo di nuovi farmaci: nel primo caso si tratta di fornire consulenza ad una azienda su quali prove e studi siano più opportuni per lo sviluppo di un farmaco in modo da facilitare lo sviluppo stesso e la disponibilità di farmaci di alta qualità, efficacia e sicurezza, a beneficio dei pazienti; nel secondo caso si tratta di una forma speciale di consulenza scientifica disponibile per le aziende che sviluppano farmaci orfani per malattie rare.

Il regolamento pediatrico prevede che qualsiasi persona fisica o giuridica per lo sviluppo di un medicinale per uso pediatrico possa richiedere una consulenza scientifica all'EMA. Nello

specifico tale consulenza è gratuita per domande relative all'ambito pediatrico e si tratta di consigli sulla progettazione e la conduzione di prove necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale nella popolazione pediatrica.

I candidati, quindi, possono scegliere di richiedere un parere scientifico in primo luogo per essere sostenuti nella preparazione di un piano d'indagine pediatrica, oppure possono presentare un piano d'indagine pediatrica e successivamente richiedere una consulenza scientifica.

Per i medicinali per uso umano, la consulenza scientifica è offerta dal CHMP, su raccomandazione del gruppo di consulenza scientifica di lavoro (Scientific Advice Working Party, SAWP) che è un gruppo di lavoro multidisciplinare e permanente con il compito di fornire consulenza scientifica e assistenza all'elaborazione del protocollo. Esso comprende un presidente e 28 membri tra cui tre membri del comitato per i medicinali orfani (COMP), un membro del comitato pediatrico (PDCO) e un membro del comitato per le terapie avanzate (CAT).

L'EMA, al fine di coordinare gli studi relativi ai medicinali per uso pediatrico, di potenziare le competenze scientifiche e amministrative necessarie a livello europeo e di evitare l'inutile duplicazione degli studi nella popolazione pediatrica, ha istituito una rete europea, l'ENPR-EMA (European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency) che ha l'obiettivo di collegare tra loro le reti esistenti dei ricercatori e dei centri con specifiche conoscenze e competenze in esecuzione di studi nei bambini, coordinarli e stabilire una piattaforma per la comunicazione e lo scambio di informazioni sia all'interno che al di fuori dell'Unione europea.

Tutti gli studi clinici condotti nell'Unione europea sono registrati in un database chiamato EudraCT (European Union drug regulating authorities clinical trials); questa banca dati include anche tutti gli studi effettuati in tutto il mondo sui bambini, se il processo è parte di un piano di indagine pediatrica. Prima del 2010 l'EudraCT non era accessibile al pubblico, è stato l'articolo 41 del regolamento pediatrico a fornire la base giuridica per la pubblicazione delle informazioni sulle sperimentazioni cliniche pediatriche. Il Regolamento prevede inoltre che i dettagli dei risultati di studi clinici pediatrici, inclusi quelli terminati anticipatamente, devono essere resi pubblici da parte dell'EMA.

3.5 Report sui risultati dell'applicazione del Regolamento Pediatrico relativo agli ultimi 5 anni.

L'articolo 50 del Regolamento Pediatrico prevede che entro gennaio 2013 la Commissione trasmetta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione generale sulle esperienze acquisite in seguito alla sua applicazione, che include un inventario dettagliato di tutti i medicinali autorizzati per uso pediatrico dalla sua entrata in vigore.

Al fine di sostenere la Commissione nella stesura della relazione, un gruppo di lavoro del comitato pediatrico ha predisposto un report insieme al segretariato dell' Agenzia Europea dei Medicinali che copre il periodo da gennaio 2007 a dicembre 2011.

L'obiettivo della relazione, pubblicata il 12 luglio 2012, è quello di presentare, cinque anni dopo l'entrata in vigore del regolamento pediatrico, un'analisi della situazione e dei dati raccolti da parte degli Stati membri dell'Unione europea e dell'EMA mirando a misurare

l'impatto iniziale del regolamento pediatrico, e il raggiungimento degli obiettivi preposti di un'alta qualità etica nella ricerca clinica pediatrica, di una maggiore disponibilità di medicinali autorizzati appropriati per i bambini e di una migliore informazione sui farmaci stessi.

A fine 2011 la valutazione dei PIP da parte del PDCO è stata completata per 682 farmaci: tra i pareri adottati, il 70% erano in accordo con il PIP e il 30% sono stati derogati indicando che l'uso del farmaco in quel caso non era di pertinenza ed interesse pediatrici, o che poteva essere pericoloso e anche in quest o caso i pareri sono stati resi pubblici. Circa il 75% dei PIP sono stati presentati per medicinali che non erano ancora stati autorizzati al momento della valutazione.

Il PDCO ha fornito assistenza per quasi tutte le domande di consulenza scientifica o procedura di protocollo che gli erano state rivolte in ambito pediatrico, vale a dire circa 70 per anno. In totale circa 150 società hanno beneficiato di una consulenza scientifica pediatrica fornita sia direttamente dagli Stati membri sia dall'EMA attraverso il CHMP.

È sempre maggiore il numero di studi pediatrici, facenti parte di un PIP approvato, presenti in EudraCT, con 110 studi autorizzati entro la fine del 2011 e già altri 21 presentati per l'autorizzazione nel 2012. Nel complesso, il numero di studi su pazienti pediatrici di nuova immatricolazione in EudraCT è a un livello costante di circa 350 per anno a partire dal 2007, mentre il corrispondente numero di studi con partecipanti adulti è diminuito di circa il 6% l'anno dal 2007 al 2011.

A fine 2011, 29 PIP sono stati completati in conformità alle decisioni del PDCO e dopo la valutazione dei risultati, i progetti hanno portato a nuove indicazioni pediatriche (24 farmaci) e a nuove forme farmaceutiche appropriate per i bambini (7 farmaci).

Tra il 2008 e il 2012, 10 nuovi prodotti medicinali sono stati autorizzati con procedura centralizzata e hanno ricevuto un'indicazione pediatrica secondo le prescrizioni del regolamento pediatrico. Per uno dei 10 prodotti, è stato chiesto ed ottenuto un PUMA nel 2011.

Nello stesso intervallo di tempo 18 medicinali già autorizzati a livello centrale e 12 a livello nazionale hanno ricevuto una nuova indicazione pediatrica, sviluppata nell'ambito del regolamento pediatrico e queste nuove indicazioni sono in aumento dal 2009, mentre nuove indicazioni non legate al regolamento pediatrico sono diminuite.

Per quanto riguarda lo sviluppo di nuove forme farmaceutiche per uso pediatrico, i PIP proposti ,nella maggioranza dei casi, sollevano preoccupazioni che riguardano in particolare gli eccipienti e/o l'adeguatezza di formulazioni al fine di garantirne l'uso sicuro ed accettabile nei bambini; a questo proposito il PDCO sta monitorando la situazione per riuscire a capire come questi problemi possano essere affrontati.

Le relazioni annuali sui differimenti in studi pediatrici di medicinali autorizzati indicano che la maggior parte dei PIP sono in esecuzione come programmato e la ricerca pediatrica è in corso con la stessa velocità in tutte le aree terapeutiche (oncologia, vaccini, immunologia, reumatologia, e trapianti). Come era stato previsto il report conferma che, a causa dei nuovi dati acquisiti durante lo sviluppo di un farmaco, i PIP approvati devono essere in qualche caso successivamente modificati e il numero dei modificati per anno è circa la metà rispetto ai PIP concordati per lo stesso anno.

Le informazioni sull'utilizzo dei farmaci pediatrici sono state migliorate con l'aggiunta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di nuovi dati emersi dagli studi e nuove raccomandazioni.

Contrariamente a quanto è accaduto in passato, un grande numero di dati sono stati raccolti dagli studi in età pediatrica e presentati dai titolari dell'AIC alle Autorità Competenti (come l'articolo 45 del regolamento pediatrico richiede). Sono stati presentati i risultati di più di 18000 studi pediatrici compiuti per circa 1000 sostanze attive, compresi quelli pubblicati in letteratura che sono in fase di valutazione.

I premi per il completamento dello sviluppo pediatrico, in conformità con i PIP concordati, sono destinati a compensare il lavoro svolto dai titolari delle AIC e per tale motivo entro la fine del 2011, gli uffici nazionali dei brevetti di 16 Stati membri hanno concesso 6 mesi di proroga del certificato protettivo complementare a 11 farmaci, per un totale di 105 estensioni nazionali e per 1 farmaco è stata concessa una nuova copertura brevettuale di 10 anni.

In conclusione questo report mostra che l'applicazione del Regolamento ha già avuto un impatto positivo ed in linea con i principali obiettivi che si volevano raggiungere e che lo sviluppo dei farmaci pediatrici è in aumento. Il contributo alla ricerca e allo sviluppo pediatrico da parte di tutti gli interessati sta portando allo sviluppo di farmaci adeguati all'età dei bambini e sta aumentando le informazioni e le conoscenze nell'ambito pediatrico. In linea di principio, le decisioni del PIP sono in atto per molti farmaci già autorizzati nell'adulto ma che possono dimostrare rilevanza anche per il bambino pur non avendo un'indicazione pediatrica.

Il conseguimento degli scopi prefissati con il regolamento pediatrico è un obiettivo realistico sulla base dell'esperienza maturata fino ad ora, ma è necessario del tempo in quanto lo sviluppo di nuovi farmaci può richiedere anche decenni. Nel frattempo sono state identificate le opportunità di miglioramento dei processi ed implementate misure che favoriscono l'attuazione del regolamento pediatrico.

Figure 1: Highlights of the impact of Paediatric Regulation after 5 years.

2006	2007-2011	End of 2011	Ongoing →
Historical situation <ul style="list-style-type: none"> • Around 75% of all 317 centrally authorised medicines relevant for children, but only half (34%) with a paediatric indication 	Activities driven by Paediatric Regulation <ul style="list-style-type: none"> • Dramatic change with mandatory evaluation of potential paediatric use, for all new medicines and new indications • PDCO sees potential paediatric use in about 80% of medicines and agrees 476 PIPs • PDCO expertise contributes to EMA opinions on paediatric issues • Ongoing shared assessments by Member States of about 10,000 paediatric study reports 	Achievements <ul style="list-style-type: none"> • Increasing number and proportion of paediatric trials conducted • PIPs completed for 29 active substances • Authorisation of 13 new medicines, 30 new indications and 9 new pharmaceutical forms for paediatric use, linked to PIPs • Rewards obtained for 12 medicines (SPC extensions for 11 medicines; 1 PUMA exclusivity) • Enpr-EMA established and operational 	Areas for improvements <ul style="list-style-type: none"> • Neglected therapeutic areas (e.g., paediatric oncology) • Missed regulatory dialogue opportunities (e.g., late PIP applications) • Simplified procedures; decreased level of details in PIPs • Support to applicants • Increased involvement of patients and learned societies

PIP: Paediatric investigation plan. PUMA: Paediatric Use Marketing Authorisation, SPC: Supplementary Protection Certificate. Enpr-EMA: European Network of Paediatric Research at the EMA.

4. Aspetti etici

Se da un lato i risultati scaturiti dalle ricerche possono andare a beneficio dell'infanzia, dall'altro il tema della ricerca sui bambini pone una serie di domande etiche particolarmente delicate alle quali non è possibile rispondere soltanto appoggiandosi al concetto del libero consenso dopo un'informazione sufficiente e adeguata. Il consenso, dall'enunciazione del Codice di Norimberga (1947), è divenuto un principio giuridico chiave per legittimare e autorizzare la ricerca su adulti capaci di discernimento, tuttavia i bambini, in quanto minorenni, dipendono dalle decisioni dei loro genitori o rappresentanti legali e spesso non sono in grado di valutare autonomamente e in modo sufficiente le implicazioni che un dato studio comporta. Nel processo per l'ottenimento del consenso, essi dipendono pertanto dalla protezione degli adulti che hanno obbligo di assistenza nei loro confronti.

Un altro aspetto da non sottovalutare è che lo sviluppo fisico, psichico e sociale dei minori non è ancora terminato, così come la loro personalità non è ancora del tutto formata, pertanto i danni e gli inconvenienti della ricerca possono compromettere a lungo termine la loro vita futura, la loro crescita e la loro personalità.

Essi non sono nemmeno sempre in grado di opporre una resistenza adeguata nell'ambito di uno studio clinico e difficilmente sono in grado di valutare le possibili ripercussioni della ricerca sulla loro vita futura. Nonostante questo, la vulnerabilità dei bambini non dovrebbe determinare la loro esclusione dalla ricerca: occorre piuttosto formulare particolari obblighi per i genitori o per i rappresentanti legali.

4.1 I bambini come orfani terapeutici

Negli ultimi cinquant'anni, la ricerca farmaceutica ha fatto grandi progressi nell'ambito delle cure destinate agli adulti, ma non è possibile affermare la stessa cosa nel caso dei medicinali pediatrici. Circa l'50% dei farmaci pediatrici, come già detto, sono somministrati senza essere prima testati sui bambini.

Se è pur vero che le nuove cifre attestano un certo progresso, molti medicinali continuano a essere utilizzati *off-label* (Cfr. Conroy et al.2000), mentre altri sono addirittura impiegati *unlicensed*, ovvero senza autorizzazione. Nel complesso risulta che l'impiego di medicinali ad uso pediatrico è un ambito finora non sufficientemente studiato e suscettibile di ulteriori approfondimenti e che un grande numero di medicinali appena introdotti sul mercato non è testato nelle diverse fasce d'età pediatrica. Questo dato di fatto ha indotto Harry Shirkey a utilizzare già alla fine degli anni 1960 la definizione, riferita ai bambini, di *therapeutic orphans* ovvero di «orfani terapeutici» (Cfr. Shinkey 1968).

Per quanto concerne gli effetti collaterali dei medicinali, l'assenza di un'autorizzazione pediatrica comporta un rischio più elevato per i bambini che non per gli adulti.

Fuoriuscendo dall'ambito della ricerca farmacologica, un'inosservanza o un'osservanza lacunosa della specifica situazione dei bambini può però anche significare che in pediatria non è possibile introdurre nuovi concetti terapeutici efficaci, poiché non sono disponibili le informazioni necessarie a tale scopo.

Spesso sono le imprese farmaceutiche a dover decidere se e per quali situazioni avviare corrispondenti sviluppi e studi.

Mentre i costi per studi clinici sui bambini, importanti per la registrazione dei medicinali, risultano equivalenti a quelli per studi clinici sugli adulti, nel primo caso ci si attende di norma un fatturato inferiore rispetto all'adulto, a causa della minore diffusione delle malattie.

Di conseguenza, le aziende farmaceutiche spesso non riescono a bilanciare i costi di sviluppo dei medicinali per bambini dopo la loro registrazione o a conseguire un guadagno significativo con un determinato farmaco. Da questo fatto deriva che le imprese farmaceutiche hanno un basso interesse ad effettuare studi su lattanti e bambini in tenera età.

L'interesse economico dietro la registrazione di un medicinale e il tentativo di mantenere i risultati degli studi il più indipendenti possibile dagli interessi degli sponsor sono all'origine dell'odierna complessità delle regolamentazioni e di un'esplosione dei costi dei relativi studi. Occorre chiedersi chi sia responsabile dell'iniziativa e dell'assunzione dei costi di uno studio e chi dovrebbe essere interessato agli studi clinici affinché i bambini non vengano esclusi dallo sviluppo della farmacoterapia.

La necessità di effettuare una ricerca sui bambini nasce dalla mancanza di dati riguardanti la sicurezza, l'efficacia e il dosaggio dei medicinali, ai giovani pazienti vengono somministrate grandi quantità di farmaci in via per così dire "sperimentale". Del resto, le conoscenze approfondite ed acquisite dai pediatri mediante l'esperienza non possono colmare del tutto questa lacuna. Sotto il profilo etico, esistono però anche buoni motivi per cui sui bambini vengono effettuate meno ricerche possibili: a causa della sua mancata o limitata capacità di discernimento, un bambino non può né decidere da solo se partecipare a uno studio né far valere autonomamente i propri interessi. Entrambi gli argomenti si basano su interessi eticamente motivati, da cui nasce il conflitto morale.

La prima grande problematica riguarda l'impiego generalizzato del termine "bambino". Un adolescente di 17 anni non è ovviamente più un bambino e, inoltre, è in grado di prendere personalmente importanti decisioni riguardanti la sua vita. Occorre pertanto chiedersi se, per differenti categorie d'età, siano necessarie regole speciali.

4.2 Valutazione della capacità di discernimento

Il grado di sviluppo del bambino deve essere preso in considerazione ai fini della sua valutazione e per potere trattare il soggetto in modo adeguato alla sua età. Gli adulti hanno una responsabilità nel processo di sviluppo che porta il bambino a diventare una persona capace di discernimento. Qualsiasi segnale di rifiuto di un'attività di ricerca deve essere rispettato, anche incoraggiando l'indipendenza del bambino. Sicuramente l'età del minore è meno determinante rispetto alla sua maturità per valutarne la capacità di scelta; questo presuppone abilità cognitive che a loro volta possono essere stimolate o pregiudicate da processi e fattori emotivi, sociali e motivazionali nonché da esperienze di malattia (*Spangler, G. (2005)*). Anziché orientarsi verso limiti d'età fissi sarebbe perciò auspicabile valutare la maturità del bambino, o la capacità di consenso. Occorre inoltre prestare attenzione a fornire un'informazione adatta all'età. Una comunicazione orale da parte del medico ha il vantaggio di poter verificare, durante il colloquio, se il bambino e i genitori hanno recepito le informazioni importanti, assicurandosi che il bambino non venga messo sotto pressione e che possa fidarsi del fatto che la sua sfera privata sia protetta.

Il permesso del bambino deve essere richiesto appena quest'ultimo è in grado di fornirlo in

seguito allo sviluppo delle proprie competenze decisionali e di giudizio. Si tratta di un'affermazione espressa gestualmente o verbalmente.

Per la qualità etica di un protocollo di ricerca questa procedura è di enorme rilevanza. È inoltre importante che i diritti di partecipazione del bambino non vengano abbinati categoricamente all'esistenza della capacità di discernimento, che sarebbe necessaria per un consenso informato.

Risultano problematici, dal punto di vista etico, i casi in cui bambini capaci di discernimento accettano di prendere parte a una ricerca, ma i genitori rifiutano la partecipazione.

Mentre alcuni sostengono che sia giusto seguire la volontà del minore, altri restano fedeli alla condizione del consenso dei genitori o del consenso sostitutivo quando si tratta di uno studio dalla cui realizzazione ci si devono aspettare rischi e inconvenienti che superano quelli minimi. In quest'ultimo caso, i diritti della personalità del bambino vengono limitati, malgrado la capacità di discernimento gli venga riconosciuta. Questa limitazione può essere motivata alla luce della vulnerabilità riscontrata ancora in adolescenti già capaci di discernimento. In tal modo, un adolescente potrebbe ad esempio partecipare a studi per interessi economici, ma alla lunga compromettere il proprio benessere affrontando maggiori rischi e inconvenienti. Dato che i genitori o altri rappresentanti legali hanno il compito di proteggere l'adolescente contro eventuali pregiudizi al suo benessere, la condizione del consenso sostitutivo può essere intesa come un ulteriore criterio di protezione per il soggetto minore.

Il consenso sostitutivo dei genitori alla partecipazione del bambino a uno studio è una condizione necessaria ma non sufficiente per la partecipazione. Un rifiuto del bambino non pone grandi problemi, se la rinuncia alla partecipazione non ha conseguenze negative per il minore. Un rifiuto va tuttavia esaminato con molta più attenzione nel caso in cui una mancata partecipazione potrebbe avere pesanti conseguenze per le persone interessate. Nella ponderazione da parte di adulti del rifiuto del bambino è pertanto determinante l'importanza del progetto di ricerca per il bambino stesso. Nella maggior parte delle disposizioni di legge si riconosce quindi, almeno per quanto concerne i bambini in tenera età, che è necessario fare delle eccezioni per tener conto di questa problematica specifica.

Possono tuttavia essere controversi i casi in cui risulta difficile determinare contro che cosa si orienta un segnale di resistenza. Nella prassi i segnali di rifiuto di un bambino contro un prelievo di sangue potrebbero quindi essere interpretati, a seconda delle circostanze, non come un rifiuto dell'attività di ricerca, bensì come espressione di una paura generale dei «camici bianchi». Il pianto del bambino non dovrebbe pertanto essere interpretato come un segnale vincolante di rifiuto di partecipare alla ricerca. Questa situazione appare problematica in quanto diminuisce potenzialmente il diritto di rifiuto del bambino, che, invece, deve essere considerato nella sua serietà. Un importante passo in questa direzione è costituito da un'informazione adatta ai bambini in merito ai loro diritti in vista di una partecipazione a una sperimentazione, sottolineando la loro possibilità di ritrattare in qualsiasi momento.

4.3 Definizione di consenso a un progetto di ricerca

Nel quadro di uno sviluppo e di un potenziamento dei diritti di autodeterminazione dei pazienti, risulta fondamentale il concetto dell'*informed consent* con i suoi quattro criteri: *disclosure, understanding, voluntariness, competence* (Faden, R./Beauchamp, T. (1986).

Esso chiaramente deve essere preceduto da un'informazione sufficiente ed adeguata.

Più complesso è il concetto di autonomia nel caso di bambini: i processi decisionali pediatrici si basano su un rapporto triangolare tra bambino, genitori o rappresentante legale e sperimentatore, in cui il bambino non può decidere autonomamente di partecipare a una ricerca. Queste riflessioni non dovrebbero avere come conseguenza che il principio di autonomia sia dichiarato irrilevante: occorrerebbe piuttosto modificarlo, e perseguire l'obiettivo di aumentare al massimo la libertà dei soggetti in questione.

Una modifica concettuale consiste nel distinguere nell'etica pediatrica due forme di consenso che possano tenere conto del principio di autonomia: il consenso sostitutivo dei genitori o di altri rappresentanti legali (*proxy consent/permission*) e il permesso che possono dare i bambini capaci di discernimento (*assent/child consent*).

In quanto rappresentanti legali del bambino, la decisione dei genitori dovrebbe orientarsi verso il suo interesse e il suo bene. Essi, inoltre, hanno il compito di aiutarlo a esprimere la sua volontà, a «tradurla» ed imporla di fronte ad altre persone. Se possibile, il processo decisionale dei genitori dovrebbe includere un confronto con la volontà individuale del minore, altrimenti (per esempio nel caso di neonati e lattanti) le decisioni devono basarsi sullo standard del «miglior interesse oggettivo». Tuttavia, il bene di un essere umano non ha solo un contenuto oggettivo, ma è anche caratterizzato da elementi soggettivi, quali ad esempio preferenze individuali e da esperienze precedenti. Per un bambino questi elementi soggettivi sono presenti solo in misura limitata, mentre per i neonati non sono neppure formati e non sono visibili a terze persone e in questo caso i genitori tendono verso il bene legittimo e oggettivamente determinabile del bambino.

Dato che la partecipazione a uno studio di ricerca è opzionale e non si prefigge, quale obiettivo primario, il miglioramento del bene individuale del bambino, bensì l'acquisizione di conoscenze per migliorare la medicina pediatrica, è fondamentale che le commissioni d'etica verifichino attentamente l'ammissibilità dello studio. A tal proposito ci si chiede secondo quale ottica i membri di tali commissioni debbano effettuare le proprie ponderazioni o valutare i progetti. Uno dei criteri seguiti è quello dell'*in loco parentis* (Freedman, B./Fuks, A./Weijer, C.1993) ovvero si esige dai comitati una valutazione di rischi e inconvenienti nei progetti di ricerca sui bambini dal punto di vista di genitori scrupolosi e responsabili, che dovrebbero decidere se il loro bambino può partecipare allo studio in questione.

4.4 Determinazione di rischi, inconvenienti e beneficio

La determinazione del rapporto rischio/beneficio è basata sul principio di proporzionalità fra i possibili rischi e inconvenienti per il soggetto dello studio e il beneficio che ci si può attendere dalla ricerca. Soprattutto per le persone incapaci di discernimento e in caso di ricerca "senza beneficio diretto" rischi e inconvenienti non possono essere illimitatamente elevati, anzi devono essere minori possibili, in modo da non compromettere gravemente la salute. Il progetto di ricerca deve quindi incidere in modo irrilevante e transitorio sullo stato di salute e comportare soltanto sintomi o inconvenienti passeggeri e trascurabili.

Per determinare i rischi e gli inconvenienti a cui va incontro il soggetto della ricerca partecipando allo studio è importante, innanzitutto, distinguere tre dimensioni:

- la probabilità che un soggetto di studio possa subire un danno,
- il grado di gravità del danno,

- l'accettabilità del danno.

Questa distinzione concettuale non è tuttavia sufficiente per definire esaustivamente che cosa siano i rischi e gli inconvenienti minimi. Anche altre differenziazioni di *minimal risk*, *minor increase over minimal risk*, *more than minor increase over minimal risk*, prese in considerazione per legittimare la ricerca sulle persone incapaci di discernimento, non risolvono il problema di fondo di come possa essere definito un valore soglia o un ambito di "minimalità", bensì lo aggravano ulteriormente.

La percezione soggettiva influisce però in misura determinante sull'eventualità che un rischio o un inconveniente siano minimi o più elevati per un soggetto di ricerca. Nemmeno i medici specialisti sono concordi nello stabilire con quali parametri e strumenti di misura debba essere effettuata una stima dei rischi. Un metodo di valutazione del rischio consiste nel misurare l'accettabilità dei pregiudizi in base ai rischi e agli inconvenienti fisici e psichici a cui dei genitori scrupolosi devono esporre il proprio figlio nella quotidianità familiare. La stima dei pericoli dipende dalle situazioni e dai pazienti e ha una componente normativa e risulta abbastanza difficile definire in generale quali rischi e inconvenienti siano minimi e pertanto tollerabili a favore di interessi scientifici e sociali. Anziché appellarsi a standard fissi o persino quantitativi per misurare i pericoli, sarebbe meglio fare una stima della situazione che tenga conto del contesto dello studio e delle peculiarità dei propri pazienti da parte delle commissioni d'etica competenti. A tal proposito le commissioni d'etica dovrebbero basarsi sul principio della proporzionalità di possibili danni e benefici, che va interpretato nel senso di una «accettabilità» di rischi e inconvenienti per il bambino. Che cosa sia accettabile viene dedotto, fra l'altro, dalle dimensioni precedentemente menzionate della probabilità e del grado di gravità di un danno. Attraverso una valutazione relativa allo studio degli inconvenienti è possibile considerare la situazione particolare del bambino, per esempio il suo livello di sviluppo e il suo stato di salute, come pure il genere e l'entità del beneficio che ci si può attendere (individuale-sociale, piccolo-grande).

La partecipazione a un progetto di ricerca non comporta necessariamente un beneficio per il soggetto dello studio. Tuttavia, in caso di ricerca con persone incapaci di discernimento ci si deve poter attendere un beneficio per il soggetto stesso o per terze persone. Oltre all'utilità collettiva, rientrano nei benefici per terze persone anche un beneficio sociale e un beneficio per la sanità pubblica.

E' fondamentale pertanto suddividere i benefici per la salute da forme di miglioramento delle prestazioni. La determinazione di un beneficio dipende inoltre dal contesto specifico, dal proposito della ricerca, dallo stato di salute del paziente.

Dato che nel caso di bambini incapaci di discernimento la ponderazione rischi-benefici è possibile solo in forma sostitutiva, essa cela il pericolo di attribuzioni errate, in quanto, a seconda delle circostanze, il bambino vive benefici o rischi diversamente da come avevano supposto le valutazioni degli adulti.

Quanto possano essere elevati rischi e inconvenienti dipende dall'entità e dal genere di beneficio. Secondo il principio della proporzionalità di rischio e beneficio, occorre assumere un rischio tanto più grande quanto più grave è un bambino, se partecipando a uno studio è possibile salvargli la vita oppure migliorare notevolmente la sua qualità di vita. Ciò non vale però per un beneficio che terze persone possono trarre dalla ricerca.

4.5 La ricerca senza alcun beneficio individuale possibile

Un altro elemento critico della ricerca clinica pediatrica è la distinzione tra ricerca terapeutica e non terapeutica, ovvero senza beneficio diretto da parte del paziente, ma avente l'unico scopo di acquisire nuove conoscenze. Probabilmente è necessaria una continuità fra ricerca senza beneficio terapeutico e ricerca con beneficio terapeutico. Dal punto di vista etico, il rimando a un possibile beneficio terapeutico non è comunque sufficiente per legittimare un tale studio. Infatti per la sua valutazione etica sono determinanti la ponderazione rischi-benefici e la considerazione dei principi di sussidiarietà, consenso e assenza di rifiuto.

Consentire la ricerca senza beneficio diretto su persone incapaci di discernimento a determinate condizioni (art 19) è eticamente discutibile nel caso dei bambini, in quanto essi non sono in grado di decidere personalmente in merito alla partecipazione a uno studio, ma hanno al massimo la possibilità di esercitare un diritto di veto. Se però i bambini non possono trarre alcun beneficio individuale dalla ricerca in essa è possibile individuare una strumentalizzazione dei bambini a favore di terze persone. Independentemente dal beneficio tale violazione andrebbe evitata.

L'esclusione delle persone non in grado di fornire il proprio consenso ostacolerebbe il progresso della medicina pediatrica, per esempio nel caso dell'ulteriore sviluppo di procedure diagnostiche per le quali sono necessarie analisi su bambini sani per rilevare valori normali e di riferimento indispensabili quali valori standard per la diagnostica di anomalie e malattie.

Dalla ricerca verrebbero inoltre esclusi anche i bambini gravemente malati i quali, mediante la partecipazione a uno studio, non potrebbero più sperare in alcun beneficio terapeutico individuale, per cui verrebbero ostacolati i progressi nel riconoscimento e nella cura proprio di queste gravi malattie.

Il principio della solidarietà dovrebbe offrire a questo tipo di ricerca un quadro per legittimarla.

Un consenso sostitutivo non è sufficiente per legittimare questa ricerca, in quanto le decisioni del rappresentante legale del bambino devono derivare principalmente dal bene del minore e dai suoi interessi. La ricerca senza alcun beneficio individuale possibile non serve però al bene del bambino. Anche il tentativo di subordinare il bambino a un interesse di solidarietà, al fine di legittimare con esso la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile, fallisce, poiché è in contraddizione con il diritto della personalità secondo cui ognuno può decidere solo personalmente se desidera agire in maniera altruistica o egoistica. Questo diritto della personalità varrebbe anche per i bambini.

Risultati empirici indicano, però, che nel caso di bambini malati e dei loro genitori viene constatata una forte disponibilità a partecipare a una ricerca senza alcun possibile beneficio individuale. Condizione supplementare è l'utilità collettiva che sebbene si basi sul concetto della solidarietà, allo stesso tempo lo limita in maniera determinante. In una ricerca del genere il paziente si mostra solidale solo con persone che si trovano nella medesima situazione (per esempio l'età) oppure che sono affette dalla stessa malattia.

L'argomento dell'utilità pubblica appare collettivista, in quanto interpreta il «proprio gruppo» come un genere di comunanza di destini, con la quale ci si mostra solidali per così dire «in modo naturale». Sono tuttavia i ricercatori e non le persone interessate alla ricerca a definire

che cosa sia «un gruppo», per cui si tratta di una sorta di definizione estranea. In alternativa, l'utilità collettiva potrebbe essere interpretata come «beneficio personale» esteso, secondo cui dal punto di vista dei membri del gruppo, il beneficio per il gruppo specifico è orientato verso il loro bene individuale.

Per rafforzare la legittimazione etica della ricerca senza alcun beneficio individuale possibile potrebbe essere utile rimandare a un interesse oggettivo di migliorare la pediatria o la medicina nel complesso anche con una simile ricerca. In questo contesto, oggettivo significa che l'interesse è generale e che di per sé può essere attribuito a ogni essere umano.

L'interesse della ricerca può essere anteposto alla libertà personale solo in casi molto ben motivati. Fungono da esempio per eccezioni del genere i casi in cui bambini in tenera età sottoposti a un trattamento contro il cancro possono essere curati solo in uno studio e di conseguenza vengono curati anche contro la loro volontà di stare in ospedale. A condizione che il bambino non sia ancora in grado, dal punto di vista cognitivo, di comprendere a grandi linee la propria malattia e le possibilità terapeutiche (o l'assenza di queste ultime), è possibile dare maggior valore alla tutela del bene oggettivo del bambino piuttosto che alla tutela dei suoi diritti della personalità e del suo diritto di rifiuto. In questo caso la partecipazione alla ricerca non è più opzionale, bensì necessaria dal punto di vista del bene del bambino. Il rischio di partecipare a uno studio deve tuttavia essere minimo rispetto ai rischi della malattia del bambino.

4.6 Ricerca in situazioni d'emergenza

Per la ricerca in situazioni d'emergenza si è stabilita una regola secondo cui in determinati casi il consenso della persona interessata non rappresenta una condizione necessaria per eseguire uno studio di ricerca, in quanto è possibile basarsi sul suo consenso implicito. Questa regola non è applicabile direttamente alla ricerca sui bambini in situazioni d'emergenza, perché il rappresentante legale del bambino è capace di decidere. Per chiarire in che misura questa regola possa sostituire il permesso dei genitori in caso di ricerca in situazioni d'emergenza, occorre distinguere tre scenari:

- i genitori non sono presenti e non possono neppure essere consultati per tempo;
- i genitori sono presenti, ma a causa della brevità del tempo disponibile per le decisioni terapeutiche non è possibile procurarsi il loro libero consenso dopo un'informazione sufficiente;
- i genitori sono presenti e il tempo a disposizione è sufficiente per un colloquio chiarificatore.

Mentre per la prima situazione è possibile applicare questa regola, per le altre due, che si differenziano solo gradualmente, la situazione è più difficile da valutare.

Ciò nonostante vi sono buoni motivi per autorizzare gli studi su bambini in situazioni d'emergenza. Per le tre situazioni problematiche derivano le seguenti possibilità d'intervento: nel secondo scenario, si potrebbe applicare la misura prevista e già impiegata nella prassi con una ricerca accompagnatoria, dare però successivamente ai genitori l'opzione di non utilizzare a scopo di ricerca i dati rilevati (*retrospective informed consent*). Ciò a condizione che la misura venga adottata nel miglior interesse del bambino e che quindi abbia principalmente uno scopo terapeutico. Se però la misura fosse di natura sperimentale, il suo

beneficio terapeutico fosse molto incerto e non fosse disponibile una terapia standard, occorrerebbe procurarsi prima il consenso dei genitori, anche se per motivi di tempo ciò non può corrispondere allo standard di un consenso informato. In questo caso dovrebbe eventualmente essere data l'opzione di trattenere successivamente a scopo di ricerca i dati rilevati. Nella terza situazione è indispensabile procurarsi il consenso dei genitori.

4.7 Terapia con placebo

Un placebo è una sostanza farmacologicamente inattiva e uno studio controllato con placebo prevede la somministrazione di questa sostanza a un gruppo di pazienti, detto gruppo di controllo. Sono detti in doppio cieco gli studi in cui né i pazienti né gli esaminatori sanno se ricevono o somministrano una sostanza inattiva o attiva e per effetto placebo s'intende la reazione positiva del paziente alla sostanza inattiva. L'apparente efficacia in questo caso si basa sulla fiducia del paziente nel risultato e sull'effetto benefico di ricevere attenzioni mediche e sanitarie. Una percentuale compresa tra il 35% e il 75% (a seconda della patologia) delle persone trattate con placebo ne trae un beneficio. Confrontando i risultati clinici ottenuti con il farmaco in esame e con il placebo, nello studio è possibile differenziare fra i veri e i falsi effetti farmacologici dell'intervento medico da esaminare.

Gli studi controllati con placebo sono di norma considerati legittimi da un punto di vista etico allorché non è disponibile alcuna misura standard profilattica, diagnostica o terapeutica di provata efficacia oppure quando la ricerca riguarda malattie la cui mancata cura comporterebbe un danno minimo trascurabile.

In un caso del genere la cura con placebo equivale alla cura sperimentale (*equipoise*/equilibrio terapeutico). Alcuni studiosi di bioetica si spingono oltre con questa riflessione e considerano addirittura eticamente necessaria l'esecuzione di un controllo con placebo nell'ambito della verifica di nuovi mezzi e metodi di cura, in quanto, nell'ottica di una medicina basata sull'evidenza gli studi con placebo darebbero i migliori risultati scientifici. In caso di impiego di placebo in studi con gruppi di pazienti pediatrici, si pongono tuttavia particolari problemi che ne rendono necessario un utilizzo più severo.

È però molto complesso far capire ad un minore la struttura e le intenzioni di uno studio con placebo, che non persegue alcun obiettivo terapeutico bensì gli interessi della ricerca, a causa delle loro capacità di comprensione non ancora del tutto sviluppate. Al centro dell'attenzione dello studio non vi è il loro miglior interesse, bensì l'acquisizione di conoscenze.

È possibile fare più facilmente un danno con uno studio con placebo, ogniqualvolta viene lasciato loro credere, erroneamente, che ricevano una sostanza attiva. In questo modo però verrebbe violato l'obbligo di sincerità dei ricercatori nei confronti dei bambini e in determinate circostanze si potrebbe causare una successiva perdita di fiducia nella sanità pubblica. Questo malinteso deve essere prevenuto, nel limite del possibile, mediante un'informazione adatta ai bambini. D'altro lato la partecipazione dei bambini a studi con placebo dipende dalle decisioni dei genitori o dei rappresentanti. Anche i genitori possono però avere difficoltà a comprendere il protocollo di ricerca. Essi sono inoltre molto preoccupati per i loro figli a causa della mancanza di cure standard e tendono eventualmente a sottovalutare i rischi. Perciò non decidono necessariamente nel miglior interesse dei bambini. Le commissioni d'etica dovrebbero prestare maggiore attenzione ai rischi prima di

autorizzare studi con placebo.

Occorre infine ricordare un problema che riguarda tutti gli studi con placebo, ma in particolare nella ricerca sui bambini. È difficile determinare se l'efficacia di una terapia sia comprovata ancor più in pediatria, in cui per molte cure standard non è stata provata in studi clinici, e molti medicinali sono prescritti *off-label*. Nonostante il fabbisogno di ricerca, gli studi con placebo devono però essere realizzati con cautela. In ogni caso la priorità deve sempre essere data al bene del paziente bambino e non all'interesse della ricerca.

5. Atteggiamento del genitore

Come si passa dalla fase di diagnosi della malattia al percorso di cura e alla delicata scelta di partecipare ad una sperimentazione clinica? Abbiamo indagato l'atteggiamento dei genitori in merito alla partecipazione dei propri figli a ricerche cliniche attraverso uno studio dell'Ospedale Pediatrico di Westmead in Australia che ha coinvolto 33 genitori e ha evidenziato come essi cerchino, nella scelta di far partecipare il proprio figlio ad uno studio clinico, di bilanciare i possibili rischi e benefici. I benefici percepiti comprendono: l'offerta di una speranza, una migliore cura del loro bambino, la possibilità di accedere a nuovi trattamenti, a operatori sanitari e informazioni, la possibilità di incontrare persone che stanno vivendo circostanze simili e aiutare gli altri. I rischi percepiti includono: potenziali effetti collaterali, la possibilità di essere associati a trattamenti inefficaci e il disagio legato alla partecipazione. La scelta di partecipare o no alla sperimentazione è influenzata anche da fattori che prendono in considerazione i genitori (le conoscenze in merito, le credenze e le risposte emotive), il figlio (lo stato di salute del bambino e la sua preferenza in merito alla partecipazione), fattori legati alla sperimentazione (l'uso di placebo e le incertezze legate alla partecipazione) e al rapporto con il medico (i consigli del medico e il livello di comunicazione delle informazioni relative alla sperimentazione). L'esito di questa ricerca sottolinea come: informare adeguatamente i genitori sulla conduzione degli studi, migliorare la comunicazione tra sperimentatori, pediatri e genitori, aumentare gli incentivi, cercare di ridurre gli inconvenienti e fornire aiuti decisionali per i genitori possano aumentare la disponibilità a partecipare agli studi e questo ovviamente rappresenta l'unico modo per incrementare le conoscenze in ambito farmacologico sui farmaci destinati all'uso pediatrico. E' inoltre importante interrogare i soggetti pediatrici e i loro genitori per indagare le motivazioni che li hanno portati a prendere parte ad una sperimentazione, nonché conoscere qual è stata la loro esperienza in merito. Reclutare i bambini per partecipare a studi clinici è un'attività attentamente esaminata dalle Autorità Regolatorie, comitati etici nonché dalla stampa. L'FDA riconosce la vulnerabilità dei soggetti in età pediatrica ed ha implementato le accresciute garanzie normative. Le sperimentazioni cliniche pediatriche rappresentano un terreno caldo di discussione a causa dell'elevato potenziale conflitto di interessi tra società farmaceutica, sperimentatori e genitori. Molti articoli di stampa hanno descritto questi conflitti e l'implicito o esplicito "sfruttamento" dei bambini; in questo contesto la presenza di soggetti vulnerabili come i bambini, di ricercatori ambiziosi, di potenziali profitti e di una supervisione debole può rappresentare un grande pericolo. Questa attenzione dei media va letta soprattutto nel contesto dei cosiddetti "orfani terapeutici", storicamente esclusi dal processo di sviluppo dei farmaci. In effetti, molti farmaci prescritti per i bambini non sono mai stati testati nella popolazione pediatrica all'interno di studi clinici controllati e questo ovviamente rende obbligatoria la necessità di ricerche specifiche. Iniziative legislative, recenti e in corso, stanno trasformando le sperimentazioni cliniche pediatriche in una parte integrante del processo di sviluppo del farmaco. La richiesta di soggetti pediatrici e la sfida di reclutamento per le sperimentazioni cliniche sono state descritte come una vera e propria "frenesia", aggravando così le preoccupazioni in materia di tutela dei soggetti in età pediatrica. Anche se vi è un dibattito in corso sui vantaggi e le insidie associate alle sperimentazioni cliniche pediatriche, vi è un esiguo riscontro da parte dei genitori e dei loro figli sulle loro motivazioni e sulle

esperienze relative alla partecipazione a studi clinici. Le poche indagini che sono state condotte si sono concentrate sulle esperienze dei soggetti adulti negli studi clinici. Nel 1982, Cassileth et al. hanno riportato i risultati di un sondaggio condotto su 295 soggetti che comprendevano pazienti con patologie tumorali e cardiache e soggetti presi tra la popolazione. La maggior parte (71%) ha risposto che i pazienti dovrebbero fungere, all'interno di una sperimentazione, da soggetti di ricerca in primo luogo per motivi altruistici, inoltre gli autori hanno notato che gli intervistati vedono le sperimentazioni cliniche come un importante mezzo per ricevere un'assistenza clinica di maggior livello.

5.1 Perché partecipare ad una sperimentazione clinica?

I risultati di un sondaggio del 1999 CenterWatch su 210 volontari che avevano partecipato, nell'anno precedente, ad una sperimentazione clinica hanno dimostrato che la stragrande maggioranza dei pazienti ha avuto esperienze positive partecipando a studi clinici. Nove intervistati su dieci ha descritto la qualità delle cure e l'attenzione che ha ricevuto nel corso dello studio come "eccellente" o "buona", e la stragrande maggioranza (98%) ha risposto che avrebbe preso in considerazione la partecipazione ad un altro studio clinico.

La "2001 Will and Why Survey" condotta da Harris Interactive e BBK Healthcare, ha intervistato 5.000 persone che rappresentano un campione demograficamente omogeneo della popolazione. Anche in questo caso, i risultati dell'indagine hanno evidenziato le esperienze positive dei partecipanti della sperimentazione supportando la convinzione che gli studi di ricerca clinica sono percepiti dal pubblico come una valida opzione terapeutica.

L'obiettivo di quest'indagine pediatrica era quello di determinare i fattori specifici che genitori e figli prendono in considerazione prima di prendere parte ad uno studio clinico pediatrico, in particolare è stato chiesto:

- il modo in cui sono venuti a conoscenza della sperimentazione
- la propria esperienza e il livello di soddisfazione legato alla partecipazione allo studio
- il proprio interesse, sulla base dell'esperienza già avuta, nel partecipare a studi futuri

Gli intervistati erano 132 pazienti (74 genitori e 58 soggetti dai 9 anni in sù) arruolati nei 21 studi di fase I-IV, sponsorizzati dalle industria farmaceutica e condotti presso il Pediatric Clinical Trials International (Columbus Children's Hospital).

A questi pazienti è stato sottoposto un questionario in cui si chiedeva come fossero venuti a conoscenza della sperimentazione, le ragioni specifiche che li avevano portati a partecipare allo studio, la soddisfazione del trattamento, e la loro intenzione di partecipare a studi futuri. Gli intervistati avevano completato almeno il 50% del trattamento associato al loro studio. La formulazione del questionario è stata modificata per essere adatta ai bambini e ai genitori è stato chiesto di verificare se il loro bambino avesse compreso e completato tutte le domande.

I soggetti che sono stati arruolati in studi sono rappresentativi di una vasta gamma di aree terapeutiche.

Therapeutic Areas

Dermatology
 Central nervous system/psychiatric
 Central nervous system/neurology
 Rheumatology
 Infectious diseases
 Urology
 Nephrology
 Immunology
 Pulmonary

(Fonte: John P. Niles, 2003)

I genitori ed i loro bambini sono venuti a conoscenza delle sperimentazioni cliniche pediatriche, attraverso una vasta gamma di fonti (tabella 2). I genitori sono venuti a conoscenza degli studi principalmente attraverso la pubblicità (33%) e il medico (20%). I bambini citano i loro genitori o altri membri della famiglia (47%) come fonte primaria. Quasi la metà (42%) degli intervistati ha riferito che hanno chiamato, per ricevere maggiori dettagli in merito, entro 24 ore da quando sono venuti a conoscenza dello studio, e più di due terzi (70%) entro 48 ore. Quasi la metà (46%) ha sentito parlare dello studio più di una volta prima di chiamare per maggiori informazioni. Di quelli che sono venuti a conoscenza dello studio da una fonte diversa da loro medico, più della metà (56%) non ha ottenuto un parere sullo studio dal medico.

TABLE 2 How did you hear?^a

	Subject (n=53)	Parent (n=74)
Friend or family member	N/A	12%
Mom, dad, or family member	47%	N/A
Doctor	28%	20%
Friend	3%	N/A
Newspaper advertisement	12%	19%
Radio advertisement	-	5%
Television advertisement	2%	9%
Other	19%	32%
Don't remember	2%	3%
Total^b	113	100

^aResponses to an Awareness question asking how the subject or parent heard about PCTI and this study.

^bTotals equal more than 100% because of multiple responses.

(Fonte: John P. Niles, 2003)

La principale ragione che ha portato i genitori a partecipare allo studio è stata la convinzione che la terapia della sperimentazione clinica potesse migliorare la condizione del bambino, dal momento che gli attuali trattamenti e/o alternative erano o inefficaci o non disponibili (88% dei genitori, il 52% dei soggetti). Quasi la metà dei genitori (47%) e un numero leggermente inferiore di soggetti (38%) hanno riportato l'altruismo come un motivo importante per la partecipazione ad una sperimentazione. La metà dei soggetti (51%) e un quarto dei genitori (27%), ha citato la ricompensa economica come un fattore valutato nella decisione di prendere parte allo studio. La maggioranza dei genitori (53%) ha detto che la condizione del bambino era stata diagnosticata da almeno un anno e il 22% ha una diagnosi di cinque anni o più. Ai genitori è stato chiesto perché il loro bambino partecipasse ad uno studio piuttosto che ricevere cure standard. Ancora una volta, il desiderio di individuare trattamenti più efficaci e le motivazioni altruistiche sono stati citati come fattori determinanti.

TABLE 3 Why enroll?^a

	Subject (n=56)	Parent (n=71)
Want to get better (improve his/her condition)	29%	68%
Treatments not working/not available	23%	20%
I want to help kids get better	27%	N/A
Help doctors/medical community learn more about this condition	20%	38%
Doctor recommended	9%	10%
Mom/Dad recommended	30%	N/A
Friend/family recommended	5%	8%
Paid to participate	51%	27%
Other	11%	13%
Total^b	205%	184%

^aResponses to question that asked why did you consider enrolling (your child) in this study?

^bTotals equal more than 100% because of multiple responses.

(Fonte: John P. Niles, 2003)

Quasi tutti i genitori e i figli hanno dichiarato che il livello di cure mediche ricevuto avesse almeno soddisfatto le aspettative, con una maggioranza dei genitori (72%) e soggetti (69%) che sottolineavano come il livello di cura fosse meglio di quanto si aspettassero. Come risultato di questo elevato livello di soddisfazione, tutti i genitori e circa tre quarti dei soggetti pediatrici prenderebbero in considerazione la partecipazione ad un altro studio clinico.

TABLE 4 Why research?^a

	Parent (n=69)
May be a better treatment	58%
Help medical community understand this illness	42%
Get paid to participate	20%
Doctor told me to enroll my child	4%
Could not afford to pay	6%
Other	16%
Total^b	146%

^aResponses to the question asking parents why they decided to have their child treated in the study instead of receiving the usual form of care provided by their doctor, hospital, or clinic.

^bTotals equal more than 100% because of multiple responses.

TABLE 5 Satisfaction^a

	Subject (n=54)	Parent (n=68)
Much better than expected	63%	60%
Somewhat better than expected	6%	12%
As good as expected	20%	26%
Somewhat worse than expected	-	1%
Don't know	11%	1%
Total	100%	100%

^aResponses to a question asking respondents to describe the level of medical care that you (your child) received from the doctor/staff.

(Fonte: John P. Niles, 2003)

TABLE 6 Participate again?^a

Response	Subject (n=53)	Parent (n=67)
Definitely consider (my child) participating in another study	49%	76%
Maybe consider (my child) participating in another study	25%	22%
Definitely not consider (my child) participating in another study	19%	—
Don't know	7%	1%
Total^b	100%	99%

^aResponses to questionnaire asking whether subjects and their parents, based on their experience in the study, would consider taking part in future clinical research.

^bTotals do not equal 100% because of rounding.

(Fonte: John P. Niles, 2003)

5.2 Il consenso informato

Gli intervistati vedono gli studi clinici sponsorizzati dall'industria farmaceutica come un'importante opzione terapeutica e, sia i genitori che i loro figli, hanno riportato una combinazione di motivazioni altruistiche e non altruistiche come fattori trainanti per la partecipazione. Nonostante le opinioni negative dei media sugli studi pediatrici, genitori e bambini hanno mostrato piena soddisfazione riguardo la personale esperienza e l'interesse a partecipare ad una sperimentazione futura.

Il contributo economico dato ai pazienti che partecipano a sperimentazioni pediatriche è una questione sensibile. Un numero significativo di genitori e pazienti cita come fattore motivazionale il fatto di essere pagato per partecipare. È interessante notare che il 61% dei

partecipanti allo studio erano adolescenti (13-21 anni di età), i quali rappresentano un gruppo maggiormente sensibile agli incentivi economici e molti di loro sono stati arruolati in studi di Fase I.

Una percentuale elevata di genitori è venuta a conoscenza della sperimentazione clinica dal proprio medico o si è consultata con il proprio medico in merito allo studio. L'unica eccezione è rappresentata dai genitori con figli affetti da disturbi del comportamento. In generale questo secondo gruppo ha preso la decisione di partecipare ad una sperimentazione clinica con poca o nessuna consultazione con il proprio medico, principalmente a causa della loro insoddisfazione nei confronti delle terapie attuali o precedenti seguite dal loro bambino.

L'uso selettivo dei mezzi pubblicitari, che però non è consentito in Italia, è uno strumento efficace per individuare i potenziali pazienti in età pediatrica. L'efficacia delle tattiche pubblicitarie può essere rapidamente valutata, perché la decisione di agire e chiamare per conoscere i dettagli relativi a uno studio viene presa in un breve lasso di tempo.

È importante che i mezzi di comunicazione presentino un quadro equilibrato degli studi clinici in pediatria, in quanto possono essere un potente veicolo educativo. La divulgazione di una valutazione imparziale sia dei pro che dei contro associati alle sperimentazioni cliniche in pediatria aiuta i genitori a prendere decisioni informate per conto dei loro figli.

Per valutare la qualità di somministrazione del consenso informato in ambito pediatrico il Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Sophia, Rotterdam, Paesi Bassi ha inviato un questionario ai genitori che hanno fatto partecipare volontariamente i loro bambini (230 bambini) ad uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di sciroppo di ibuprofene per evitare convulsioni febbrili ricorrenti. I risultati emersi, su un totale di 181 genitori che hanno dato una risposta (79%), dimostrano che, in media, il 73% dei genitori era a conoscenza delle caratteristiche principali dello studio, ma alcuni avevano difficoltà a comprendere le informazioni fornite. I principali fattori che portavano i genitori ad approvare lo studio erano il contributo alla scienza clinica (51%) e il beneficio per il bambino (32%). Lo stato socio-demografico non ha influenzato la partecipazione allo studio, ma è stato osservato che i padri originari dall'Europa occidentale avevano evidenziato una maggiore volontà di partecipare a sperimentazioni future. L'89% dei partecipanti ha espresso un giudizio positivo circa la procedura del consenso informato, tuttavia, il 25% ha dichiarato di essersi sentito obbligato a partecipare. I genitori hanno dimostrato particolare apprezzamento per la disponibilità dello sperimentatore che si è reso disponibile 24 ore al giorno (38%), per la particolare attenzione medica ricevuta e per le informazioni fornite (37%); questi aspetti sono stati visti come un vantaggio legato al fatto di partecipare alla sperimentazione, mentre i fattori avvertiti come principali svantaggi erano legati principalmente al notevole dispendio di tempo e di fatica (23%).

I risultati di questo sondaggio hanno evidenziato come una maggiore comprensione delle caratteristiche dello studio da parte dei genitori potrebbe essere migliorata attraverso la formulazione di moduli per il consenso informato meno complessi e attraverso una maggiore attenzione, da parte dello sperimentatore, nel fornire informazioni. Questo sottolinea l'importanza di adottare misure adeguate per evitare che i genitori abbiano la sensazione di essere obbligati a partecipare alla sperimentazione, unita alla necessità di ricevere un consenso informato adeguato alle proprie conoscenze.

5.3 Adolescenti, malati “trascurati”

Né adulti, né bambini: i teenagers rischiano di restare esclusi da ricerche specialistiche, da trattamenti e da cure mirate per la loro fascia di età, rendendo più difficile per la medicina compiere i passi avanti che negli ultimi anni sono stati raggiunti per i pazienti più piccoli.

Secondo gli esperti, gli adolescenti tra i 15 e i 19 anni soffrono dell'assenza di servizi specifici per la loro età, diversi, per natura e per incidenza (soprattutto leucemie, linfomi, cancro ai testicoli e alle ossa), rispetto agli adulti o ai bambini, ed evidenziano come abbiano necessità psicologiche e sociali del tutto peculiari.

Inoltre, per i teenagers ci sono troppe poche possibilità di accedere alle sperimentazioni cliniche, essenziali per migliorare i trattamenti futuri, ma anche per garantire all'assistito cure specialistiche d'avanguardia.

Il trend di costante miglioramento in termini di sopravvivenza osservato negli ultimi anni per i bambini, ma anche per i pazienti adulti, non si è osservato negli adolescenti e nei giovani adulti. Questo dato può essere il risultato di vari fattori, ma un elemento che gioca un ruolo importante nel mancato miglioramento delle percentuali di guarigione dei pazienti adolescenti, è la ridotta partecipazione ai protocolli clinici e quindi il limitato accesso alle migliori cure possibili. Gli adolescenti non vengono arruolati con regolarità nei protocolli sia per la presenza di barriere legate ai cut-off di età, negli ospedali o nei protocolli stessi, sia perché a volte il medico a cui il paziente afferisce per la prima volta non lo invia ai centri in grado di trattarlo in modo adeguato.

Gli adolescenti possono essere individui complessi, con caratteristiche emozionali, spirituali e sociali molto peculiari, con livelli di maturità molto diversi tra loro, con bisogni specifici che devono essere considerati e che richiedono tempo, dedizione e professionalità.

Si è fatta strada la necessità, negli ultimi anni, di pensare ad un personale medico, infermieristico e di altre branche e specialità, che sia specificatamente dedicato agli adolescenti e ai giovani adulti con tumore, di pensare a spazi e ricerche dedicati e ad un modello multidisciplinare incentrato sul paziente adolescente/giovane adulto che tenga conto delle sue peculiarità e dei suoi bisogni, diversi da quelli del bambino. La sensazione oggi è quella che siano davvero cambiate l'attenzione e le risorse dedicate a questi pazienti (ad esempio alle neoplasie che possono insorgere in questa fascia di età) e che la strada verso una nuova comprensione dei loro aspetti biologici, clinici, psico-sociali sia avviata.

6. Interviste

6.1 Intervista al dott. Maurizio Bonati e dott. Antonio Clavenna, medici e ricercatori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano, Dipartimento di salute infantile

Che cos'è per voi la ricerca clinica pediatrica oggi?

B. E' ormai assodato che la ricerca clinica, rispetto ad alcuni anni fa, sia aumentata in termini di frequenza ma anche per quanto riguarda gli incentivi, la cultura, la diffusione dell'informazione e i provvedimenti legislativo-normativi. Tuttavia non è aumentata rispetto ai bisogni: a fronte di una grande necessità, la risposta è ancora ampiamente inevasa. Questo è dovuto alla mancanza di una strategia adeguata che dia priorità in termini di finanziamenti, di agevolazioni, di conduzione degli studi; una strategia basata su quelli che sono i bisogni del paziente, ovvero il bambino e la sua famiglia. A causa di ciò le ricerche rimangono incentrate su quello che sono gli interessi dei produttori, per cui si assiste, ad esempio, a tanti studi che sono replicazioni o duplicazioni, effettuati solo per avere pubblicazioni, registrazioni o ancora per dividersi il mercato. Manca un organo pubblico che controlli e regoli tutto questo e la causa fondamentale è proprio la mancanza di una strategia di salute pubblica orientata effettivamente al bambino.

C. Vorrei sottolineare due cose allo scopo di rafforzare quanto detto dal Dott. Bonati.

La prima è che, sia in Italia che in Europa, la maggior parte degli studi sono prevalentemente basati su vaccini, antibiotici, asma e allergie. E' vero, da un lato, che queste sono le malattie pediatriche più frequenti, ma dall'altro sono le malattie per cui già esistono un'immensità di farmaci disponibili. A tal proposito viene spontaneo chiedersi se sia necessario continuare a studiare farmaci per queste patologie, a discapito di eventuali studi su malattie cardiovascolari o malattie rare pediatriche, per le quali, seppure ci sia un grande bisogno, ci sono pochissimi studi. Un tipico esempio è quello della malaria, patologia che per oltre il 90% ricade sui bambini in quanto è molto frequente sotto i 5 anni di età. Gli studi che vanno a valutare farmaci per la malaria nei bambini sono di fatto davvero pochissimi.

L'altro punto che vorrei approfondire è la critica mossa sia alle leggi americane che a quelle europee: il rischio è che l'azienda sia costretta a studiare anche sui bambini, farmaci che di fatto verranno commercializzati prevalentemente e/o esclusivamente nell'adulto. Un esempio verificatosi in America riguarda il Viagra: il Sildenafil era stato, infatti, studiato anche nei bambini, non perché ci fosse bisogno (se non in casi molto particolari), ma perché la legge imponeva all'industria di studiare il farmaco anche nel bambino per poter registrare il farmaco.

Perché investire in questo settore?

B. Il problema è relativamente semplice: salute è mercato e il farmaco non è altro che una merce prodotta da privati che chiaramente devono guadagnarci. Il pubblico invece dovrebbe garantire degli standard, ai quali i farmaci devono rispondere in termini di efficacia e sicurezza, ed inoltre imporre e mettere in pratica degli elementi di controllo. Ad oggi questo controllo non è particolarmente efficiente, basti pensare alla gestione delle segnalazioni di reazioni avverse che, soprattutto in ambito pediatrico, sono un po' lacunose. Perciò la

differenza tra pubblico e privato è che il pubblico dovrebbe agire da garante per i diritti dei pazienti, dovrebbe tutelarli, ma anche essere propositivo guardando ai bisogni, tanto più quelli inevasi. Ad esempio l'Inghilterra ha un sistema molto simile a quello italiano, ma è molto più attiva nel dare direttive guidando le industrie; si tratta quindi di concedere, dando però opportune indicazioni.

C. Ovviamente è difficile puntare su considerazioni etiche, nel senso che, giustamente, un'azienda ha interesse a guadagnare. Oggi l'unico modo per stimolare le industrie è quello di far capire che può essere economicamente vantaggioso per loro, per cui una soluzione è stata quella di incentivare gli studi pediatrici allungando il periodo brevettuale in modo da avere un ritorno economico. Non è altro che un incentivo. Rimane però il fatto che idealmente dovrebbe esserci un sistema in cui il pubblico, pur incentivando economicamente la ricerca pediatrica, guidi il privato per quanto riguarda quelle che sono le priorità senza lasciare loro libera scelta.

L'altro modello poteva essere in parte quello della ricerca indipendente di AIFA, che oggi in realtà non funziona più. In pratica una parte dei soldi che l'industria investiva nella pubblicità dei farmaci venivano forniti dal pubblico per incentivare la ricerca in tutti quegli ambiti in cui l'industria non ha interesse a investire direttamente; ad esempio studi in ambito pediatrico, studi sulle malattie rare, studi di confronto tra farmaci diversi e così via. Le decisioni su come investire e dividere questi soldi erano fatte da revisori indipendenti che valutavano la qualità dei progetti. Questo era un sistema trasparente dove soldi in parte pubblici e in parte privati venivano utilizzati per cercare di rispondere ai bisogni di salute e, in questo modo, le priorità venivano decise dal pubblico. L'AIFA annualmente indiceva un bando in cui dichiarava il tipo di patologia o problematica su cui investigare. Tuttavia, sebbene negli anni passati questo sistema abbia funzionato, in realtà ci sono state diverse cose poco chiare.

Secondo lei, l'uso consolidato di un farmaco nei bambini può sostituire la carenza di trials clinici condotti in modo rigoroso?

B. Anche in questo caso è un problema etico. Ripetere gli studi solo a fini regolativi nel momento in cui il farmaco sia già ampiamente utilizzato e di documentata efficacia e sicurezza non è sicuramente etico. Questo però è un problema di formulazione, ovvero, anche se il farmaco è ampiamente utilizzato, è stato in realtà studiato solo nell'adulto e riadattato nel bambino. Del resto esistono alcuni farmaci, anche pediatrici, che sono registrati in alcuni paesi e non in altri. In questo caso è abbastanza superfluo che si faccia uno studio ad hoc quando in un altro paese quel farmaco è ampiamente utilizzato e registrato da tempo.

C. Non sempre il fatto che un farmaco non sia registrato significa che non siano presenti delle evidenze. Qualche anno fa è stata fatta un'indagine riguardante i farmaci per il dolore usati nel bambino. È venuto fuori che tra Italia, Inghilterra e Francia ci sono enormi differenze sull'età a partire dalla quale è possibile iniziare a somministrare un farmaco. Magari su un determinato farmaco sono stati fatti tanti studi, ma questo non è registrato da nessuna parte, semplicemente perché non c'è l'interesse da parte dell'industria a imbattersi in tutti i processi necessari per la registrazione di un farmaco. Per cui, concludendo, magari sono farmaci ampiamente studiati in cui il problema è solo di tipo regolatorio.

Più del 50% dei farmaci espressamente destinati al bambino utilizzati off-label sulla base di prove cliniche non ottenute in popolazioni pediatriche. D'altro canto, la sperimentazione sui bambini solleva numerosi problemi di natura etica. Qual è la sua opinione al riguardo?

B. In realtà non è detto che i farmaci ampiamente utilizzati anche da tempo non necessitino di studi. Se questi ultimi sono già stati effettuati è inutile ripeterli, in altri casi, invece, sarebbe necessaria una rivalutazione. Questo è un punto fondamentale che non si riesce a smuovere: ogni farmaco andrebbe rivalutato in base alle evidenze presenti e i criteri di un tempo. Il problema off-label è un criterio dell'industria. Infatti è l'industria che decide se metterlo sul mercato o meno, su quale mercato e per quale indicazione. L'esempio del Beclometasone, Clenil per intenderci, che in altre nazioni è registrato, ma non in tutte. Ci sono realtà in cui un farmaco è venduto in alcune formulazioni e non in altre, perché è già coperto da altri prodotti della concorrenza. Dunque non tutti gli off label sono dannosi e pericolosi da usare. Il principio di fondo è che il medico può prescrivere qualsiasi farmaco indipendentemente da come esso sia registrato e da come sia disponibile in commercio assumendosi però tutta la responsabilità

C. Talvolta per un farmaco off label, seppur non registrato per quella particolare indicazione, esistono studi di efficacia e sicurezza. Mentre può capitare che ci siano farmaci registrati per una certa indicazione, senza che siano stati effettivamente condotti degli studi, come nel caso del Clenil, un farmaco che dovrebbe essere usato per l'asma, ma che in Italia viene usato anche per il mal di gola, per la tosse e per il raffreddore in generale. In realtà nel foglietto illustrativo è segnalato il possibile utilizzo per l'infiammazione del naso e della faringe, per cui però non esistono studi a conferma. Eticamente è più corretto usare un farmaco off label, ma su cui sono stati realmente condotti dei trials, rispetto all'utilizzo di un farmaco in maniera aderente al foglietto illustrativo, senza che esso sia mai stato sottoposto a studi clinici per quella specifica indicazione.

Come è possibile registrare un farmaco per un'indicazione che non sia stata verificata? Non c'è qualcuno che controlla?

C. Alla fine degli anni '80, c'era stato un grosso scandalo che aveva coinvolto il Ministero della Salute, proprio perché era emerso un sistema di registrazione dei farmaci poco efficiente; capitava che venissero registrati farmaci inutili e senza evidenze, soprattutto in Italia piuttosto che in altri paesi europei. Addirittura la registrazione di un farmaco pediatrico non richiedeva necessariamente la presentazione di un dossier sugli studi fatti sul bambino. Per cui, ad esempio, per alcuni antibiotici o antistaminici che non sono stati studiati a livello pediatrico, ma solo negli adulti, è bastato cambiare la formulazione da compressa a sciroppo per essere utilizzato anche nel bambino. Adesso non è più così. Nell'arco degli anni il sistema è diventato più rigido e più aderente alle richieste necessarie al fine di registrare un farmaco. Inoltre, in teoria, dovrebbe esserci una valutazione reale dell'efficacia.

Quali sono le difficoltà che uno sperimentatore incontra dopo aver iniziato lo studio?

B. Sicuramente il principale problema è di tipo organizzativo e amministrativo. Soprattutto negli studi multicentrici c'è un'enorme mole di lavoro amministrativo e burocratico che sicuramente andrebbe snellito. Andrebbe anche incentivato il ruolo dei comitati etici, che

spesso richiedono tempistiche lunghissime di approvazione. Un altro problema è quello di avere un sistema di monitoraggio dello studio che risponda al protocollo. Questo è dovuto al fatto che non tutti i centri sono sufficientemente preparati ed attrezzati, non tutti fanno ricerca o l'hanno fatta, e inoltre è molto diverso farla in piccolo oppure in grande, multicentrica, nazionale o addirittura internazionale.

A livello di arruolamento di pazienti è più difficile nel pediatrico?

B. Chiaramente in questo caso gioca molto il rapporto medico paziente. La difficoltà, rispetto all'adulto, è che ovviamente si cerca di proteggere il più possibile il bambino. Accettare di sottoporlo a una sperimentazione implica avere una buona formazione ed educazione, un buon rapporto medico paziente, ma anche ricevere una buona informazione, quindi è ampiamente una questione culturale. Un'altra complessità è ad esempio la difficoltà di comprendere il bambino, ad esempio un suo pianto o un suo rifiuto. Tutt'altra cosa è il confronto e il rapporto diretto col paziente adulto. Un eventuale difficoltà nell'arruolamento, comunque, riguarda sempre il tipo di patologia. Se si tratta di un bisogno ancora inevaso, i genitori comprenderanno più facilmente il bisogno di uno studio clinico. Pensiamo a malattie pesanti, difficili e onerose, dal punto di vista non solo emotivo ma anche e soprattutto fisiologico. Quindi, in definitiva, c'è in effetti qualche difficoltà in più, perché c'è di mezzo un bambino che si cerca sempre di tutelare, e anche perché il bambino, rispetto all'adulto, deve guarire prima e subito. C'è un'aspettativa alta e immediata, ma c'è anche una discriminante di fondo che è la gravità della malattia. In realtà quando non ci sono risposte o non ci sono risposte certe allora c'è più disponibilità.

Quando un genitore sa di avere un'ampia scelta tra farmaci, accetta di sottoporre suo figlio allo studio di un farmaco sperimentale, con la possibilità che riceva un placebo?

B. e C. Il confronto non dovrebbe essere rispetto al placebo, ma rispetto al miglior trattamento oggi disponibile. Dunque una possibilità di convincerli consiste nello spiegarli bene che gli verrà garantito o il farmaco attualmente utilizzato o il farmaco che potenzialmente dovrebbe avere un effetto maggiore (magari quello nuovo potrebbe far guarire il bambino due giorni prima, o richiedere meno somministrazioni). È inammissibile oggi fare studi che non tengano conto di quello che è già disponibile. Su questo si gioca tanto ed è il motivo per cui si va in Romania o in Africa a fare gli studi, magari usando ancora il placebo in modo da mostrare un'enorme differenza con il farmaco sperimentale.

Dal suo punto di vista, quali sono i punti di forza e i punti di debolezza dell'attuale normativa che regola la sperimentazione clinica in pediatria? In che modo potrebbe migliorare?

B. La normativa tutto sommato va bene, è adeguata, forse addirittura sarebbe il caso di snellirla. Il problema è quanto realmente questa venga applicata, basti pensare ai ritardi di AIFA e delle attività regolatorie. La norma c'è, ma evidentemente non viene applicata nelle tempistiche e modalità corrette. In ogni caso più che la normativa, quello che manca realmente è un vero piano strategico.

In Italia, con la pubblicazione del DM 10 maggio 2001, è stata aperta al pediatra di base la possibilità di partecipare alla sperimentazione clinica. Quali possono essere gli effetti di questa norma?

B. Potenzialmente è una cosa positiva qualora venisse davvero applicata, la verità però è che si sta concludendo adesso dopo dieci anni il primo e unico studio ad oggi condotto in Italia con la collaborazione dei pediatri di base del territorio. Ci sono voluti dieci anni per fare il primo studio, nazionale, randomizzato, a doppio cieco, indipendente, gestito direttamente a livello locale dai singoli pediatri di famiglia. Lo studio si chiama EMBE ed è partito dalla consapevolezza che il Beclometasone in Italia, viene ormai utilizzato da anni per fenomeni influenzali, che di fatto non hanno nulla a che vedere con l'asma. Esso, però, provoca nei bimbi piccoli il cosiddetto waizing virale: una specie di broncospasmo con occlusione delle vie aeree che si manifesta in caso di infezione virale. Tale fenomeno tende a scomparire con la crescita, senza creare grossi problemi, ma è pur sempre fastidioso. L'idea dello studio era quella di valutare un farmaco sperimentale che potenzialmente potesse curare l'asma senza provocare questo collaterale. Adesso lo studio si è da poco concluso e tra qualche mese dovremmo avere i risultati e pubblicarli.

C. Il coinvolgimento del pediatra è utile perché di fatto la maggior parte delle malattie del bambino passano per l'ambulatorio del pediatra, e non arriva, se non in casi molto più rari, in ospedale. Al contrario tutti gli studi vengono fatti in ospedale. Lo studio lo fa chi poi comunque non è il prescrittore del farmaco e, inoltre, viene studiato in un ambiente che non è quello dove poi viene utilizzato. Per cui è importante che chi gestisce i bisogni e la salute del bambino sia quello che si occupa della sperimentazione pediatrica.

Quando parliamo di minori ci riferiamo a età molto diverse tra loro. Lei cosa ne pensa?

B. Si è riusciti qualche anno fa con l'EMA ad individuare e definire delle fasce d'età nell'ambito pediatrico, che è già un passo avanti. Fare delle differenze tra età neonatale, prima e seconda infanzia, età prescolare e scolare e adolescenza ci dice poco. Il problema, infatti, non è tanto rispetto all'età, ma rispetto alla malattia: è il bisogno che fa la differenza. Anche perché tali fasce sono abbastanza arbitrarie, sono più che altro legate allo sviluppo fisiologico, corporeo e funzionale.

Bisogna sempre contestualizzare. Ad esempio, l'asma si manifesta sempre sopra i 5 anni, perciò un bambino asmatico è un bambino in età scolare. E' già diverso parlare di epilessia che può riguardare tutte le fasce dal neonato all'adolescente, quindi il discorso cambia molto. Di per sé, quindi, non è l'età, come non è il peso, non è la singola variabile, ma bisogna sempre partire dal bisogno e inquadrare quel determinato contesto.

A partire da che età occorre sempre chiedere il Consenso Informato del minore, oltre che del caregiver? Che cosa significa informazione consapevole, in questo caso?

B. L'informazione diretta al paziente è obbligatoria. Chiaramente in questo ambito gioca molto il rapporto medico paziente e la continuità di questo rapporto: se li conosci da tempo e hai guadagnato la loro fiducia hai anche un modo diverso di comunicare con loro e maggiori possibilità di successo. L'informazione deve sempre essere adeguata e comprensibile, in ambito pediatrico questo è ancora più difficile in quanto bisogna esprimersi in parole

estremamente semplici ma allo stesso tempo efficaci; bisogna inoltre preparare depliant con rappresentazioni figurative intuitive in modo da spiegare il più possibile al bambino. In questo modo si permetterà al bambino di esprimersi e di prendere una posizione che non è vincolante, ma anzi può essere modificata durante tutta la sperimentazione. Bisogna, quindi, essere adeguati per farlo, e non tutti lo sono. I più premono solo ad avere la firma sul consenso informato, in modo da tutelarsi a livello legale. A tal proposito il comitato etico che fa? Vede se c'è o meno il consenso, però non entra nel merito della qualità di questo, tanto meno se c'è di mezzo un minore. Non si sono mai visti dei consensi che abbiano le farfalle, i fiori, il sole o soggetti più propensi per gli adolescenti. Oltre tutto il consenso viene letto o viene fatto leggere? Nessuno lo sa. Ognuno si comporta come vuole, l'importante è che ci sia la firma.

La complessità dell'informazione da fornire al paziente, e dunque il loro coinvolgimento, varia inoltre in base alla situazione e alla condizione clinica, ma questo vale anche per l'adulto.

Parlando con il prof. Mosca si era evidenziato il problema che il genitore vede il figlio come cavia e si parlava di migliorare la cultura sulle sperimentazioni. Secondo voi come si potrebbe fare?

C. E' un problema che va al di là. Il problema grosso è l'educazione sanitaria, non solo ai trials. Secondo me manca una cultura della salute, a partire anche dai bambini, al fine di aumentare la conoscenza del concetto di salute e di gestione delle malattie. In un paese dove forse anche l'educazione ai temi di salute è scarsa, far capire l'importanza della sperimentazione, soprattutto in alcune fasce, diventa più difficile. Forse bisognerebbe partire ancora più a monte per far crescere l'idea di tutti gli aspetti della salute.

Manca perché non c'è nessuno che la finanzia?

C. Non è solo una questione di finanziamento ma, ad esempio, nelle scuole non sono previste sistematicamente delle lezioni su malattie, farmaci, prevenzione, ecc. Per cui è ovvio che l'informazione diventa banalmente quello che leggo sul giornale, su internet, quello che mi dicono gli amici. In conclusione non vengono dati gli strumenti per capire cos'è la malattia, cosa vuol dire ammalarsi, cos'è un farmaco e così via. Non conoscendo delle cose così basilari, risulta particolarmente difficile spiegare cos'è un trial e perché parteciparvi.

6.2 Intervista al prof. Fabio Mosca, direttore dell'unità di terapia intensiva e patologia neonatale della clinica Mangiagalli

Ci potrebbe dare una breve panoramica su cos'è oggi la ricerca clinica in pediatria, in particolare legandola alla sua esperienza?

La ricerca clinica in pediatria è diventata un'esigenza oggi, soprattutto per quei farmaci per i quali non si hanno conoscenze adeguate circa il loro utilizzo, in termini sia di indicazione che di posologia, per cui è molto importante allargare le conoscenze nell'area della ricerca farmacologica. In campo neonatale più delle metà delle terapie che vengono utilizzate è off-label, cioè una terapia su due viene utilizzata al di fuori delle comuni indicazioni contenute nel foglietto illustrativo e questo ovviamente porta alla necessità di approfondire conoscenze, dosaggi, posologie ed indicazioni.

Un altro aspetto riguarda l'attività di ricerca in genere che deve essere un obiettivo ed un dovere delle strutture universitarie e anche degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). La remunerazione delle attività sanitarie svolte presso questi Istituti tiene conto del fatto che lì viene svolta anche ricerca, per cui dipendono direttamente dal Ministero, il quale accredita loro delle risorse proporzionali ai risultati della produzione scientifica. Questo rappresenta un meccanismo per autofinanziare la ricerca. Il mondo pediatrico certamente ha una grande necessità di mettere luce su tanti aspetti, non ultimo quello delle terapie per cui è importante promuovere la ricerca.

Potrebbe farci qualche esempio delle peculiarità del bambino che rendono necessaria una sperimentazione "ad hoc" e se lei ritiene che questa sia la strada migliore?

Alcune malattie del bambino non si verificano nell'età adulta, per cui studiare una patologia tipica dell'età pediatrica in un adulto non è possibile, in questo caso serve una sperimentazione "ad hoc", inoltre, è da valutare che il bambino ha tutta una modalità dal punto di vista biologico diversa rispetto all'adulto e quindi la sua risposta ad alcune terapie è diversa. Il bambino non è un piccolo adulto ma è un'entità a sé stante, a sua volta il neonato è molto diverso da un bambino.

Quindi secondo Lei ogni farmaco destinato ad una certa fascia d'età andrebbe testato in quella fascia d'età?

Assolutamente sì, la farmacocinetica dei farmaci è diversa in un neonato rispetto a un bambino.

Potrebbe farci qualche esempio di farmaco usato come off-label?

Tra le sostanze off-label utilizzate nel neonato sono presenti numerosi antibiotici, sostanze ad azione vasoattiva e tra le sostanze codificate per l'uso neonatale un esempio è la caffeina. Questa ha tra le indicazioni la terapia delle apnee del neonato ma non la loro profilassi che invece è l'utilizzo più frequente nella pratica medica.

Secondo lei si può migliorare l'attuale normativa per favorire gli studi clinici pediatrici?

La normativa europea è molto rigida e tutelante la sperimentazione clinica nel bambino. Inoltre tiene ben presente un dato importante che, mentre l'adulto fa una scelta autonoma, per il bambino sceglie un terzo, genitore o rappresentante legale, quindi c'è di sicuro tutela del bambino e un controllo molto maggiore. Anche il comitato etico è molto attento al rispetto di tutte le normative previste.

Quale difficoltà incontra lo sperimentatore nel sottoporre il consenso informato ai genitori?

Dipende dagli studi: in realtà gli studi farmacologici spesso sono visti con sospetto dai genitori perché hanno l'idea che il figlio faccia da cavia. Per studi farmacologici, quindi, non è facile ottenere il consenso.

Quindi è più facile in studi osservazionali per esempio?

I due limiti negli studi in età pediatrica sono quello farmacologico e l'altro è la necessità di sottoporre il bambino a frequenti prelievi per dosare il livello del farmaco. Questo pone il genitore in una condizione non ideale per cui il tasso di partecipazione talvolta non supera il 50% delle persone a cui viene proposto.

Cosa pensa si possa ulteriormente migliorare?

Sarebbe necessario avere un'informazione maggiore e corretta sugli studi clinici. Oggi esistono una serie di regole e di vincoli che sono estremamente tutelanti per il bambino che si sottopone ad una sperimentazione. Sono passati i tempi delle sperimentazioni fatte un po' alla garibaldina. Credo che i genitori debbano essere ben consapevoli che c'è attenzione su questo tema e che quando viene loro chiesto di partecipare ad uno studio viene fatto in modo molto coscienzioso da parte degli sperimentatori. L'alternativa, comunque, è usare farmaci non testati. I genitori rifiutano di far partecipare il figlio ad uno studio ma al contempo accettano di somministrare al bambino un farmaco che non è stato studiato e approvato. Questo è un controsenso.

6.3 Intervista alla dott.ssa Alessandra Allione, genitore partecipante ad uno studio pediatrico osservazionale.

Qual è la sua esperienza nel campo della ricerca clinica in pediatria? In che tipo di studio è coinvolta sua figlia, e cosa l'ha portata a scegliere questo percorso?

Sto partecipando al "Progetto Ninfea: Nascita e Infanzia: gli Effetti dell'Ambiente", rivolto a mamma e bimbo. NINFEA è un progetto scientifico, promosso dall'Unità di Epidemiologia dell'Università degli Studi di Torino e dell'AO Città della Salute e della Scienza di Torino - PO Molinette, che ha lo scopo di migliorare la conoscenza dei fattori responsabili di malattie e complicanze della gravidanza, oltre che di problemi legati alla nascita, all'infanzia e all'adolescenza. Per svolgere questa ricerca è necessaria la collaborazione volontaria di donne in gravidanza disposte a compilare 3 questionari online, con cui si intende raccogliere informazioni sulle diverse esposizioni ambientali, gli stili di vita e la storia medica e riproduttiva delle mamme, e sulle esposizioni e i problemi medici dei loro bambini. Il primo questionario deve essere compilato durante la gravidanza, il secondo 6 mesi dopo il parto, il terzo 18 mesi dopo. Ci saranno poi altri questionari a 4, 5 e 7 anni. Oltre alla compilazione dei questionari io e la mia bimba abbiamo partecipato anche alla nuova parte del progetto NINFEA, volta a raccogliere per un gruppo dei partecipanti allo studio un campione di saliva sia della mamma che del bambino. Dalla saliva sarà successivamente estratto il DNA: l'obiettivo è quello di poter studiare il ruolo della suscettibilità individuale nell'insorgenza di specifici problemi di salute che si verificano nell'infanzia, nell'adolescenza e, eventualmente, nell'età adulta (come, ad esempio, basso peso alla nascita, ritardi della crescita, obesità infantile, asma, etc.). Il DNA sarà utilizzato per analizzare le varianti del patrimonio genetico che da sole non sono in grado di causare malattie, ma possono rivestire un ruolo nel loro sviluppo interagendo con esposizioni ambientali, stili di vita e, in generale, caratteristiche non genetiche.

Quali fattori le hanno fatto decidere di partecipare a questo studio clinico? Per quali motivi ha esitato, se lo ha fatto?

Ho scelto questo percorso senza nessuna forzatura, in modo spontaneo e interessato in quanto lavoro nello stesso campo e conosco il gruppo che promuove il progetto. Quindi ci credo e spero dia risultati utili in termini di prevenzione per le donne in gravidanza e per i loro bambini.

Vi sentite tutelati? Quali garanzie pensate siano indispensabili per uno studio di questo tipo?

Per uno studio di questo tipo, in cui non è richiesta una partecipazione a sperimentazione di farmaci mi sento ampiamente tutelata, e forse la mia tranquillità è dovuta al fatto che lavoro nello stesso campo. Ho avuto occasione di contattare direttamente gli organizzatori per alcuni problemi avuti durante la raccolta dei campioni di saliva, e sono stati molto disponibili e attenti. Inoltre sul sito vengono pubblicati tutti gli articoli che riguardano il progetto, quindi mi sembra tutto molto trasparente.

Meno del 50% dei farmaci espressamente destinati al bambino sono commercializzati sulla base di prove cliniche ottenute in popolazioni pediatriche. D'altro canto, la sperimentazione sui bambini solleva numerosi problemi di natura etica. Qual è la sua opinione al riguardo?

Per quanto riguarda invece una sperimentazioni di farmaci sulla mia bimba, forse sarei un po' più cauta e avrei bisogno di maggiori garanzie. E anche in presenza di queste forse non parteciperei.

In Italia, con la pubblicazione del DM 10 maggio 2001, è stata aperta al pediatra di base la possibilità di partecipare alla sperimentazione clinica. Quali benefici potrebbe avere per la famiglia partecipare a uno studio che si svolge presso il pediatra di fiducia?

Uno studio presso il pediatra di fiducia avrebbe sicuramente delle garanzie in più, nel senso che ci sarebbe un medico a disposizione, che conosciamo e in cui dovremmo avere fiducia che segue la sperimentazione direttamente e gli eventuali effetti sul bimbo. Anche in questo caso però, conoscendo le condizioni degli studi pediatrici, presi d'assalto (almeno il nostro) da bimbi con "emergenze" ogni giorno, oltre alle visite programmate, mi chiedo quanto una pediatra come la nostra (e' il solo esempio che ho) potrebbe seguire uno studio così importante.

Come vi è stato sottoposto il consenso informato? Avete ricevuto spiegazioni chiare, sia voi che vostro figlio? Quanto ha pesato il parere del medico sulla vostra scelta?

Il consenso informato e' arrivato via posta con i kit per la raccolta della saliva. Ce n'erano uno per me e uno per la bimba che doveva essere firmato da entrambi i genitori. Oltre a questo c'era una lettera con la spiegazione del progetto (che peraltro era già inserita nella compilazione dei questionari, fatta online). Per me le spiegazioni erano molto chiare, ma penso lo sarebbero state anche per una persona "non del mestiere". Il medico non e' stato assolutamente coinvolto in questa scelta.

6.4 Intervista al dott. Danilo Perri, Pediatra di libera scelta e componente del Comitato Etico AOU Policlinico G. Martino, Messina

Che cos'è la ricerca clinica pediatrica oggi?

Oggi l'ambito pediatrico per la ricerca scientifica riveste un'importanza molto rilevante. Alla luce delle nuove scoperte che, correlano sempre di più svariate patologie con un determinato pattern genetico e che dimostrano come parecchie patologie dell'adulto affondano le proprie radici nell'età evolutiva, appare evidente l'importanza degli studi clinici rivolti all'infanzia. Si parla sempre di più di prevenzione precoce la cui efficacia è, ovviamente, inversamente correlata all'età di intervento.

Meno del 50% dei farmaci espressamente destinati al bambino sono commercializzati sulla base di prove cliniche ottenute in popolazioni pediatriche. D'altro canto, la sperimentazione sui bambini solleva numerosi problemi di natura etica. Qual è la vostra opinione al riguardo?

Il problema dei farmaci "off label" è di non facile soluzione. L'AIFA ha dimostrato in questi ultimi anni come l'utilizzo non appropriato di molecole nate per l'adulto sia strettamente correlato all'aumento di reazioni avverse nei bambini. Sulla luce di ciò ha emanato delle direttive che sconsigliano l'uso nell'età evolutiva dei suddetti farmaci. La difficoltà, inoltre, nell'utilizzo "esteso" di farmaci nel bambino è legato alla sua scarsa compliance e alla corretta o meno gestione terapeutica della famiglia che, spesso, è il somministratore privilegiato della terapia. Bisogna poi considerare le diverse peculiarità fisiologiche legate all'età: un lattante di pochi mesi è senz'altro diverso da un adolescente di 14 anni. Le linee guida europee per gli studi clinici in pediatria suddividono l'età evolutiva in diverse epoche ognuna con peculiarità anatomo-biochimico-fisiologiche differenti: pretermine, neonato a termine (0-27 giorni), lattante (1-23 mesi), bambini (2-6 e 7-11 anni), adolescenti (>11 anni). La ricerca va avanti e, a mio parere, con le dovute precauzioni e con la tutela in primo luogo della salute del bambino, bisognerebbe ulteriormente incentivarla.

Dal vostro punto di vista, quali sono i punti di forza e i punti di debolezza dell'attuale normativa che regola la sperimentazione clinica in pediatria? In che modo potrebbe migliorare?

I dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica evidenziano come le sperimentazioni in pediatria siano circa il 5% del numero complessivo. Di queste l'80% ha come sponsor un'azienda farmaceutica, il rimanente 20% sono studi cosiddetti no-profit. La classe di farmaci maggiormente studiata è quella degli antimicrobici. Tutte le sperimentazioni, però, si svolgono in centri ospedalieri o universitari mai sul territorio!. Tali centri, tra l'altro non sono tutti di interesse pediatrico. I lavori sono stati approvati da diversi comitati etici di cui non si conosce la composizione (presenza o meno di pediatri) o l'avvenuta richiesta e acquisizione di pareri pediatrici. Dal 2001, fortunatamente, un Decreto Ministeriale apre alla sperimentazione sul territorio e al pediatra di famiglia. Punti di debolezza: dare maggiore rappresentatività al pediatra (di famiglia, universitario e ospedaliero) sia nelle sperimentazioni che come componente dei comitati etici; aumentare gli studi realmente no-profit. Punti di forza: l'applicazione di linee guida molto (forse alle volte troppo) stringenti e

estremamente attente alla salute del paziente (in pediatria non esiste la figura del “volontario”).

Quali sono i punti critici su cui vi soffermate maggiormente nel valutare uno studio clinico?

L'effettiva validità scientifica in ogni aspetto dello studio, in termini di una possibile ricaduta positiva sull'evoluzione delle patologie del bambino. La correttezza dell'applicazione delle normative che attualmente regolano gli studi clinici (consenso informato, utilizzo del placebo, etc). La tutela assoluta della salute del piccolo paziente sottoposto allo studio cercando di garantire la minore “invasività” possibile.

Come deve essere scritto un Consenso Informato rivolto ai genitori di minori coinvolti in studi clinici? E quello rivolto al minore stesso?

Il consenso informato per i genitori deve essere completo in ogni sua parte specificando chiaramente il rationale dello studio, i suoi obiettivi, gli eventuali rischi e tutte le modalità operative. Si deve sottolineare la libertà di scelta di poter uscire dalla sperimentazione in qualsiasi momento. Per i bambini dipende, ovviamente, dall'età. Va comunque riscritto sulla falsa riga di quello per i genitori con un linguaggio più appropriato (evitando termini abbastanza crudi) ma mantenendo la stessa chiarezza.

6.5 Intervista alla Dottoressa Laura Reali, Pediatra e componente del Comitato Etico Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

Che cos'è la ricerca clinica pediatrica oggi?

E' una realtà non rilevante, rispetto al panorama mondiale, è sostenuta soprattutto dalle aziende farmaceutiche e realizzata quasi esclusivamente in ambito ospedaliero. Non è quasi mai motivata da bisogni di salute della popolazione, non è patient-centered, ma disease-centered, perchè è motivata principalmente dagli interessi dell'industria del farmaco. Ed è quindi modesta (poco meno del 50% dei farmaci restano off-label per i bambini perchè non vengono studiati per loro). I bambini sono relativamente pochi ed offrono un mercato relativamente poco appetibile per le aziende farmaceutiche.

In Italia la carenza di fondi e di formazione alla ricerca in pediatria rende tutto ancora più difficile. Nel territorio soprattutto direi che resta fondamentale un bisogno inascolto, salvo rare eccezioni (vedi gli studi realizzati con i penultimi bandi AIFA, grazie al M. Negri, tipo ENBe, Non è piaggeria, i numeri sono sul sito dell'osservatorio).

Meno del 50% dei farmaci espressamente destinati al bambino sono commercializzati sulla base di prove cliniche ottenute in popolazioni pediatriche. D'altro canto, la sperimentazione sui bambini solleva numerosi problemi di natura etica. Qual è la vostra opinione al riguardo?

Sono profondamente convinta che sia essenziale fare studi clinici rigorosi sui farmaci espressamente destinati al bambino, in Italia ci sarebbero le possibilità e le strutture per realizzarli. Quello che manca è l'interesse, la formazione degli sperimentatori (soprattutto in ambito territoriale) e una organizzazione efficiente del percorso di realizzazione. L'attuale percorso è una sorta di gimkana in una selva di autorizzazioni e documentazioni da presentare a comitati etici spesso torpidi; richiede ampi fondi e organici amministrativi di entità tale che solo le più grosse aziende farmaceutiche si possono permettere di realizzarli (da sole o in associazione con grandi ospedali, enti di ricerca o con il governo stesso). L'etica del rispetto dei maggiori diritti del minore si va appannando, La Convenzione di Helsinki è continuamente oggetto di proposte di modifiche che sono veri e propri tentativi di snaturamento soprattutto nei confronti delle categorie più fragili come i minori. Ci sono poi paesi, come gli USA, che ne mettono apertamente in dubbio l'autorità e non ne condividono le dichiarazioni.

Negli Stati Uniti sono state emanate leggi per incentivare le aziende a condurre sperimentazioni pediatriche attraverso, per esempio, una limitata estensione della copertura brevettuale. Ritiene che interventi simili siano importanti e urgenti anche in Europa?

Una estensione della copertura brevettuale può forse essere in grado di fornire fondi nel breve periodo, ma nel lungo periodo sono necessari meccanismi più efficaci. La possibilità di brevetto (di prodotto, di procedimento di sbarramento o di selezione che sia) per un farmaco nasce sostanzialmente dalla esigenza dell'industria di tutelare in questo modo gli investimenti effettuati su quel farmaco. Il brevetto influenza in modo notevole il costo del farmaco e l'entità degli investimenti che un'azienda è disposta a fare su quella particolare sostanza. D'altra

parte se la ricerca sui farmaci la fa solo l'industria è evidente che, onde evitare che si fermi anche l'unica ricerca che si fa, si deve assicurare il rientro dei fondi spesi. Ma tutto il sistema sembra orientato più a garantire i guadagni delle aziende che non la ricerca intesa come bisogno di salute del paziente. Ad es. quando una nuova molecola entra in commercio spesso ha già un'anzianità brevettuale di 10-15 anni e quindi l'azienda ha solo altri 5-10 anni per rientrare delle spese sostenute per sperimentarla. Per ovviare a questo, sono nati i certificati di protezione supplementare (legge n.349, 19/10/1991), poi abrogati con l'entrata in vigore del Regolamento CEE n.1768 del 1992 (SPC), che però le aziende ritengono comunque inadeguato per rientrare delle spese.

Ma se il brevetto è una garanzia soprattutto per l'industria, il farmaco a mio avviso non è una merce qualsiasi, ha un valore etico oggi troppo spesso dimenticato. Il liberismo ha già portato tanti guai, ma Big Pharma vuole addirittura il protezionismo.

Mi sembra impossibile che i Governi (o le associazioni di Stati come l'Europa o gli USA) non siano in grado di trovare un sistema migliore del prolungamento della copertura brevettuale per convincere le industrie a investire nella ricerca sui farmaci pediatrici.

Paesi meno abbienti, come l'India (vedi la querelle con Novartis sul Glivec), sono in grado di produrre farmaci a prezzi concorrenziali, ma se si prolungano i brevetti, non potranno mai entrare veramente nel mercato e il monopolio di Big Pharma resterà inattaccato e il prezzo dei farmaci elevato. Spero che nel lungo termine si riesca a trovare meccanismi più adeguati, anche se non ho la competenza per stabilire quali. Al momento l'Unione Europea l'anno scorso ha concesso alla Pfizer un'estensione di sei mesi sul brevetto del Lipitor. Allo scadere del brevetto il prezzo del farmaco è crollato in 24 ore. Un guadagno per i pazienti, una perdita per l'azienda, che però ha già guadagnato molto su questo farmaco.

Dal vostro punto di vista, quali sono i punti di forza e i punti di debolezza dell'attuale normativa che regola la sperimentazione clinica in pediatria? In che modo potrebbe migliorare?

In teoria la attuale normativa sulla sperimentazione clinica in pediatria è accurata e corposa, l'AIFA ha anche uno Working Group Pediatrico a testimoniare l'attenzione alle esigenze pediatriche. Ma la normativa in materia, peraltro piuttosto pesante dal punto di vista burocratico, si basa anche sull'attività di un numero non indifferente di comitati etici che subiscono pochi controlli di qualità e di efficienza e sono forse troppo numerosi. Snellire il regolamento, ma soprattutto rapidizzare i tempi di iter degli studi clinici sarebbe sicuramente di gran giovamento e consentirebbe una riduzione dei costi. Una nota a parte merita la normativa riguardante l'integrazione del MMG e del PLS con la ricerca clinica nazionale. Ricerche in ambito territoriale consentirebbero di studiare "patologie territoriali" (evitando bias di pre-trattamento) e di acquisire informazioni sull'efficacia e sicurezza dei farmaci che vengono utilizzati nelle cure primarie (in particolare quelle croniche), sarebbe cioè una grande occasione di ricerca. Peccato che il DM del 10/05/2001 sia rimasto sostanzialmente lettera morta.

Secondo quale ottica i membri di un CE effettuano le proprie considerazioni nel valutare uno studio? Su quali punti critici vi soffermate maggiormente?

Posso dire che nel comitato etico dove lavoro attualmente viene valutato in particolar modo se il disegno dello studio è congruo con l'obiettivo, se la documentazione presentata è chiara e completa, se il quesito di ricerca è clinicamente rilevante e se i diritti dei potenziali arruolandi vengono tenuti in adeguato conto. Quando non c'è chiarezza su qualche punto, viene convocato lo sperimentatore. Particolare poi cura e attenzione viene riservata alla informazione fornita nel consenso informato.

Quando parliamo di minori ci riferiamo ad età molto diverse tra loro. La normativa si limita a proporre delle fasce di età in cui dividere l'ambito pediatrico senza regolare questa categorizzazione. Che cosa pensate al riguardo?

Nel comitato etico dove lavoro abbiamo definito form separate per l'assenso dei minori (questa è molto semplice e ha lo scopo di far capire al bambino con dei fumetti che cosa gli accadrà se partecipa) e dei bambini più grandi, per il consenso degli adolescenti e dei genitori. In ogni caso facciamo particolare attenzione a che si tratti di informative chiare e accessibili per coloro ai quali sono dirette. Direi anzi che questa è la parte che spesso ci impegna di più perchè i consensi in genere sono scritti dalle aziende promotrici della ricerca e sono quindi troppo lunghi e redatti in puro stile difensivistico. Spesso chiediamo ampie revisioni del testo, non sempre le aziende sono d'accordo, in alcuni casi ci sono state discussioni piuttosto lunghe, ma nella maggior parte dei casi siamo riusciti a far ascoltare le nostre ragioni, altrimenti lo studio non viene approvato.

Come deve essere scritto un Consenso Informato rivolto ai genitori di minori coinvolti in studi clinici? E quello rivolto al minore stesso?

Dovrebbe descrivere in maniera sintetica, con un linguaggio semplice, non tecnico, quello a cui verrà sottoposto il bambino nel caso partecipi allo studio e in che cosa questo trattamento differisca da quello che farebbe nel caso non vi partecipasse.

Nel caso del bambino più piccolo è ancora più importante aiutarlo a raggiungere una comprensione adeguata all'età della sua malattia (noi ci proviamo con i fumetti). Spiegare chiaramente tutti gli interventi proposti e soprattutto le esperienze che essi comportano, verificare la capacità di comprensione, i sentimenti e le preoccupazioni del bambino, incoraggiare l'espressione da parte del bambino della sua disponibilità ad accettare o meno l'intervento proposto.

6.6 Intervista alla Dott.ssa Tania Nicole Ducci, Campers Recruiter, Coordinamento Ufficio Ammissione Bambini, Famiglie e Associazioni, Associazione Dynamo Camp Onlus

Che tipo di bisogni sociali oltre che sanitari (es assistenza psicologica) avverte nelle famiglie che si trovano ad affrontare la malattia di un figlio?

Nella mia esperienza di child recruiter (coordinatrice ammissione bambini, famiglie e associazioni) per dynamo camp posso affermare che il bisogno principale che le famiglie di bambini malati avvertono è quello di non sentirsi soli. Il senso di abbandono di fronte alla diagnosi di malattia del proprio figlio è pressoché immediato a detta di molti. Il bisogno di essere seguiti, di confrontarsi con persone che stanno vivendo la loro stessa condizione è sentito pressoché da tutti, indipendentemente dalla condizione e dal tipo di diagnosi fatta.

Nella fase di rientro a casa del bambino dopo l'ospedalizzazione che tipo di assistenza necessitano le famiglie nel tentativo di riappropriarsi di una quotidianità?

Molte famiglie ci riferiscono che paradossalmente il momento del rientro a casa e quindi alla tanto desiderata "normalità" non sempre si rivela tale. Una volta a casa ci si rende conto della necessità di confrontarsi con un altro tipo di normalità. In ospedale, nei centri di cura, i genitori sentono il proprio figlio assistito, curato e per questo "al sicuro". Al momento del rientro a casa questo tipo di sicurezza, di controllo viene meno e talvolta può portare ad una sensazione anche qui di disorientamento o di insicurezza.

Quali motivazioni spingono i genitori a far partecipare i loro figli ad un'esperienza in Dynamo Camp?

Quella di permettere al figlio di rivivere un'esperienza di normalità, di riappropriarsi dei ritmi, dei tempi e dei luoghi della propria età, cioè quelli del divertimento, della scelta, del gioco, della spensieratezza in un contesto protetto e sicuro quale quello di un camp di terapia ricreativa come il nostro. Non ultimi il desiderio di rivedere il proprio figlio socializzare con altri bambini e ragazzi, tornare a condividere le esperienze di crescita e sviluppo all'interno del "gruppo dei pari" così come la possibilità per la famiglia di avere tempo per concentrarsi sul rapporto con gli altri figli se presenti o sul rapporto di coppia.

Dal contatto che avete con le famiglie siete a conoscenza di come avviene l'inevitabile riorganizzazione del nucleo familiare di fronte alla priorità di convergere tutte le risorse intorno al proprio figlio? Eventuali altri figli avvertono un senso di abbandono da parte dei genitori completamente assorbiti nel cura del bambino malato? Il rapporto di coppia subisce ripercussioni ?

L'offerta di programmi di dynamo camp volge proprio l'attenzione in questa direzione. L'intero nucleo familiare vive e subisce la diagnosi di una malattia, non solo il bambino malato. Tutta la rete di relazioni all'interno di essa così come all'esterno ne rimane coinvolta. Durante i miei incontri in ospedale con le famiglie sono rimasta sempre colpita, ad esempio, dal fatto che le mamme parlavano al plurale circa la malattia *"noi siamo stati diagnosticati ad*

Aprile... "noi abbiamo la leucemia". Questo rende l'idea del vissuto della malattia all'interno dei componenti il nucleo familiare.

Ogni famiglia, in questo senso, si riorganizza a seconda anche delle risorse a disposizione. Ci sono famiglie in cui un genitore rinuncia al lavoro per seguire il figlio malato, mentre l'altro continua a lavorare e magari i fratelli vengono seguiti da parenti, nonni o zii.

Il tema dei fratelli sani è un tema molto delicato e "sentito" dalle famiglie, per questo abbiamo deciso di aprire il sibling camp (programma dedicato a soli fratelli e sorelle sane di bambini malati). I sibling vengono spesso a perdere le attenzioni che ricevevano prima o le ricevono ma in altri luoghi o da altre persone. In alcuni casi perdono il contatto costante e continuativo con il genitore che segue il fratello malato (se ospedalizzato) oppure cambia abitazione o altre volte può sentire un senso di colpa per la sua condizione di normalità rispetto al fratello malato. Ci sono anche casi, fortunatamente più rari, in cui il nucleo familiare non regge l'impatto della diagnosi e questa diviene motivo di separazione tra i coniugi stessi.

Un'esperienza di vacanza e divertimento come avviene nel Camp cambia il modo da parte dei genitori di vivere l'assistenza al proprio bambino, magari con meno ansie e paure che si ripercuotono in maniera negativa sul bambino stesso?

La vacanza di terapia ricreativa offre ai genitori la possibilità di confrontarsi in un modo "nuovo" con la patologia del proprio figlio: il figlio spesso percepito e vissuto come "malato" viene nuovamente visto in grado di riappropriarsi della propria autonomia di bambino o di ragazzo, capace di vivere in completa autonomia una vacanza vera e propria, senza la presenza dei genitori. In questo modo sia il bambino che la famiglia possano sperimentare una ritrovata normalità.

Questo è reso possibile grazie alla consapevolezza da parte dei genitori che l'assistenza medica necessaria è fornita 24 ore su 24 da personale medico e infermieristico qualificato. Il controllo da parte dei genitori stessi sul minore viene vissuto quindi a distanza ma permane come tale fonte di tranquillità e serenità.

Questo permette ai genitori di concentrarsi sulla restante parte famiglia, su stessi o sul rapporto di coppia.

I genitori ci scrivono che spesso grazie all'esperienza di Dynamo Camp hanno capito di non essere soli e di avere un figlio ancora sano, in quanto in grado di vivere esperienze di normalità tipiche della sua età.

Avvertite un cambiamento nei bambini che partecipano a Dynamo Camp? Si crea nelle settimane di permanenza nel villaggio un network di contatti tra bambini ma anche tra genitori che, una volta finita l'esperienza, può aiutarli a confrontarsi e a sentirsi meno soli ?

Questo rappresenta uno degli obiettivi del Camp. La nascita di una rete spontanea di sostegno, scambio e confronto tra genitori e tra i bambini stessi rappresenta uno dei misuratori del successo dell'esperienza di terapia ricreativa offerta da Dynamo Camp. La possibilità per i piccoli protagonisti del Camp di rimanere in contatto nel tempo, negli anni. Uno dei misuratori dell'efficacia e del successo di questo è dato dal numero di ragazzi che, una volta raggiunta la maggiore età, desiderano tornare al Camp non più come utenti ma come volontari del camp.

"Perché a Dynamo Camp ci si sente normali", questa è la frase che più spesso viene detta da loro.

Qual è l'impatto che la malattia di un figlio ha nel contesto lavorativo dei genitori?

Come detto prima molti genitori si trovano a dover ridisegnare la propria vita, i propri ritmi alla luce della diagnosi e del percorso di cura che il proprio figlio si trova a dover affrontare.

In questo senso alcuni devono assentarsi dal lavoro per seguire e assistere il figlio nella cura, in ospedale piuttosto che a casa.

Nella nostra esperienza vediamo che solitamente è la madre ad allontanarsi dal lavoro per lasciare al padre la possibilità di continuare a lavorare.

I genitori riprendono l'attività lavorativa dopo la malattia di un figlio?

La maggior parte riprendono l'attività lavorativa e questo costituisce un passo fondamentale per il ritorno alla normalità.

7. Conclusioni

La sperimentazione clinica in pediatria è stata per anni trascurata portando al risultato di favorire un uso “non etico” di farmaci non validati per il bambino e pertanto non sicuri e talora non efficaci.

Il cambiato contesto normativo sta modificando la situazione: attraverso un valido sistema di regole l'Europa assicura che si possano svolgere tali sperimentazioni con il massimo livello di protezione nel rispetto della volontà e dell'integrità del minore.

Come ha detto il prof. Mosca:

“Credo che i genitori debbano essere ben consapevoli che c'è attenzione su questo tema e che quando viene loro chiesto di partecipare ad uno studio viene fatto in modo molto coscienzioso da parte degli sperimentatori. L'alternativa, comunque, è usare farmaci non testati. I genitori rifiutano di far partecipare il figlio ad uno studio ma al contempo accettano di somministrare al bambino un farmaco che non è stato studiato e approvato. Questo è un controsenso.”

Il Dott. Bonati ha inoltre ribadito:

“Ciò che auspichiamo è una maggiore educazione in ambito sanitario per tutti i settori della popolazione: una più diffusa cultura della salute è la premessa indispensabile per una maggiore sensibilizzazione e un vero dibattito sul tema della sperimentazione clinica pediatrica”

8. Bibliografia

- Ackerman, T. (1980): «Moral duties of parents and non-therapeutic research procedures involving children», in: *Bioethics* Q 2, 94-111.
- American Academy of pediatrics Committee on Drugs (1995), Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in pediatric Populations. *Pediatrics* 95, 286-294.
- Berg, J.W. (2005): «Children and Placebos», in: Kodish, E. (Ed.): *Ethics and research with children. A case-based approach*, Oxford: Oxford University Press, 294-309.
- Caldwell PH, Butow PN, Craig JC, Centre for Kidney Research, the Children's Hospital at Westmead, Australia. *J Pediatr.* 2003 May;142(5):554-9. Parents' attitudes to children's participation in randomized controlled trials.
- Cassileth B.R, E.J. Lusk, D.S. Miller and S. Hurwitz, "Attitudes Toward Clinical Trials Among Patients and the Public," *Journal of the American Medical Association*, 248 (8) 968-970 (1982).
- CenterWatch, "The 1999 CenterWatch Survey of Study Volunteer Experiences," *CenterWatch*, 6 (6) 1 (June 1999).
- Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics* 2012 Jul;130(1):23-3.
- Choonara I, Eur J Pediatr Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children-pharmacovigilance and safety. *Pediatr.* 2012 Oct 31.
- Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population, *Eur J Pediatr* (2009) 168:173-180
- Cohen E, Uleryk E, Jasuja M, Parkin PC. An absence of pediatric randomized controlled trials in general medical journals, 1985- 2004. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(2):118-123.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al (2000) Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. British Medical Journal* 2000 Jan 8; 320(7227): 79-82.
- Dahl, M./Wiesemann, C. (2001): «Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven», in: *Ethik in der Medizin* 13 (1/2), 87-110.
- Dembner A, "Dangerous Dosage to Make Pediatric Medicine Safer: Thousands of Children Are Being Used to Test Drugs Originally Designed for Adults," *Boston Globe* A1 (Feb. 18, 2001).
- Dichiarazione di Helsinki. Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani dell'Associazione Mondiale Medici, 2008.
- DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.
- European Commission (2002) *Better medicines for children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Consultation Document. Eudralex*, 28 febbraio 2002.

- EMEA (2000) Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99.
- Ermindo, R./Stotter, H./Cotting, J. (2006): «Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital», in: Swiss Medical Weekly 136 (13), 218-222.
- Faden, R./Beauchamp, T. (1986): A history and theory of informed consent, Oxford: Oxford University Press.
- Fegert, J.M./Wiethoff, K./Dippold, I./Rothärmel, S./Wolfslast, G. (2005): «Information und Partizipation von Kindern und Jugendlichen bei Behandlungsentscheidungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie», in:39 Brochhausen, C./Seyberth, H.W. (Ed.): Kinder in klinischen Studien-Grenzen medizinischer Machbarkeit?, Münster: LIT Verlag, 117-143.
- Ferrari A, Bleyer A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. Cancer Treatment Review 2007;33:603-608.
- Ferrari A, Dama E, Pession A et al. Adolescents with cancer in Italy: Entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials. Eur J Cancer 2009;45:603-608.
- Ferrari A, Dileo P, Casanova M et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. Cancer 2003;98(3):571-580.
- Freedman, B./Fuks, A./Weijer, C. (1993): In Loco Parentis. Minimal Risk as an Ethical Threshold for Research upon Children, in: Hastings Cent Rep 23 (2), 13-19.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. Eur J Cancer 2009;45:992-1005.
- Gill, D. et al. (2003): «Guidelines for informed consent in biomedical research involving paediatric populations as research participants», in: European Journal of Pediatrics 162, 455-458.
- Haffner ME 2003 The current environment in orphan drug development. Drug Information Journal, 37, 373-379
- Kimland E, Odland V Off-label drug use in pediatric patients. Clin Pharmacol Ther. 2012 May; 91(5):796-801.
- Kimland E, Nydert P, Odland V, Böttiger Y, Lindemalm S., Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - a nationwide study Acta Paediatr. 2012 Jul;101(7):772-8.
- Kodish, E. (2003): «Informed consent for pediatric research: is it really possible?», in: J Pediatr 142 (2), 89-90.
- Kopelman, L.M. (1989): «When is the risk minimal enough for children to be research subjects?», in: Kopelman, L.M./Moskop, J. (Ed.): Children and health care, Dordrecht et al: Kluwer Academics Publishers.
- La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 6°Rapporto nazionale 2007. Agenzia Italiana del Farmaco.
- La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 9°Rapporto nazionale 2010. Agenzia Italiana del Farmaco.
- La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 11°Rapporto nazionale 2012. Agenzia Italiana del Farmaco.

- Martinez-Castaldi C, Silverstein M, Bauchner H. Child versus adult research: the gap in high-quality study design. *Pediatrics*. 2008; 122(1):52-57.
- Messaggio del 12 settembre 2007 concernente l'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano (capoverso 4.4.4), p. 6123.
- Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics*. 2002;110(5).
- Napoleone E., *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:4
- Nelson, R.M. (2006): «Challenges in the Conduct of Emergency Research in Children: A Workshop Report», in: *The American Journal of Bioethics* 6 (6), W1-W9.
- Nelson, R.M./Ross, L.F. (2005): «In defense of a single standard of research risk for all children», in: *J Pediatr* 147 (5), 565-566.
- Niles J. P, *Pediatric Subjects and Their Parents Respond to a Survey; Pediatric trials got a good report card from a survey that explored the motivators and experiences of young subjects and their parents*, *Applied Clinical Trials*, 2003.
- Osservatorio ARNO. Bambini I profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica Rapporto 2011, Volume XVI - Collana "Rapporti ARNO" Cineca - Dipartimento SISS - Sanità.
- Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M; Italian Paediatric Off-label Collaborative Group. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):339-47.
- Pandolfini C, Bonati M La prima lista dei farmaci cardiovascolari autorizzati per un uso pediatrico, a cura del Working Group Pediatrico dell'AIFA 2005.
- Pandolfini C, Bonati M A literature review on off-label drug use in children, *Eur J Pediatr* (2005) 164: 552-558 DOI 10.1007/s00431-005-1698-8.
- Pandolfini C, Bonati M. European paediatric research and children's therapeutic needs. A trial review. *Acta Paediatr*. 2008 Sep;97(9):1232-7. Review.
- REGOLAMENTO (CE) N. 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico.
- Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese Paediatric Emergency Unit. *Int J Clin Pharm*. 2012 Sep 28. [Epub ahead of print]
- Ross, L.F. (1998): *Children, Families, and Health Care Decision Making*, Oxford: Clarendon Press.
- Seelmann, K. (2002): «Drittnützige Forschung an Einwilligungsunfähigen», in: Donatsch, A./Forster, M./Schwarzenegger, C. (Ed.): *Festschrift für Stefan Techsel zum 65. Geburtstag*, Zürich: Schulthess, 569-587.
- Spangler G. (2005): «Einwilligung bei Kindern aus Sicht der kognitiven Entwicklung», in: Brochhausen, C./Seyberth, H.W. (Ed.): *Kinder in klinischen Studien – Grenzen medizinischer Machbarkeit?*, Münster: LIT Verlag, 145-163.
- Spriggs, M. (2004): «Canaries in the mines: children, risk, non-therapeutic research, and justice», in: *J Med Ethics* 30 (2), 176-181.
- Steinbrook R Testing medications in children. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1462-70.
- Taupitz, J. (2003): «Forschung mit Kindern», in: *Juristenzeitung* 58 (3), 109-118.
- Taupitz, J. (2004): «Drittnützige Forschung mit Kindern: Instrumentalisierung

Wehrloser?», in: Zeitschrift für Biopolitik 3 (1), 37-42.

- "The Will and Why Survey," BBK Healthcare, Inc./Harris Interactive, June 2001.
- Van Stuijvenberg M, Suur MH, de Vos S, Tjiang GC, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, Moll HA, Department of Paediatrics, Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Netherlands; Informed consent, parental awareness, and reasons for participating in a randomised controlled study, Arch Dis Child. 1998 Aug;79(2):120-5.
- www.istat.it,dati riferiti al 1 gennaio 2011.
- Wendler, D./Jenkins, T. (2008): «Children's and their parents' views on facing research risks for the benefit of others», in: Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 162 (1), 9-14.
- Zhang T, Smith MA, Camp PG, Shajari S, Macleod SM, Carleton BC Prescription drug dispensing profiles for one million children: a population-based analysis, Eur J Clin Pharmacol. 2012 Jul 12.
- Zimmerman R, "Desperately Seeking Kids for Clinical Trials," Wall Street Journal A1 (May 29, 2002).
- 5-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation Prepared by the European Medicines Agency with its Paediatric Committee July 2012.