

Editoriale

Verità scientifica e opportunità politica, Galileo e Trump

Corrado Lodovico Galli
Presidente SITOX

Il metodo scientifico mira a raggiungere la conoscenza di una oggettiva, affidabile e verificabile realtà che di conseguenza può essere generalmente condivisa. Si basa su un'analisi rigorosa di dati sperimentali, come affermato per la prima volta da Galileo Galilei, associando la "ragionevole

conoscenza", le "necessarie evidenze" e il sistematico, empirico studio critico delle ipotesi relativamente alle relazioni tra diversi fenomeni. Oggi, sempre più spesso, l'applicazione del metodo scientifico si scontra con la facilità di "credere" piuttosto che di "conoscere".

Il risultato è che la "percezione del rischio", a cui è esposta la popolazione in relazione a determinati fenomeni biologici, chimici e fisici, è collegata a una "comunicazione del rischio" che ormai troppo spesso alimenta un proprio mercato della notizia con interessi non strettamente collegati al metodo scientifico. Una faziosa "comunicazione del rischio" può alimentare uno stato di ansia che rende gli individui più dipendenti e manipolabili poiché insicuri. Il metodo scientifico non è determinato da fallaci fattori umani, ma da una realtà scientifica oggettiva, vale a dire qualcosa che è veritiero perché stabilito come veritiero da un'autorità scientificamente riconosciuta a cui si devono affidare coloro che hanno la responsabilità di governare la nostra società. È con grande dolore intellettuale che lo scienziato nota come certe realtà scientifiche vengano "manipolate" per raggiungere un fine politico.

È un esempio del controverso uso di animali nei test scientifici relativi agli studi di efficacia e sicurezza di nuovi farmaci o di definizione di dosi sicure di sostanze sintetiche o naturali presenti o aggiunte agli alimenti o presenti nell'ambiente. La popolazione non "conosce" che gli studi che prevedono l'uso degli animali sono "prescritti" da numerosi Regolamenti Europei ed Internazionali e "crede" che siano il risultato del sadismo di certi ricercatori; gli scienziati che vogliono davvero ridurre l'uso degli animali sanno che, al giorno d'oggi, sono disponibili metodi

Indice:

Editoriale	
Verità scientifica e opportunità politica, Galileo e Trump	
<i>C. L. Galli</i>	pag. 1
Scarsa competenza, numeri sbagliati e messaggi fuorvianti	
<i>Consiglio Direttivo della Società Italiana di Tossicologia</i>	pag. 2
Focus dal Web	
<i>F. Bushati</i>	pag. 5
Novità regolatorie sui dispositivi medici - EU MDR 2017/745 - Parte 1	
Nuova data di entrata in vigore del Regolamento e il ruolo del tossicologo	
<i>E. Testai, I. Andreini</i>	pag. 6
Novità regolatorie sui dispositivi medici - Parte 2	
La valutazione rischio/beneficio degli ftalati e i prodotti di combinazione farmaco-dispositivi (DDC) nell'EU MDR 2017/745	
<i>I. Andreini, E. Testai</i>	pag. 8
Ruolo degli studi non clinici in animali giovani nelle valutazioni di sicurezza di farmaci pediatrici	
<i>A. Meneguz</i>	pag. 11
Attività di EUROTOX ed IUTOX	
<i>E. Corsini</i>	pag. 18

in silico e *in vitro*, che sono sicuramente considerati utili metodi complementari.

E come è possibile credere alle dichiarazioni di due ministeri italiani (salute e agricoltura) che continuano a vietare l'uso degli organismi geneticamente modificati (OGM) perché qualcuno "crede" (è interessante come le insinuazioni dei media vanno oltre le verità scientifiche) che gli alimenti potrebbero essere contaminati dal pericoloso OGM. Chi non "conosce" ignora o dimentica di comunicare che i mangimi contenenti OGM vengono spesso utilizzati anche in Italia. Quindi, anche coloro che sostengono fortemente la più dura opposizione all'uso di OGM mangiano, senza conseguenze, cibo quotidiano proveniente da animali da allevamento, alimentati con mangimi OGM. Ciò non sorprende poiché tutti gli organismi del mondo vegetale e animale contengono materiale genetico e un gene presente in un determinato organismo non rappresenta necessariamente un fattore di unicità. In effetti, l'essere umano condivide con il pomodoro il 30% dei geni, con la banana il 50%, con il gatto il 90% e con la frutta il 60%.

Pertanto, dovrebbe essere chiaro al consumatore finale che nella gestione del rischio ci sono ragioni che vanno oltre la scienza e la fede, che sono sostituite da elementi che sono principalmente legati alla politica.

In conclusione, l'insinuazione dei media, raccolta da determinati interessi, annega gli sforzi fatti dagli scienziati o persino dalle agenzie europee, come l'EFSA, che dichiara sostanze come il sostituto dello zucchero, l'aspartame, o un erbicida, il glifosato, entrambi approvati ed utilizzati da anni in tutto il mondo e considerati sicuri dalle agenzie internazionali e prodotti privi di rischi.

Scarsa competenza, numeri sbagliati e messaggi fuorvianti

Consiglio Direttivo della Società Italiana di Tossicologia

In un articolo di ben sei anni fa, dal titolo "La comunicazione scientifica: il delicato rapporto tra scienza, media e pubblico" (Mem. Descr. Carta Geol. d'It. XCVI, 2014, pp. 387-390), G. Bevilacqua rileva che i media, ovvero l'anello di congiunzione tra scienziati e gente comune, ricevono spesso critiche dalla comunità scientifica "che ne denuncia il pressapochismo e la tendenza al sensazionalismo".

Senza troppo addentrarci nel dibattito che per anni ha alimentato un'ampia letteratura sociologica, seguito purtroppo con scarsa attenzione dalla comunità scientifica, rileviamo che le cose non sono, ad oggi, molto cambiate.

Il recente e prolungato *lockdown* conseguente alla pandemia COVID-19 ci ha esposto a ore e ore di dibattiti in cui argomenti squisitamente scientifici venivano trattati con dubbia perizia da giornalisti, politici, uomini e donne di spettacolo. Spesso si proponevano contenuti non supportati da evidenze sia scientifiche che di buon senso, a volte soggettive "credenze" e non "conoscenze". Una forma di intrattenimento che ha poco a che fare con l'informazione scientifica e sociale, e che crea solamente disorientamento e confusione.

Sono stati però ascoltati anche medici e scienziati, questo va detto, anzi, si è quasi percepito un tentativo di segnare un confine con un recente passato che ha visto affrontare tematiche importanti, come quelle della sperimentazione animale, OGM, vaccinazioni, ecc., in modo irrazionale e prescindendo da ogni tipo di argomentazione scientifica. Abbiamo quindi visto un ampio coinvolgimento del mondo medico-scientifico nel dibattito su COVID-19, utile in molti casi, anche

se a volte gli esperti venivano esortati a trattare argomenti ancora poco o per niente conosciuti. Medici e scienziati incalzati da domande a cui non era sempre possibile dare risposte. Forse, anche questo non è stato il modo migliore per trasmettere al pubblico una corretta informazione, ma era d'altronde comprensibile che in un momento di grande paura e smarrimento si cercassero comunque risposte e, magari, elementi di rassicurazione. È molto positivo il fatto che conduttori e giornalisti si siano spesso rivolti ad interlocutori competenti.

Cogliamo, quindi, i timidi aspetti positivi di questo modo di comunicare la scienza, che quantomeno evita di trasmettere al pubblico un'informazione che tende al pressapochismo ed al sensazionalismo, che Bevilacqua rilevava sei anni fa e che permane nei nostri giorni. Dispiace, infatti, dover constatare che anche giornalisti di rango trovino, a volte, difficoltà nel comunicare un'informazione scientifica rigorosa, che faccia riferimento a valutazioni ed analisi attendibili, condotte ricorrendo al contributo essenziale degli esperti, di competenze sopra le parti. La ricerca spasmodica di un'informazione, in grado di creare sensazione con il supporto di poche selezionate "opinioni soggettive", rientra a pieno merito nel pressapochismo e, a nostro parere, mina seriamente l'affidabilità delle testate giornalistiche o televisive in cui queste informazioni vengono comunicate.

Un caso emblematico è fornito dalla puntata del 10 febbraio 2020 della rubrica DataRoom di TG La7, tratta da un'analoga rubrica del Corriere della Sera. Nella puntata in questione sono state affrontate le problematiche associate all'uso dei fitofarmaci e di altre sostanze chimiche in agricoltura. Una tematica che dovrebbe essere affrontata con grande attenzione, competenza e rigore scientifico, per evitare l'elaborazione da parte del consumatore di opinioni basate su considerazioni emotive ed irrazionali, come del resto è avvenuto in passato nel dibattito sulle tematiche sopra

ricordate.

Purtroppo, le informazioni rese dalla trasmissione sono risultate imprecise. Un esempio: l'errato riferimento al quantitativo complessivo di prodotti fitosanitari e di fertilizzanti usati annualmente in Italia. Per fornire una corretta informazione questi dati dovrebbero essere espressi in modo disgiunto, visto che fitosanitari e fertilizzanti sono prodotti completamente diversi per usi e caratteristiche, e soprattutto perché l'uso dei prodotti fitosanitari è di almeno 50 volte inferiore rispetto a quello dei fertilizzanti: 120 mila tonnellate/anno contro 4,6 milioni di tonnellate (Dati ISTAT). Non presentando l'informazione in questi termini si fa percepire che dietro un numero così grande si nascondono solo i prodotti fitosanitari più comunemente conosciuti come pesticidi (categoria che a sua volta include erbicidi, insetticidi, fungicidi, ecc). Anche i numeri a cui si riferisce la trasmissione sono errati, giocando in eccesso. Pur volendo sommare, in maniera del tutto inappropriata fitosanitari e fertilizzanti, si raggiungono i 4,72 milioni di tonnellate, un numero enormemente inferiore al miliardo e 300 milioni di tonnellate comunicato durante la trasmissione. Un errore grave e non certamente trascurabile.

Una certa tendenza al sensazionalismo, a discapito di una corretta comunicazione scientifica, è lasciata intendere anche dalla grossolana semplificazione della discussione accesa intorno al glifosate. Nella trasmissione infatti, si fa riferimento solo ad opinioni di Ricercatori in favore di una tesi, senza riportare il dibattito scientifico sanitario relativo al problema. È stato fatto riferimento all'opinione espressa dalla IARC, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, senza però fornire le necessarie informazioni di contesto e senza riportare che importanti Agenzie regolatorie internazionali, quali la *European Food Safety Authority* (EFSA), *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (FAO/WHO JMPR), *European Chemicals Agency* (ECHA), *Environmental Protection Agency* (EPA), *Canadian Pest Management*

Regulatory Agency (PMRA), Japanese Food Safety Commission (JFSC), Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA), hanno affermato che il glifosato non pone rischi di cancerogenicità, tanto meno alle dosi a cui i consumatori possono essere esposti attraverso gli alimenti. In altre parole, circa 20 Agenzie Internazionali hanno ritenuto opportuno certificare la non sussistenza di un rischio sanitario oggettivo, per il consumatore o per gli operatori, legato all'utilizzo del glifosato in agricoltura.

Perché quindi la IARC ha, invece, espresso un giudizio di probabile cancerogeno (Gruppo 2°, che recita: limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo e sufficiente evidenza nell'animale da esperimento) sul glifosato? Perché questa valutazione rappresenta una classificazione basata solo sul pericolo intrinseco, scevra da ogni tentativo di identificazione di uno specifico livello di rischio (esposizione-dose) per il consumatore. Succede così che IARC, basandosi solo sul pericolo intrinseco, classifica nello stesso gruppo di cancerogeni (Gruppo 1: sufficienti evidenze di cancerogenicità negli esseri umani) l'amianto e le carni lavorate.

Siamo certi che anche gli ascoltatori/lettori meno informati avrebbero meglio colto il significato del parere espresso dalla IARC se avessero avuto maggiori informazioni. In altre parole, tutti avrebbero ben compreso che il rischio non dipende solo dal pericolo intrinseco, ma anche dal livello di esposizione.

Servono completezza di informazione e chiarezza per indurre a comportamenti virtuosi e di buon senso. Quanto detto risulta perfettamente in linea con un concetto enunciato 5 secoli fa da Paracelso, e quanto mai importante ed attuale: il concetto di dose e di esposizione. Non esiste valutazione tossicologica che possa prescindere dall'applicazione di questo concetto. Paracelso ha fornito un esempio ancor più convincente di quello che abbiamo

utilizzato: raccontava che anche l'acqua in quantità estremamente elevate può essere tossica, e perfino letale, potendo in queste condizioni alterare l'equilibrio idrosalino dell'organismo. Non aggiungiamo altro.

Concludiamo ricordando che la trasmissione del 10 febbraio ha suscitato, con i ritardi nella comunicazione dovuti al ben noto fenomeno che ci ha martirizzato nelle ultime settimane, una vivace reazione da parte di molti scienziati esperti del settore tossicologico e che alcuni di loro hanno inviato una articolata lettera alla Dott.ssa. Gabanelli ed ai Direttori del Corriere della Sera e del TG La7. In questa lettera sono state contestate punto per punto molte inesattezze comunicate nella trasmissione. La lettera non è stata pubblicata e neppure ha avuto risposta pubblica. Solo una breve e poco rumorosa rettifica, su un solo punto, nella pagina web dedicata alla puntata in questione, ove si riporta testualmente "Una prima versione di questo articolo riportava 1,3 miliardi di tonnellate. Era un errore e ce ne scusiamo".

Una storia, questa, che non fa ben sperare sul futuro della corretta informazione in ambito scientifico. Una storia che preoccupa molto gli scienziati ed in particolare i Tossicologi e la Società Italiana di Tossicologia. Una Società che tra le sue diverse finalità include anche quella della corretta informazione dei cittadini, utilizzando forme diverse di divulgazione diretta, anche mediante i social media, ma soprattutto rendendo disponibili le proprie competenze per un dibattito aperto volto a contribuire alla correttezza delle informazioni distribuite attraverso i media. Una Società che non può che stigmatizzare forme di giornalismo e di comunicazione scientifica che creano allarmismo trasmettendo al cittadino informazioni parziali, fuorvianti ed inesatte.

FOCUS DAL WEB

Chemofobia: l'irrazionale timore che tutte le sostanze chimiche siano dannose

Post pubblicato sulla pagina Facebook della SITOX il 27 novembre 2019

A cura di Frida Bushati

La parola "chimica" è associata spesso nella mente degli individui a qualcosa di pericoloso e di nocivo, a differenza del "naturale" che nell'immaginario comune è considerato automaticamente salutare e privo di rischio. Questa diffidenza nei confronti della chimica è diventata talmente diffusa che è stato persino coniato un termine per descriverla: "chemofobia".

La paura della chimica è un pregiudizio irrazionale, un'avversione appresa che si associa a preconcetti errati che non hanno alcun fondamento né scientifico, né tanto meno tossicologico.

La rivista *Nature Chemistry* ha pubblicato recentemente i risultati di una ricerca dell'*Institute for Environmental Decisions* (IED) sul tema chemofobia. Si tratta di uno studio a metodi misti per il quale è stato condotto un sondaggio su larga scala in otto paesi (Svizzera, Austria, Francia, Germania, Italia, Polonia, Svezia e Regno Unito).

L'obiettivo dello studio, finanziato dal governo svizzero, era quello di studiare la conoscenza dei consumatori relativa ai principi della valutazione della sicurezza e la correlazione di tali conoscenze, nonché della fiducia negli enti regolatori, al livello di chemofobia avvertita. In quest'ottica, studiando le ragioni della percezione distorta del rischio chimico, si può contribuire a facilitare la comunicazione tra esperti del settore, gli enti regolatori e il grande pubblico.

Dallo studio emerge che il 40% delle persone intervistate fa tutto il possibile per evitare il contatto con le sostanze chimiche nella vita quotidiana, sebbene esse chiaramente ne facciano parte integrante e non se ne possa prescindere.

L'avversione del tutto irrazionale nei confronti della chimica induce reazioni sproporzionate, tanto che il 39% vorrebbe addirittura vivere in un mondo in cui non esistono sostanze chimiche e di conseguenza, per

assurdo, neppure gli esseri umani, che sono costituiti e sopravvivono grazie alle sostanze chimiche senza le quali non esisterebbe la vita sulla terra.

Nel complesso i risultati evidenziano che in tutti i Paesi la chemofobia è correlata con una scarsa conoscenza dei principi che regolamentano a livello internazionale la valutazione della sicurezza legata all'uso delle sostanze chimiche nei vari campi di utilizzo. Quest'associazione è più marcata in Svezia, Germania e Italia dove si hanno grandi lacune nella conoscenza delle implicazioni della chimica nel mondo reale e nella vita quotidiana. In alcuni stati, come in Francia, la chemofobia invece è fortemente correlata ad una mancanza di fiducia nelle autorità pubbliche e negli enti regolatori incaricati alla valutazione del rischio.

Il sondaggio fornisce interessanti spunti di riflessione per tutti coloro che sono impegnati nell'insegnamento e nella divulgazione delle severe regole che sottintendono a livello internazionale alla valutazione della sicurezza di impiego delle sostanze chimiche.

Per la comunità scientifica rispondere in modo efficace a paure di origine ancestrale è difficile, ma non impossibile. Solo attraverso una oggettiva continua informazione dell'impiego sicuro della chimica e della tossicologia, basata su solide informazioni scientifiche, i consumatori possono consciamente prendere decisioni informate valutando la sicurezza delle sostanze sintetiche e naturali in un modo più responsabile.

In quest'ottica l'educazione e in generale l'insegnamento, insieme alla divulgazione e alla comunicazione del rischio tossicologico, diventa fondamentale per ridimensionare il timore inconscio nei confronti di tutto ciò che è chimico.

È importante sottolineare che la pericolosità di una sostanza chimica non dipende assolutamente dal procedimento utilizzato per sintetizzarla, ma solo dalle sue caratteristiche intrinseche. E ancora una volta va tenuto presente la rilevanza della dose nel manifestarsi dell'effetto tossico: è la dose l'elemento determinante la risposta biologica e non la differenza tra prodotti chimici naturali e sintetici.

Bibliografia:

<https://www.nature.com/articles/s41557-019-0377-8>

Novità regolatorie sui dispositivi medici – EU MDR 2017/745 – Parte 1

Nuova data di entrata in vigore del Regolamento e il ruolo del tossicologo

Emanuela Testai¹, Isabella Andreini²

¹Istituto Superiore di Sanità, ²AKROS BioScience Srl

I dispositivi medici (DM) comprendono una vasta gamma di prodotti: si può stimare che esistano sul mercato 400.000 diverse tipologie di DM, destinati ad essere impiegati sull'uomo a fini di diagnosi, prevenzione, terapia o attenuazione di una malattia o handicap. Recentemente anche dispositivi che non hanno scopi medici e sono usati per es. a fini estetici, per le loro caratteristiche, vengono regolati come DM.

Nel mondo dei DM è in atto da qualche anno un cambiamento significativo dell'approccio regolatorio per assicurare una maggiore sicurezza dei prodotti per pazienti e consumatori, attraverso una valutazione esperta e critica della sicurezza clinica e preclinica.

Dopo 5 anni di discussione, nel 2017 è stato adottato il nuovo Regolamento Europeo MDR 2017/745 e, allo scopo di aumentare la trasparenza delle valutazioni di sicurezza dei DM in tutta l'UE, un ruolo importante è rivestito dalla piattaforma EUDAMED, un database sui DM già esistente, ma molto ampliato dal Regolamento (https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/eudamed_en). Questo database è stato ideato per assicurare un nuovo standard di trasparenza e tracciabilità in questo settore, fornendo un numero di identificazione unico ai dispositivi (UDI) e permettendo a tutti i portatori di interessi (es. ON, Fabbricanti, importatori...) un rapido accesso alle informazioni, quali dati sui fabbricanti, certificati, studi clinici.

L'entrata in vigore del Regolamento era

prevista per il 26 maggio 2020, data che avrebbe segnato la fine del periodo di transizione, con la definitiva sostituzione delle attuali Direttive 93/42 e 90/385 CEE. Il periodo di transizione, iniziato a maggio 2017 è stato concepito per permettere ai vari portatori di interesse di prepararsi al cambiamento.

Nel frattempo, però l'Europa è stata travolta dall'emergenza legata alla pandemia da SARS Cov-2 e in questo frangente si è resa evidente l'importanza che rivestono nella nostra vita i DM. Da qui la necessità di avere accesso a scorte sufficienti di DM sicuri.

Il 16 aprile 2020, il Parlamento Europeo, accogliendo la proposta della Commissione Europea di pochi giorni prima (3 aprile 2020), ha deliberato con procedura d'urgenza, un rinvio di 12 mesi della applicazione del Regolamento MDR 2017/745 (Regolamento 2020/561 relativo alle nuove date di applicazione delle disposizioni del Regolamento 2017/745) per evitare carenze o ritardi nell'immissione sul mercato dei principali DM legati alla pandemia in corso.

Questa proroga concessa dal Parlamento sarà anche importante per permettere alla piattaforma EUDAMED di essere implementata come necessario.

I certificati di idoneità emessi sotto Direttiva 93/42 e 90/385 CEE per i DM rimarranno validi fino alla loro naturale scadenza e comunque non oltre maggio 2024 (risulta così accorciato di 1 anno il periodo di "grazia" per i certificati emessi secondo Direttiva che non sono più 4, bensì 3 anni), dopodiché tutti i DM dovranno essere corredati di documentazione prodotta in accordo al Regolamento 2017/745.

Questo anno addizionale può non essere visto con favore dalle organizzazioni, specie le grandi aziende, che avevano allocato risorse ed avevano lavorato in vista del 26 maggio 2020: niente vieta comunque che se già pronti possano seguire le disposizioni del Regolamento, perché nel periodo di transizione entrambi i regimi sono validi e accettabili. La proroga rappresenta invece per molte realtà una preziosa opportunità per prepararsi al meglio per questo importante

passaggio. Il rinnovamento interessa i Fabbricanti, ma anche gli Organismi Notificati che costituiscono, nella organizzazione della certificazione dei DM, le autorità preposte al controllo della documentazione e che quindi pure sono stati coinvolti nella rivoluzione rappresentata dal Regolamento.

Tra le novità introdotte dal MDR 2017/745, riveste una particolare importanza il nuovo ruolo che acquista il tossicologo e la sua formazione nell'ambito della valutazione del rischio basata sugli studi preclinici richiesti e che dovranno essere inseriti nei dossier regolatori. Come per i farmaci, data la loro funzione, anche per i DM i benefici per la salute non possono essere trascurati quando si valutano i rischi associati al loro impiego e, infatti, il Regolamento richiede che si valutino i requisiti generali di sicurezza, ma anche le prestazioni e i vantaggi derivanti dall'uso del DM (rischio e beneficio). La strategia di testing e l'esecuzione degli studi di sicurezza dei DM devono quindi essere pianificate caso per caso per identificare i pericoli e stimare i rischi. La pianificazione dipende dalla natura del DM, dal tipo e dalla durata del contatto. Inoltre, la pianificazione dei test deve essere preceduta da una revisione sistematica della letteratura per evitare duplicazione di test non necessari.

Per la valutazione della sicurezza preclinica il Regolamento indica di valutare la biocompatibilità dei materiali in accordo alle linee guida ISO 10993. La ISO 10993-1 serve come quadro di riferimento per pianificare la valutazione biologica. Nella più recente versione, pubblicata nel 2018, viene introdotto, nella tabella dei test preclinici richiesti, il segno "X" che prevede sempre la caratterizzazione fisico-chimica dei componenti il DM e un segno "E" per gli *endpoint* che devono essere valutati sulla base di dati documentali e delle evidenze sperimentali.

Si introduce quindi un fattore di discrezionalità nella selezione dei test, ma sarà sempre necessario fornire il rationale che ha portato alla scelta. Un importante concetto, in linea con le linee guida regolatorie in altri settori

(es: REACH, cosmetici, farmaci), è dunque quello che i test di tossicità/biocompatibilità non devono essere sempre necessariamente condotti, ma è necessario effettuare preliminarmente un'attenta analisi dei dati esistenti, identificando i data gap; inoltre il disegno degli studi deve essere selezionato sulla base dell'utilizzo finale del dispositivo e sempre nell'ottica dei principi delle 3R e del benessere animale (ISO 10993-2).

I cambiamenti regolatori nel campo dei DM sono anche testimoniati dalla pubblicazione, a fine 2019, della nuova linea guida ISO 14971 sulla gestione del rischio dove si definisce "rischio" la combinazione della probabilità che si verifichi un danno e la sua gravità. Inoltre, a gennaio 2020 la pubblicazione della nuova versione della linea guida sulla caratterizzazione chimica dei dispositivi (ISO 10993-18) ha ulteriormente dato testimonianza del rinnovamento in ambito regolatorio, completando i riferimenti per la valutazione fisico-chimica dei DM.

Con il Regolamento quindi sarà necessario illustrare la strategia che ha guidato la pianificazione, conduzione e valutazione dei dati preclinici, per cui oltre al *Biological Evaluation Report*, la presenza nel dossier di un *Biological Evaluation Plan* sta diventando una buona norma.

Per concludere, il nuovo quadro regolatorio, coerentemente con quanto sopra descritto, supera l'approccio "check-box" delle precedenti versioni della linea guida ISO 10993, in attuazione delle richieste regolatorie delle Direttive, per accendere un riflettore sull'importanza della valutazione critica e competente dei dati preclinici e quindi del ruolo del tossicologo. Questa evoluzione richiede da parte del Fabbricante e del Valutatore (l'Organismo Notificato) maggiori competenze anche dal punto di vista preclinico oltre che clinico. Sarà importante quindi utilizzare al meglio l'estensione del periodo di transizione che il Parlamento Europeo ha concesso prima della entrata in vigore dell'EU MDR 2017/745 per prepararsi a dovere e la SITOX potrebbe ricoprire un ruolo importante

per la formazione di figure professionali dedicate alla pianificazione, preparazione e/o valutazione dei dossier dei MD.

Novità regolatorie sui dispositivi medici – Parte 2

La valutazione rischio/beneficio degli ftalati e i prodotti di combinazione farmaco-dispositivi (DDC) nell'EU MDR 2017/745

Isabella Andreini¹, Emanuela Testai²

¹AKROS BioScience Srl, ²Istituto Superiore di Sanità

La legislazione europea garantisce che i dispositivi medici (DM) siano sicuri per i pazienti e a questo scopo effettua una periodica e puntuale revisione alla luce dei progressi scientifici. Due argomenti che meritano un particolare approfondimento sono quello della presenza di ftalati nei DM (es: in tubi/sacche e contenitori di iniettabili, ma anche in molte altre tipologie) e la necessità di condurre una valutazione rischio-beneficio come previsto nel Regolamento EU MDR 2017/745 e la valutazione dei prodotti di combinazione farmaco-dispositivi (*Drug Device Combination*, DDC), come appunto un iniettabile nel suo contenitore.

Proprio per la loro rilevanza questi due argomenti sono stati affrontati in un simposio all'interno del 19° Congresso SITOX tenutosi a Bologna l'11-12 febbraio 2020.

I DDC saranno una grande sfida anche perché sono rappresentati da una grande varietà di prodotti, dal cotone emostatico fino alle siringhe pre-riempite. Secondo l'attuale Direttiva MDD (Regola 13 Cap III Annex IX) e anche secondo il Regolamento (Regola 14; Cap III dell'Annex VIII), la documentazione dei dispositivi medici con sostanza ancillare (come un medicinale) è considerata un DM, e quindi valutata dall'Organismo Notificato

(ON), mentre la documentazione del prodotto integrale, dove il dispositivo rappresenta solo uno strumento di somministrazione, viene esaminata dalle autorità competenti del farmaco (EMA).

Il panorama normativo dei DDC presenta una differenza fondamentale tra Stati Uniti ed Europa: negli USA il farmaco convenzionale, il biologico, i DDC e i DM sono tutti controllati dall'FDA. In Europa secondo Direttiva un prodotto è **O** un farmaco, che quindi cade sotto il controllo EMA, **Ø** un dispositivo che quindi viene controllato dagli ON (come da definizioni nell'Annex IX della Direttiva). Per fare qualche esempio, nel caso di uno stent medicato l'autorità competente è l'ON, nel caso di una siringa pre-riempita è invece l'AIFA o l'EMA. Nel Regolamento questo argomento viene affrontato nell'articolo 117 sui DDC, dove si richiede che l'ON venga sempre coinvolto per la verifica di conformità e non è più sufficiente l'autocertificazione del Fabbricante.

Questa variazione potrebbe portare a difficoltà o rallentamenti nella verifica di conformità dei DDC e sarà quindi importante assicurare un'adeguata pianificazione da parte dell'ON del suo nuovo ruolo di interlocutore, dovendo assicurare un dialogo multidisciplinare con l'Autorità nazionale o sovranazionale del farmaco (AIFA o EMA).

I farmaci biologici (proteine terapeutiche o anticorpi monoclonali) prevedono una somministrazione parenterale e, nell'interesse della qualità di vita del paziente e della sostenibilità del sistema sanitario, è sempre più frequente avere prodotti preconfezionati o DDC che finora sono stati considerati solo come medicinali. L'interazione dei formulati con il contenitore rappresenta però un rischio per il paziente per la presenza di prodotti cedibili (*leachables*), ma in particolare può aumentare il potenziale immunogenico dei medicinali biologici, in quanto la presenza di impurezze, eccipienti, prodotti di degradazione e *leachables* possono influenzare il potenziale immunogenico dei biofarmaci. La caratterizzazione chimico-fisica prevista nella

linea guida 10993-1, e in particolare nella 10993-18, e, per i *leachables*, nella ISO 10993-17 affronta proprio questi aspetti, richiedendo una valutazione critica e consapevole dei rischi legati al rilascio di componenti del contenitore e all'interazione tra i DM e i fluidi biologici o i medicinali contenuti negli stessi. Il Regolamento stabilisce particolari requisiti per i dispositivi, le loro parti o i materiali utilizzati nella loro fabbricazione, come la presenza di sostanze classificate come cancerogeno, mutageno, tossico per la riproduzione (CMR), nelle categorie 1A o 1B, e/o come interferente endocrino (*Endocrine Disruptors*, ED). Il Regolamento indica come massima concentrazione consentita di queste sostanze lo 0,1% in peso.

Se però la presenza di CMR o ED è adeguatamente giustificata come indispensabile e inevitabile, possono essere applicate anche concentrazioni maggiori, ma solo quando possa essere fornita una giustificazione adeguata che ne spieghi l'utilizzo (allegato I, capitolo II, sezione 10.4). Tale giustificazione si traduce in una valutazione del rapporto rischio/beneficio complessivo del DM in questione, basata sull'analisi della pericolosità e una stima dell'esposizione potenziale dei pazienti alla sostanza CMR, prendendo in considerazione la disponibilità di sostanze, materiali, design e trattamenti medici alternativi e valutandone i rischi associati all'esposizione al prodotto alternativo rispetto al rischio associato all'uso di CMR 1A/1B e/o IE. È possibile utilizzare un CMR/ED in un DM oltre i limiti consentiti, accettando così un rischio tossicologico, nel caso in cui il beneficio clinico sia molto elevato. Ogni confronto di una potenziale alternativa all'uso di un ftalato dovrebbe essere basato sulla combinazione di funzionalità, rischio e benefici per i pazienti.

Tra le sostanze note come possibili interferenti endocrini, ED, gli ftalati sono un gruppo di sostanze ampiamente utilizzate come plastificanti in una varietà di applicazioni industriali, ma anche, in percentuali molto

maggiori dello 0.1%, per la produzione di DM in PVC (es. sacche, cateteri...) per renderli flessibili. Lo ftalato più usato è il di-(2-(etiltil)ftalato (DEHP), ma ci sono altri composti come il dimetilftalato (DMP) e il dietilftalato (DEP) che sono utilizzati come additivi non solo nei DM, ma anche nei cosmetici e nei prodotti utilizzati per l'igiene della casa. L'interazione tra ftalati e i polimeri in cui sono incorporati è debole, quindi possono essere rilasciati dal prodotto che li contiene al fluido che entra in contatto con il dispositivo (sangue o medicinale) e arrivare al paziente o interagire con il farmaco.

Nel 2015 è stata pubblicata una "Opinion" del Comitato Scientifico della DG Sante (SCENIHR) sui rischi associati alla presenza di DEHP in dispositivi medici. La migrazione del DEHP dai DM può causare livelli molto elevati di esposizione a DEHP. I gruppi per cui si verifica l'esposizione più elevata e per la quale non si escludono rischi per la salute sono gli adulti in dialisi e i neonati prematuri sottoposti a vari tipi di terapie intensive. L'opinion concludeva che per altri ftalati e materiali alternativi, come possibili alternative al DEHP fino a quel momento, pur essendo dotati di una minore tossicità riproduttiva, non erano noti i dati relativi al loro rilascio nelle condizioni d'uso e non sono disponibili sufficienti dati di sicurezza per altri *endpoint* tossicologici. Nel frattempo però, **4 plastificanti per il PVC (BTHC, DEHT, DINCH e TOTM)** sono stati inclusi nell'aggiornamento della *European Pharmacopoeia* per l'uso nei DM (*Council of Europe*, EDQM 2018).

La limitata disponibilità di potenziali alternative agli ftalati CMR 1A, 1B e/o ED per specifici DM potrebbe portare alla conclusione che la sostituzione non è possibile, ma secondo quanto indicato nel Regolamento 2017/745 il fabbricante deve adeguatamente dimostrare l'assenza di alternative con una valutazione rischio beneficio. Per dare indicazioni più specifiche sulle procedure da seguire, la Commissione Europea ha chiesto allo SCHEER di elaborare linee guida sulla valutazione del

rapporto rischio-beneficio (RBR) associate alla presenza nei DM di ftalati classificati come CMR 1A/1B e/o ED. Le Linee Guida sono state adottate nel settembre 2019 nella loro versione finale, dopo un periodo di Consultazione Pubblica e di conseguente revisione e potranno essere utilizzate dai produttori e dagli ON.

Le Linee Guida prevedono una procedura a step che essenzialmente riguarda:

- la valutazione del rischio del DM contenente uno o più ftalati che dovrebbero essere sostituiti;
- la valutazione del rischio del DM contenente uno o più alternative agli ftalati che dovrebbero essere sostituiti;
- una valutazione comparata dei rischi (inclusa la funzionalità e le prestazioni) associati al DM con e senza ftalati;
- una valutazione comparata dei benefici e dei rischi.

L'approccio pur essendo sviluppato per la presenza di ftalati in DM può anche essere utilizzato per valutare il rapporto rischio/beneficio per altre sostanze contenute nei DM.

Con l'introduzione del nuovo Regolamento MDR 2017/745, gli studi di biocompatibilità e tossicità non potranno più essere effettuati in modo acritico da parte del Fabbricante, ma dovranno essere valutati nel loro insieme all'interno di una adeguata valutazione del rischio. Questo aspetto è particolarmente rilevante per le due problematiche qui accennate, DM complessi quali DDC e DM contenenti sostanza CMR o ED (in relazione allo stato dei pazienti) quali gli ftalati.

Possiamo concludere che in entrambi i casi qui illustrati, la valutazione tossicologica del Fabbricante dovrà essere affidata ad un tossicologo adeguatamente formato e qualificato, ma anche l'esame della documentazione fornita dal Fabbricante richiederà da parte dell'ON un approccio multidisciplinare e competenze che non possono prescindere dalle conoscenze

tossicologiche. Quello che sembra un aumento delle pratiche burocratiche è in realtà un percorso concepito nell'interesse della sicurezza dei dispositivi, dai più semplici ai più complessi per tutelare la salute di pazienti, consumatori e utilizzatori.

Novità regolatorie sui dispositivi medici Parte 1 e Parte 2

References

Regolamento MDR 2017/745

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

REGOLAMENTO (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO "relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio" 5 aprile 2017

Posticipo entrata in vigore del Regolamento

<https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20200415IPR77113/parliament-decides-to-postpone-new-requirements-for-medical-devices>

Press Releases "Parliament decides to postpone new requirements for medical devices" 17 aprile 2020

Direttiva Europea 93/42

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=celex%3A31993L0042>

DIRETTIVA DEL CONSIGLIO 93/42/CEE "Concernente i dispositivi medici" 14 giugno 1993

Direttiva Europea 90/385 CEE

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=celex:31990L0385>

DIRETTIVA DEL CONSIGLIO "Per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi" (90/385/CEE) 20 giugno 1990

Prodotti combinati DDC – discussioni regolatorie

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-requirements-drug-device-combinations_en.pdf

EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019 “Guideline on the quality requirements for drug-device combinations” 29 May 2019

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-implementation-medical-devices-vitro-diagnostic-medical-devices-regulations-eu/745-eu-2017/746_en.pdf

EMA/37991/2019 “Questions & Answers on Implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations ((EU) 2017/745 and (EU) 2017/746)” 21 October 2019 Rev.1

<https://www.efpia.eu/media/413292/efpia-industry-perspective-about-qms-for-drug-device-combination-products.pdf>

Ftalati

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/docs/citizens_phthalates_en.pdf

EUROPEAN COMMISSION “Why are potential dangerous phthalates allowed in medical devices, and who decides if their use is warranted?” June, 2019

https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scheer_consultation_08_en

SCHEER “GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties” 18 June 2019

https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf

SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks): “Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk” (2015 update)

Ruolo degli studi non clinici in animali giovani nelle valutazioni di sicurezza di farmaci pediatrici

Annarita Meneguz

Ex Direttore dell’Unità operativa valutazione preclinica e clinica dei farmaci del Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

È riconosciuto da tempo che importanti fasi dello sviluppo continuano dopo la nascita, sia negli animali che nell’uomo. La maggioranza dei medicinali registrati, sia in Europa che negli Stati Uniti prima della promulgazione delle legislazioni pediatriche, cioè per la popolazione compresa fra zero e diciotto anni, manca di adeguate informazioni di sicurezza e/o efficacia (foglietto illustrativo), per l’uso in quella specifica popolazione. Nella maggior parte dei casi i dati di sicurezza, derivati da studi clinici e non clinici condotti nell’essere umano e in animali adulti, forniscono il supporto per l’uso pediatrico, tuttavia è chiaro che tali studi non possono sempre ed adeguatamente valutare i potenziali effetti su sistemi ed organi che non hanno ancora completato il loro sviluppo e che caratterizzano i pazienti di età inferiore a 18 anni, effetti che, peraltro, in alcuni casi sono difficilmente determinabili anche in trial clinici sperimentali o in studi post marketing routinari. Le preoccupazioni etiche, predominanti in passato, sulla possibilità di condurre la sperimentazione clinica nella popolazione pediatrica sono state superate dalle criticità sempre più emergenti per l’uso “off-label” di farmaci non autorizzati per questa popolazione^[1, 2]. L’attenzione sempre maggior verso la salute ed il benessere dei bambini ha quindi evidenziato la necessità di un approccio dedicato e specifico per lo sviluppo e la valutazione di sicurezza dei medicinali a loro dedicati. La diretta conseguenza è stata l’emanazione, prima negli Stati Uniti (1997) e successivamente (2006) nell’Unione Europea

(UE)^[3], di legislazioni, basate su un sistema obbligatorio ed elementi di incentivazione. “Da allora le aziende farmaceutiche hanno avuto l’obbligo giuridico di sviluppare nuovi farmaci per i bambini, così come per gli adulti, attraverso un Piano di Indagine Pediatrica (PIP), a meno che non ottengano l’esenzione. Un obbligo analogo vale anche, in alcuni casi, per i medicinali che sono già autorizzati nell’UE nell’adulto. Le aziende farmaceutiche che sviluppano un medicinale per bambini secondo i requisiti del regolamento possono ottenere premi specifici (per esempio, un prolungamento della durata del brevetto). Tutte le domande di PIP e le deroghe devono essere presentate all’esame del *Paediatric Committee* (PDCO), l’organismo scientifico dell’agenzia europea del farmaco (EMA: *European Medicine Agency*) incaricato di discutere lo sviluppo dei medicinali pediatrici, che deve concordare con le aziende farmaceutiche gli studi clinici, le forme farmaceutiche e le dosi da somministrare nei bambini-adolescenti (da 0 a 18 anni). Questi studi possono essere differiti, ad esempio se il PDCO ritiene che sia necessaria l’esperienza negli adulti prima che siano condotte sperimentazioni cliniche pediatriche. Inoltre, il PDCO può concedere una deroga all’obbligo di sviluppare un farmaco nei pazienti pediatrici quando la condizione trattata dal farmaco non esiste nei bambini, quando la medicina non è in grado di offrire alcun beneficio per i bambini o quando non è sicuro utilizzare il prodotto nei bambini. Ciò consente di evitare inutili studi pediatrici” (dai siti dell’agenzia nazionale del farmaco, AIFA^[4], e dell’EMA^[5]).

La legislazione richiede la presentazione di un PIP “non oltre la conclusione degli studi farmacocinetici sugli adulti”, che un volta accettato dal PDCO viene costantemente aggiornato attraverso una procedura di modifica e che contiene tutte le ricerche e il programma di sviluppo inclusi gli studi non clinici. Conseguenza dell’emanazione della legislazione pediatrica è stato un rapido incremento del numero di studi non clinici in animali giovani (abbreviati in JAS

dall’acronimo inglese *Juvenile Animal Studies*), la cui conduzione può essere richiesta sia nel corso della procedura di esame del PIP che nell’ambito delle valutazioni dei dossier sottoposti a supporto dell’autorizzazione a condurre le sperimentazioni cliniche nei bambini o della immissione in commercio di farmaci pediatrici. Tuttavia è apparso da subito evidente come la vera sfida sia determinare il valore e la reale necessità di tali studi, ai fini di fornire una valutazione aggiuntiva di sicurezza e nel comprendere se vi siano le necessarie basi scientifiche per disegnare studi ragionevoli.

Considerazioni generali sugli studi JAS

Il presupposto è noto: alcuni farmaci hanno mostrato un profilo di sicurezza diverso quando usati negli adulti e nei bambini, potenzialmente attribuibile alle differenze intrinseche fra sistemi maturi ed immaturi. La crescita e lo sviluppo post natale possono influenzare la biodisponibilità e l’azione del farmaco, modificare il metabolismo (la maturazione degli enzimi di fase I e II), la composizione corporea (ripartizione acqua grassi), l’espressione e la funzionalità recettoriale, etc. Fra i farmaci che hanno evidenziato effetti tossici diversi in adulti e bambini troviamo: acetaminofene, acido valproico, cloramfenicolo, corticosteroidi inalabili, aspirina e lamotrigina. Gli studi di tossicità neonatale pongono sfide uniche, che non esistono per quelli sugli animali adulti, a causa delle differenze intrinseche tra sistemi maturi e immaturi e del diverso grado di maturità degli organi e dei rapidi cambiamenti a cui sono sottoposti, aspetti che comportano il rischio di profili di tossicità unici, scarsa efficacia, esagerata farmacologia, effetti collaterali inattesi, persino la morte nei bambini.

In considerazione delle differenze fra adulti e bambini, le varie Autorità regolatorie hanno riconosciuto l’importanza di considerare i dati non clinici al fine di valutare la potenziale tossicità di un medicinale per uso pediatrico. Seppur gli studi tossicologici standard,

condotti in animali adulti, e i dati di sicurezza, derivati dagli studi clinici negli adulti, non possano sempre predire eventuali effetti su sistemi immaturi, le informazioni che forniscono sono tuttavia utili per programmare adeguati ulteriori studi in animali giovani, ad esempio in relazione al disegno dello studio e alla selezione delle dosi da impiegare. I principali organi e sistemi le cui caratteristiche strutturali e funzionali possono differire significativamente in dipendenza delle fasi di maturazione che si susseguono durante la crescita sono: il sistema nervoso centrale, il rene, i polmoni, il sistema immunitario e quello riproduttivo. Le conoscenze attualmente disponibili fanno ritenere che siano soggetti a maggior rischio di tossicità gli organi che manifestano un significativo sviluppo post natale, aspetto che sembra emergere quindi come la preoccupazione primaria, non essendo adeguatamente coperta dagli studi standard attualmente condotti, mirati in particolare agli effetti prenatali. Poiché gli animali giovani delle specie utilizzate in tossicologia preclinica, cioè roditori, conigli, cani e primati non umani (NHP), in genere mostrano caratteristiche di sviluppo simili a quelle umane, sono considerati modelli adeguati per valutare l'effetto di prodotti medicinali il cui uso è previsto in popolazioni pediatriche^[6,7]. Seppur impegnativi questi studi sono praticamente e logisticamente possibili, non possiamo tuttavia ignorare che, a causa della più breve durata di vita, gli animali da laboratorio "have compressed developmental schedules compared to humans"^[1]. Sebbene siano disponibili informazioni crescenti sulle differenze tra sistemi maturi e immaturi, i parametri dello sviluppo dei principali organi negli animali giovani non sono ancora del tutto compresi, aspetto che rende difficile a volte l'interpretazione e l'estrapolazione dei risultati degli studi JAS alla popolazione pediatrica^[1]. Inoltre, lo sviluppo dei vari organi può verificarsi, nelle diverse specie, prima o dopo la nascita, aspetto che deve essere preso in considerazione nel caso sia un organo bersaglio identificato negli studi tossicologici

condotti negli animali adulti. Sono disponibili numerose pubblicazioni che evidenziano differenze comparative dello sviluppo dei vari organi età dipendente nel ratto, maialino, cane, NHP e uomo^[ref in 9]; i dati più consistenti sono relativi al sistema nervoso centrale (SNC) e a quello riproduttivo^[10]. In genere il confronto comparativo fra animali ed uomo viene fatto in base alla seguente categorizzazione della popolazione pediatrica in relazione all'età, indicata nella linea guida ICH E 11 del 2000 (*Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*^[11]):

1. Pretermine: questa categoria è la più disomogenea e tiene conto dell'età gestazionale, del peso alla nascita, dell'imaturità di organi e sistemi, della capacità legante le proteine, ecc.
2. Neonato a termine (0-27 giorni): di particolare importanza è la variabilità del volume di distribuzione dei farmaci a causa del diverso contenuto corporeo in acqua e grassi. Inoltre persistono molte delle peculiarità su descritte.
3. Lattante (*Infants and toddlers*) (28 gg-23 mesi): importanti i processi di mielinizzazione e la rapida crescita corporea; tutti i sistemi di *clearance* continuano a maturare.
4. Bambini (2-11): importanti per la scelta degli *endpoint* la crescita scheletrica, l'aumento ponderale e l'apprendimento scolastico. La pubertà inoltre può influenzare metabolismo del farmaco e quindi i dosaggi farmacologici variano.
5. Adolescenza [12-16/18 anni (USA/EU) in questa fase i medicamenti possono interferire con l'azione degli ormoni sessuali e con i rapidi processi di accrescimento connessi alla pubertà].

La linea guida, anche nella sua forma revisionata del 2018^[12], esplica chiaramente che la sola categorizzazione basata sull'età rappresenta esclusivamente una pragmatica ed arbitraria classificazione ai fini di consentire studi di confronti multipli fra uomo e modelli animali di laboratorio, e non una definizione

completa dei sottogruppi di pazienti in sviluppo coinvolti negli studi pediatrici, la cui adeguata selezione deve essere sempre fornita e giustificata in base allo sviluppo fisiologico e maturità degli organi, fisiopatologia, storia naturale della malattia o condizione, opzioni di trattamento disponibili e farmacologia del farmaco sperimentale.

Razionale per l'uso di animali giovani

Il ricorso allo studio tossicologico JAS dovrebbe avvenire principalmente quando rimangono incertezze nel corso della valutazione del rischio beneficio per il paziente pediatrico, ad esempio evidenze di possibili effetti sullo sviluppo dovuti alle caratteristiche farmaco-tossicologiche del farmaco in esame, di difficile gestione e monitoraggio in clinica, o per cui vi è una difficoltà ad aggiustare la dose, la durata del trattamento e l'età della popolazione coinvolta, e non ultimo l'impossibilità di individuare una dose di partenza ragionevolmente sicura, per la prima coorte di pazienti pediatrici da trattare. Per l'identificazione di un organo bersaglio della tossicità fra quelli con un significativo sviluppo post natale, l'analisi non può prescindere dall'uso dei risultati già disponibili, sulle proprietà farmacodinamiche e tossiche della molecola negli animali adulti ed eventualmente nei pazienti già trattati, ma si impongono anche ulteriori considerazioni al fine di decidere se effettuare o no lo studio JAS ad esempio: i) l'adeguatezza delle informazioni non cliniche, ii) l'identificazione di potenziali effetti che inducano preoccupazione e iii) l'identificazione di lacune nei dati che potrebbero essere risolte dal nuovo studio. Basandosi su tali valutazioni possono esservi casi che non richiedono un ampliamento delle conoscenze, quindi sono necessari soltanto gli studi JAS realmente informativi, cioè che **aggiungono** informazioni su nuovi segnali di tossicità in grado di influenzare il dosaggio in una popolazione pediatrica, non solo confermare risultati relativi a differenze di esposizione e/o maturazione degli organi vulnerabili.

Studi che prevedono l'uso di animali giovani dovrebbero pertanto essere considerati su base individuale, quello che si intende sottolineare perciò è che lo studio JAS non dovrebbe essere condotto con modalità standard valide in generale per tutti i farmaci pediatrici, ma mirato e programmato in relazione al farmaco in esame e basato su preoccupazioni relative al suo sviluppo (approccio caso per caso), peraltro indicato come quello scientificamente più valido dalle linee guida dedicate disponibili^[13, 7]. Pur se le linee guida specifiche privilegino l'uso di animali giovani su base individuale considerando l'obiettivo terapeutico previsto, l'età della popolazione coinvolta, la durata dell'esposizione clinica, gli organi bersaglio noti in ambito clinico e sperimentale invece dello studio standard con l'inclusione di default di numerosi altri parametri ed *endpoints* aggiuntivi, negli anni sembra esservi stata una preferenza proprio verso l'esecuzione di quest'ultimo tipo di indagini, che ha talvolta portato all'esecuzione di studi talmente complessi da risultare di difficile conduzione ed interpretazione, almeno secondo la prospettiva dell'industria farmaceutica i cui dati sono alla base di alcune pubblicazioni in tal senso^[14-19]. D'altra parte bisogna considerare che attualmente le agenzie regolatorie pongono molta attenzione all'uso degli animali nella sperimentazione non clinica, in particolare l'EMA sostiene l'implementazione del cosiddetto principio delle 3R (*Replace - Reduce - Refine*), per l'uso etico degli animali nei test per i prodotti medicinali in tutta l'UE^[20]. Maggiori richieste di studi standard da parte delle autorità regolatorie potrebbero essere dovute alla stretta applicazione della linea guida ICH M3^[21] che nelle relative domande frequenti (ICH M3 Q&A), parte integrante della linea guida stessa^[22], riporta *"To reduce animal use, the specific issue of concern can sometimes be evaluated by incorporation of developmental endpoints into a general repeated-dose toxicity study or into a pre/postnatal toxicity study in which the pups were adequately exposed to the drug"*. Si rileva tuttavia che la stessa linea

guida esplicita chiaramente che gli aspetti specifici della progettazione di studi JAS non rientrano nell'ambito di applicazione della ICH M3 (R2) e che il disegno e la durata dello studio dovrebbero dipendere dalla tossicità da affrontare, dal sistema di organi in questione e dalle informazioni disponibili da studi precedenti, oltre che dal potenziale impatto su organi e sistemi in sviluppo, concetto che in pratica riconduce all'approccio caso per caso suggerito dalle linee guida dedicate^[13, 7].

Scopo e valore degli studi JAS

L'obiettivo degli studi JAS è quello di essere studi ponte tra quelli standard di tossicità dello sviluppo pre e post natale, in cui vi è un'esposizione indiretta di feti e neonati fino all'allattamento, e l'inizio degli studi di tossicità generale sugli animali giovani adulti, in cui vi è un'esposizione diretta a partire dalla sesta settimana post natale^[16, 17, 19]. Fra le giustificazioni scientifiche alla base della loro conduzione rientrano: l'indicazione esclusivamente pediatrica (surfattante per la sindrome da distress respiratorio, terapie per malattie metaboliche o genetiche uniche per la popolazione pediatrica), l'età della popolazione oggetto dello studio clinico, tossicità rilevanti e possibili effetti farmacologici sugli organi in sviluppo (vulnerabili) identificati negli studi nell'animale adulto, non dimostrata reversibilità degli stessi, tendenza al loro peggioramento nel periodo di recupero, mancanza di margini di sicurezza e, non ultimo, evidenze già identificate di diversa farmacocinetica/farmacodinamica nell'adulto e nel bambino.

Numerosi seminari hanno coinvolto a livello internazionale rappresentanti delle agenzie regolatorie, il mondo accademico e l'industria, per discutere il disegno, l'impatto ed il valore degli studi JAS durante i quali sono stati presentati e discussi dati derivati da indagini fatte dall'industria sulla tipologia di studi condotti dalla stessa o richiesti dall'autorità regolatoria per capire come i dati ottenuti vengono utilizzati e quale sia il loro impatto

nell'etichettatura e nella valutazione del rischio^[14, 23, 9]. I risultati della prima indagine retrospettiva condotta dall'industria^[17] indicano che, nonostante un impegno molto grande in termini di complessità degli studi, animali, tempo e denaro, sono stati osservati solo 4 casi su 39 di nuova tossicità, peraltro chiarita sulla base di valutazioni tossicologiche di routine e non in conseguenza di studi complessi con *endpoints* multipli. Per tutti gli altri studi gli effetti sull'animale giovane sono stati considerati prevedibili dai dati non clinici negli animali adulti e da quelli clinici, aspetto che sosterebbe una progettazione dello studio JAS dedicata caso per caso.

Un progetto simile è stato condotto dall'EMA^[25] con lo scopo di valutare l'impatto e l'utilità degli JAS sullo sviluppo di medicinali pediatrici ed è stato scelto l'esempio dei medicinali anticancro, in quanto si prevede che mostrino tossicità in grado di influenzare lo sviluppo di tessuti e organi, sia nell'uomo che negli animali.

È stata eseguita un'analisi retrospettiva considerando gli studi sugli animali giovanili riscontrati nei PIP da metà del 2007 (inizio delle valutazioni scientifiche del PDCO) a dicembre 2013. Per 21 medicinali antitumorali (40% dei PIP per gli antitumorali, 21/52), lo sviluppo ha incluso almeno 1 studio JAS concordato come indagine non clinica. I risultati erano disponibili per 20 prodotti su 21, per un totale di 29 studi JAS, i cui risultati sono stati confrontati con i dati sugli adulti (basati sull'esposizione, incluso il livello e la durata dell'esposizione) e sono state valutate le conseguenze per lo sviluppo e l'uso pediatrico.

Oltre agli effetti non specifici su peculiari aspetti dello sviluppo (ad es. crescita, apertura degli occhi, età alla pubertà) o sugli organi riproduttivi, sono stati osservati i seguenti risultati: nuove tossicità per organi bersaglio per 8 prodotti, aumento della gravità della tossicità per 8 prodotti e nessuna differenza sostanziale per 6 prodotti verso il confronto rappresentato dagli animali adulti.

Considerazioni finali

I dati pubblicati sugli studi JAS purtroppo sono ancora pochi, non ultimo a causa della natura confidenziale degli stessi, ma le limitate informazioni disponibili supportano la posizione che quando sono progettati con cura, usando la migliore logica scientifica per affrontare le preoccupazioni associate alla somministrazione dello specifico farmaco durante un periodo di sviluppo definito, essi forniscano il massimo valore per l'identificazione e la caratterizzazione del rischio, pur se altrettanto chiaro è apparso che non sempre la loro richiesta è giustificata e non tutti gli studi condotti erano necessari. Un contributo all'armonizzazione delle richieste regolatorie potrà essere fornito dalla nuova linea guida proposta a livello ICH^[26], necessaria per raccomandare le condizioni in cui le sperimentazioni JAS siano informative e fornire indicazioni sulla progettazione degli studi.

Prendere chiare decisioni sugli studi JAS richiede una conoscenza adeguata del contesto clinico e non clinico ed è necessario continuare a diffondere e discutere ampiamente i dati che da questi studi derivano, al fine di progredire nella comprensione della loro necessità e ruolo in ambito normativo e di progettarli al meglio, per ottenere informazioni più significative che si tradurranno in uno sviluppo semplificato dei farmaci pediatrici, in un maggiore rigore scientifico e, non ultimo, in una riduzione dell'uso degli animali.

Bibliografia

¹ Baldrick, P., 2010. Juvenile animal testing in drug development – is it useful? *Regul. Toxicol. Pharm.* 57, 291–299.

² Carleer, J., Karres, J., 2011. Juvenile animal studies and pediatric drug development: a European regulatory perspective. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 92, 254–260.

³ REGOLAMENTO (CE) N. 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico

e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=EN>

⁴ AIFA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pdco-ema-verso-maggiori-e-migliori-informazioni-sulluso-dei-farmaci-pediatrici>

⁵ PDCO <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>

⁶ Duarte, D.M., Silva-Lima, B., 2011. Juvenile animal studies in the development of pediatric medicines: experience from European medicines and pediatric investigation plans. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 92, 353–358.

⁷ FDA, 2006. *Guidance for industry: Non-clinical safety evaluation of pediatric drug products.*

⁸ Barrow, P.C., 2007. Toxicology testing for products intended for pediatric populations. In: Sietsema, W.K., Schwen, R. (Eds.), *Non-clinical drug safety assessment: practical considerations for successful registration.* FDA News, Washington, DC, pp. 411–440.

⁹ Liane Soellner, and Klaus Olejniczak; *The need for juvenile animal studies – A critical review.* *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 65 (2013) 87–99.

¹⁰ Buelke-Sam J. Comparative schedules of development in rats and humans: implications for developmental neurotoxicity testing. Paper presented at: 2003 Society of Toxicology Annual Meeting; Salt Lake City, UT.

¹¹ EMA/CPMP/ICH/2711/99 ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-30.pdf

¹² EMA/CPMP/ICH/2711/1999 ICH E11(R1) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf

¹³ EMA, 2008. *Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications.* EMEA/CHMP/SWP/169215/2005.

- ¹⁴. Cappon, G.D., Bailey, G.P., Buschmann, J., Feuston, M.H., Fisher, J.E., Hew, K.W., Hoberman, A.M., Ooshima, Y., Stump, D.G., Hurtt, M.E., 2009. Juvenile animal toxicity study designs to support pediatric drug development. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 86, 463–469.
- ¹⁵. Cappon, G.D., 2011. Non-clinical support of pediatric drug development in a global context: an industry perspective. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 92, 269–272.
- ¹⁶. De Schaepdrijver, L.M., 2010. Role of non-clinical safety assessment in paediatric drug development. In: Rose, K., Van den Anker, J.N. (Eds.), *Guide to Paediatric Drug Development and Clinical Research*. Karger, Basel, pp. 138–143.
- ¹⁷. Bailey, G.P., Mariën, D., 2009. What have we learned from pre-clinical juvenile toxicity studies? *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 28, 226–229.
- ¹⁸. Bailey, G.P., Mariën, D., 2011. The value of juvenile animal studies “What have we learned from preclinical juvenile toxicity studies? II”. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 92, 273–291.
- ¹⁹. Coogan, T.P., 2009. Introduction and overview. In: Mulberg, A.E., Silber, S.A., Van den Anker, J.N. (Eds.), *Pediatric Drug Development: Concepts and Applications*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, pp. 175–180.
- ²⁰. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/ethical-use-animals-medicine-testing>
- ²¹. EMA/CPMP/ICH/286/1995 ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals>
- ²². EMA/CHMP/ICH/507008/2011 Committee for medicinal products for human use (CHMP) ICH guideline M3 (R2) – questions and answers May 2012 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf
- ²³. Norman N. Kim, Robert M. Parker, Gerhard F. Weinbauer, Amera K. Remick, and Thomas Steinbach; Points to Consider in Designing and Conducting Juvenile Toxicology Studies *International Journal of Toxicology* 2017, Vol. 36(4) 325–339.
- ²⁴. Isabelle Leconte, Graham Bailey, Karen Davis-Bruno, Kok Wah Hew, James Kim, Beatriz Silva Lima, Ulla Liminga, Jeffrey Moffit, Luc De Schaepdrijver, Georg Schmitt, Melissa Tassinari, Kary Thompson, and Mark Hurtt11, Review Article Value of Juvenile Animal Studies *Birth Defects Research (Part B)* 92: 292–303 (2011).
- ²⁵. EMA/629174/2017 Human Medicines Evaluation Division “Results of juvenile animal studies (JAS) and impact on anti-cancer medicine development and use in children” Project report https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/results-juvenile-animal-studies-jas-impact-anti-cancer-medicine-development-use-children_en.pdf
- ²⁶. ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support 4 of development of paediatric medicines <https://www.ich.org/page/safety-guidelines> (S 11 EWG).

Attività di EUROTOX ed IUTOX

Emanuela Corsini

EUROTOX EC Member, IUTOX Secretary General

Questa rubrica vuole portare all'attenzione dei soci SITOX le prossime attività delle nostre "sorelle" maggiori EUROTOX ed IUTOX, federazioni alle quali la nostra società è affiliata da anni.

Vi ricordiamo innanzi tutto i due siti web sempre consultabili:

- EUROTOX: www.eurotox.com
- IUTOX: www.iutox.org

Ma prima di entrare nel dettaglio, forse è meglio ricordare cosa sono EUROTOX e IUTOX.

EUROTOX o per esteso *Federation of European Toxicologists and European Societies of Toxicology* è la federazione delle società europee di tossicologia; fondata nel 1962, conta attualmente 31 società nazionali, raggruppando circa 6.000 membri in tutta Europa e oltre 200 membri individuali da tutto il mondo. La missione di EUROTOX è promuovere la scienza e l'educazione alla tossicologia e all'uso sicuro delle sostanze chimiche. EUROTOX vuole anche influenzare i quadri normativi e politici per promuovere la sicurezza degli esseri umani, degli animali e dell'ambiente e proteggere la salute globale.

IUTOX o per esteso *International Union of Toxicology*, fondata nel 1980, conta attualmente 63 società nazionali, tra cui EUROTOX, e rappresenta più di 25.000 tossicologi a livello mondiale. La missione di IUTOX è di aumentare la conoscenza delle problematiche tossicologiche che affliggono l'umanità e l'ambiente e di estendere questa conoscenza alle società e alle nazioni in via di sviluppo.

Ma veniamo alle prossime attività. L'appuntamento più vicino è sicuramente quello di EUROTOX con il congresso annuale, organizzato in collaborazione con la Società Danese di Tossicologia e presieduto da Eva Cecilie Bonfeld-Jørgensen, che si

terrà nella bella città di Copenhagen dal 6 al 9 settembre 2020. Il congresso si svolgerà nello spettacolare Tivoli Congress Center a due passi dalla stazione centrale nel cuore della città. Il programma è consultabile al link <http://www.eurotox-congress.com/2020/?s=detailed-programme>

Avrete tutti ricevuto nei giorni scorsi dalla nostra segreteria la comunicazione dell'estensione dell'invio degli abstract al 30 aprile e della registrazione a prezzi agevolati al 14 maggio. Il congresso annuale di EUROTOX rappresenta un importante momento d'incontro e di confronto per tutti, dai senior agli studenti, e con il suo eccellente programma scientifico offre un'importante opportunità di aggiornamento.

Oltre al congresso annuale, la formazione rappresenta una delle più importanti missioni di EUROTOX, strettamente collegata al Registro dei Tossicologi. Per il 2020 possiamo segnalare l'*EUROTOX specialized toxicology course - Regulatory toxicology*, che si terrà in Bulgaria a Sofia dal 9 al 14 novembre, 2020. Il corso di una settimana è organizzato dalla Società Bulgara di Tossicologia.

Per ulteriori informazioni contattare la Prof. Tsveta Georgieva tzv.georgieva@ncpha.government.bg.

EUROTOX e IUTOX hanno firmato un protocollo d'intesa durante SOT2019 a Baltimora. L'accordo contiene le linee guida per il prossimo *International Congress of Toxicology* che si terrà in Europa nel 2022. L'ICT 2022 sarà organizzato a Maastricht dalla Società Olandese di Tossicologia e in collaborazione con EUROTOX, dal 18 al 22 settembre 2022. Ma prima di questo importante evento, non dobbiamo dimenticare che nel 2021 si terrà l'altro appuntamento organizzato da IUTOX, il *Congress of Toxicology in Developing Countries. 11th Congress of Toxicology in Developing Countries* (CTDC11) si terrà nella magnifica città di Kuala Lumpur, Malesia, dal 13 al 16 giugno, 2021. CTDC, come ICT, si tiene ogni tre anni. Gli incontri forniscono

un forum per discutere dei problemi tossicologici che i paesi in via di sviluppo devono affrontare e per scambiare opinioni con tossicologi di tutto il mondo. Ma non fatevi ingannare dal nome, i programmi dei CTDC sono altrettanto vibranti e attuali come quelli di qualsiasi congresso internazionale di tossicologia, con una missione ancora più importante che è quella di contribuire alla formazione dei tossicologi in quelle regioni del mondo dove la tossicologia è sotto rappresentata. Alcuni di voi hanno magari partecipato all'ultimo CTDC a Belgrado nel 2018 organizzato dalla nostra compianta Vesna Matovich, e non posso che aver portato a casa ricordi indimenticabili.

Invitiamo tutti i soci a partecipare numerosi a questi importanti momenti di formazione, e di rappresentare al meglio la SITOX. Il successo di un congresso lo fa il programma scientifico, ma soprattutto la partecipazione delle persone.

NdR: il contributo è stato scritto prima del lock down, a causa della pandemia di Covid-19, e molti congressi sono stati cancellati e posticipati al 2021; questo è il caso del prossimo congresso EUROTOX che è stato rimandato al 26-29 Settembre 2021.

Siamo lieti di informarvi che dallo scorso anno SITOX è operativa anche sui principali canali social: Facebook  e Twitter 

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

Facebook: <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

Twitter: <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

SITOX Informa è scaricabile online.

Visita il nostro sito **www.sitox.org**

Visita il blog SITOX **www.sitox.org/blog**

SITOX INFORMA

Periodico della Società Italiana di Tossicologia

Fondata nel 1967

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580

Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XXIII n. 1 - Maggio 2020

Direttore Responsabile: Sarah Vecchio

Comitato Editoriale: Salvatore Bianco, Claudio Colosio, Ivano Eberini, Annarita Meneguz, Marco Pivato, Costanza Rovida

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani, M. Elena Scamoni

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Corrado Lodovico Galli

Presidente Eletto: Orazio Cantoni

Consiglieri: Guido Mannaioni, Angelo Moretto, Michele Navarra, Emanuela Testai, Sarah Vecchio, Barbara Viviani

Segretario: Francesca Maffei

Past President: Patrizia Hrelia

Sede Legale & Sede Operativa:

Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano

Tel 02 29520311 - Fax 02 700590939

E-mail: sitox@segr.it

Sito Web: www.sitox.org

Impaginazione e stampa:

RBS graphic productions S.r.l. - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97