

SCUOLA DI SPERIMENTAZIONE E RICERCA IN PEDIATRIA

Dott. Ettore Napoleone

Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci

Introduzione

La centralità del bambino riveste un significato di primaria importanza nella progettazione della società, nell'ottica del miglioramento della specie e nel rispondere ai bisogni innati dell'umanità di proteggere e coltivare il proprio futuro sempre più positivo in chiave psico-pedagogica, medico-scientifica e sociale. A tale proposito è inquietante notare come, in tutto il mondo, meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli espressamente destinati al bambino vengano commercializzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino. In Italia, in particolare, è stato dimostrato che i farmaci commercializzati sulla base di evidenze cliniche dimostrate nel bambino erano solo 123, pari all'1,3 su un totale di circa 10.000 farmaci commercializzati nel 1997. La percentuale di farmaci autorizzati per l'età pediatrica, con l'eccezione di vaccini e farmaci per la terapia dell'AIDS, è rimasta molto bassa anche negli anni successivi e nell'ambito dei nuovi farmaci autorizzati dall'EMEA (European Medicinal Evaluation Agency). Purtroppo la mancanza di studi clinici pediatrici comporta che i farmaci vengono utilizzati nel bambino 'off-label' ossia con dosaggi, indicazioni e formulazioni non provati specificatamente per l'età pediatrica. In un momento particolarmente critico del settore sanitario la pediatria ha posto in essere da tempo una attenta politica del farmaco. D'altro canto la ricerca è completamente ferma rispetto allo studio di farmaci destinati ai bambini, la cui sperimentazione risulta essere effettuata esclusivamente sull'adulto. Un altro dato importante è legato ai livelli di spesa per la prevenzione in Italia con impegni economici da parte dello Stato nettamente al di sotto di altri paesi europei. Il Pediatra, da sempre sensibile ed orientato per le premesse fatte all'aggiornamento professionale, si ritrova in una situazione di estrema difficoltà. Il Sistema Sanitario Nazionale, pur obbligando i professionisti all'aggiornamento, non garantisce oggi il supporto organizzativo ed economico per poter sostenere gli eventi. Di contro, il sostegno che in tal senso veniva dalle aziende del comparto farmaceutico, in questo momento è praticamente venuto meno. Il venire incontro alle esigenze del mondo pediatrico rimettendo in moto attività mirate e finalizzate, significherà supportare le iniziative di qualità e rappresenterà quindi il condividere le esigenze di tutto il settore Pediatrico. Peraltro, le novità introdotte dalla Direttiva europea sulla sperimentazione clinica, rappresentano un riferimento importante (GCP). La necessità di creare una scuola di ricerca e sperimentazione appare dunque quanto mai strategicamente opportuna ed attuale. Il concetto di scuola si concretizza in un'organizzazione legata ai canoni istituzionali. Una scuola, quindi, con un suo programma e suoi docenti, una strutturazione delle ore e dei tempi di frequenza.

RAZIONALE

Nell'ultimo decennio sono state introdotte da parte della Comunità Europea e recepite dalle singole nazioni numerose direttive atte a regolare la sperimentazione clinica sugli esseri umani. Tale regolamentazione va sotto il nome di Good Clinical Practice (GCP). La Buona Pratica Clinica è lo standard internazionale di etica e qualità scientifica a cui bisogna attenersi per la progettazione, esecuzione, registrazione e relazione delle sperimentazioni cliniche che

coinvolgono soggetti umani. L'aderenza alle G.C.P. garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano alla sperimentazione, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma soprattutto assicura l'attendibilità scientifica dei dati relativi alla sperimentazione clinica. L'acquisizione di queste norme rappresenta uno strumento di notevole importanza non solo per i medici che si trovano quotidianamente coinvolti nella sperimentazione clinica, ma anche per quelli che potenzialmente possono essere coinvolti in sperimentazioni cliniche, quali i medici di medicina generale ed i pediatri che operano sul territorio. Queste due categorie costituiscono, per la numerosità di pazienti esaminati, un'enorme risorsa per la sperimentazione clinica. L'importanza della medicina territoriale nella sperimentazione clinica è suffragata dall'evidenza che studi d'intervento farmacologico che costituiscono le basi delle linee guida redatte dalle principali società scientifiche internazionali sono stati condotti da medici di medicina generale. In Italia si sta prendendo coscienza con ritardo rispetto agli altri paesi industrializzati della potenzialità della medicina territoriale nella realizzazione di sperimentazioni cliniche. Quindi, allo stato attuale, il medico che opera sul territorio, sia medico di medicina generale che pediatra, versa in uno stato di inadeguatezza culturale in merito alla normativa GCP.

FINALITA'

Lo Scopo di questo progetto è quello di fornire ai pediatri del territorio tutte le informazioni che sono necessarie per condurre una sperimentazione clinica. Particolare attenzione sarà posta sugli aspetti normativi ed etici dal momento che il paziente in età pediatrica ha sempre un tutore.

RICERCA INTEGRATA

Oltre alla sperimentazione clinica, risulta di fondamentale importanza l'attenzione rinnovata verso il principio della ricerca che si pone come concreto valore aggiunto rispetto al processo di evoluzione e miglioramento dell'uomo. Questa proposta si inserisce necessariamente in più ampio progetto che include l'applicazione di un piano di ricerca integrata. La ricerca sui farmaci richiede strategie di sviluppo sempre più complesse, precise e costose ed include l'utilizzo di una programmazione e di una tecnologia ad alto livello di affidabilità. La Food and Drug Administration ha approvato l'anno scorso 18 farmaci innovativi, il numero più basso dell'ultimo decennio. Nel 1999 erano stati ben 35, mentre la media annuale nel quinquennio 2001/2005 è stata di 26. Tutto questo a fronte di investimenti sempre più crescenti. Alla luce di questi nuovi scenari si sta sviluppando un approccio più funzionale alla R&D: si va ridimensionando il modello dei grandi centri di ricerca e si va incrementando il net-work di partnership con piccole realtà iperspecializzate soprattutto di tipo biotecnologico. In tale contesto la nuova normativa europea sui farmaci pediatrici, cerca di porre rimedio ad una carenza non solo dal punto di vista di una incentivazione alla ricerca in generale, ma soprattutto rispetto all'obiettivo di migliorare la salute della popolazione pediatrica dell'UE, attraverso l'implementazione di una nuova ricerca medica di un'elevata qualità e dello sviluppo di medicinali specificamente autorizzati per uso pediatrico. Sebbene la popolazione pediatrica europea superi i 100 mln di persone, ad oggi oltre il 50% dei medicinali impiegati per il trattamento dei bambini non è stato sottoposto a sperimentazione né autorizzato per uso pediatrico.

REGOLAMENTO EUROPEO

La popolazione pediatrica è un gruppo vulnerabile che si differenzia dagli adulti per caratteristiche fisiologiche, psicologiche e di sviluppo. Questo rende particolarmente importante la ricerca di medicinali orientata in funzione dell'età e dello sviluppo.

Ad oggi, come si è detto, oltre il 50% dei medicinali impiegati per il trattamento dei bambini in Europa non è stato studiato, né autorizzato per uso pediatrico. Poche industrie farmaceutiche, tuttavia, producono medicinali specifici destinati ai bambini poiché gli studi clinici sono più difficili

e i tempi per la loro messa a punto più lunghi.

In questo contesto l'Unione Europea ha deciso di dotarsi di mezzi efficaci per sostenere lo sviluppo dei medicinali pediatrici e colmare questa carenza nel settore della sanità pubblica.

Tale proposta è direttamente correlata ai seguenti atti legislativi comunitari che disciplinano:

il quadro regolamentare per i medicinali;

l'istituzione dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA);

la regolamentazione ed esecuzione della Sperimentazione clinica nella Comunità;

la designazione di medicinali orfani in ambito comunitario e incentivi volti a promuoverne lo sviluppo.

In tal modo si istituisce un quadro normativo specifico ed eventuali ulteriori disposizioni saranno adottate dalla Commissione sotto forma di linee-guida, previa consultazione degli Stati membri, dell'EMA e degli enti coinvolti. La proposta di regolamento risulta, dunque, articolata sulle seguenti tematiche:

Comitato pediatrico e Piani di Indagine Pediatrica

Il regolamento istituisce un Comitato multidisciplinare provvisto di competenze in tutti gli aspetti connessi ai medicinali per uso pediatrico, che sarà l'organo Responsabile della valutazione e dell'approvazione dei Piani di Indagine Pediatrica (PIP). Questi programmi di ricerca e sviluppo mirano ad acquisire i dati necessari per determinare le condizioni in cui un medicinale possa essere autorizzato per uso pediatrico.

I pareri del Comitato sono pubblici, analogamente ai PIP che vengono ad esso sottoposti dalle industrie Farmaceutiche al fine di beneficiare del prolungamento della validità dei brevetti.

Al fine di creare uno strumento per fornire incentivi ai medicinali non protetti da brevetto, viene proposto un nuovo tipo di autorizzazione all'immissione in commercio: l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico, l'AICUP, che si avvarrà delle attuali procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, ma è destinato in maniera specifica ai medicinali sviluppati esclusivamente per uso pediatrico

L'Unione Europea ha deciso di dotarsi di mezzi efficaci per sostenere lo sviluppo dei medicinali pediatrici. Il Consiglio Europeo con la Risoluzione del 14 dicembre 2000 ha invitato la Commissione Europea a presentare proposte sotto forma di incentivi, misure di regolamentazione o altre misure di sostegno in tema di ricerca clinica e sviluppo, affinché medicinali nuovi e quelli commercializzati destinati alla popolazione pediatrica siano ad essa del tutto adeguati. Si richiede l'istituzione, a decorrere dall'anno seguente l'adozione del regolamento, di un programma europeo specifico per la ricerca sui medicinali a favore dei bambini: MICE (Medicines Investigations for the Children of Europe).

Per ottimizzare gli sforzi, il regolamento prevede di costituire, con il patrocinio dell'EMA, una rete europea delle reti nazionali ed europee esistenti, di ricercatori e di centri con competenza specifica nell'esecuzione di studi in campo pediatrico. EUROPEAN PEDIATRIC RESEARCH NETWORK

Il regolamento 1901/2006 entrato in vigore lo 26 gennaio 2007, introduce un sistema di obblighi, premi ed incentivi a favore delle società farmaceutiche che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali di uso umano a norma della direttiva 2001/83 CE.

Il campo di applicazione del Regolamento andrà ad includere :

I prodotti in via di sviluppo non ancora autorizzati;

I prodotti già autorizzati ed ancora protetti da diritti di proprietà intellettuale;

I prodotti autorizzati non più soggetti ai diritti di proprietà intellettuale

SCUOLA NAZIONALE DI RICERCA E SPERIMENTAZIONE FIMP

Scopo

La creazione di una scuola- centro di ricerca e sperimentazione Fimp –in grado di formare un

numero adeguato di Pediatri per favorire una elevata qualità della ricerca e dello sviluppo di medicinali autorizzati per uso pediatrico.

Obiettivo primario

Una Scuola-Centro di Ricerca, che sia anche un osservatorio proattivo sui fenomeni biopsicosociali, analizzabili e migliorabili in termini scientifici

Il Programma consentirà al Pediatra di Famiglia "Investigator" di condurre e portare a termine un protocollo di ricerca, garantendo e applicando correttamente le norme etiche, le metodiche e le strategie necessarie, finalizzate ad una Ricerca di Qualità.

FILOSOFIA

Consentire al Pediatra di Famiglia l'acquisizione di strumenti tecnici e culturali, che garantiscano la gestione autonoma di un piano di ricerca e sperimentazione etica, senza starvolgerne il profilo professionale.

Obiettivi secondari.

CONOSCERE LA NORMATIVA SULLA RICERCA E SPERIMENTAZIONE DEI FARMACO (Legge CE n.1901 del 27 gennaio 2007)

ACQUISIRE CONOSCENZE SU:

- 1) VARIE FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO
- 2) METODOLOGIA DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICO DEI FARMACI
- 3) LE LINEE GUIDA EUROPEE DELLA SPERIMENTAZIONI IN PEDIATRIA
- 4) FARMACOVIGILANZA
- 5) DISEGNO E ANALISI DI UN PROGETTO DI RICERCA
- 6) ETICITA', CRITICITA', QUALITA'.

APPOFONDIRE TEMATICHE :

- 1) IMMUNOLOGIA ED IMMUNOGENETICA
- 2) BIOTECNOLOGIE AVANZATE : BIOLOGIA MOLECOLARE, TIPIZZAZIONE DNA
- 3) CELLULE STAMINALI , FARMACOGENOMICA
- 4) LABORATORIO (Good Laboratory Practice , Acquisizione Dati Sperimentali)
- 5) EPIDEMIOLOGIA

BIOSTATISTICA ed INFORMATICA

Si va ridimensionando il modello dei grandi centri di ricerca e si va incrementando il network di partnership con piccole realtà iperspecializzate soprattutto di tipo biotecnologico.

SCUOLA RICERCA FIMP - UBICAZIONE

Università degli Studi del Molise Campobasso
Università Cattolica del Sacro Cuore Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia
nelle Scienze Biomediche “Giovanni Paolo II” Campobasso

STAFF MEMBERS

PRESIDE
DIRETTORE
TEACHERS
TUTORS
SEGRETERIA

MATERIE DI APPROFONDIMENTO

Sperimentazione Clinica I : Moduli 1-2 (Aspetti normativi)
Moduli 3-4 (Peculiarità della Sperimentazione in Pediatria)

Sperimentazione Clinica II : Moduli 5-6 (Descrizione eventi avversi
e mantenimento della privacy)
Moduli 7-8 (Conduzione ed interpretazione
delle Sperimentazioni)

Architettura Progetto di ricerca (Disegno, Metodologia, Qualità,
Eticità, Analisi e Valutazione
critica)

Epidemiologia e Biostatistica

Immunologia e immunogenetica

Microbiologia

Laboratorio

Biotecnologie avanzate (Tipizzazione DNA, Cellule Staminali, Farmacogenetica e
Farmacogenomica)

Malattie genetiche

Proteomica

Evidence Based Laboratory : Biologia Molecolare e DNA

Dalla ricerca alle linee guida in pediatria

L'informatica "biomedica" e la telemedicina

La correzione dell'errore molecolare e i farmaci biotecnologici

TECNICHE E MEZZI DIDATTICI

Presentazione in plenaria

Lavoro individuale

Video lezioni

Lezioni interattive

Role Playing

Lavoro di gruppo

Lezioni pratiche in laboratorio

Esperienze personali

Letture magistrali

DIDATTICA

*Sono previsti più di 20 docenti
36 moduli*

*Per circa 100 ore di didattica
40 ore di laboratorio
40 ore di esercitazioni pratiche*

Al termine della Scuola, i Pdf- Investigators saranno in grado di :

progettare, condurre e criticare un protocollo di ricerca

sapranno applicare correttamente tutte le norme etiche previste, tutte le metodiche e tutte le strategie necessarie con l'obiettivo di effettuare una ricerca di Qualità

La Scuola formerà quella categoria di ***PdF esperti nella conduzione degli studi clinici*** e di provata capacità che costituirà il nucleo centrale di tutta la produzione scientifica della Fimp

National Network Fimp Investigators (ITALY MEDICINES FOR CHILDREN RESEARCH NETWORK)

Una rete di pediatri operante su tutto il territorio nazionale e un monitoraggio già attivo su tutta la popolazione pediatrica.

Il Pdf migliorerà

le proprie competenze professionali, organizzative e culturali

diverrà un soggetto attivo nella produzione delle prove di efficacia e di tolleranza e nello sviluppo delle conoscenze scientifiche.

Lo studio del Pdf Ricercatore non più solo come luogo di applicazione del sapere, ma esso stesso protagonista di produzione scientifica

La Scuola di Ricerca permetterà , nel triennio 2007-2009, ***l'incremento sia del numero che della qualità dei Pdf –Investigators*** e, di conseguenza, favorirà la capillarizzazione della ricerca nell'ambito delle cure primarie sul territorio.

L'elaborazione, la programmazione e la realizzazione di questo Programma di Ricerca Integrata si ispira ai riferimenti di base dell'attuale dibattito bioetico e alla valutazione di problemi etici e deontologici relativi alla ricerca in pediatria come necessità assoluta per garantire la tutela della salute alla popolazione pediatrica.

L'interesse e il valore (oltre che il fascino) di una pediatria essenzialmente e tradizionalmente "fenotipica", che corrisponde ancora in buona misura alle esigenze culturali e professionali del pediatra, non può, in nessun modo, limitare l'accesso ineluttabile verso una medicina genomica, biotecnologica, verso la ricerca di nuovi modelli terapeutici partendo dall'osservazione di base ad opera di una rete di professionisti già dentro la realtà del bambino