

La ricerca indipendente

Sandra Petraglia

La sperimentazione clinica in Pediatria:
criticità e prospettive
Napoli 20 gennaio 2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Sandra Petraglia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo nessun compenso



Perché è importante la ricerca

Research is an essential component of strong health systems for informed and knowledgeable action to improve people's health and accelerate the rate of global, regional, and national development.

The Mexico Statement On Health Research - Who



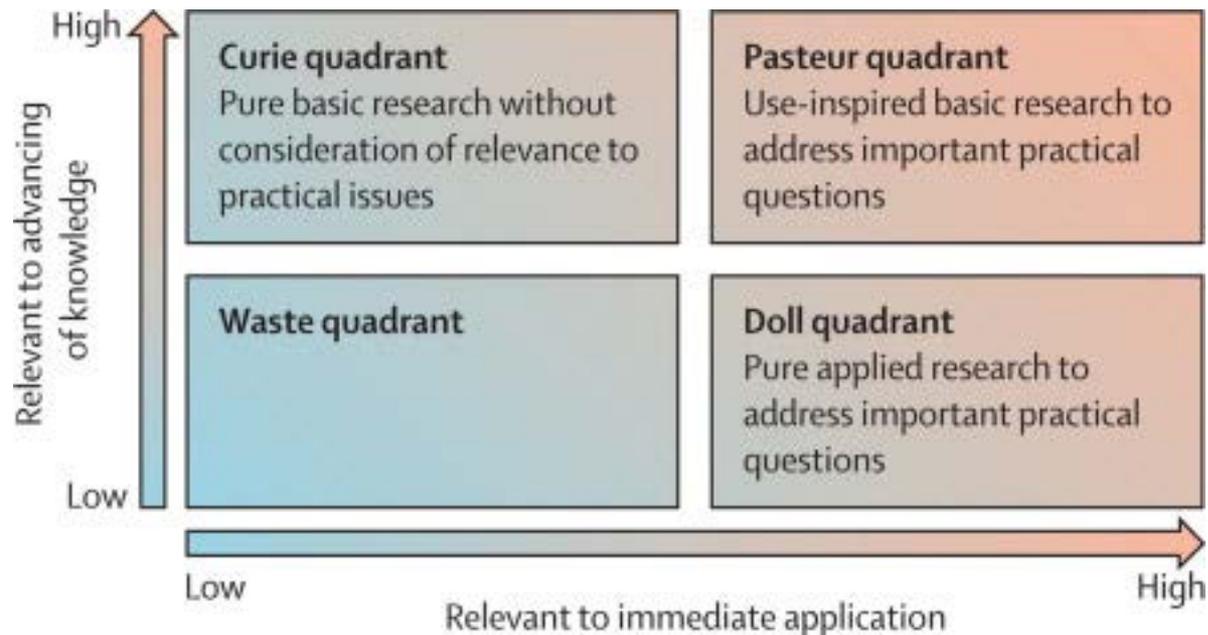
Art. 9

La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica.



Ricerca e SSN

La ricerca che risponde a quesiti rilevanti per il SSN rappresenta uno strumento di grande valore per le decisioni in sanità.



Sperimentazioni cliniche pediatriche



I farmaci non sempre sono stati adeguatamente studiati sulla popolazione pediatrica. Ciò comporta potenziali rischi di reazioni avverse, inefficacia, formulazioni inappropriate, ritardo nell'accesso ai farmaci innovativi

I farmaci pediatrici necessitano un adeguato sviluppo come per i farmaci in uso nell'adulto

Garantire ai bambini terapie sicure ed efficaci



Sperimentazioni cliniche pediatriche: criticità

Mancanza di medicinali autorizzati in ambito pediatrico e conseguente utilizzo off-label sono problemi significativi, causati anche dalla difficoltà nella conduzione di studi clinici pediatrici e dal ridotto numero di pazienti.

L'uso pediatrico rappresenta un mercato minore per l'industria farmaceutica.



Sperimentazioni cliniche pediatriche: criticità

Nei neonati, la situazione è particolarmente difficile a causa della vulnerabilità dei pazienti e dei numeri ancora più bassi

I bambini sono differenti dagli adulti in termini anatomici, fisiologici, di sviluppo dei vari organi.



Sperimentazioni cliniche pediatriche: criticità

L'estrapolazione di dati disponibili provenienti da studi condotti su popolazioni, permette di ridurre il numero di bambini che è necessario arruolare negli studi clinici, ma non sempre ciò è possibile.

Esistono patologie esclusivamente pediatriche.



Regolamento CE 1901/2006:

I farmaci negli adulti sono adeguatamente studiati rispetto al profilo di sicurezza efficacia e alla qualità

Il Regolamento 1901/2006 si propone di incentivare la ricerca clinica pediatrica al fine di garantire l'accesso alle cure di farmaci dimostrati sicuri ed efficaci nella popolazione pediatrica



Regolamento CE 1901/2006

per evitare

La conduzione di studi sui minori che non siano ritenuti necessari

Il rallentamento del processo autorizzativo del medicinale sugli adulti



Regolamento CE 1901/2006: Paediatric Investigational Plan (PIP)



Sono richiesti dati di studi pediatrici condotti in accordo ad un PIP documento vincolante approvato dal Paediatric Committee (PDCO EMA).

Descrive le tempistiche per l'avvio e il completamento di ciascuno studio e le misure proposte per dimostrare e fornire dati su Qualità, Sicurezza, Efficacia, Formulazione appropriata



Regolamento CE 1901/2006: PIP

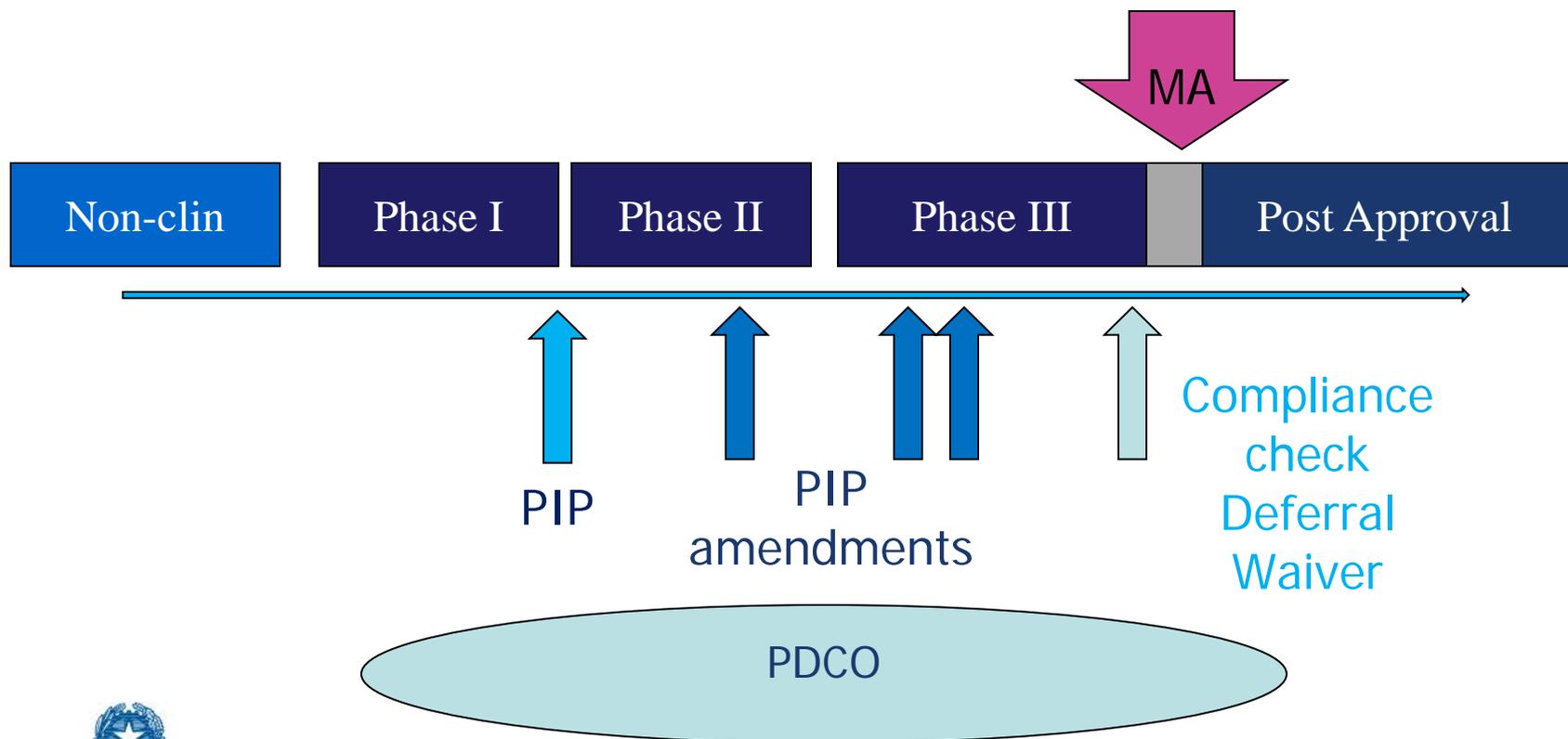


Il PIP è richiesto:

- in caso di nuove richiesta di autorizzazione (art. 7);
- in caso di domande di autorizzazione per prodotti già autorizzati, per ottenere/richiedere nuove indicazioni, incluse quelle pediatriche, nuove formulazioni farmaceutiche e nuove vie di somministrazione (art. 8)



Quando deve essere sottomesso un PIP per nuovi farmaci



Dati EMA a 10 anni dal Reg. 1901/2006

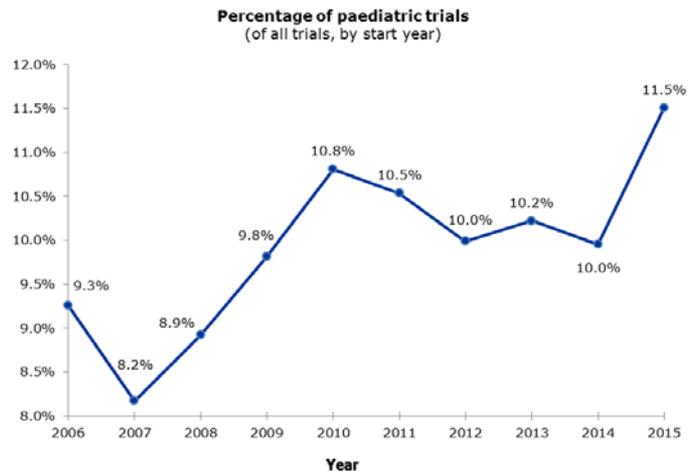
Negli ultimi 9 anni incremento nel numero di studi pediatrici proposti da Promotori profit, discussi col Comitato Pediatrico (PDCO) e inclusi in un PIP

Molti di questi studi sono deferiti in attesa dell'ottenimento di sufficienti dati di sicurezza ed efficacia provenienti dagli studi sugli adulti, pertanto si stima che saranno registrati solo nei prossimi anni



Dati EMA a 10 anni dal Reg. 1901/2006

La percentuale totale di sperimentazioni pediatriche per anno rispetto a quella delle sperimentazioni totali è aumentata dal 9.3% nel 2006 al 11.5% nel 2015.



https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf

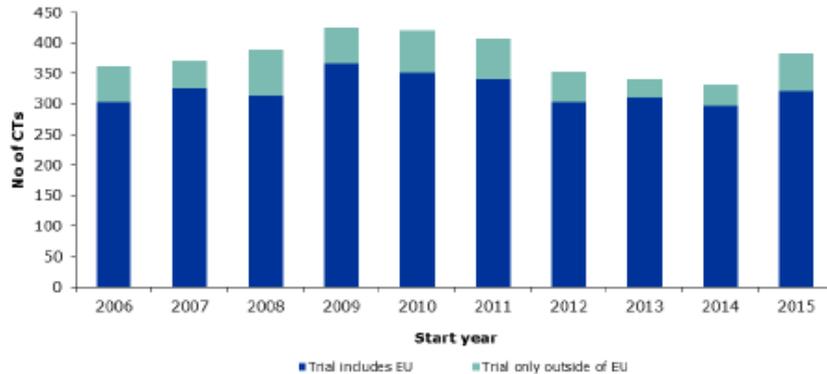


Agenzia Italiana del Farmaco

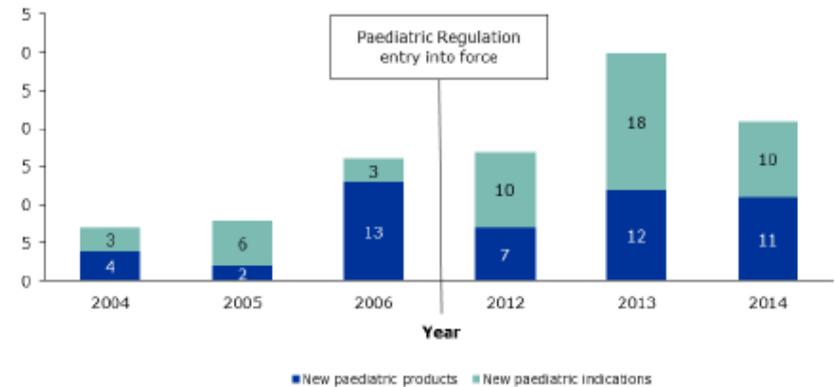
AIFA

Dati EMA a 10 anni dal Reg. 1901/2006

Number of authorised paediatric clinical trials
(inside/outside of EU)



Number of new paediatric products and indications
2004-2006 and 2012-2014



https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf

Incentivi per la ricerca pediatrica



Finanziamento dell'Unione Europea (Art. 40 Reg)

Finanziamenti comunitari per la ricerca finalizzata allo sviluppo di medicinali non più coperti da brevetto (off-patent) per l'autorizzazione all'immissione in commercio per l'uso pediatrico (PUMA)

Finanziamenti nazionali

Iniziative a livello nazionale per finanziare la ricerca e lo sviluppo di medicinali per uso pediatrico



SPERIMENTAZIONI PEDIATRICHE IN ITALIA

In base al rapporto nazionale 2016
(sperimentazioni relative all'anno
2015) in Italia

Fasce di età	2015	
	SC	%
Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni)	505	75,1
Adulti (18-64 anni)	63	9,4
Minori (< 18 anni)	54	8,0
Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni)	27	4,0
Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni)	17	2,5
Anziani (≥ 65 anni)	6	0,9



**La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia**

15° Rapporto nazionale
2016

SPERIMENTAZIONI PEDIATRICHE IN ITALIA

Malgrado l'aumento degli studi pediatrici inclusi in un PIP, il numero di studi no profit nella popolazione pediatrica, in ribasso negli ultimi anni, ha rappresentato un elemento di valutazione nella scelta delle aree tematiche per il Bando AIFA sulla Ricerca Indipendente 2016



Il ruolo di AIFA nella ricerca indipendente

La ricerca clinica orientata alla pratica è finanziata dalle aziende farmaceutiche. Comunque molti quesiti di natura clinica sono considerati rischiosi o poco "economici" e quindi rimangono irrisolti.

La promozione e il finanziamento diretto della ricerca indipendente sui farmaci è uno dei compiti strategici di AIFA.



L'opportunità della ricerca indipendente

Il fondo per la ricerca indipendente AIFA:
Legge 326/2003, art. 48

Ricerca sull'uso dei farmaci e in particolare: studi clinici comparativi tra medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo, studi su farmaci orfani, studi sull'appropriatezza e l'informazione



La Ricerca Indipendente

Strumento quotidiano di lavoro per AIFA

Strumento funzionale futuro per aumentare l'efficienza del sistema

Al fine di generare dati che in futuro impattino sul sistema sanitario in maniera positiva

In un'ottica di programmazione delle attività



La Ricerca Indipendente AIFA strumento per

studiare popolazioni e strategie terapeutiche trascurate dalla ricerca profit

dirimere incertezze su farmaci già presenti sul mercato

studiare l'incidenza di eventi avversi su ampie popolazioni

migliorare appropriatezza prescrittiva e aderenza alla terapia



Risultati della valutazione delle lettere di intenti dei bandi 2005-2009

Area	Lettere di Intenti	Protocolli in II fase	Protocolli finanziati
Farmaci orfani e malattie rare (Bandi 2005-2007)	454	110 (21%)	64 (14%)
Confronti fra farmaci e strategie	565	115 (20%)	60 (11%)
Farmacoepidemiologia e appropriatezza	751	193 (25%)	83 (11%)
Totale	1770	418 (23%)	207 (12%)





Progetti finanziati: bandi 2005-2009

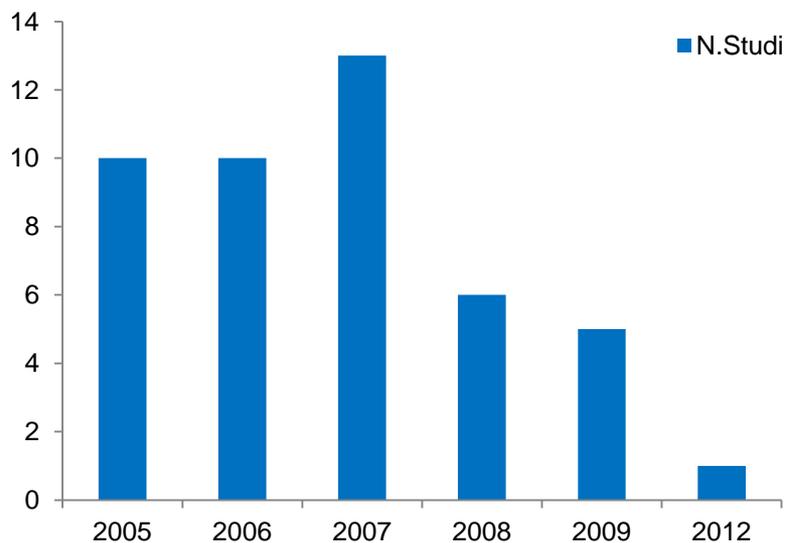
Area	2005	2006	2007	2008	2009
✓ Farmaci orfani e malattie rare	20	24*	20*	-	-
✓ Confronti fra farmaci e strategie	13	16	9	12	10
✓ Farmacoepidemiologia e appropriatezza	21	11	17	26	8
Totale progetti finanziati	54	51	46	38	18
Finanziamento stanziato (in milioni €)	35	29	13	13	7

*1 progetto nel 2006 e 1 nel 2007 non sono mai stati avviati

Bandi AIFA per la Ricerca indipendente: 2005-2012

44

Protocolli comprendenti popolazioni
pediatriche



Bando AIFA 2012

Area A Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Area B Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Area	LdI pervenute (% sul totale pervenute)	LdI ammesse alla fase II (% sul totale di area)	Protocolli valutati (% sul totale di area)
A	230 (61%)	54 (23%)	45 (20%)
B	146 (39%)	47 (32%)	40 (27%)
TOTALE	376	101 (27%)	85 (23%)



Bando 2012

24

Protocolli approvati

12

Milioni di euro di finanziamento

17

Studi di confronto tra farmaci e strategie terapeutiche

7

Studi di farmacoepidemiologia

50%

Malattie neoplastiche, con particolare riguardo ai tumori rari



Il Bando AIFA per la Ricerca Indipendente 2016

E' stato pubblicato in data 20 ottobre 2016 in Gazzetta Ufficiale con scadenza 5 dicembre 2016

Il bando è destinato a soggetti pubblici e no-profit

<http://www.aifa.gov.it/it/node/20588>



Il Bando AIFA per la Ricerca Indipendente 2016

Bando AIFA 2016 Ricerca Indipendente

Il Bando AIFA 2016 per la Ricerca Indipendente è stato pubblicato in data 20 ottobre 2016 in Gazzetta Ufficiale.

Il programma di ricerca indipendente AIFA è rivolto a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no profit. Saranno accettate esclusivamente le domande di partecipazione presentate secondo le modalità e linee guida definite dal bando e relativi allegati. Nell'ambito del Bando AIFA 2016 sono identificate tre aree tematiche, su cui è possibile presentare progetti di studio interventistico o osservazionale: malattie rare, popolazioni fragili e medicina di genere.

Il sistema di presentazione delle domande sarà attivo a partire dal 31/10/2016 fino alle ore 18.00 del 5/12/2016 tramite l'indirizzo di accesso al sistema: <http://aifa.cbim.it>

Per richieste relative al bando ed alle modalità di presentazione delle domande, sono attivi, rispettivamente, i seguenti recapiti per argomenti di natura scientifico- regolatoria o tecnica:

Supporto regolatorio e scientifico:

Agenzia Italiana del Farmaco

Tel. 0039 06 5978 4222 (dal lunedì al venerdì 10:00 – 16:00)

e-mail: ricercaindipendente@aifa.gov.it

Supporto tecnico:

Consortium Of Bioengineering and Medical Informatics (CBIM)

Tel. 0039 0382 528759 (dal lunedì al venerdì 9:00 - 18:00)

e-mail: aifa@cbim.it

Il testo del Bando con i relativi allegati e le linee guida per la presentazione delle domande sono consultabili ai seguenti link:

1. *Bando AIFA 2016 per la Ricerca Indipendente*
2. *Allegato 1: Linee Guida per la redazione e presentazione del protocollo*
3. *Appendice A: Study Classification*
4. *Appendice B: Linee Guida per la distribuzione delle spese del budget*
5. *Allegato 2: Linee Guida per la valutazione dei protocolli di Ricerca Indipendente*
6. *Fac-simile contratto Studi sperimentali*
7. *Fac-simile contratto Studi osservazionali*

Il Bando AIFA 2016: criteri di valutazione

CRITERIA	SCORE RANGE
Scientific quality, worth of the proposed research and feasibility of the objectives	1-9*
Novelty, originality and transferability	1-9*
Methodologies and development strategy of the project (detailed over the 3 years of the project), preliminary data and bibliographic references	1-9*
Merits of the applicant (general information and contact details), scientific activity (based on the curriculum vitae and publication track records presented by the applicant - 5 best articles, 5 articles related to the topic, taking into consideration the IF of the scientific journals the articles were published in, the number of citations from the publication to the request for funding, and the h-index) and the 5 latest publications. With reference to the projects involving Italian Researchers operating abroad, the data of the Italian researcher operating abroad are relevant too. Expertise of the group of researchers.	1-9*
Does this project relate to products or ideas already covered by an industrial patent by the co-financing company or otherwise subjected to the rights of a legal subject other than the corresponding Institutional Authority?	Yes/No
Overall evaluation (half page)	Text
Final score	Sum

*Maximum value=1; Minimum value=9. Scores are admitted in fractions of 0,5 points.

BANDO AIFA 2016

Novità e visione dei bandi quale strumento di programmazione e indirizzo del sistema di ricerca biomedica

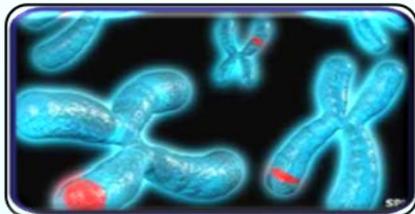
Approccio top down

Rigore nella conduzione dei trial e criteri stringenti per i contratti

Eccellenza



TEMATICHE



Malattie rare

Studio dei
farmaci nel
genere
femminile

Popolazioni
fragili
(pediatria)



Farmaci in pediatria

Elevata incidenza di indicazioni off label

Necessità di generare dati che supportino la correttezza di usi consolidati

Limitato impatto del Regolamento Pediatrico nell'aumentare studi e indicazioni autorizzate



BANDO AIFA 2016



Il bando farà tesoro di quanto imparato con le esperienze dei bandi precedenti

Studi che producano risultati utilizzabili e trasferibili a chi fa programmazione in ambito sanitario

Per migliorare appropriatezza prescrittiva e aderenza alla terapia



In parallelo

Progetto di ricerca AIFA per valutare quanto effettivamente gli studi di ricerca indipendente finanziati da AIFA fino ad oggi abbiano impattato sulla pratica clinica



In parallelo

Advice scientifico a ricercatori impegnati
nella ricerca indipendente

Attività di formazione dedicata agli
sperimentatori no profit



Partnership pubblico-privata



Possibilità di fornitura di farmaci rimborsati dal SSN nel caso in cui sia prevista una modalità di confezionamento finalizzata a una somministrazione "in cieco"



Possibilità di fornitura di farmaci utilizzati per indicazioni diverse da quelle autorizzate



Possibilità di co-finanziamento da parte di aziende o enti pubblici e privati in valutazione





CONTATTI

t 06 59784222

e s.petraglia@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA