



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **BANDO AIFA 2012 PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI**

### **ISTRUZIONI PER LA PARTECIPAZIONE AL BANDO AIFA 2012**

#### **AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

**Assegnazione di finanziamento per la ricerca indipendente sui farmaci ai sensi dell'articolo 48, commi 5, lettera g), e 19, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326.**

#### *Finalità e caratteristiche generali*

Nell'ambito della promozione della ricerca indipendente sui farmaci, finanziata ai sensi dell'art. 48 comma 19 della legge n. 326/2003, l'Agenzia Italiana del Farmaco, d'ora in poi denominata AIFA, intende promuovere ricerche con particolare attenzione alle aree che:

- a) soffrono di una cronica carenza di interesse di mercato, per esempio per la (relativa) rarità delle popolazioni coinvolte e perché i farmaci non sono più coperti da brevetto;
- b) coincidono con grandi popolazioni e problemi che per la loro estensione possono avere implicazioni importanti a livello di salute pubblica e di sostenibilità economica;
- c) riguardano popolazioni che di norma sono escluse dagli studi sulla efficacia e sicurezza dei farmaci, quali ad esempio neonati e bambini, donne in età fertile e in gravidanza, grandi anziani.

#### *Soggetti ammessi al finanziamento*

Gli studi proposti dovranno uniformarsi ai requisiti richiesti per gli studi non profit secondo quanto previsto dal decreto del Ministero della Salute 17 dicembre 2004 e dovranno caratterizzarsi come studi clinici (e non preclinici o riguardanti meccanismi d'azione) su farmaci di fondamentale interesse per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

I finanziamenti per i progetti di ricerca sono destinati a enti pubblici e privati non profit.

Si ricorda che per la partecipazione al bando AIFA 2012 è necessaria la conoscenza approfondita della normativa di riferimento che disciplina la ricerca clinica in Italia.

### *Informazioni di carattere generale sul bando*

Nel presente bando confluiscono le somme dedicate derivanti dal bilancio preventivo e consuntivo per l'anno 2010 e quelle dal bilancio preventivo per l'anno 2011 (budget 2011).

Nel presentare le lettere di intenti inerenti al bando 2012 per la ricerca indipendente dell'AIFA occorre tenere presente le seguenti informazioni:

1. Ciascun proponente potrà presentare, in qualità di responsabile scientifico, una sola lettera di intenti (LdI).
2. Non saranno accettate LdI il cui proponente abbia avuto un progetto finanziato (in qualità di responsabile scientifico) nei bandi AIFA 2008 e 2009. I ricercatori che hanno avuto un progetto finanziato attraverso i bandi 2005 e 2006 potranno presentare una LdI solo se hanno concluso lo studio finanziato. I ricercatori che hanno avuto un progetto finanziato attraverso il bando 2007 potranno presentare una LdI solo se hanno arruolato più del 50% dei pazienti previsti al momento della presentazione della stessa.
3. I responsabili di unità operative non potranno partecipare a più di 3 LdI. Questo limite è ridotto a una LdI qualora il ricercatore sia responsabile di unità operativa presente in complessivi 3 o più progetti finanziati con i bandi AIFA del 2007, 2008 e 2009.
4. Il bando è rivolto a soggetti pubblici e privati che operano nel campo dell'assistenza sanitaria e della ricerca scientifica e che, come deve essere chiaramente esplicitato nel loro atto istitutivo, non hanno finalità di lucro.
5. Non saranno accettate LdI il cui contenuto sia considerato, dal "*Gruppo Temporaneo per la valutazione dei progetti di ricerca indipendente supportati dall'AIFA*", di seguito GdL R&S, sovrapponibile con uno dei progetti approvati attraverso i bandi AIFA degli anni precedenti (2005–2009). L'elenco dei progetti approvati con i bandi AIFA 2005 – 2009 è consultabile attraverso il sito web dell'AIFA [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it).
6. Al fine di sostenere la priorità di ricerca clinica, non verranno prese in considerazione lettere di intenti il cui obiettivo sia rappresentato dallo studio dei meccanismi d'azione dei farmaci. È tuttavia prevista la possibilità che all'interno di uno studio clinico siano sviluppati sottoprogetti su marcatori al fine di individuare sottogruppi di popolazioni responder ai trattamenti e/o ad alto rischio di reazioni avverse, purché non vengano modificate la fattibilità e la finalità principale del progetto.
7. Gli studi della ricerca indipendente dell'AIFA sono innanzitutto rappresentati da fasi 3-4 di farmaci in commercio.
8. I farmaci in studio utilizzati fuori indicazione non possono essere posti a carico del SSN.
9. A seguito della comunicazione dei risultati della seconda fase di valutazione, i responsabili scientifici degli studi che saranno risultati vincitori dovranno impegnarsi a firmare il contratto e a presentare tutta la documentazione ai Comitati Etici entro 60 giorni dalla comunicazione dell'ammissione al finanziamento da parte del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, al fine di rendere il più tempestivo possibile l'avvio dello studio.
10. Nel caso di studi multicentrici, le unità operative che partecipano allo studio devono dichiarare il numero di pazienti assistiti nel centro negli ultimi due anni per il problema clinico oggetto dello studio. Sulla base di questo dato dovranno essere fornite le stime verosimili di reclutamento dei pazienti da includere nello studio.

11. Nel caso di studi multinazionali, il finanziamento AIFA potrà riguardare esclusivamente la quota italiana, a condizione comunque che si tratti di uno studio con le caratteristiche della ricerca indipendente. (Per ulteriori informazioni si veda il paragrafo “*Partecipazione di gruppi di ricerca italiani a studi internazionali*”).
12. Al fine di garantire la continuità nella conduzione del progetto di studio per tutta la sua durata, non può ricoprire il ruolo di PI coordinatore il soggetto che abbia raggiunto i limiti di età pensionabile e/o che sia prossimo al pensionamento.
13. La presentazione delle lettere di intenti dovrà avvenire **entro le ore 12.00 del 23 aprile 2012**, esclusivamente per via telematica, attraverso il sito web dell’AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)).

Analogamente ai precedenti bandi, anche per il bando 2012 è prevista la possibilità di **cofinanziamento** da parte di aziende o enti pubblici e privati che abbiano interesse a sostenere il programma di ricerca indipendente dell’AIFA.

In particolare, il co-finanziamento da parte di aziende private è consentito solamente con le seguenti modalità:

- a) possono essere forniti i farmaci rimborsati dal SSN nel caso in cui sia prevista una modalità di confezionamento finalizzata a una somministrazione “in cieco”;
- b) possono essere forniti i farmaci utilizzati per indicazioni diverse da quelle autorizzate;
- c) le aziende o enti pubblici e privati possono co-finanziare solo per area o per tematica, e non per uno studio specifico, a condizione che l’entità complessiva del finanziamento di ciascun ente non superi la cifra di 500.000 euro, e che la dichiarazione di disponibilità al co-finanziamento da parte del potenziale sponsor venga effettuata entro la scadenza prevista per la valutazione delle lettere di intenti, e comunque entro il 30 aprile 2012.

Nel caso in cui sia prevista la copertura delle spese per la fornitura del farmaco (punti “a” e “b”) da parte di un’azienda farmaceutica, deve essere acquisita per iscritto la disponibilità dell’azienda stessa. Tale disponibilità deve essere inviata all’Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica – Unità Ricerca e Sviluppo entro la data di scadenza prevista per la presentazione del protocollo finale dei progetti ammessi alla seconda fase di valutazione.

Al momento della presentazione delle LdI dovranno essere dichiarati tutti i contributi ottenuti come co-finanziamento.

#### *Partecipazione di gruppi di ricerca italiani a studi internazionali*

Il bando AIFA 2012 prevede anche la possibilità di presentare, all’interno delle aree tematiche del bando per l’anno in corso, richieste di finanziamento relative alla partecipazione di gruppi di ricerca italiani a progetti di ricerca multicentrici internazionali che abbiano le caratteristiche necessarie tali da farli comprendere nella tipologia di studi di “ricerca indipendente” secondo la normativa non profit italiana.

Gli studi eleggibili per questa categoria devono essere promossi o avere un riconoscimento specifico da parte di Agenzie od organismi pubblici internazionali.

La presentazione di queste proposte deve seguire le regole generali del bando. Unitamente alla presentazione della LdI, tuttavia, dovrà essere anche reso disponibile il protocollo completo dello studio ed eventuali informazioni sulla sua avvenuta registrazione presso uno dei registri internazionali dei clinical trial oggi riconosciuti a livello internazionale.

#### *Trasparenza e indipendenza delle procedure di selezione*

E’ previsto un doppio livello di valutazione delle proposte. In una prima fase il GdL R&S valuta le LdI pervenute. Ai responsabili scientifici dei progetti selezionati verrà quindi chiesto di presentare

un progetto completo in lingua inglese che verrà valutato “in cieco” da esperti indipendenti italiani e stranieri. Il finanziamento verrà erogato sulla base di una graduatoria di merito scientifico dei progetti comunque valutati sufficienti fino all’esaurimento del fondo disponibile.

In tutte le fasi di selezione verrà rispettato il principio della trasparenza rendendo pubblici sia i criteri con cui verranno prese le decisioni, sia i risultati del processo di selezione.

#### *Modalità di valutazione*

La prima fase di valutazione effettuata dal GdL R&S prevede che ogni LdI sia sottoposta a tutti i membri del GdL R&S e che comunque siano espressi un minimo di tre giudizi. La successiva discussione collegiale del GdL R&S seguita da una votazione permette di selezionare le proposte migliori da ammettere alla seconda fase di valutazione. L’assegnazione del punteggio avviene secondo i seguenti criteri:

- qualità scientifica dello studio: fino ad un massimo di 35 punti
- rilevanza per il SSN: fino ad un massimo di 35 punti
- qualificazione scientifica ed esperienza del proponente e delle unità partecipanti nel settore: fino ad un massimo di 20 punti
- congruità economica: fino ad un massimo di 10 punti

Le lettere di intenti con punteggio uguale o superiore a **70** vengono ammesse alla seconda fase. La comunicazione al ricercatore proponente del risultato della valutazione della lettera di intenti (**Ammissione/Non ammissione** alla seconda fase di valutazione), non prevede l’invio delle motivazioni del giudizio espresse dal GdL R&S.

#### *Presentazione delle domande*

La presentazione delle LdI (in italiano) dovrà avvenire **entro le ore 12.00 del 23 aprile 2012**, esclusivamente per via telematica, attraverso il sito web dell’AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)).

Ai fini dell’accettazione farà fede la data di acquisizione da parte del sistema informatico del modulo debitamente compilato.

Non saranno ammesse alla valutazione le LdI presentate con modalità diverse da quelle sopra descritte o inviate oltre il limite sopra indicato. La compilazione telematica per la presentazione delle LdI potrà avvenire a partire **dal 28 febbraio 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**

#### Background e motivazioni

Questa area del Bando di Ricerca si propone di sollecitare e stimolare la realizzazione di studi comparativi di grande dimensione mirati a fornire informazioni sulla efficacia comparativa di specifici farmaci (o loro classi) per specifiche patologie ad alta rilevanza epidemiologico-clinica ed assistenziale. Questi studi devono affrontare in modo esplicito quesiti di efficacia comparativa e/o di sicurezza rilevanti per il miglioramento della qualità della salute dei pazienti e per il funzionamento del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Particolare attenzione dovrà essere prestata alla promozione di studi relativi a farmaci già in commercio ma con un profilo di conoscenze ancora incompleto per quanto riguarda:

- a) efficacia comparativa di farmaci di classe diversa per lo stesso problema clinico;
- b) confronto tra modalità e durata di trattamento;
- c) tutte quelle ricerche che avrebbero difficoltà ad ottenere finanziamenti da altre fonti, pur in presenza di importanti ricadute conoscitive e operative per il SSN.

Date le finalità di questo Bando, verranno considerati eleggibili quesiti da affrontare nel contesto di studi clinici controllati e randomizzati multicentrici disegnati e coordinati da gruppi con precedente e dimostrabile esperienza, soprattutto nella capacità di sviluppare e coordinare reti multicentriche di servizi e/o di gruppi di operatori sanitari.

In generale, la formulazione delle proposte dovrà basarsi su:

- Valutazione di efficacia comparativa e sicurezza di specifici trattamenti farmacologici nel campo di patologie ad alta prevalenza e di rilevante impatto assistenziale per popolazioni a rischio (bambini, anziani, donne in gravidanza, non responders, ecc.)
- Valutazione dell'efficacia di differenti modalità di somministrazione e durata dello stesso farmaco per alcune importanti patologie quali quelle oncologiche, cardiovascolari, ecc.
- Valutazione dell'efficacia comparativa di trattamenti farmacologici in funzione del tipo di setting di utilizzo (es. centri specializzati vs. medicina generale)

**Tematica A.1: Confronto tra farmaci biologici target-oriented, strategie per l'ottimizzazione di dosi e durata del trattamento, definizione dei criteri di risposta ed identificazione di “marcatori predittivi di risposta” nel trattamento delle malattie neoplastiche con particolare riguardo ai tumori rari, delle malattie infiammatorie croniche, immunomediate e delle riattivazioni di agenti patogeni, in età pediatrica e adulta.**

#### Motivazione della tematica A.1

In una elevata percentuale di pazienti i trattamenti target-oriented spesso determinano solo una regressione temporanea della patologia. Al fine di ottimizzare (anche sotto il profilo del rapporto costi/benefici) il trattamento farmacologico dei pazienti appare importante valutare la presenza di marcatori molecolari intermedi della trasduzione del segnale intracellulare espressi dalla patologia che indichino la funzionalità della “via di *signaling*” dipendente dal target principale.

**Tematica A.2: Confronto tra farmaci o strategie terapeutiche nel trattamento della tossicodipendenza da alcool e delle sue complicanze internistiche.**

**Motivazione della tematica A.2**

La terapia farmacologica del trattamento della dipendenza da alcool rappresenta un'area per cui l'evidenza presente in letteratura non ha consentito finora di individuare un percorso terapeutico ben definito.

Analogamente, il trattamento delle multiformi patologie alcool-correlate necessita di studi clinici per determinare le migliori strategie terapeutiche. Considerando che l'abuso di alcool è una delle principali cause di malattia, l'individuazione mediante ricerche cliniche di linee di intervento ben definite ed efficaci per il trattamento della tossicodipendenza e delle sue complicanze potrebbe comportare una riduzione della morbilità alcool-correlata con ricadute positive per l'SSN.

**Tematica A.3: Studi randomizzati per valutare se specifiche modalità di somministrazione (per es., somministrazione infusione continua vs discontinua o in bolo) hanno un diverso impatto sugli outcomes clinici più rilevanti.**

**Motivazione della tematica A.3**

Nel trattamento di alcune infezioni di particolare gravità (polmonite da GRAM negativi acquisite in ambito ospedaliero) la modalità di somministrazione di farmaci può influenzarne l'efficacia. Se ciò è noto rispetto a parametri clinici surrogati (come ad esempio le MIC) mancano a tutt'oggi studi clinici randomizzati che ne abbiamo confermato i potenziali benefici in particolare nel setting della terapia intensiva su parametri quali la sopravvivenza. In particolare occorrono studi che dimostrino se la somministrazione continua è più efficace nel ridurre la mortalità rispetto alle più tradizionali somministrazione in bolo e se ci sono differenze sulla diffusione dei germi resistenti MDR (multi-drug resistant strains).

**Tematica A.4: Confronto fra farmaci o strategie terapeutiche in pediatria e geriatria: ottimizzazione dell'uso dei farmaci biosimilari per l'apparato respiratorio, gastro-enterico, cardiovascolare, endocrino, neurologico (con particolare riferimento a patologie cerebrovascolari e neurodegenerative) e per le malattie psichiatriche.**

**Nota:** considerata la mancanza di conoscenze scientifiche specifiche sul bambino e nell'anziano si fa riferimento non solo a studi sulla efficacia clinica comparativa di singoli farmaci ma anche alla valutazione di differenti dosaggi e a studi formulazioni adeguate all'uso in pediatria e geriatria.

**Motivazione della tematica A.4**

E' noto che in area pediatrica e geriatrica le sperimentazioni cliniche sono poco frequenti. Per le patologie indicate in questa tematica è particolarmente rilevante la mancanza di conoscenze scientifiche specifiche nel bambino e nell'anziano, non solo sull'efficacia, ma anche sul dosaggio ottimale e su formulazioni adeguate all'uso in pediatria e geriatria. Ne deriva il frequente ricorso all'uso off-label, variabilità prescrittiva e spesso una sottoutilizzazione di opportunità terapeutiche per il bambino e per l'anziano.

**Tematica A.5: Valutazione del profilo beneficio-rischio in pazienti sottoposti a terapie con anticoagulanti orali, eparine a basso peso molecolare, antiaggreganti, con particolare attenzione agli usi in Medicina Interna, Cardiologia, Neurologia, Ortopedia e in Chirurgia Generale.**

**Motivazione della tematica A.5**

La tromboprolifasi in pazienti ospedalizzati rappresenta un importante strumento che ha ridotto in pazienti ad alto rischio l'incidenza della mortalità e di altri esiti gravi. L'uso di farmaci antitrombotici ed anticoagulanti è aumentato nel tempo sulla base di evidenze di efficacia misurate con outcome clinici e surrogate. Le emorragie e le recidive trombotiche rappresentano gli outcome più importanti. La conoscenza del rischio emorragico è molto meno robusta essenzialmente per la diversa definizione della severità adottata negli studi, per il tempo di follow-up breve e per la dimensione del campione spesso insufficienti a valutare un evento relativamente raro. Una migliore conoscenza del profilo beneficio-rischio è assolutamente essenziale per poter bilanciare, nella decisione di raccomandare il trattamento, i benefici attesi sul rischio tromboembolico e quello di complicanze emorragiche.

**Tematica A.6: Valutazione del profilo beneficio-rischio e dell'appropriatezza di farmaci utilizzati per il trattamento dei disturbi cognitivi e/o comportamentali in pazienti affetti da malattie croniche neurologiche e psichiatriche incluse demenza o decadimento mentale**

**Motivazione della tematica A.6**

I disturbi cognitivi e comportamentali rappresentano la causa più frequente di ricorso alla terapia farmacologica, soprattutto nelle popolazioni anziane. Si tratta spesso di politerapie che prevedono farmaci psicotropi combinati con farmaci neurologici che a loro volta vengono utilizzati in add-on ad altre terapie farmacologiche per altre malattie di carattere internistico, metabolico e osteoarticolare. Tali farmaci vengono poi con una certa frequenza usati in associazione o in sequenza esponendo i pazienti alla possibilità di effetti indesiderati causati da diversi principi attivi. Gli effetti indesiderati di queste politerapie sono ignoti in quanto gli studi di registrazione, pur condotti su popolazioni molto numerose, prevedono come criterio di esclusione l'uso di altri farmaci. In generale, per i motivi sopra esposti, ci si attende una grande frequenza di effetti indesiderati delle terapie farmacologiche nella popolazione spesso anziana con declino cognitivo effetti che, in quanto non anticipabili, vengono con ogni probabilità misconosciuti. Una migliore conoscenza dell'efficacia, anche attraverso studi di imaging o altri bio-marcatore, e degli effetti indesiderati rappresenterebbe senza dubbio un significativo contributo per il miglioramento della pratica clinica.

**Tematica A.7: Efficacia nei trattamenti farmacologici nell'ambito di malattie neurometaboliche rare, con particolare riguardo a quelle ad esordio tardivo**

**Nota:** particolare attenzione sarà data agli studi che valutano l'efficacia nella evoluzione della sintomatologia clinica con particolare riguardo a quella neurologica, attraverso misure di outcome riproducibili e validate, come scale di valutazione e qualità della vita, ma anche dati obiettivi clinici, elettrofisiologici e neuro radiologici.

**Motivazione della tematica A.7**

Sono numerose le malattie neurometaboliche per le quali esistono terapie patogenetiche che risultano in una riduzione del metabolita tossico attraverso varie vie compreso la terapia enzimatica sostitutiva in maniera cronica. Pochi sono i dati della letteratura internazionale sulla efficacia documentata di tali terapia sul follow-up delle condizioni neurologiche e quindi sull'utilità di tali terapia nel miglioramento e della prevenzione dei devastanti danni sulle condizioni neurologiche dei pazienti. Esempi esplicativi di tali modelli possono essere l'uso nell'acido chenodeossicholico nella prevenzione della sintomatologia neurologica nella xantomatosi cerebrotendinea; l'uso di terapia enzimatica ricombinante nella prevenzione della neuropatia periferica e della vasculopatia cerebrale nella malattia di Fabry (sono presenti prevalentemente dati sugli organi extraneurologici, come le funzioni renali); o infine terapie preventive nelle forme rare di malattie cerebrovascolari (CADASIL, ed altre); o infine il monitoraggio di metodologie innovative per valutare l'uso di terapie nell'ambito delle malattie neurodegenerative come atassie, paraparesi spastiche, corea di huntington, malattie di parkinson, alzheimer (eye tracking, terapia a distanza con monitoraggio telematico, ecc.).

**Tematica A.8: Studi strategici mirati a ridurre il burden della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) mediante l'adozione di regimi di combinazione a 2 farmaci o in monoterapia ovvero mediante riduzione di giorni di trattamento (drug holiday)**

**Motivazione della tematica A.8**

Da oltre 15 anni la terapia antiretrovirale ad elevata efficacia (HAART) è stata proposta e attuata con l'impiego di una combinazione a 3 farmaci (triplice terapia). La HAART ha determinato un drammatico declino della mortalità ma, per converso, l'insorgenza di rilevanti co-morbosità (epatocirrosi e complicanze epatiche, malattie cardiovascolari e sindromi metaboliche, nefrotossicità, turbe neuro cognitive ecc.). Queste sono state associate all'impiego di tali farmaci life-long in una condizione di "inflammaging" HIV correlata. Trials randomizzati controllati (RTC) di monoterapia con inibitori della proteasi hanno dimostrato un certo grado di efficacia in regimi di semplificazione. Sperimentazioni di bi-terapia sono in atto nell'obiettivo di rimuovere il back-bone nucleos(t)idico (regimi NRTI-sparing). Alcuni studi (es. Five On Five Out: FOTO), sfruttando la lunga emivita di farmaci, hanno evidenziato il mantenimento di concentrazioni di farmaco efficaci attraverso giorni di interruzione terapeutica. Si vogliono incoraggiare RCT secondo queste strategie, specie in popolazioni speciali con co-morbosità (donne in menopausa, pazienti anziani con politerapie), specie con l'impiego di farmaci a basso costo e/o prossimi alla scadenza di brevetto.

**Tematica A.9: Studi strategici mirati ad ottimizzare l'impiego dei nuovi farmaci anti HCV ad azione diretta**

**Nota:** si fa riferimento a studi di valutazione comparativa del profilo beneficio-rischio di diverse strategie di impiego dei nuovi farmaci anti HCV ad azione diretta con particolare menzione alle popolazioni speciali non incluse o insufficientemente incluse negli studi registrativi.

**Motivazione della tematica A.9**

La risposta sostenuta al trattamento dell'infezione da HCV è correlata ad una diminuzione della mortalità per cirrosi scompensata ed epatocarcinoma. L'impiego di nuovi farmaci antivirali ad azione diretta è correlata ad un incremento delle percentuali di risposta alla terapia, ma anche dei costi e degli effetti collaterali. Ad oggi mancano studi volti a definire l'impiego più appropriato di questi farmaci in termini di rapporto costo/beneficio. Inoltre questi farmaci in fase registrativa non sono stati impiegati in casistiche di pazienti "difficili da trattare" di numerosità rilevante (pazienti con malattia avanzata, con coinfezione da HIV, trapiantati di fegato, in dialisi, in terapia sostitutiva per dipendenza da sostanze).

**Tematica A.10: Confronto tra nuovi marcatori molecolari, correlati alla progressione del danno d'organo, per l'ottimizzazione del trattamento farmacologico singolo o di associazione di malattie degenerative e cardiovascolari**

**Motivazione della tematica A.10**

Le malattie degenerative e cardiovascolari sono una delle cause più importanti di morbosità e invalidità nella popolazione italiana. Attualmente uno degli obiettivi più rilevanti della ricerca farmacologica è quello di definire strumenti atti a migliorare l'efficacia d'interventi di prevenzione primaria e secondaria, al fine di individuare sottogruppi di pazienti ad alto rischio per sviluppo di malattie vascolari legate all'aterosclerosi e a processi degenerativi. Non è stato ancora del tutto chiarito perché alcuni pazienti presentano una particolare predisposizione a sviluppare eventi acuti ravvicinati in un lasso di tempo relativamente breve. L'alterazione del sistema immune, condizionando l'efficacia e l'aggressività delle risposte difensive dell'organismo potrebbe influenzare la stabilità clinica dei pazienti. In tale ambito l'utilizzo di diverse tecniche biomolecolari potrebbe permettere la visualizzazione "in situ" del tipo di infiltrato infiammatorio ed identificare nuovi markers atti a favorire una migliore selezione dei pazienti che presentano un alto rischio di malattie degenerative e necessitano di appropriati trattamenti farmacologici.

## **AREA B**

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

#### Background e motivazioni

Questa area del Bando di Ricerca si propone di affrontare 4 tematiche principali:

- a) monitoraggio dei profili di sicurezza e tollerabilità dei farmaci al di fuori della fase di sperimentazione clinica controllata;
- b) applicabilità e trasferibilità di specifici trattamenti in popolazioni non selezionate rappresentative delle condizioni reali di pratica clinica;
- c) appropriatezza di uso e determinanti della aderenza/non aderenza a linee guida e programmi di implementazione di specifici percorsi di cura;
- d) efficacia e trasferibilità di interventi di informazione/formazione sull'uso consapevole ed appropriato dei farmaci.

La ricerca dell'industria farmaceutica sull'efficacia dei farmaci, soprattutto in aree prive di risposte efficaci ed adeguate al livello di gravità e sofferenza per i pazienti e per il loro contesto familiare e sociale, tende a proporre come innovazioni nuove molecole e strategie terapeutiche valutate in setting assistenziali specialistici e su casistiche necessariamente selezionate. Per garantire che la maggior parte dei pazienti possa effettivamente trarre sostanziale beneficio da questi trattamenti, e capire se queste potenziali innovazioni sono davvero in grado di modificare favorevolmente la salute dei pazienti nella realtà concreta di uso dei servizi sanitari, è necessario:

- a) studiare quali sono le condizioni di trasferibilità di questi trattamenti;
- b) misurare il grado di raggiungibilità/raggiungimento di questi benefici su indicatori di processo e di esito plausibili in funzione delle conoscenze a priori disponibili.

In questo contesto assume particolare rilevanza il tema della farmacovigilanza, attiva e passiva, in relazione alla documentata scarsa misurabilità di effetti collaterali a medio e lungo termine all'interno delle sperimentazioni cliniche che portano alla approvazione dei farmaci. In generale, la formulazione delle proposte dovrà basarsi su:

- Valutazione della efficacia di interventi mirati al miglioramento della qualità e della completezza di programmi di farmacovigilanza attiva.
- Valutazione del grado di trasferibilità, interazione ed integrazione di trattamenti farmacologici non ancora sufficientemente valutati in termini di applicabilità ed accettabilità nei diversi setting assistenziali.
- Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci e dei suoi determinanti in specifiche aree terapeutiche, con particolare attenzione all'analisi dei fattori conoscitivi, attitudinali e comportamentali e delle barriere di carattere organizzativo gestionale.
- Valutazione dell'efficacia di interventi mirati al miglioramento della pratica prescrittiva per patologie specifiche, aree terapeutiche o specifiche classi di farmaci con particolare riferimento

alla verifica delle interazioni con le strategie di governo clinico attivate a livello regionale ed aziendale.

- Studi di monitoraggio dell'applicazione di linee guida cliniche e clinico-organizzative e con specifico riferimento all'analisi dei determinanti della loro non applicazione.
- Valutazione di impatto di strategie educativo/informative sull'uso di farmaci rivolte a specifici gruppi di pazienti e/o popolazione generale.

### **Tematica B.1: Valutazione del profilo di rischio dei farmaci anti-tumorali ad attività antiangiogenica.**

**Identificazione degli effetti dannosi sul sistema cardio e cerebrovascolare.**

**Caratterizzazione delle dosi minime per il danno**

#### **Motivazione della tematica B.1**

L'utilizzo dei farmaci antineoplastici con target "anti tumore specifico", recentemente introdotti sul mercato, si sta notevolmente diffondendo a varie neoplasie per l'elevata compliance verso il paziente. Per alcuni di questi sono già disponibili studi circa l'efficacia clinica. Per i nuovi farmaci o per il trasferimento delle applicazioni farmacologiche ad altre neoplasie che esprimono targets molecolari simili non sono disponibili studi comparativi che ne dimostrino l'efficacia e sicurezza rispetto alle terapie standard attuali. Al fine di ottimizzare le strategie farmacologiche di detti farmaci, la durata dei trattamenti, le diverse sequenze e i corretti dosaggi sono necessari studi clinici volti a caratterizzare la presenza e l'attivazione di marcatori specifici intermedi predittivi del successo terapeutico.

**Tematica B.2: Valutazione del profilo beneficio-rischio a lungo termine del trattamento cronico con ormone somatotropo. Identificazione della dose minima efficace in seguito al warning (2010) dell'EMA sulla sicurezza. Verifica del reale impatto di tale terapia sulla statura e sul metabolismo in particolare nelle condizioni in cui non è praticata come terapia sostitutiva (s. di Turner, s. Prader-Willi, SGA, Insufficienza renale cronica)**

#### **Motivazione della tematica B.2**

L'ormone somatotropo (GH) è usato in Pediatria nella terapia cronica di diverse condizioni cliniche associate a scarso accrescimento. L'effettore finale dell'azione promuovente la crescita di tale ormone è il fattore di crescita insulino-simile-I (IGF-I) le cui concentrazioni circolanti, strettamente GH dipendenti, sono state associate al rischio di sviluppare neoplasie come il carcinoma del colon, mammario e della prostata. I dati ad oggi a disposizione sulla sicurezza a lungo termine della terapia cronica con GH sono scarsi, conflittuali ed in gran parte frutto di studi osservazionali condotti dalle aziende farmaceutiche produttrici. Un recente studio epidemiologico indipendente condotto in Francia dalla agenzia francese del farmaco ha rivelato un aumento di mortalità, dose dipendente, per neoplasie osteocartilaginee e malattie cerebrovascolari in giovani adulti trattati con GH in età pediatrica. Sulla base di questi dati preliminari francesi l'EMA ha lanciato un warning sulla opportunità di non superare le dosi approvate per la terapia con GH in Europa, richiamando altresì la necessità di avere un maggior numero di dati da tutto il continente. E' dunque urgente raccogliere dati indipendenti sul rapporto.

**Tematica B.3: Confronti efficacia e sicurezza dei farmaci antidiabetici nel diabete di tipo II con particolare riferimento alle incretine e loro associazioni rispetto alle alternative disponibili (sulfaniluree e insulina)**

### **Motivazione della tematica B.3**

Recentemente, alcune classi di farmaci antidiabetici hanno visto una rivalutazione del loro profilo di sicurezza a lungo termine in particolare sull'impatto sugli eventi cardiovascolari. In particolare i glitazoni hanno mostrato un aumento di eventi in particolare scompenso cardiaco. Il rosiglitazone è stato ritirato dal commercio in Europa nel 2010 per un rapporto beneficio/rischio sfavorevole, principalmente per un aumentato rischio di eventi cardiovascolari emerso principalmente dagli studi randomizzati ma confermato anche da studi osservazionali. Anche per le sulfaniluree sono emersi dati da studi osservazionali di un potenziale impatto sfavorevole sugli eventi cardiovascolari. Le incretine introdotte sul mercato da pochi anni non hanno chiare evidenze dagli studi clinici randomizzati sinora condotti sul loro impatto sugli eventi cardiovascolari e richiedono pertanto conferme anche da studi osservazionali. Studi osservazionali di confronto tra le diverse categorie di farmaci e le loro varie associazioni possono contribuire a definire il profilo benefici/rischi nelle popolazioni reali che nel caso del diabete sono molto differenti dalle popolazioni incluse negli studi randomizzati.

### **Tematica B.4: Confronto tra strategie terapeutiche farmacologiche volto alla valutazione del profilo rischio-beneficio nella prevenzione secondaria dello stroke in pazienti con ipertensione arteriosa**

**Nota:** il confronto fra strategie terapeutiche include anche l'ottimizzazione delle combinazioni tra farmaci e la definizione di sequenze, dosaggi e vie di somministrazione. Priorità sarà data agli studi che presentino un disegno sperimentale o di coorte prospettico e che utilizzano misure di outcome validate e riproducibili

### **Motivazione della tematica B.4**

La prevenzione dell'ictus e della sua ripetizione è per lo più basata sulla terapia antipertensiva. Sebbene siano ben dimostrati i benefici della riduzione della pressione arteriosa nella riduzione dell'incidenza dell'ictus e di altri eventi cardiovascolari, non è disponibile alcuna sicura evidenza su quale sia il livello ottimale cui debba essere portata la pressione. Analogamente, è noto che la riduzione dell'LDL-colesterolo induce il rischio di ictus e di ricorrenza di ictus, ma il livello ottimale cui l'LDL-colesterolo deve essere portato dalla terapia non è ancora stato chiarito. Infine l'ictus non è il solo evento clinicamente importante della patologia cerebrovascolare che è necessario prevenire, ma crescente importanza – soprattutto nell'anziano – vanno assumendo le lesioni cosiddette “silenti” della sostanza bianca e il declino cognitivo con il rischio di demenza “vascolare”. Per questi eventi non sono ancora ben conosciuti i possibili benefici delle strategie di prevenzione secondaria.

### **Tematica B.5: Studi di valutazione dell'impatto di interventi di informazione/formazione rivolti ai Medici di Medicina Generale - MMG, sull'appropriatezza d'uso dei farmaci e/o sui rischi legati all'interazione fra farmaci nella medicina generale con particolare riferimento alla medicina di genere**

**Nota** Sarebbe pertanto utile disegnare studi che possano documentare come migliorare l'accesso alle evidenze disponibili (da parte dei medici, degli operatori sanitari e dei pazienti) sia rispetto ai documenti originali di riferimento (linee-guida o revisioni sistematiche pubblicate a livello internazionale) sia rispetto ai formati più efficaci (sono documenti di sintesi o prodotti per un contesto locale in italiano) e quali sono potenziali “fattori di ostacolo e/o favorenti” del processo di cambiamento atteso. In questa tematica rientrano anche studi tesi a valutare la trasferibilità delle linee guida già disponibili in aree cliniche rilevanti in particolare per frequenza e/o gravità.

### **Motivazione della tematica B.5**

I progetti di formazione/informazione nel campo del farmaco sono di norma rivolti ai professionisti del campo sanitario come medici e farmacisti. Più limitate sono le esperienze di informazione rivolte ai cittadini, o le associazioni dei pazienti, che hanno un ruolo sempre più rilevante nella diffusione capillare delle informazioni. Raramente sono effettuate valutazioni dell'efficacia degli interventi di informazione/formazione sia in termini di modificazione delle conoscenze e degli atteggiamenti prescrittivi sia rispetto all'outcome più hard della modificazione dei comportamenti prescrittivi.

E' importante che siano effettuate ricerche mirate a meglio definire come disegnare campagne sull'uso sicuro dei farmaci per quanto riguarda aspetti distinti:

- 1) la selezione e organizzazione dei contenuti delle comunicazioni (in particolare rispetto a linee-guida di riferimento di mole sempre maggiore e di non facile consultazione);
- 2) la presentazione visiva grafica di questi contenuti (se esistono cioè formati che favoriscono l'accesso, la comprensione e il cambiamento)
- 3) i media da usare
- 4) il piano strategico del programma di comunicazione (testare nuovi approcci confrontati con gli approcci standard o usuali).

Tenuto conto del ruolo dell'informazione ai cittadini quale parte integrante della buona pratica clinica, è importante condurre studi tesi a valutare l'impatto di interventi e progetti di informazione/formazione agli operatori sanitari, e/o ai pazienti e alle associazioni di pazienti, sull'appropriatezza d'uso dei farmaci e/o sui rischi legati all'interazione fra farmaci. Pertanto, è necessario condurre degli studi che dovrebbero prevedere misurazioni eseguite prima e dopo gli interventi formativi/formativi e prevedere una misurazione obbiettiva dei cambiamenti dei comportamenti adottati. Gli studi dovrebbero anche fornire informazioni utili a evidenziare i fattori facilitanti o le barriere all'implementazione degli interventi formativi ai fini di valutare anche il rapporto costo-efficacia della loro introduzione generalizzata. Gli studi devono avere almeno una dimensione regionale.

### **Tematica B.6: Revisioni sistematiche (RS) su quesiti terapeutici in campo farmacologico caratterizzati da elevata incertezza e per i quali non esistano già RS disponibili nella letteratura scientifica.**

**Nota:** si fa riferimento a studi che dovranno essere conclusi entro 12 mesi dal conferimento dell'incarico. Le RS proposte non devono già essere disponibili (ed aggiornate negli ultimi due anni) sulla Cochrane Library o sugli altri principali database di revisioni sistematiche.

### **Motivazione della tematica B.6**

Il metodo delle revisioni sistematiche (RS) di letteratura si è dimostrato utile per sintetizzare i risultati di studi primari sull'efficacia e il profilo beneficio-rischio di interventi farmacologici e per individuare le aree nelle quali si deve indirizzare la ricerca futura.

### **Tematica B.7: Valutazione dell'appropriatezza d'uso d'antibiotici e mesalazina nel trattamento delle malattia diverticolare**

### **Motivazione della tematica B.7**

La malattia diverticolare con le sue complicanze ha una elevata incidenza nella popolazione oltre i 60 anni d'età. Questi pazienti sono sottoposti, in maniera empirica, a trattamenti con antibiotici intestinali e/o mesalazina pur in mancanza di studi adeguati a valutarne l'appropriatezza ed i reali benefici. Dato che questi trattamenti vengono spesso prescritti per lunghi periodi di tempo con il presupposto, mai dimostrato, di prevenire le complicanze della malattia diverticolare, è opportuno stimolare studi multicentrici capaci di dare una risposta definitiva sull'argomento.

**Tematica B.8: Studi strategici finalizzati a valutare l'efficacia e l'efficienza di parametri microbiologici predittivi e di opzioni farmacologiche innovative per le infezioni batteriche e fungine sostenute da microrganismi resistenti e multiresistenti e l'impatto di programmi di *stewardship* antimicrobica sulla qualità delle prescrizioni di farmaci anti-infettivi e sui costi correlati in ospedale e nella medicina di comunità**

**Motivazione della tematica B.8**

L'uso inappropriato di antibatterici e di antimicotici è causa dell'aumento di resistenze ai farmaci anti-infettivi, fenomeno in continuo divenire, capace di aggiornarsi con rapidità nettamente superiore rispetto alla ricerca e sviluppo di nuove molecole antibiotiche. Oggi alcuni profili di antibiotico-resistenza rappresentano condizioni di reale urgenza clinica ed epidemiologica.

La continua evoluzione delle resistenze agli antimicrobici è primariamente correlata all'espansione della popolazione a rischio di infezione, che a sua volta contribuisce ad incrementare la complessità gestionale della malattie ad eziologia microbica. Tale situazione epidemiologica, impone il ricorso a regimi terapeutici di crescente aggressività, ma espone fatalmente al rischio di eccesso di prescrizioni di molecole anti-infettive, con conseguente ulteriore pressione selettiva sull'ecosistema microbico ed incremento dei costi gestionali. Sebbene l'aumento di esposizione di popolazione ad antimicrobici sia un evento pressoché ineluttabile, è altrettanto vero che all'interno delle strutture ospedaliere e nella medicina di comunità esistono ancora ampi margini di miglioramento e razionalizzazione del percorso diagnostico, della gestione nella prescrizione e della somministrazione dei farmaci antimicrobici. I programmi di *stewardship* antimicrobica si fondano su molteplici principi, ampiamente discussi in letteratura ed altresì regolati da linee guida e position paper di più società scientifiche. Tuttavia nessuno degli interventi proposti, né singolarmente né quando applicati in combinazione, si è dimostrato totalmente incisivo sui comportamenti ovvero idoneo a mantenere nel tempo i risultati raggiunti, a dimostrazione del fatto che vi è tuttora necessità di caratterizzare la predittività dei test microbiologici e di individuare e testare strategie innovative.

**Tematica B.9: Studi strategici mirati a valutare la fattibilità e la sicurezza di strategie codificate di “*de-escalation*” di terapie empiriche antibatteriche ed antifungine prescritte in pazienti critici con sepsi, sepsi grave o shock settico**

**Motivazione della tematica B.9**

I tassi di mortalità tra i pazienti con sepsi, sepsi grave o shock settico vanno dal 27 al 54%. La terapia empirica ad ampio spettro antibatterica ed eventualmente antifungina è mirata a fornire un'adeguata copertura dei patogeni potenzialmente coinvolti. Tuttavia vi è il rischio che la terapia empirica antibatterica ed antifungina ad ampio spettro esponga il paziente e l'ambiente ospedaliero ad un uso eccessivo di questi farmaci. La de-escalation è stata proposta come una strategia per rimpiazzare la terapia ad ampio spettro con una strategia a spettro più ristretto attraverso il cambiamento dei farmaci somministrati e/o la loro sospensione sulla base dei risultati dei tests microbiologici. Questa strategia trova indicazione in numerose linee guida nazionali ed internazionali. Tuttavia pur essendo stati pubblicati numerosi studi sulla de-escalation mancano tuttora studi randomizzati controllati che consentano di definire la strategia ottimale di de-escalation e ne valutino la sicurezza clinica.

# ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE DELLA LETTERA DI INTENTI

La presentazione della lettera di intenti dovrà avvenire **entro le ore 12.00 del 23 aprile 2012**, esclusivamente per via telematica, attraverso il sito web dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)).

Il ricercatore proponente può accedere alla compilazione della LdI solo dopo essersi registrato specificando le informazioni relative al ricercatore e all'istituzione di appartenenza (paragrafi 1.1. e 1.2.).

La lettera di intenti è composta di tre sezioni: la sezione 1 prevede la raccolta di informazioni sintetiche sull'intero progetto di ricerca; la sezione 2 è dedicata alla descrizione dei singoli punti in cui si articola la lettera di intenti (background, obiettivi, disegno); infine, la sezione 3 prevede brevi domande di carattere finanziario e amministrativo.

## SEZIONE 1

### 1.1. RICERCATORE PROPONENTE

Nome; Cognome; Genere; Anno di nascita; E-mail; Telefono.

### 1.2 ISTITUZIONE DEL PROPONENTE

Indicare il nome dell'istituzione e l'unità operativa del proponente. Il ricercatore potrà selezionare la propria istituzione dall'elenco a disposizione nel sistema di compilazione (qualora l'istituzione non fosse presente, o presente con denominazione errata, il ricercatore è invitato a comunicarlo via mail a [ricerca&sviluppo@aifa.gov.it](mailto:ricerca&sviluppo@aifa.gov.it); l'ufficio provvederà a includere o una nuova istituzione o a modificarne la denominazione).

### 1.3. AREA TEMATICA

Indicare l'area e la tematica nella quale si ritiene di proporre la lettera di intenti per il bando AIFA 2012.

### 1.4. TITOLO DELLA PROPOSTA

Indicare il titolo della proposta e il running title.

### 1.5. FARMACO/I IN STUDIO

Elencare le informazioni richieste per tutti i farmaci utilizzati sia nel gruppo in studio sia nel gruppo di controllo. Possono essere indicate anche categorie ATC o classi di farmaci. È possibile, inoltre, scegliere anche più opzioni nella descrizione del farmaco (fascia di rimborsabilità, farmaco in trattamento/farmaco per gruppo di controllo, coperto/non coperto da brevetto, in indicazione/fuori indicazione, ecc).

### 1.5a. STRATEGIA NON FARMACOLOGICA:

Descrivere molto sinteticamente l'eventuale strategia non farmacologica se prevista nello studio.

### 1.6. TIPO DI STUDIO

- Indicare se lo studio è sperimentale od osservazionale.
- Nel caso di studi sperimentali, specificare la fase dello studio sperimentale e se si tratta di uno studio randomizzato e controllato (RCT)
  - Se lo studio è controllato, indicare il tipo di intervento previsto per il gruppo di controllo; inoltre è necessario descrivere le modalità di mascheramento (se previste) che verranno utilizzate nello studio, la tipologia con cui verranno effettuati i confronti (gruppi paralleli o crossover) e il numero dei bracci dello studio.
  - Indicare il numero di pazienti in studio.
- Per gli studi osservazionali, specificare se si tratta di uno studio di coorte o di un caso-controllo.

- Infine specificare il numero di centri clinici che si prevede saranno coinvolti nello studio. I centri clinici sono definiti come i centri che arruoleranno i pazienti coinvolti.

#### **1.7. STIMA DELLA DURATA DELLO STUDIO**

Specificare la durata stimata dello studio e il tempo che si ritiene necessario per il completamento dell'arruolamento dei pazienti (se applicabile). Il tempo deve essere indicato in mesi.

#### **1.8. POPOLAZIONE IN STUDIO**

Indicare il contesto/ambiente che è previsto per la conduzione dello studio: se ospedaliero e/o territoriale (MMG/PLS) e/o altro (sono possibili anche più risposte).

Indicare se sono coinvolte anche popolazioni fragili quali bambini, donne in gravidanza/in allattamento e/o grandi anziani (sono possibili anche più risposte). Nel caso di bambini e anziani specificare la classe d'età dei soggetti coinvolti nello studio (sono possibili anche più risposte).

#### **1.9. VALUTAZIONE DEGLI ESITI**

Indicare l'end point o gli end point primari che si prevede di utilizzare nello studio.

## SEZIONE 2

### 2.1. BACKGROUND

*Descrivere il background dello studio, prendendo in considerazione i seguenti punti:*

- Breve revisione delle evidenze disponibili (con particolare attenzione alle aree di incertezza). Il proponente dovrà indicare se ha compiuto una revisione sistematica, o citare un'eventuale revisione presente in letteratura.
- Razionale dello studio e quesito clinico.
- Nuove conoscenze attese. Indicare cosa lo studio può aggiungere alle conoscenze attualmente disponibili in termini di pratica clinica. Per questo punto è utile fare riferimento alla sezione “*What this paper adds?*” del British Medical Journal (BMJ) nel caso della presentazione di un “research article” (<http://resources.bmj.com/bmj/authors/types-of-article/research>).

### 2.2. OBIETTIVI

*Descrivere i seguenti punti:*

- Obiettivo primario dello studio
- Obiettivi secondari dello studio

### 2.3. DISEGNO DELLO STUDIO

*Descrivere il disegno dello studio, prendendo in considerazione i seguenti punti:*

- Popolazione in studio (caratteristiche e principali criteri di eleggibilità).
- Interventi/esposizioni in studio (precisare i gruppi a confronto).
- Esito primario ed eventuali esiti secondari: dettagliare le misure di esito clinicamente rilevanti e le modalità di rilevazione.
- Numerosità campionaria e descrizione del rationale per il calcolo del campione.\*

---

\* Per il calcolo della dimensione campionaria dello studio sarà necessario disporre delle seguenti informazioni:

- l'incidenza degli eventi attesi nel gruppo di controllo che utilizza il trattamento standard, ottenibile anche dalla revisione della letteratura (indicare il riferimento bibliografico);
- la probabilità dell'errore di primo tipo (solitamente si sceglie  $\alpha=0,05$ );
- la potenza dello studio (solitamente non inferiore all'80%);
- il tipo di test (solitamente a due code);
- la differenza nell'end point che si ipotizza di misurare tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo,

avendo a disposizione queste informazioni, consultando le tabelle presenti in letteratura o utilizzando opportuni software per il calcolo della numerosità campionaria, sarà possibile ottenere il conseguente numero di pazienti necessario per lo studio.

## SEZIONE 3

### 3.1. ENTITÀ DEL BUDGET PREVISTO

- Indicare il budget richiesto per lo studio escludendo il costo previsto per i farmaci.
- Indicare la ripartizione percentuale del budget richiesto tra il centro di coordinamento e tutti gli altri centri partecipanti.
- Indicare il costo **complessivo** del/i farmaco/i, se fuori indicazione e/o non approvato/i, **per il trattamento di tutti i pazienti**.
- Indicare, inoltre, da chi si ipotizza (o si è certi) possa essere fornito il/i farmaco/i fuori indicazione e/o non approvato/i (compreso l'eventuale costo per mascheramento previsto per studi in cieco). **Si ricorda che i farmaci utilizzati fuori indicazione non possono essere posti a carico del SSN.**
- Nel caso di fornitura da parte dell'azienda farmaceutica, tale informazione dovrà essere acquisita non oltre la data di scadenza prevista per la presentazione del protocollo finale dei progetti ammessi alla seconda fase di valutazione.

### 3.2. CURRICULUM VITAE del proponente (incluse fino a 5 pubblicazioni)

Inserire un breve curriculum vitae del proponente.

### 3.3. DICHIARAZIONE DI EVENTUALE CONFLITTO DI INTERESSE

Le voci elencate in tabella riguardano la posizione del ricercatore negli ultimi tre anni con riferimento ad aziende farmaceutiche o ad aziende con interessi nel campo dello studio proposto. Rispondere a tutte le voci scegliendo "Sì" / "No". In caso di risposta affermativa, fornire una breve descrizione.

### 3.4. ELENCO DELLE POSSIBILI UNITÀ COINVOLTE

**NB: si ricorda che le unità operative che reclutano pazienti non potranno essere coinvolte in più di tre lettere di intenti all'interno di questo bando.**

Le prime 5 unità operative coinvolte nello studio dovranno essere descritte in modo completo. Per le successive (fino a un max di 15), sarà sufficiente indicare nome e cognome del responsabile e istituzione di appartenenza.

### 3.5. ELENCO DELLE POSSIBILI UNITÀ COINVOLTE DEDICATE ALL'ANALISI DEI DATI, MONITORAGGIO DELLO STUDIO, ALLESTIMENTO/GESTIONE DEL FARMACO

In questo paragrafo è necessario specificare le unità operative che effettueranno le seguenti attività:

- a) analisi dei dati;
- b) monitoraggio dello studio in accordo con le Good Clinical Practice;
- c) allestimento/ gestione del farmaco.

Nel caso in cui è prevista l'acquisizione di un servizio esterno (es. CRO o ditta esterna) è necessario specificarlo.

### 3.6.

Fornire la dichiarazione relativa al numero di progetti in cui il ricercatore è coinvolto e al carattere di indipendenza dello studio proposto.

## SCHEMA DI PRESENTAZIONE DELLA LETTERA DI INTENTI

La presentazione della lettera di intenti dovrà avvenire **entro le ore 12.00 del 23 aprile 2012**, esclusivamente per via telematica, attraverso il sito web dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)).

Il ricercatore proponente può accedere alla compilazione della lettera di intenti solo dopo essersi registrato specificando le informazioni relative al ricercatore e all'istituzione di appartenenza (paragrafi 1.1. e 1.2.).

La lettera di intenti è composta di tre sezioni: la sezione 1 prevede la raccolta di informazioni sintetiche sull'intero progetto di ricerca; la sezione 2 è dedicata alla descrizione dei singoli punti in cui si articola la lettera di intenti (background, obiettivi, disegno); infine, la sezione 3 prevede domande sintetiche di carattere finanziario e amministrativo.

### SEZIONE 1

#### 1.1. RICERCATORE PROPONENTE

Nome; Cognome; Genere; Anno di nascita; E-mail; Telefono

#### 1.2. ISTITUZIONE DEL PROPONENTE

- Tipo di istituzione:  Struttura pubblica sanitaria (per es., Regione, Ospedale, ASL)  
 Università pubblica  
 Università privata  
 Altra struttura/istituzione/ente pubblico di ricerca (per es., ISS, CNR)  
 IRCCS pubblico  
 IRCCS privato  
 Fondazione o ente morale di ricerca e/o sanitaria  
 Associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro  
 Altro. Specificare \_\_\_\_\_
- Nome dell'Istituzione: \_\_\_\_\_
- Unità operativa: \_\_\_\_\_
- Indirizzo (Inclusi CAP e sito web) : \_\_\_\_\_
- Provincia: \_\_\_\_\_

#### 1.3. AREA TEMATICA

- Area \_\_\_\_\_
- Tematica numero \_\_\_\_\_

#### 1.4. TITOLO DELLA PROPOSTA

- Titolo completo (max 250 caratteri) \_\_\_\_\_
- Running title (max 50 caratteri) \_\_\_\_\_

### 1.5. FARMACO/I IN STUDIO

(Elencare le informazioni richieste per tutti i farmaci utilizzati sia nel gruppo in studio sia nel gruppo di controllo)

FARMACO				In commercio (in Italia o all'estero) Cliccabili anche tutti		Non in commercio (né in Italia né all'estero)
	Principio attivo (50 car)	Fascia di rimborsabilità (A, C, H)	Farmaco in trattamento (T) / farmaco per gruppo di controllo (C) Cliccabili anche entrambi			
1			<input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> Coperto da brevetto <input type="checkbox"/> Non coperto da brevetto	<input type="checkbox"/> Con indicazione d'uso <input type="checkbox"/> Fuori indicazione d'uso	<input type="checkbox"/>
2						
⋮						

### 1.5a. STRATEGIA NON FARMACOLOGICA (se prevista dal protocollo) (max 150 caratteri):

\_\_\_\_\_

### 1.6. TIPO DI STUDIO (cliccabile sperimentale osservazionale revisione sistematica)

• **Sperimentale**

Fase I    Fase II    Fase III    Fase IV

- **Randomised Controlled Trial:** Sì /No

- **Se Sì:**

**il controllo è attivo**

**il controllo è con placebo**

**il controllo è il non trattamento**

- **Se Sì:**

**lo studio è in aperto**

**lo studio è in cieco**

(specificare: singolo/ doppio cieco, ecc.) \_\_\_\_\_

- **Il disegno dello studio prevede :**  **gruppi paralleli**

**cross over**

- **Numero dei bracci dello studio:** \_\_\_\_\_

- **Stima del numero di pazienti da arruolare:** \_\_\_\_\_

• **Osservazionale**

coorte    caso-controllo

• **Numero di centri clinici\* che si stima saranno coinvolti nello studio:** \_\_\_\_\_

\* I centri clinici sono definiti come tutti i centri che arruolano direttamente i pazienti.

### 1.7. STIMA DELLA DURATA DELLO STUDIO:

• **Indicare la durata stimata dello studio (in mesi):** \_\_\_\_\_

• **Indicare la durata stimata per il reclutamento dei pazienti (in mesi), (se applicabile):**

\_\_\_\_\_

## 1.8. POPOLAZIONE IN STUDIO

- **Indicare quale setting è previsto per lo studio** (Cliccabili anche tutti):  Ospedaliero  MMG/PLS  Altro: \_\_\_\_\_ (Specificare)
- **È previsto il coinvolgimento anche di popolazioni fragili:** **Sì**  / **No** : (Cliccabili anche tutti)  
Se sì:
  - Bambini : 0-1 anno  
 2-12 anni  
 13-17 anni
  - Anziani : 65-74 anni  
 75+ anni
  - Donne in gravidanza/Allattamento

## 1.9. VALUTAZIONE DEGLI ESITI

**Indicare l'end point primario (o gli end point primari) utilizzato nello studio (max 250 car):**

\_\_\_\_\_

## SEZIONE 2

### 2.1. BACKGROUND

*Descrivere il background dello studio, prendendo in considerazione i seguenti punti: (max 3.000 caratteri)*

- Breve revisione delle evidenze disponibili sull'argomento riguardante lo studio (con particolare attenzione alle aree di incertezza). Il proponente dovrà indicare se ha compiuto una revisione sistematica, o citare un'eventuale revisione presente in letteratura
- Razionale dello studio e quesito clinico
- Motivazioni per cui è necessario condurre lo studio
- Risultati attesi (nuove conoscenze attese) e loro impatto sulla pratica clinica corrente

### 2.2. OBIETTIVI

- *Descrivere i seguenti punti: (max 1.200 caratteri)* (1200 car. sono in totale - non sono previste 2 parti distinte )
- Obiettivo primario dello studio
- Obiettivi secondari dello studio

### 2.3. DISEGNO DELLO STUDIO

*Descrivere il disegno dello studio, prendendo in considerazione i seguenti punti: (max 6.000 caratteri)* (6000 car sono in totale - non sono previste parti distinte)

- Popolazione in studio (caratteristiche e principali criteri di eleggibilità)
- Interventi/esposizioni in studio (precisare i gruppi a confronto)
- Esito primario ed eventuali esiti secondari: dettagliare le misure di esito clinicamente rilevanti e le modalità di rilevazione
- Numerosità campionaria e descrizione del rationale per il calcolo del campione (*v. nota in "Istruzione per la compilazione della lettera di intenti"*)

### SEZIONE 3

#### 3.1. ENTITÀ DEL BUDGET PREVISTO

Budget richiesto (escluso costo del farmaco) Totale euro \_\_\_\_\_

- Indicare la ripartizione percentuale tra:
  - Il centro di coordinamento \_\_\_\_\_%
  - Gli altri centri partecipanti \_\_\_\_\_%
- Indicare costo complessivo del/i farmaco/i, se fuori indicazione e/o non approvato/i, per il trattamento di tutti i pazienti: euro \_\_\_\_\_
- Il farmaco (compreso eventuale costo per mascheramento previsto per studi in cieco) sarà fornito da: 1 AIFA  2 Azienda farmaceutica  3 Altro  \_\_\_\_\_ (Specificare)

**3.2. CURRICULUM VITAE** del proponente (incluse fino a 5 pubblicazioni) (max 5.000 caratteri)

### 3.3. DICHIARAZIONE DI EVENTUALE CONFLITTO DI INTERESSE:

Indicare la posizione del ricercatore, con riferimento agli ultimi tre anni, in relazione ad aziende farmaceutiche o ad aziende con interessi nel campo dello studio proposto

	Sì/No	Se Sì, specificare 200 caratteri
Componente di uno Steering Committee o di un Advisory Board		
Principal investigator		
Consulente		
Contributi finanziari ricevuti (maggiori di 50.000 euro)		
Altro		

Dichiaro, infine, di **non** detenere altri interessi, diretti o indiretti, in aziende con interessi nel campo dello studio proposto, oltre a quelli sopra elencati.

### 3.4. ELENCO DELLE POSSIBILI UNITÀ COINVOLTE

NB: si ricorda che le unità operative che reclutano pazienti non potranno essere coinvolte in più di tre lettere di intenti all'interno di questo bando.

#### Unità operativa n...

- Responsabile unità operativa: Nome; Cognome; Genere; Anno di nascita
- Tipo di istituzione:  Struttura pubblica sanitaria (per es., Regione, Ospedale, ASL)  
 Università pubblica  
 Università privata  
 Altra struttura/istituzione/ente pubblico di ricerca (per es., ISS CNR)  
 IRCCS pubblico  
 IRCCS privato  
 Fondazione o ente morale di ricerca e/o sanitaria  
 Associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro  
 Altro. Specificare \_\_\_\_\_
- Nome dell'Istituzione: \_\_\_\_\_
- Unità operativa: \_\_\_\_\_
- Indirizzo (Inclusi CAP e sito web) : \_\_\_\_\_
- Provincia: \_\_\_\_\_
- Curriculum breve del responsabile unità operativa (max 3.000 caratteri) e pubblicazioni pertinenti (max 3).
- Numero di pazienti/anno assistiti e/o afferenti all'unità operativa e/o centro clinico coinvolto nello studio, per la problematica clinica oggetto della lettera di intenti.

### 3.5. ELENCO DELLE POSSIBILI UNITÀ COINVOLTE DEDICATE ALL'ANALISI DEI DATI, MONITORAGGIO DELLO STUDIO, ALLESTIMENTO/GESTIONE DEL FARMACO.

NB: si ricorda che le unità operative che reclutano pazienti non potranno essere coinvolte in più di tre lettere di intenti all'interno di questo bando.

Indicare le unità operative che effettueranno le seguenti attività, o specificare se non in elenco; o se prevista l'acquisizione di un servizio esterno (es. CRO, azienda esterna)

- a) analisi dei dati. *elenco UO par. 3.4; altro non in elenco*  \_\_\_\_\_, *servizio esterno*  \_\_\_\_\_
- b) monitoraggio dello studio in accordo con le Good Clinical Practice *elenco UO par. 3.4; altro non in elenco*  \_\_\_\_\_, *servizio esterno*  \_\_\_\_\_
- c) allestimento/ gestione del farmaco *elenco UO par. 3.4; altro non in elenco*  \_\_\_\_\_, *servizio esterno*  \_\_\_\_\_

#### Unità operativa 1

- Responsabile unità operativa: Nome; Cognome; Genere; Anno di nascita
- Nome dell'Istituzione: \_\_\_\_\_
- Unità operativa: \_\_\_\_\_
- Indirizzo (Inclusi CAP e sito web): \_\_\_\_\_
- Provincia: \_\_\_\_\_

#### 3.6.

Dichiaro di non partecipare, in qualità di proponente, ad alcun altro progetto all'interno di questo bando. Dichiaro inoltre di non essere coinvolto, come responsabile di unità operativa, in più di 2 altri progetti, all'interno di questo bando. Questo è uno studio indipendente che non ha già iniziato il reclutamento dei pazienti, né ha ricevuto o riceverà altri contributi da soggetti privati (*for profit*) ad eccezione di quanto espressamente previsto dal bando AIFA 2012.

#### 3.7.

Come responsabile scientifico, al fine di garantire la continuità nella conduzione del progetto di studio, dichiaro di non essere prossimo al pensionamento e di raggiungere i limiti di età pensionabile dopo almeno un anno oltre la conclusione prevista dello studio.