



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

Elenco tematiche area A

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. 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)

Area	Tematica	Descrizione
A	1	<p>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.</p> <p><u>Motivazione della tematica A.1</u></p> <p>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</p>

		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 <i>signaling</i> ” dipendente dal target principale.
A	2	<p>Confronto tra farmaci o strategie terapeutiche nel trattamento della tossicodipendenza da alcool e delle sue complicanze internistiche.</p> <p><u>Motivazione della tematica A.2</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
A	3	<p>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.</p> <p><u>Motivazione della tematica A.3</u></p> <p>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).</p>
A	4	<p>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.</p> <p><u>Nota:</u> 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.</p> <p><u>Motivazione della tematica A.4</u></p> <p>E’ noto che in area pediatrica e geriatrica le sperimentazioni cliniche sono poco frequenti.</p>

		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.
A	5	<p>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.</p> <p><u>Motivazione della tematica A.5</u></p> <p>La tromboprofilassi 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 surrogati. 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.</p>
A	6	<p>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</p> <p><u>Motivazione della tematica A.6</u></p> <p>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.</p>
A	7	<p>Efficacia nei trattamenti farmacologici nell'ambito di malattie neurometaboliche rare, con particolare riguardo a quelle ad esordio tardivo</p> <p><u>Nota:</u> particolare attenzione sarà data agli studi che valutano l'efficacia nella evoluzione</p>

		<p>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.</p> <p><u>Motivazione della tematica A.7</u></p> <p>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, etc).</p>
A	8	<p>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)</p> <p><u>Motivazione della tematica A.8</u></p> <p>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-morbidità (epatocirrosi e complicanze epatiche, malattie cardiovascolari e sindromi metaboliche, nefrotossicità, turbe neuro cognitive etc). 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-morbidità (donne in menopausa, pazienti anziani con politerapie), specie con l'impiego di farmaci a basso costo e/o prossimi alla scadenza di brevetto.</p>
A	9	<p>Studi strategici mirati ad ottimizzare l'impiego dei nuovi farmaci anti HCV ad azione diretta</p> <p><u>Nota:</u> si fa riferimento a studi di: valutazione comparativa del profilo beneficio-rischio di</p>



		<p>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.</p> <p><u>Motivazione della tematica A.9</u></p> <p>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).</p>
A	10	<p>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</p> <p><u>Motivazione della tematica A.10</u></p> <p>Le malattie degenerative e cardiovascolari sono una delle cause più importante 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.</p>