



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

Elenco tematiche area B

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

<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 		
Area	Tematica	Descrizione
B	1	<p>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</p> <p><u>Motivazione della tematica B.1</u></p> <p>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.</p>
B	2	<p>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).</p> <p><u>Motivazione della tematica B.2</u></p> <p>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</p>

B	3	<p>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)</p> <p><u>Motivazione della tematica B.3</u></p> <p>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/rischi 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.</p>
B	4	<p>Confronto tra strategie terapeutiche farmacologiche volto alla valutazione del profilo rischio-beneficio nella prevenzione secondaria dello stroke in pazienti con ipertensione arteriosa</p> <p><u>Nota:</u> 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</p> <p><u>Motivazione della tematica B.4</u></p> <p>La prevenzione dell'ictus e della sua ripetizione è per lo più basato 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.</p>

B	5	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Motivazione della tematica B.5</u></p> <p>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.</p> <p>E’ importante che siano effettuate ricerche mirate a meglio definire come disegnare campagne sull’uso sicuro dei farmaci per quanto riguarda aspetti distinti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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). <p>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</p>
B	6	<p>Revisioni sistematiche (RS) su quesiti terapeutici in campo farmacologico caratterizzati da elevata incertezza e per i quali non esistano già RS disponibili nella letteratura</p>

		<p>scientifica.</p> <p>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.</p> <p><u>Motivazione della tematica B.6</u></p> <p>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.</p>
B	7	<p>Valutazione dell'appropriatezza d'uso d'antibiotici e mesalazina nel trattamento delle malattia diverticolare</p> <p><u>Motivazione della tematica B.7</u></p> <p>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</p>
B	8	<p>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 <i>stewardship</i> antimicrobica sulla qualità delle prescrizioni di farmaci anti-infettivi e sui costi correlati in ospedale e nella medicina di comunità.</p> <p><u>Motivazione della tematica B.8</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>



		<p>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.</p>
B	9	<p>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</p> <p><u>Motivazione della tematica B.9</u></p> <p>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</p>