



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**La ricerca indipendente sui farmaci
finanziata dall'Agenzia Italiana del Farmaco**

Premessa

Si è conclusa la fase di selezione dei progetti dei bandi 2005 per la ricerca indipendente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Si è trattato di un'iniziativa di particolare rilievo nel campo della ricerca clinica sui farmaci che ha riscosso notevole interesse e apprezzamento.

L'intento del seguente documento è quello di fornire gli indirizzi per i nuovi bandi 2006, anche alla luce dell'esperienza finora acquisita nel primo anno e del quadro di riferimento nel quale l'AIFA ha operato.

La promozione della ricerca indipendente rappresenta uno dei compiti e degli obiettivi strategici che vengono attribuiti all'AIFA all'interno della norma istitutiva:

“All'Agenzia è affidato il compito di proporre nuove modalità, iniziative ed interventi, anche di cofinanziamento pubblico-privato, per promuovere la ricerca scientifica di carattere pubblico sui settori strategici del farmaco e per favorire gli investimenti da parte delle aziende in ricerca e sviluppo”.

[Decreto Legge 30 settembre 2003 “Istituzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco” (art.48, comma 5, punto g), convertito in legge il 24.11.03]

La stessa norma, prevede l'istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali versate dalle Aziende farmaceutiche. Specificamente, una quota parte del fondo in oggetto deve essere destinata alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso bandi rivolti agli IRCCS, alle Università ed alle Regioni. L'AIFA riserverà inoltre una quota del fondo per finanziare attività di ricerca (monitoraggio di nuove terapie, analisi di farmacoeconomia, ecc.) sulla base di quesiti scientifici specifici valutati direttamente dal Consiglio di Amministrazione (CdA) sentita la Commissione ricerca e Sviluppo (CRS).

Questo documento rappresenta un aggiornamento delle precedenti linee di indirizzo. In esso sono contenuti criteri, metodologia e priorità che delineano la strategia AIFA per i bandi 2006. Sulla base di queste indicazioni e dei suggerimenti acquisiti nel corso di specifiche audizioni con le principali istituzioni che rappresentano e promuovono la ricerca in Italia, la CRS provvederà a redigere il programma per il nuovo anno. In particolare, sarà compito della CRS indicare i singoli temi di ricerca all'interno di ciascuna area e fornire tutte le informazioni necessarie per la partecipazione ai bandi.

Per quanto riguarda il processo di valutazione dei progetti di ricerca, va tenuto presente che la procedura adottata dall'AIFA per il bando 2005 si è svolta in coerenza con i migliori standard di qualità adottati a livello internazionale dalle principali istituzioni scientifiche, e testimonia l'attenzione a garantire il rispetto del merito scientifico e della trasparenza. In questo senso va sostenuta la procedura già seguita, basata su una prima fase di valutazione (*triage*), svolta dalla CRS, e una seconda fase effettuata da *study session* indipendenti. Questa strategia è stata anche condivisa dalla Commissione Salute delle Regioni nell'ultimo documento predisposto su “La ricerca nel Servizio sanitario nazionale ed il ruolo delle Regioni”. L'eventuale adozione da parte delle regioni dello stesso processo di valutazione può comportare, se richiesto, un ruolo attivo di supporto da parte dell'Agenzia.

Le tappe che verranno seguite nella definizione del bando 2006 saranno sovrapponibili a quelle seguite nel 2005 e consistono, in particolare, nella:

- a. definizione delle linee di indirizzo da parte del CdA e mandato alla Direzione generale di trasmettere alla CRS le indicazioni fornite;

- b. proposta da parte della CRS dei temi di ricerca da includere nel bando 2006 e delle metodologie da seguire nell'acquisizione e nella valutazione delle lettere di intenti e dei protocolli di studio;
- c. approvazione da parte del CdA del documento finale per la ricerca AIFA 2006 comprendente le linee di indirizzo, i temi di ricerca e la metodologia per la selezione.

L'indirizzo da parte del Consiglio di Amministrazione

Le linee di indirizzo e l'ambito istituzionale del mandato da parte del CdA dell'AIFA possono essere definiti come quelli di "promuovere la produzione di conoscenze che, per contenuti, obiettivi e metodologie, abbiano caratteristiche di "eccellenza" capaci di contribuire a trovare risposte rilevanti per la salute pubblica in aree che, nell'attuale organizzazione della ricerca sui farmaci, appaiono destinate a rimanere marginali". In particolare quest'anno si ritiene di incoraggiare studi su farmaci rivolti a bambini, ad anziani o che coinvolgano popolazioni con caratteristiche di possibile rischio specifico (gravidanza, menopausa). Per l'identificazione delle singole tematiche si terrà inoltre conto delle indicazioni scaturite dalle consultazioni che la CRS ha avviato con le Istituzioni e le categorie a vario titolo coinvolte.

Una ricaduta importante dei progetti AIFA è quella di contribuire a trasformare la collaborazione multicentrica, che si realizza per specifici progetti, in vere e proprie reti collaborative che possono rappresentare un riferimento per la ricerca clinica nel SSN. In questo senso l'AIFA incoraggia anche la proposta di forme di cofinanziamento pubblico e/o privato. La CRS dovrà definire i criteri a garanzia dell'indipendenza dei progetti di ricerca. In tale modo l'AIFA contribuirà a produrre "l'effetto sistema".

Operativamente questo si traduce nella promozione di ricerche che intervengano su quelle 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 sull'efficacia e sicurezza dei farmaci, quali ad esempio neonati e bambini, donne in gravidanza, grandi anziani;
- d) sono penalizzate dalla carenza in Italia di fondazioni e istituzioni interessati a finanziare studi sul farmaco.

Le caratteristiche clinico-epidemiologiche dei problemi e delle popolazioni che richiedono progetti di ricerca sul farmaco devono quindi essere caratterizzate da:

- forte radicamento nelle strategie assistenziali, rappresentando così un'occasione importante per esprimere la forte integrazione fra l'attività delle Regioni e dell'AIFA all'interno del SSN;
- promozione di una ricerca che sia lo strumento privilegiato e permanente anche per la formazione di tutti operatori sanitari i quali devono essere coinvolti nella produzione, e non solo nell'applicazione, di conoscenze basate su prove di efficacia.

Le principali aree per i bandi 2006 sono di seguito presentate.

Ricerca clinica sui farmaci orfani per le malattie rare, finalizzata in particolare a produrre conoscenze relativamente ai farmaci orfani considerati promettenti, in quanto approvati o designati dall'EMEA, per il trattamento delle malattie rare.

Ricerca clinica finalizzata in particolare a produrre conoscenze relativamente a:

- gravi patologie e condizioni cliniche prive di risposta terapeutica;
- sottogruppi di pazienti “non-responder” a terapie di comprovata efficacia.

Ricerca su temi controversi in termini di efficacia e/o di sicurezza. 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:

- l'efficacia comparativa di farmaci di classe diversa per lo stesso problema clinico;
- il confronto tra modalità e durata di trattamento;
- il confronto tra strategie terapeutiche farmacologiche;
- il confronto fra strategie terapeutiche farmacologiche e approcci non farmacologici.

Ricerca di farmacovigilanza attiva, trasferibilità e di impatto, riguardanti in particolare:

- la valutazione del livello di appropriatezza nell'uso dei farmaci nella pratica clinica e dell'efficacia di interventi atti a migliorarla;
- l'analisi dei determinanti della prescrizione farmaceutica, finalizzata a individuare aree di promozione dell'appropriatezza prescrittivi;
- la valutazione del profilo di sicurezza di farmaci e/o categorie terapeutiche per i quali è in corso una rivalutazione da parte dell'AIFA o di agenzie regolatorie internazionali;
- la produzione di conoscenze oggi non disponibili sull'interazione-integrazione di strategie farmacologiche ed assistenziali nella gestione di problemi cronici e/o complessi;
- l'approfondimento del profilo beneficio-rischio in gruppi di popolazione che di norma sono escluse dagli studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci, quali ad esempio neonati e bambini, donne in gravidanza, grandi anziani;
- il confronto di interventi/strategie per cui è opportuna una valutazione di comparabilità anche in termini di farmacoeconomia.

Per tali attività il CdA farà conoscere quanto prima la disponibilità finanziaria per ciascuna area.

Linee di ricerca indicate dalla Commissione ricerca e sviluppo

La Commissione per la Ricerca e lo Sviluppo (CRS) ha il compito di dare contenuti alla strategia dell'AIFA di promuovere progetti di ricerca indipendente che propongano l'impiego di farmaci per studi di natura clinica tesi a chiarire il profilo beneficio-rischio. La ricerca promossa dall'AIFA è guidata dall'interesse centrale dei pazienti, che hanno diritto ad essere curati con farmaci efficaci, sicuri e con un buon rapporto costo-beneficio, in coerenza con i principi della medicina basata sulle prove di efficacia.

Nell'identificare i temi di ricerca proposti per il bando 2006, e nella selezione che verrà operata sui progetti proposti, sono utilizzati i seguenti criteri:

- validità scientifica, al fine di selezionare, all'interno dei progetti che rispondono ai requisiti sopraindicati, i progetti valutati con più elevato merito scientifico;
- importanza dei risultati per il Servizio Sanitario Nazionale, al fine di ottenere conoscenze aggiuntive utili nel guidare la pratica clinica;
- ricadute dei risultati per le attività regolatorie dell'AIFA, per fornire un contributo conoscitivo aggiuntivo nelle decisioni riguardanti soprattutto la rimborsabilità dei farmaci e le “note” sui limiti del loro impiego;
- carenza di interesse commerciale per il tema di ricerca, al fine di concentrare le risorse disponibili in aree con conoscenze più limitate ma con ricadute potenzialmente rilevanti per la salute dei cittadini.

Le aree di ricerca del bando 2006

I progetti di ricerca proposti dovranno rientrare in una delle tematiche incluse nelle seguenti tre aree:

1. Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder;
2. Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN;
3. Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Area 1: Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder

Questa area è destinata a progetti riguardanti:

- farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMA
- trattamenti *off-label* nelle malattie rare
- farmaci in pazienti non-responder nei confronti delle terapie standard.

Verranno presi in considerazione, pertanto, progetti inerenti ai farmaci orfani già approvati o che abbiano ricevuto una designazione dall'EMA, ai farmaci già disponibili in commercio, con particolare attenzione ai farmaci generici o il cui brevetto sta per scadere, nei confronti dei quali l'industria farmaceutica non ha interesse a sviluppare conoscenze per indicazioni aggiuntive “di nicchia” nel trattamento di malattie rare. Per la terza tematica di questa area

possono essere considerati progetti su farmaci indirizzati a piccole sottopopolazioni di pazienti refrattari alle terapie standard e nei cui confronti non vi sia l'interesse dell'industria ad approfondire le conoscenze. Per tutte le tematiche, nonostante la relativa rarità delle condizioni cliniche oggetto dello studio, la ricerca deve di norma essere di tipo comparativo, con un gruppo di controllo preferibilmente concorrente.

Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN

Questa area si riferisce strettamente a studi randomizzati e controllati di fase 3 o 4. Gli studi devono riguardare solo farmaci presenti in fascia A e H ed esaminare il profilo beneficio-rischio comparativo di singoli farmaci o di strategie farmacologiche. I confronti possono comprendere oltre all'utilizzo di farmaci anche interventi non farmacologici. Verrà data priorità agli studi rivolti a pazienti complessi e/o fragili (ad es. bambini ed anziani) anche a causa della numerosità ed eterogeneità dei trattamenti ricevuti e all'impiego, dove compatibile con il rationale dello studio, di farmaci che non abbiano protezioni brevettuali, o farmaci vicini a perdere il brevetto o a basso costo.

Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Questa area riguarda esclusivamente studi di farmaci in commercio di uso diffuso e/o crescente, motivati soprattutto da esigenze di approfondire le conoscenze sui rischi e rivalutarne il profilo beneficio-rischio. Questa area riguarda inoltre studi mirati a valutare l'impatto di strategie atte a promuovere l'appropriatezza nell'uso dei farmaci. A differenza delle proposte presentate nell'area 2, gli studi potranno avere, in relazione alle caratteristiche del problema in studio, sia un disegno sperimentale randomizzato che osservazionale. Particolare attenzione sarà posta nel favorire studi rivolti a pazienti complessi e/o fragili (ad es. bambini ed anziani) anche a causa della numerosità ed eterogeneità dei trattamenti ricevuti. Per quanto riguarda più specificamente gli studi per il miglioramento dell'appropriatezza, questi dovranno essere disegnati per permettere una valutazione dell'impatto degli interventi (per esempio, con controlli concorrenti o con valutazione "prima-dopo") con indicatori non solo di processo ma, quando possibile, anche di esito clinico e/o soggettivo.

Elenco delle tematiche per Area

Area 1. Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder

| Area 1 | | |
|--------|----------|---|
| Area | Tematica | Descrizione |
| 1 | 1 | <p>Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMA.</p> <p>Nota: per verificare la presenza del farmaco fra quelli pertinenti, consultare l'elenco http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alforphreg.htm.</p> |
| 1 | 2 | <p>Valutazione del profilo beneficio-rischio nei trattamenti off-label nelle malattie rare.</p> <p>Nota: saranno considerate solo le malattie presenti nel Decreto del Ministero della Sanità n.279 del 18 maggio 2001 e nel successivo accordo Stato-Regioni del 11 luglio 2002, disponibili presso il sito web dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (www.iss.it), o nell'elenco del National Institutes of Health (NIH) (http://rarediseases.info.nih.gov/asp/diseases/diseases.asp?this=A#toplist).</p> |
| 1 | 3 | <p>Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci in pazienti <i>non-responder</i> nei confronti delle terapie standard.</p> <p>Nota: si fa riferimento a ricerche riguardanti sottogruppi di pazienti affetti da patologie che non rispondono alle terapie standard (per esempio, modificazione genetica riguardante il metabolismo o il target di un farmaco), e per cui esiste un razionale per trattamenti mirati. La ricerca deve riguardare comunque sottopopolazioni di piccole dimensioni e deve essere evidente la mancanza di interesse dell'industria a sostenere la ricerca. E' esclusa la patologia tumorale.</p> |

Area 2. Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN

| Area 2 | | |
|--------|----------|---|
| Area | Tematica | Descrizione |
| 2 | 1 | Strategie terapeutiche per ottimizzare il trattamento dell'ictus cerebrovascolare. Nota: si fa riferimento a studi riguardanti l'impiego dei trombolitici in associazione con altri farmaci e/o inseriti in specifiche strategie assistenziali. con particolare riferimento ai dosaggi, ai tempi e alle modalità di somministrazione. |
| 2 | 2 | Strategie terapeutiche di trattamento per il diabete di tipo II che includono il confronto fra diversi ipoglicemizzanti orali disponibili. |
| 2 | 3 | Strategie terapeutiche per il trattamento di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) complicata da scompenso cardiaco. |
| 2 | 4 | Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma bronchiale. Nota: si fa riferimento a studi del profilo beneficio-rischio con particolare attenzione ai beta2 adrenergici long-acting e all'anticorpo monoclonale antiIgE. |
| 2 | 5 | Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con farmaci oncologici con target antitumorale specifico. Nota: si fa riferimento a studi mirati alla ottimizzazione della durata di terapia, dosaggio, e impiego concomitante, di farmaci con target antitumorale specifico (per esempio: anticorpi monoclonali, inibitori della tirosin chinasi). |
| 2 | 6 | Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con anestetici generali e miorilassanti in chirurgia. Nota: si fa riferimento a studi comparativi del profilo beneficio-rischio di diverse strategie di anestesia per specifici interventi chirurgici. |
| 2 | 7 | Strategie terapeutiche di trattamento per i pazienti in dialisi. Nota: si fa riferimento a studi comparativi del profilo beneficio-rischio dei trattamenti impiegati nella prevenzione delle complicanze (per esempio: anemia, iperlipemia, ecc.) dei pazienti in dialisi. |
| 2 | 8 | Strategie terapeutiche per la prevenzione delle fratture osteoporotiche. Nota: si fa riferimento a studi sia di confronto "testa a testa" tra specifici trattamenti farmacologici, sia di confronto tra trattamenti farmacologici e strategie assistenziali basate su interventi non farmacologici (per esempio: interventi di informazione/educazione relativamente a dieta, esercizio fisico, strategie di riduzione del rischio di fratture). |
| 2 | 9 | Strategie terapeutiche di trattamento del dolore in pediatria. Nota: si fa riferimento a studi riguardanti il profilo beneficio-rischio nel trattamento del dolore post operatorio, post traumatico, e nel corso di procedure invasive. |
| 2 | 10 | Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con farmaci cardiovascolari in pediatria e neonatologia. |

Area 3. Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure

| Area 3 | | |
|---------------|----------|---|
| Area | Tematica | Descrizione |
| 3 | 1 | Studi sull'utilizzo di psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti. |
| 3 | 2 | Studi sul trattamento con farmaci antipsicotici dei disturbi del comportamento dei pazienti con demenza. Nota: si fa riferimento a studi su strategie che comprendono il confronto fra farmaci antipsicotici tipici e di seconda generazione. |
| 3 | 3 | Studi sui trattamenti farmacologici nella donna in gravidanza e nella preparazione farmacologica ad interventi di fecondazione assistita. Nota: si fa riferimento a studi sugli eventi avversi materno-fetali, sull'ottimizzazione del trattamento del diabete in gravidanza, e sugli interventi ormonali nella fecondazione assistita. |
| 3 | 4 | Valutazione del profilo beneficio-rischio nel trattamento con bifosfonati. Nota: si fa riferimento a studi sull'insorgenza di gravi effetti collaterali (per es., all'osteonecrosi della mandibola). |
| 3 | 5 | Studi sugli interventi di profilassi o terapia dell'epatite virale cronica B. Nota: si fa riferimento a studi di: valutazione comparativa del profilo beneficio-rischio dei trattamenti antivirali; valutazione della risposta anticorpale nei confronti di vaccini che hanno presentato problemi di bassa immunogenicità. |
| 3 | 6 | Studi sui trattamenti farmacologici per la cefalea cronica. Nota: si fa riferimento anche a studi riguardanti la comparsa di dipendenza e di cefalee attribuibili all'uso eccessivo di FANS e triptanici. |
| 3 | 7 | Studi sull'impiego dell'albumina e delle immunoglobuline nella pratica clinica. |
| 3 | 8 | Studi sull'utilizzo dei trattamenti farmacologici combinati in pazienti anziani con patologie multiple. Nota: si fa riferimento a studi che includono pazienti affetti da ipertensione, diabete, e patologia cardiovascolare anche in associazione con altre patologie. Si valuterà la possibilità di applicazione a questi pazienti delle linee guida disponibili; si valuteranno gli effetti avversi dovuti all'interazione fra farmaci. |
| 3 | 9 | Studi di valutazione dell'impatto di interventi di informazione rivolti al pubblico e/o ad associazioni di pazienti, sull'appropriatezza d'uso dei farmaci e sulla spesa farmaceutica. Nota: si fa riferimento a studi di dimensione almeno regionale in grado di valutare, con disegno randomizzato o osservazionale, l'impatto di interventi organizzativi e/o progetti educativi. |

Informazioni di carattere generale sul bando AIFA 2006

Nel presentare le lettere di intenti inerenti al bando per la ricerca indipendente 2006 dell'AIFA occorre tenere presente le seguenti informazioni.

- Ciascun proponente potrà presentare, in qualità di responsabile, una sola lettera di intenti.
- Non saranno accettate lettere di intenti il cui proponente abbia avuto un progetto finanziato (in qualità di responsabile scientifico) nel bando AIFA 2005.
- Per gli studi dell'area 2 e dell'area 3 le unità operative che reclutano pazienti non potranno partecipare a più di 3 lettere di intenti.
- Non saranno accettate proposte il cui contenuto sia considerato, dalla Commissione Ricerca & Sviluppo (CRS), sovrapponibile con uno dei 54 progetti approvati nei bandi AIFA 2005 (per la lista, consultare www.agenziafarmaco.it).
- 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.
- Al fine di sostenere la priorità di ricerca clinica, non verranno prese in considerazione progetti che propongano studi sul meccanismo d'azione dei farmaci.
- Studi clinici di fase 1 e 2 non saranno di norma accettati, tranne in casi adeguatamente motivati per lo studio di farmaci orfani designati dall'EMA.
- Il finanziamento da parte dell'AIFA per i progetti dell'area 1 non potrà superare una quota massima di 300.000 euro per ciascuna proposta.
- La presentazione delle lettere di intenti dovrà avvenire entro e non oltre il 30 settembre 2006, esclusivamente per via telematica, attraverso il sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it).

La CRS conferma anche per il prossimo bando 2006 che il co-finanziamento, da parte di aziende o enti pubblici e privati che abbiano interesse a sostenere il programma di ricerca indipendente dell'AIFA, è consentito solamente con le seguenti modalità:

- possono essere forniti da parte delle aziende produttrici farmaci per i progetti dell'area 1;
- possono essere forniti da parte delle aziende produttrici principi attivi rimborsati dal SSN nel caso in cui sia prevista una modalità di confezionamento finalizzata a una somministrazione "in cieco";
- possono essere effettuati co-finanziamenti per i progetti relativi ai farmaci dell'area 1.1;
- per le altre tematiche (tematiche 1.2 1.3, e aree 2 e 3) 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 novembre 2006;
- al momento della pubblicazione dei risultati finali del bando verranno resi pubblici i contributi ottenuti dall'AIFA attraverso questa modalità.

Trasparenza e indipendenza delle procedure di selezione

E' previsto un doppio livello di valutazione delle proposte. La prima fase di valutazione è effettuata dalla CRS sulle lettere di intenti pervenute. Ai responsabili scientifici dei progetti selezionati verrà chiesto di presentare un progetto completo che verrà valutato da commissioni indipendenti di esperti stranieri e italiani (study session). Il finanziamento verrà erogato sulla base di una graduatoria di merito scientifico 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. Inoltre, verranno resi noti eventuali conflitti di interesse da parte dei suoi componenti, nonché i nomi delle commissioni giudicatrici.

Modalità di valutazione

La prima fase di valutazione (triage) effettuata dalla CRS prevede che per ogni lettera d'intenti ci siano almeno tre giudizi espressi da tre membri della Commissione. La successiva discussione collegiale della CRS seleziona le proposte migliori da ammettere alla seconda fase di valutazione. L'assegnazione del punteggio avviene secondo il seguente criterio:

- 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

Fra i progetti con punteggio uguale o superiore a 70 verranno selezionati i primi 4-6 all'interno di ciascuna tematica delle aree 2 e 3, per un numero massimo di 50 lettere di intenti ammesse alla seconda fase. Per l'area 1 saranno ammessi alla study session un massimo di 50 lettere di intenti.

Appendice 1

Razionale delle tematiche

Area 1

Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder

Questa area è destinata a progetti riguardanti:

- farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMA
- trattamenti *off-label* nelle malattie rare
- farmaci in pazienti non-responder nei confronti delle terapie standard.

Verranno presi in considerazione, pertanto, progetti inerenti ai farmaci orfani già approvati o che abbiano ricevuto una designazione dall'EMA, ai farmaci già disponibili in commercio, con particolare attenzione ai farmaci generici o il cui brevetto sta per scadere, nei confronti dei quali l'industria farmaceutica non ha interesse a sviluppare conoscenze per indicazioni aggiuntive “di nicchia” nel trattamento di malattie rare. Per la terza tematica di questa area possono essere considerati progetti su farmaci indirizzati a piccole sottopopolazioni di pazienti refrattari alle terapie standard e nei cui confronti non vi sia l'interesse dell'industria ad approfondire le conoscenze. Per tutte le tematiche, nonostante la relativa rarità delle condizioni cliniche oggetto dello studio, la ricerca deve di norma essere di tipo comparativo, con un gruppo di controllo preferibilmente concorrente.

Area 1: Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder.

Tematica 1: Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMA.

Nota: per verificare la presenza del farmaco fra quelli pertinenti, consultare l'elenco <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alforphreg.htm>

Motivazione alla tematica proposta:

Questa tematica è destinata a progetti riguardanti farmaci orfani che siano già approvati, o che abbiano ricevuto una designazione, dall'EMA (l'elenco dei farmaci è disponibile sul sito: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alforphreg.htm>). I medicinali orfani sono destinati alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una malattia grave e rara (che colpisce non più di 5 individui su 10.000 nell'Unione Europea). In generale, in considerazione della limitatezza degli studi disponibili sui farmaci orfani è necessario condurre approfondimenti. In particolare, la designazione di medicinale orfano non rappresenta ancora un'approvazione (per la quale è necessario che siano dimostrati i necessari requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia). Tuttavia, la designazione dell'EMA individua medicinali potenzialmente promettenti nel trattamento di malattie rare, per i quali è quindi utile condurre studi aggiuntivi. Così come per le altre tematiche dell'area 1, nonostante la relativa rarità delle condizioni cliniche oggetto dello studio, la ricerca deve di norma essere di tipo comparativo, con un gruppo di controllo preferibilmente concorrente.



Area 1: Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder.

Tematica 2: Valutazione del profilo beneficio-rischio nei trattamenti off-label nelle malattie rare.

Nota: saranno considerate solo le malattie presenti nel Decreto del Ministero della Sanità n.279 del 18 maggio 2001 e nel successivo accordo Stato-Regioni del 11 luglio 2002, disponibili presso il sito web dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (www.iss.it), o nell'elenco del National Institutes of Health (NIH) (<http://rarediseases.info.nih.gov/asp/diseases/diseases.asp?this=A#toplist>).

Motivazione alla tematica proposta:

È noto che per la maggior parte delle malattie rare non sono oggi disponibili trattamenti di dimostrata efficacia. Tuttavia, anche in assenza di evidenze scientifiche adeguate, nella pratica clinica corrente sono spesso utilizzati farmaci approvati per indicazioni differenti (utilizzo *off-label*). In questi casi, tenuto conto della limitata frequenza delle malattie rare, vi è un minore interesse delle aziende farmaceutiche a sviluppare conoscenze per indicazioni aggiuntive, "di nicchia", per farmaci che già presentano un impiego consolidato in condizioni più frequenti. Tali limitazioni sono ancora più rilevanti se i farmaci utilizzati sono generici o presentano un brevetto che sta per scadere. La ricerca indipendente in questo settore può quindi fornire un contributo potenzialmente rilevante nell'individuare nuove terapie efficaci.



Area 1: *Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder.*

Tematica 3: *Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci in pazienti non-responder nei confronti delle terapie standard.*

Nota: si fa riferimento a ricerche riguardanti sottogruppi di pazienti affetti da patologie che non rispondono alle terapie standard (per esempio, modificazione genetica riguardante il metabolismo o il target di un farmaco), e per cui esiste un razionale per trattamenti mirati. La ricerca deve riguardare comunque sottopopolazioni di piccole dimensioni e deve essere evidente la mancanza di interesse dell'industria a sostenere la ricerca. È esclusa la patologia tumorale.

Motivazione alla tematica proposta:

Per molte terapie farmacologiche di dimostrata efficacia sono presenti sottogruppi di pazienti “*non-responder*” nei quali i trattamenti mostrano un’efficacia decisamente inferiore alle attese (o addirittura nulla). Indipendentemente dalle cause di questa mancata risposta (per esempio, una modificazione genetica riguardante il metabolismo o il target di un farmaco) si tratta in genere di sottogruppi di pazienti di ridotta numerosità. Proprio a causa di questa limitata numerosità può venire a mancare l’interesse da parte delle aziende farmaceutiche a condurre studi mirati e ad approfondire le conoscenze. In presenza di un razionale per trattamenti farmacologici mirati è evidente l’interesse a promuovere una ricerca clinica indipendente in grado di ottenere conoscenze utili a guidare la pratica medica corrente. Da questa tematica sono esclusi gli studi sui *non-responder* all’interno dei trattamenti antitumorali, sia per la maggiore frequenza che per il rilevante interesse da parte delle aziende a condurre approfondimenti in questi sottogruppi.



Area 2

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

Questa area si riferisce strettamente a studi randomizzati e controllati di fase 3 o 4. Gli studi devono riguardare solo farmaci presenti in fascia A e H ed esaminare il profilo beneficio-rischio comparativo di singoli farmaci o di strategie farmacologiche. I confronti possono comprendere oltre all'utilizzo di farmaci anche interventi non farmacologici. Verrà data priorità agli studi rivolti a pazienti complessi e/o fragili (ad es. bambini ed anziani) anche a causa della numerosità ed eterogeneità dei trattamenti ricevuti e all'impiego, dove compatibile con il razionale dello studio, di farmaci che non abbiano protezioni brevettuali, o farmaci vicini a perdere il brevetto o a basso costo.

Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 1: Strategie terapeutiche per ottimizzare il trattamento dell'ictus cerebrovascolare.

Nota: si fa riferimento a studi riguardanti l'impiego dei trombolitici in associazione con altri farmaci e/o inseriti in specifiche strategie assistenziali, con particolare riferimento ai dosaggi, ai tempi e alle modalità di somministrazione.

Motivazione alla tematica proposta:

L'ictus rappresenta una delle più importanti cause di ricovero ed è la più frequente causa di invalidità permanente dell'adulto. La sua frequenza è in aumento, soprattutto nell'età più avanzata. L'assistenza in aree di degenza dedicate, ed una precoce e completa presa in carico da parte di un team multidisciplinare di operatori esperti (la cosiddetta strategia di *stroke care*) rappresenta oggi il trattamento più efficace per questa patologia. Nonostante i farmaci per la trombolisi nell'ictus sono stati approvati già dal 1999 negli USA, e dal 2002 dall'EMEA, il loro uso nella pratica è quanto mai limitato e al momento non riguarda più del 3–4% dei soggetti colpiti da ictus. Ci sono aspetti che riguardano l'efficacia e la sicurezza in cui la ricerca scientifica può contribuire a ridurre le incertezze e a favorire l'uso della trombolisi, che rappresenta al momento l'unico trattamento farmacologico specifico nell'ictus ischemico. La ricerca può fornire risposte riguardo alla finestra temporale entro cui il trattamento risulta ancora efficace, il dosaggio ottimale, la via di somministrazione con il più favorevole rapporto beneficio-rischio, nel contesto di sperimentazioni cliniche che valutino anche il contributo delle strategie integrate di *stroke care*. Inoltre, la valutazione di alcuni fattori di rischio quali l'età e la gravità possono essere molto utili per definire o ampliare l'eleggibilità al trattamento. Un altro aspetto importante è rappresentato dal ruolo dell'uso concomitante degli altri farmaci.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 2: Strategie terapeutiche di trattamento per il diabete di tipo II che includano il confronto tra diversi ipoglicemizzanti orali disponibili.

Motivazione alla tematica proposta:

Il razionale e il valore strategico dell'individuazione di questa tematica per l'AIFA deriva dall'elevata prevalenza di questa malattia, dall'aumento di alcuni fattori predisponenti, quali l'obesità, e dall'importanza sulla salute e sui costi finanziari di ottimizzare trattamenti a lungo termine per ridurre il rischio di complicanze. D'altra parte oggi il medico dispone di diversi farmaci antidiabetici molti eterogenei per meccanismo d'azione, profilo di sicurezza, tollerabilità e costo. Migliorare le conoscenze in questo campo consentirà di ottimizzare le strategie terapeutiche e di verificare il valore aggiunto dei nuovi farmaci più costosi. In assenza di un interesse diretto da parte delle aziende farmaceutiche a verificare quale dei farmaci in commercio presenti il miglior profilo beneficio-rischio è necessario promuovere studi indipendenti.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 3: Strategie terapeutiche per il trattamento di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) complicata da scompenso cardiaco.

Motivazione alla tematica proposta:

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta una delle più frequenti cause di morte e la prevalenza nella popolazione è in ulteriore crescita. Questa condizione coesiste frequentemente in pazienti cardiopatici con conseguenti problemi sia di inquadramento diagnostico che di ottimizzazione della strategia terapeutica. Il trattamento della cardiopatia rappresenta infatti una relativa controindicazione all'uso dei trattamenti specifici della BPCO. L'individuazione della strategia terapeutica con il più alto rapporto beneficio-rischio, e l'individuazione del trattamento per la BPCO con il miglior rapporto costo-efficacia, sono obiettivi importanti sia per il miglioramento dell'assistenza dei pazienti che per il SSN.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 4: Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma bronchiale.

Nota: si fa riferimento a studi del profilo beneficio-rischio con particolare attenzione ai beta2 adrenergici long-acting e all'anticorpo monoclonale antiIgE.

Motivazione alla tematica proposta:

L'asma bronchiale rappresenta una patologia cronica ad elevata prevalenza, in costante aumento particolarmente in età pediatrica, con costi elevati per il SSN. Nel 2004 i farmaci antiasmatici hanno rappresentato il 31% delle prescrizioni per farmaci respiratori, a loro volta al quarto posto per dosi prescritte. Alcuni importanti aspetti della terapia dell'asma che possono trovare risposte attraverso la ricerca riguardano i criteri per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento con nuovi farmaci in commercio e la valutazione del profilo beneficio rischio. In particolare, il sempre più frequente ricorso a broncodilatatori a lunga durata, spesso non giustificato dall'aderenza alle linee guida dell'OMS, ha di recente sollevato un ampio dibattito sulla loro sicurezza dato il riscontro di un'associazione con le morti per asma. Inoltre la prossima introduzione in commercio di un anticorpo monoclonale anti-IgE (costo per paziente/anno di circa 10.000 Euro) richiede un approfondimento del profilo beneficio-rischio e una rigorosa valutazione del suo valore aggiunto rispetto ai trattamenti standard. Per quanto riguarda i cortisonici è tuttora aperto il dibattito sulla durata del trattamento o sull'utilità del trattamento continuo rispetto a quello *on demand*.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 5: Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con farmaci oncologici con target antitumorale specifico.

Nota: si fa riferimento a studi mirati alla ottimizzazione della durata di terapia, dosaggio, e impiego concomitante, di farmaci con target antitumorale specifico (per esempio: anticorpi monoclonali, inibitori della tirosin chinasi).

Motivazione alla tematica proposta:

Negli ultimi anni la ricerca farmacologica ha sviluppato nuovi farmaci antitumorali diversi dai chemioterapici tradizionali e in particolare i nuovi trattamenti biologici progettati in base a caratteristiche delle cellule tumorali e caratterizzati per la specificità nel colpire direttamente il tumore senza danneggiare le cellule sane. Attualmente la ricerca clinica oncologica ha definito un ruolo terapeutico per alcuni di essi. Tuttavia, a causa innanzitutto del rilevante impatto sulla spesa sanitaria può essere a rischio l'accesso stesso per tutti i pazienti oncologici a tali opportunità terapeutiche innovative. Di conseguenza il corretto utilizzo di queste moderne terapie rappresenta un aspetto critico per il SSN. In particolare rimane la necessità di definire con maggiore dettaglio alcuni aspetti rilevanti quali la durata e dosaggio delle terapie, per gli effetti sull'efficacia, sui rischi per i pazienti e sulla spesa. È pertanto auspicabile una ricerca mirata ad individuare strategie che possano ottimizzare nuovi piani terapeutici dei trattamenti biologici a target antitumorale specifico in particolare dal punto di vista della durata, del dosaggio e del loro utilizzo in combinazione con altre terapie.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 6: Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con anestetici generali e miorilassanti in chirurgia.

Nota: si fa riferimento a studi comparativi del profilo beneficio-rischio di diverse strategie di anestesia per specifici interventi chirurgici.

Motivazione alla tematica proposta:

A differenza della ricerca farmacologica nella maggior parte dei settori clinici, l'area anestesiological soffre di una carenza cronica di studi controllati tesi a verificare il profilo beneficio-rischio comparativo dei trattamenti disponibili. Appare quindi auspicabile promuovere studi mirati ad acquisire nuove conoscenze sull'ottimizzazione delle strategie di trattamento con anestetici generali e miorilassanti. Oltre ai risultati concreti degli studi, vanno considerati con particolare attenzione il ruolo di stimolo nella creazione di una rete di ricerca in ambito anestesiological e la ricaduta positiva sulla condivisione di informazioni tra anestesisti.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 7: Strategie terapeutiche di trattamento per i pazienti in dialisi.

Nota: si fa riferimento a studi comparativi del profilo beneficio-rischio dei trattamenti impiegati nella prevenzione delle complicanze (per esempio: anemia, iperlipemia, ecc.) dei pazienti in dialisi.

Motivazione alla tematica proposta:

La dialisi è in continuo aumento e rappresenta una spesa sostanziale nel bilancio del SSN. La spesa viene ulteriormente amplificata dalle numerose complicanze che si accompagnano alla presenza di un accesso arterovenoso nonché dagli effetti tossici dei prodotti impiegati. Risulta perciò importante ottimizzare i trattamenti atti a prevenire queste complicanze per meglio definire le dosi, la durata, nonché le interazioni con altri farmaci. Sembra particolarmente utile studiare il confronto fra diverse strategie terapeutiche.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 8: Strategie terapeutiche per la prevenzione delle fratture osteoporotiche.

Nota: si fa riferimento a studi sia di confronto “testa a testa” tra specifici trattamenti farmacologici, sia di confronto tra trattamenti farmacologici e strategie assistenziali basate su interventi non farmacologici (per esempio: interventi di informazione/educazione relativamente a dieta, esercizio fisico, strategie di riduzione del rischio di fratture).

Motivazione alla tematica proposta:

L'uso di farmaci per la prevenzione delle fratture osteoporotiche sta diventando sempre più diffuso e molti studi sull'appropriatezza hanno evidenziato un uso improprio ed eccessivo. In particolare sono necessarie ulteriori ricerche per indagare se l'adozione sistematica di strategie non farmacologiche basate su stili di vita possa sostituire o evitare il ricorso ai farmaci, se l'incidenza di eventi avversi vari fra i diversi bifosfonati, e quali siano i fattori concomitanti che aumentano il rischio di eventi avversi e le eventuali strategie di prevenzione.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 9: Strategie terapeutiche di trattamento del dolore in pediatria.

Nota: si fa riferimento a studi riguardanti il profilo beneficio-rischio nel trattamento del dolore post operatorio, post traumatico, e nel corso di procedure invasive

Motivazione alla tematica proposta:

E' noto che in area pediatrica le sperimentazioni cliniche sono poco frequenti. Ciò determina la difficoltà di stabilire se i trattamenti impiegati siano ottimali o se invece rappresentino una semplice trasposizione al bambino di ciò che è noto nell'adulto. Perciò è molto importante realizzare studi clinici controllati per verificare l'efficacia dei trattamenti antidolorifici confrontando farmaci, dosi ed intensità di trattamento. Ciò permetterà di migliorare l'impiego dei farmaci antidolorifici nei bambini con particolare riferimento al dolore post-operatorio, post-traumatico e nel corso di procedure invasive.



Area 2: Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN.

Tematica 10: Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con farmaci cardiovascolari in pediatria e neonatologia.

Motivazione alla tematica proposta:

I bambini rappresentano una popolazione privilegiata per la ricerca indipendente data la nota carenza di interesse da parte dell'industria. Le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci cardiovascolari derivano essenzialmente da studi condotti sulla popolazione adulta. L'utilizzo di questi farmaci in pediatria, spesso in mancanza di formulazioni adatte ai bambini, avviene pertanto senza una valutazione adeguata del loro profilo beneficio-rischio. L'uso di questa categoria di farmaci avviene quindi frequentemente in assenza di indicazioni approvate (uso *off-label*) e l'incertezza nella valutazione del bilancio tra i vantaggi e i rischi associati al suo impiego comporta un rischio di sottoutilizzazione di strumenti terapeutici efficaci e disponibili.

Area 3

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

Questa area riguarda esclusivamente studi di farmaci in commercio di uso diffuso e/o crescente, motivati soprattutto da esigenze di approfondire le conoscenze sui rischi e rivalutarne il profilo beneficio-rischio. Questa area riguarda inoltre studi mirati a valutare l'impatto di strategie atte a promuovere l'appropriatezza nell'uso dei farmaci. A differenza delle proposte presentate nell'area 2, gli studi potranno avere, in relazione alle caratteristiche del problema in studio, sia un disegno sperimentale randomizzato che osservazionale. Particolare attenzione sarà posta nel favorire studi rivolti a pazienti complessi e/o fragili (ad es. bambini ed anziani) anche a causa della numerosità ed eterogeneità dei trattamenti ricevuti. Per quanto riguarda più specificamente gli studi per il miglioramento dell'appropriatezza, questi dovranno essere disegnati per permettere una valutazione dell'impatto degli interventi (per esempio, con controlli concorrenti o con valutazione "prima-dopo") con indicatori non solo di processo ma, quando possibile, anche di esito clinico e/o soggettivo.

Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 1: Studi sull'utilizzo di psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti.

Motivazione alla tematica proposta:

L'efficacia e la sicurezza di impiego degli psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti sono state negli ultimi anni oggetto di dibattito, in particolare a seguito della segnalazione di una possibile associazione tra i più recenti antidepressivi e il rischio di suicidio. D'altra parte negli ultimi anni si è assistito ad un incremento del loro uso legato sia ad una maggiore sensibilità e attenzione diagnostica da parte dei pediatri che alla disponibilità di farmaci di nuova generazione ritenuti più maneggevoli e più efficaci. La maggior parte degli studi disponibili in letteratura presenta limitazioni riguardo alle indicazioni d'uso, ai criteri diagnostici, alla gravità dei pazienti studiati e all'uso di trattamenti concomitanti. E' pertanto necessario migliorare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio di questi farmaci, anche all'interno dei percorsi diagnostici e assistenziali dei pazienti che li utilizzano.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 2: Studi sul trattamento con farmaci antipsicotici dei disturbi del comportamento dei pazienti con demenza.

Nota: si fa riferimento a studi su strategie che comprendono il confronto fra farmaci antipsicotici tipici e di seconda generazione.

Motivazione alla tematica proposta:

I disturbi del comportamento e in particolare l'agitazione sono riportati in circa il 50-70% dei pazienti con demenza. La necessità di affrontare questi disturbi con un trattamento specifico deriva dalla difficoltà di gestione di questi pazienti da parte degli operatori socio-sanitari e dei familiari, da un maggior rischio di incidenti e da una aumentata necessità di ricorrere al ricovero. Pur essendo gli antipsicotici tipici e atipici ampiamente usati nei pazienti con demenza esistono ancora limitate evidenze a sostegno dell'uso. In particolare è necessario confrontare i rischi associati al trattamento con farmaci antipsicotici tipici e di seconda generazione.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 3: Studi sui trattamenti farmacologici nella donna in gravidanza e nella preparazione farmacologica ad interventi di fecondazione assistita.

Nota: si fa riferimento a studi sugli eventi avversi materno-fetali, sull'ottimizzazione del trattamento del diabete in gravidanza, e sugli interventi ormonali nella fecondazione assistita.

Motivazione alla tematica proposta:

L'individuazione di una tematica dedicata all'uso dei farmaci in gravidanza è ampiamente giustificata dalla carenza di interesse di ricerca in questa area da parte delle aziende farmaceutiche e dal fatto che nella maggior parte degli studi la gravidanza rappresenta un criterio di esclusione. In molte condizioni i farmaci vengono utilizzati durante la gravidanza senza una approfondita conoscenza del loro profilo beneficio-rischio. Un aspetto importante della ricerca su questo tema

riguarderà pertanto le proposte inerenti lo studio degli eventi avversi materno-fetali. Un altro aspetto sul quale la ricerca può offrire un importante contributo all'ottimizzazione della terapia riguarda i trattamenti di iperstimolazione ovarica che vengono effettuati negli interventi di fecondazione assistita. Esistono infatti in commercio diversi farmaci con la stessa indicazione che vengono utilizzati protocolli differenti per dosaggio e durata e con costi differenti.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 4: Valutazione del profilo beneficio-rischio nel trattamento con bifosfonati.

Nota: si fa riferimento a studi sull'insorgenza di gravi effetti collaterali (per es., all'osteonecrosi della mandibola).

Motivazione alla tematica proposta:

I bifosfonati si sono dimostrati efficaci nella prevenzione delle fratture nell'osteoporosi e nella prevenzione delle metastasi ossee nel mieloma multiplo e nei tumori solidi. Recentemente sono state segnalate reazioni avverse importanti come l'osteonecrosi della mandibola che, pur essendo più frequente nei pazienti oncologici trattati con i bifosfonati per via parenterale, si verifica anche in alcuni casi con i bifosfonati somministrati per via orale, suggerendo un effetto di classe. Alcuni lavori stimano un'incidenza di questa complicazione superiore al 10% dei trattati per alcuni bifosfonati, e notevoli differenze di incidenza tra le varie molecole. Molte sono le questioni ancora aperte. In particolare sono necessarie ulteriori ricerche per indagare il profilo beneficio-rischio (l'efficacia dei bifosfonati in relazione alla diversa incidenza di osteonecrosi), la durata ottimale delle terapie, la possibilità di diminuire l'incidenza di osteonecrosi con misure preventive.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 5: Studi sugli interventi di profilassi o terapia dell'epatite virale cronica B.

Nota: si fa riferimento a studi di: valutazione comparativa del profilo beneficio-rischio dei trattamenti antivirali; valutazione della risposta anticorpale nei confronti di vaccini che hanno presentato problemi di bassa immunogenicità.

Motivazione alla tematica proposta:

L'introduzione di farmaci antivirali nell'epatite cronica B ha modificato la storia naturale della malattia sia in termini di riduzione di rilevanti eventi clinici, che di morte e necessità di trapianto. Ad oggi mancano studi di valutazione su larga scala dell'impatto dell'uso di diversi antivirali utilizzati in monoterapia o in combinazione, sul medio o lungo termine, sia in soggetti immunocompetenti che immunodepressi. Il miglioramento delle conoscenze sul profilo beneficio-rischio delle diverse strategie adottate consentirà di ottimizzare la strategia terapeutica dell'epatite B attraverso un'accurata selezione dei pazienti e una precisa scelta del momento di inizio della terapia. Un altro aspetto importante legato al recente ritiro dal commercio di vaccini contro l'epatite B per problemi di efficacia immunogena, è quello di verificare la copertura immunitaria nella coorte di vaccinati prima del ritiro.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 6: Studi sui trattamenti farmacologici per la cefalea cronica.

Nota: si fa riferimento anche a studi riguardanti la comparsa di dipendenza e di cefalee attribuibili all'uso eccessivo di FANS e triptanici.

Motivazione alla tematica proposta:

L'emicrania è un problema neurologico diffuso ed invalidante che riguarda il 10–15% della popolazione. Inoltre, circa il 3% della popolazione soffre di cefalea cronica per oltre 180 giorni l'anno e il 15-30% della popolazione presenta almeno un episodio di cefalea al mese. La prescrizione non appropriata, e soprattutto l'automedicazione frequente, comporta un abuso di farmaci che può condurre a dipendenza e trasforma la cefalea occasionale in cefalea cronica. L'emicrania e la cefalea cronica rappresentano condizioni che limitano in modo rilevante le attività e la partecipazione al lavoro. Attualmente sono in commercio diversi farmaci e vengono proposte diverse strategie farmacologiche con conseguente notevole variabilità di approccio a questo problema. Studi mirati alla valutazione del profilo beneficio-rischio delle diverse strategie terapeutiche, e alla promozione dell'uso appropriato, possono avere importanti ricadute sul miglioramento dell'utilizzazione dei farmaci e sui costi per il SSN.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 7: Studi sull'impiego dell'albumina e delle immunoglobuline nella pratica clinica.

Motivazione alla tematica proposta:

Gli emoderivati rappresentano trattamenti di provata efficacia e in alcuni casi salva vita anche se costosi e non completamente esenti da rischi. L'individuazione di questo tema pertanto si pone l'obiettivo di approfondire le conoscenze per il miglioramento dell'appropriatezza d'uso e della sicurezza. E' stato evidenziato in molti studi un'elevata frequenza di inapproprietezza nelle più comuni condizioni d'uso dell'albumina, quali ipotensione/ipovolemia, supporto intradialitico, cirrosi/ascite, sindrome nefrosica e distress respiratori. Analoghi risultati sono stati riscontrati nell'uso delle immunoglobuline endovenose. In particolare questo tema di ricerca può offrire un contributo rilevante soprattutto nell'individuare all'interno delle condizioni d'uso più frequenti sottogruppi di pazienti in cui l'uso di emoderivati comporta un beneficio sostanziale valutato su esiti clinicamente rilevanti.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 8: Studi sull'utilizzo dei trattamenti farmacologici combinati in pazienti anziani con patologie multiple.

Nota: si fa riferimento a studi che includono pazienti affetti da ipertensione, diabete, e patologia cardiovascolare anche in associazione con altre patologie. Si valuterà la possibilità di applicazione a questi pazienti delle linee guida disponibili; si valuteranno gli effetti avversi dovuti all'interazione fra farmaci.

Motivazione alla tematica proposta:

Con l'aumentare dell'età aumenta la proporzione di individui che riceve trattamenti farmacologici, e in particolare di coloro che ricevono trattamenti combinati in corso di patologie multiple. Tuttavia, di norma, le sperimentazioni cliniche sono mirate a evidenziare il contributo aggiuntivo di un trattamento per volta, e i pazienti più complicati, o più anziani, o affetti da patologie concomitanti, tendono a essere esclusi dalle sperimentazioni. Le stesse linee guida sull'uso dei farmaci tendono a riflettere questo fenomeno, e sono quindi più scarse le informazioni relative sia all'efficacia che ai possibili effetti avversi conseguenti l'interazione fra farmaci. Risulta quindi di particolare promuovere studi per acquisire nuove conoscenze in questa area.



Area 3: Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Tematica 9: Studi di valutazione dell'impatto di interventi di informazione rivolti al pubblico e/o ad associazioni di pazienti, sull'appropriatezza d'uso dei farmaci e sulla spesa farmaceutica.

Nota: si fa riferimento a studi di dimensione almeno regionale in grado di valutare, con disegno randomizzato o osservazionale, l'impatto di interventi organizzativi e/o progetti educativi.

Motivazione alla tematica proposta:

I progetti di informazione nel campo del farmaco sono di norma rivolti ai professionisti medici e farmacisti del settore. Più limitate sono le esperienze di informazione rivolta ai cittadini, che per lo più prendono la forma di campagne mirate su farmaci o su categorie terapeutiche. Ancora più sporadiche sono poi le iniziative riguardanti il coinvolgimento di associazioni dei pazienti, le quali hanno un ruolo sempre più rilevante nella diffusione capillare delle informazioni. Raramente sono effettuate valutazioni di effetto dell'informazione fornita. 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 al pubblico, e/o alle associazioni di pazienti, sull'appropriatezza d'uso e sulla spesa farmaceutica.



Appendice 2

Bando AIFA 2006 per la ricerca indipendente sui farmaci

Schema di presentazione delle lettere di intenti

Il ricercatore proponente, dopo essersi registrato, seleziona l'Area e la tematica nella quale viene effettuata la proposta. Di seguito sono indicate le informazioni richieste per la compilazione di una lettera di intenti.

La presentazione delle lettere di intenti dovrà avvenire entro e non oltre il 30 settembre 2006, esclusivamente per via telematica, attraverso il sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it).

1. RICERCATORE PROPONENTE

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

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: _____
- Indirizzo (incluso sito web) _____
- Provincia (con menu a tendina) _____

3. TITOLO DELLA PROPOSTA

- Titolo completo _____
- Running title (max 50 caratteri) _____

4. AREA TEMATICA

- Area numero _____
- Tematica numero _____

5. FARMACO/I IN STUDIO

Specificare i nomi dei farmaci da utilizzare _____

- in commercio
 - Coperto da brevetto
 - Non coperto da brevetto
 - Con indicazione d'uso
 - Fuori indicazione
- non in commercio

Strategia non farmacologica: specificare _____

6. TIPO DI STUDIO

- **Sperimentale**
 - Fase I Fase II Fase III Fase IV
- Pazienti numero _____
- **Osservazionale**
 - coorte pazienti numero _____
 - caso-controllo casi numero _____

7. VALUTAZIONE ESITI

- Valutazione basata su indicatori di esito _____
- Valutazione basata su indicatori di processo _____

8. BACKGROUND (max 3.000 caratteri)

- Breve revisione delle evidenze disponibili (con particolare attenzione alle aree di incertezza)
 - Nuove conoscenze attese dallo studio
 - Implicazioni per il SSN e per l'AIFA
-

9. OBIETTIVI (max 1.200 caratteri)

- Obiettivo primario dello studio
 - Obiettivi secondari dello studio
-

10. DISEGNO DELLO STUDIO (max 6.000 caratteri)

- Popolazione in studio (caratteristiche e numerosità della popolazione in studio)
 - Interventi/esposizioni in studio (precisare i gruppi a confronto)
 - Esito primario ed eventuali esiti secondari
 - Raccolta e analisi dei dati
 - Caratteristiche organizzative (inclusa la durata prevista dello studio)
-

11. ENTITÀ ORIENTATIVA DEL BUDGET PREVISTO (escluso l'eventuale cofinanziamento per l'Area 1.1)

- Totale (euro) _____
- Indicare la ripartizione percentuale tra:
 - Il centro di coordinamento _____ %
 - Gli altri centri partecipanti _____ %

12. COFINANZIAMENTO: solo per Area 1.1 (in aggiunta rispetto al finanziamento richiesto all'AIFA)

- Totale (euro) _____

13. DICHIARAZIONE DI EVENTUALE CONFLITTO DI INTERESSE: vedi modulistica allegato 2 della legge sulla ricerca no profit, decreto 17 dicembre 2004.

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

15. ELENCO DELLE POSSIBILI UNITÀ COINVOLTE

NB: si ricorda che per gli studi dell'area 2 e 3 le unità operative che reclutano pazienti non potranno essere coinvolte in più di tre lettere di intenti all'interno di questo bando.

Unità operativa 1...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; indirizzo (incluso sito web); Provincia (con menu a tendina)
- Curriculum breve del responsabile unità operativa (max 3.000 caratteri) e pubblicazioni pertinenti (max 3).

Dichiarazione:

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.

Appendice 3

Tabella 1. Procedura di pubblicazione del bando, di trasmissione e valutazione dei progetti di ricerca

| Soggetti coinvolti | Scadenza | Pubblicazione |
|---|----------------------------|---|
| L'AIFA pubblica il bando e rende noti i requisiti e le procedure che verranno seguite per la presentazione e valutazione dei progetti | Luglio 2006 | Il presente documento verrà pubblicato, nella sua forma finale, sul sito dell'AIFA e pubblicizzato tramite media. Il bando verrà pubblicato in Gazzetta Ufficiale |
| L'ente che intende presentare un progetto di ricerca dovrà inviare all'AIFA una lettera di intenti , in italiano | entro il 30 settembre 2006 | La lista dei titoli di tutte le lettere di intenti presentate verrà pubblicata sul sito dell'AIFA |
| La Commissione Ricerca e Sviluppo (CRS) valuterà le lettere di intenti che, su istruttoria del Direttore Generale, saranno trasmesse al CdA per l'approvazione finale | entro il 30 novembre 2006 | I risultati della selezione saranno pubblicati sul sito dell'AIFA in forma anonima e con il solo titolo del progetto |
| Gli enti prescelti dovranno trasmettere all'AIFA il protocollo del progetto di ricerca (in inglese) | entro il 15 gennaio 2007 | La lista dei titoli dei protocolli di ricerca presentati verrà pubblicata sul sito dell'AIFA |
| I protocolli di ricerca saranno valutati da commissioni (study session) composte da referee stranieri e italiani nominati dal Direttore Generale sulla base di una rosa di esperti proposti dalla CRS | Marzo 2007 | La lista dei componenti delle commissioni verrà pubblicata sul sito dell'AIFA |
| I giudizi delle study session, ratificati dalla CRS, saranno trasmessi su istruttoria del Direttore Generale, al CdA per l'approvazione definitiva | Marzo 2007 | I risultati della selezione saranno pubblicati sul sito dell'AIFA in forma anonima e con il solo titolo del progetto |
| Con ciascun responsabile scientifico dei protocolli approvati verrà effettuata una convenzione per regolare le modalità dell'esecuzione del progetto | Aprile 2007 | Il nome del responsabile scientifico, il titolo del progetto, e l'entità del finanziamento ricevuto, saranno pubblicati sul sito dell'AIFA |