



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

Premessa

La promozione della ricerca indipendente rappresenta uno dei compiti e degli obiettivi strategici che vengono attribuiti all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) da specifici provvedimenti di carattere normativo. In particolare nella norma istitutiva dell'AIFA viene esplicitamente determinato:

“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)]

Il comma 19 della stessa norma (convertita in legge il 24.11.03), rende concreto tale provvedimento attraverso l’istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali versate dalle Aziende farmaceutiche.

In particolare una quota parte del fondo in oggetto deve essere destinato 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.

Nel rispetto della disposizione normativa il Consiglio di Amministrazione dell’AIFA il 24 febbraio del 2005 ha dato mandato alla Direzione Generale per la predisposizione di linee di indirizzo finalizzate a favorire la ricerca indipendente nel settore farmaceutico da parte della stessa AIFA.

La Direzione Generale, sulla base degli indirizzi assunti da parte del Consiglio di Amministrazione e servendosi della Commissione per la Ricerca e Sviluppo (CRS), tramite i suoi uffici ha definito nel corso degli ultimi mesi le linee di indirizzo programmatico per l’attivazione di una ricerca promossa direttamente dall’AIFA.

La CRS è una delle Commissioni consultive previste dal regolamento di organizzazione e di funzionamento dell’AIFA che ha come proprio fine quello di aiutare l’Agenzia a promuovere la ricerca scientifica a carattere pubblico e traslazionale nei settori strategici dell’assistenza e favorire gli investimenti di soggetti privati sul territorio nazionale.

Sulla base dei compiti affidati alla CRS, la Commissione stessa provvede a redigere il programma annuale di attività di ricerca promossa dall’AIFA secondo i criteri, la metodologia e le priorità riportate nel presente documento. Il programma annuale sarà trasmesso dal Direttore Generale, con le proprie osservazioni, al CdA per l’approvazione finale.

Tale programma deve indicare per ciascun progetto di ricerca la proposta di bando, le modalità di conduzione, la metodologia di selezione e di finanziamento. La Commissione seleziona i progetti e attribuisce i fondi ai beneficiari sottoponendo la propria scelta al CdA per l’approvazione finale.

Il presente documento riunisce gli indirizzi del CdA e la proposta per la realizzazione del primo programma annuale di attività di ricerca promossa dall’AIFA elaborata dalla CRS.

L'indirizzo da parte del Consiglio di Amministrazione

Le linee di indirizzo e l'ambito istituzionale del mandato da parte del CdA dell'AIFA può essere definito come quello di "promuovere la produzione di conoscenze, che per contenuti, obiettivi, 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".

Secondo quanto chiaramente delineato nei riferimenti normativi istitutivi, il ruolo regolatorio e di controllo dell'AIFA è stato legislativamente inserito in un contesto di ricerca attiva e indipendente.

La caratteristica di profonda originalità di questa scelta richiede la definizione di linee di indirizzo, la individuazione di ambiti di applicazione, di priorità, di procedure di implementazione e di finanziamento definite e approvate dal CdA su proposta della Direzione Generale.

Il contributo specifico dell'AIFA deve peraltro configurarsi in modo tale da non proporsi come surrogato o sostitutivo (ne' tanto meno competitivo) rispetto ad altre strutture private e pubbliche, più specificamente responsabili delle politiche della ricerca biomedica.

Il termine che più opportunamente sembra poter qualificare in modo sintetico la logica e le competenze dell'AIFA in questo ambito è quello di "Sponsor indipendente" che si assume il ruolo di definire, promuovere e finanziare, avendone e mantenendone la responsabilità complessiva, programmi e protocolli di ricerca (sperimentale, osservazionale, clinica ed epidemiologica), mirati a produrre conoscenze innovative relative al profilo di efficacia, sicurezza, impatto di salute pubblica dei farmaci e degli interventi terapeutici.

Operativamente questo si dovrà tradurre nella promozione di ricerche che intervengano su quelle aree che:

- a) soffrono di una cronica carenza di interesse di mercato dovuta alla (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) determinano una posizione "periferica" della realtà italiana nelle strategie dell'industria internazionale, specificamente per quanto riguarda l'interfaccia tra ricerca di base e le prime fasi di valutazione clinica;
- d) sono penalizzate dalla carenza in Italia di fondazioni interessate a finanziare studi sul farmaco.

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

- forte radicamento nelle strategie assistenziali, rappresentando così un'occasione importante per esprimere il ruolo protagonista delle Regioni nelle politiche dell'AIFA;
- coerenza con il principio di promuovere una ricerca che sia lo strumento privilegiato e permanente anche per la formazione degli operatori sanitari (non solo medici), che devono essere coinvolti nella produzione e non solo nella applicazione di "conoscenze basate su prove di efficacia".

Le aree di applicazione e le priorità della ricerca indipendente promossa dall'AIFA possono essere così individuate

Ricerca clinica sui farmaci orfani per le malattie “rare”:

- per promuovere ricerche in aree completamente prive di risposta terapeutica;
- per produrre profili di esito su popolazioni rappresentative, così da porre in evidenza l'estensione, la qualità, l'evitabilità dei bisogni inevasi.

Ricerca su temi controversi in termini di efficacia e/o di sicurezza che emergono a livello di conoscenze relative a specifiche categorie di farmaci, o di modalità di gestione di malattie. 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;
- tutti quei quesiti che difficilmente potrebbero ritornare nell'agenda di ricerca delle aziende farmaceutiche.

Ricerca di farmacovigilanza attiva, trasferibilità e di impatto:

- per la valutazione del livello di appropriatezza nell'uso dei farmaci nella pratica clinica generale e dell'efficacia di interventi atti a migliorarla;
- per il confronto di interventi/strategie per cui è opportuna una valutazione di comparabilità anche in termini di sostenibilità economica;
- per la produzione di conoscenze oggi non disponibili sull'interazione-integrazione di strategie farmacologiche ed assistenziali nella gestione di problemi cronici e/o complessi.

La proposta della Commissione Ricerca e Sviluppo

La Commissione per la Ricerca e lo Sviluppo (CRS) ha il compito di dare contenuti alla strategia di promozione voluta dall'AIFA e mirata alla promozione di ricerche cliniche che rispondono a due "parole-chiave", "Servizio Sanitario Nazionale" (SSN) e "Farmaci". Questa strategia nasce dalla consapevolezza dell'importanza di permettere la realizzazione di tutte quelle ricerche che hanno difficoltà ad ottenere finanziamenti da altre fonti e che sono tuttavia vitali per mantenere la capacità della ricerca clinico epidemiologica sul farmaco, di rispondere ai bisogni conoscitivi ed operativi del SSN, in armonia con i principi della medicina basata sulle prove di efficacia e nell'interesse centrale dei pazienti che hanno diritto ad essere curati con farmaci efficaci, sicuri e con un buon rapporto costo-beneficio.

Particolare attenzione dovrà essere data a temi che abbiano rilevanza sia in termini quantitativi che di qualità d'impiego dei farmaci quando vi siano più farmaci disponibili per la stessa indicazione. Dovranno inoltre essere privilegiati studi sui medicinali per popolazioni più a rischio di non-appropriatezza (es. bambini e anziani) oppure a rischio di emarginazione (es. ammalati di malattie rare e pazienti non rispondenti alle terapie comuni). La gravità delle malattie, le strategie di trattamenti combinati, il confronto fra trattamenti farmacologici e non, saranno altri elementi importanti nella scelta dei temi che verranno proposti dalla CRS con cadenza annuale.

In questo contesto vengono di seguito specificati alcuni principi generali applicabili trasversalmente a tutte le aree:

- a) si valuterà favorevolmente lo sviluppo/attivazione di metodi appropriati a produrre dati affidabili utilizzabili sul breve-medio periodo;
- b) verrà privilegiato lo sviluppo di protocolli su popolazioni a più alto impegno assistenziale, e/o vulnerabilità (ad es. anziani);
- c) verranno privilegiate aree di patologia dove particolarmente significativa è la frequenza di co-morbidità e che sono tradizionalmente meno coperte dalla ricerca esclusivamente centrata sul farmaco;
- d) verranno privilegiati come setting di ricerca la Medicina Generale (Medici di medicina Generale/Pediatri di libera scelta), con la partecipazione di "specialisti" secondo quanto indicato dal protocollo, e ospedali generali anche con il coordinamento degli IRCCS e altre organizzazioni universitarie e non profit;
- e) verranno positivamente valutati, all'interno delle tematiche proposte, eventuali sotto-progetti di:
 - farmacoeconomia;
 - farmacoresistenza;
 - farmacogenetica;
 - farmacogenomica.

La trasparenza e l'indipendenza delle procedure

L'AIFA si serve prevalentemente di bandi di concorso per sollecitare la presentazione di proposte che rispondano a temi specifici oppure ad iniziative autonome, utilizzando in modo appropriato tutti gli strumenti della ricerca epidemiologico-clinica: dagli studi clinici controllati randomizzati (quale metodo di scelta per valutare l'efficacia degli interventi farmacologici) agli studi osservazionali (quale metodo di scelta per dare informazioni sui bisogni inevasi, sulle aree di maggiore variabilità e inappropriatezza, sulla incidenza di effetti avversi a medio-lungo termine sulla effettiva trasferibilità) ed infine a quelli di epidemiologia analitica (utili a studi di farmacovigilanza attiva e di farmaco epidemiologia).

In tutte le sue attività la CRS rispetterà il principio della trasparenza rendendo pubblici sia i verbali, sia i criteri con cui verranno prese le decisioni, sia i giudizi con cui verranno approvate o respinte le proposte in risposta ai bandi di concorso. Verranno resi noti eventuali conflitti di interesse da parte dei suoi componenti, nonché i nomi delle commissioni giudicatrici. La CRS adotterà il criterio prioritario della validità scientifica e rilevanza clinica definito mediante il ricorso al giudizio dei pari (peer review) attraverso l'impiego di "study session": i protocolli di ricerca saranno valutati da una commissione composta da un numero massimo di cinque referee esterni per area, anche stranieri, nominata dal Direttore Generale sulla base di una rosa di esperti proposti dalla CRS.

I bandi di concorso per l'anno 2005 – 2006 riguarderanno tre grandi temi:

1. Farmaci orfani per malattie rare e/o farmaci negletti per nuove indicazioni
2. Studi comparativi fra farmaci e strategie farmacologiche
3. Farmacovigilanza attiva e studi di valutazione e trasferibilità dei trattamenti farmacologici.

L'approvazione finale da parte del Consiglio d'Amministrazione dell'AIFA

Secondo tematiche che vengono riportate nel presente documento, il bando di concorso richiederà una prima "dichiarazione di intenti" che verrà giudicata dalla CRS per la sua corrispondenza ai criteri sopra enunciati e la loro diretta rilevanza per i bisogni conoscitivi ed operativi del SSN. I proponenti prescelti dovranno presentare in seguito i protocolli completi di studio per il giudizio della study session. Il giudizio e la graduatoria formulata dalla study session verranno proposti, attraverso la Direzione generale dell'AIFA, per l'approvazione da parte del Consiglio d'Amministrazione dell'AIFA.

Le attività degli assegnatari verranno monitorate in continuità con la richiesta di rapporti sul loro progresso e con visite in loco da parte dei membri della CRS e di un gruppo di tecnici della ricerca clinica che verrà costituito presso l'AIFA.

Protocollo Metodologico

Il presente protocollo intende riassumere i diversi passaggi metodologici e tecnici per l'attribuzione dei fondi AIFA destinati alla ricerca indipendente sul farmaco. Di seguito vengono quindi presentati la metodologia generale e specifica per ogni singolo bando, incluse anche la definizione degli strumenti utili per l'ottenimento dei fondi da parte degli enti che presenteranno i progetti.

Secondo la seguente proposta formulata dalla CRS e in base al seguente protocollo metodologico, nonché in relazione alle proprie disponibilità economiche per l'anno 2005, l'AIFA si propone di finanziare progetti di ricerca clinica epidemiologica sui farmaci condotti da enti pubblici e privati non profit, relativamente alle seguenti aree di interesse:

1. Farmaci orfani e negletti
2. Farmacovigilanza attiva e studi di valutazione e trasferibilità dei trattamenti farmacologici
3. Studi comparativi fra farmaci e strategie farmacologiche.

La procedura di pubblicazione dei bandi e della trasmissione e valutazione dei progetti di ricerca di cui sopra si svolgerà come di seguito indicato (vedi anche figura 1):

Soggetti coinvolti	Scadenza	Pubblicazione
L'AIFA pubblica i bandi, uno per ogni singola area, e rende noti i requisiti e le procedure che verranno seguite sulla base del presente "documento" presentato al CdA	Settembre 2005	Il presente documento verrà pubblicato, nella sua forma finale, sul sito dell'AIFA e pubblicizzato tramite media. I bandi verranno pubblicati in Gazzetta Ufficiale
L'ente che intende presentare un progetto di ricerca dovrà inviare all'AIFA una dichiarazione di intenti , in italiano	entro il 31 ottobre 2005	La lista di tutti coloro che hanno presentato una dichiarazione di intenti per progetti di ricerca verrà pubblicata sul sito dell'AIFA
La Commissione Ricerca e Sviluppo (CRS) valuterà (triage) le dichiarazioni di intenti che, su istruttoria e proposta del Direttore Generale, saranno trasmesse al CdA per l'approvazione finale	entro il 15 novembre 2005	I risultati e le motivazioni 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 e in italiano)	entro il 31 dicembre 2005	La lista completa dei protocolli di ricerca presentati, comprensivi di titolo e abstract, verrà pubblicata sul sito dell'AIFA
I protocolli di ricerca saranno valutati da una commissione composta da un numero massimo di 5 referee esterni per area, anche stranieri, nominata dal Direttore Generale sulla base di una rosa di esperti proposti dalla CRS.	gennaio 2006	La lista dei componenti della Commissione esterna verrà pubblicata sul sito dell'AIFA
I protocolli valutati positivamente dalla Commissione esterna e ratificati dalla CRS su istruttoria e proposta del Direttore Generale saranno trasmessi, unitamente allo schema di convenzione, al CdA per l'approvazione definitiva	febbraio 2006	I risultati e le motivazioni della selezione saranno pubblicati sul sito dell'AIFA in forma anonima e con il solo titolo del progetto

Requisiti generali per i progetti di ricerca presentati

L'AIFA si propone di finanziare progetti di ricerca clinica e epidemiologica sui farmaci condotti, nell'ambito di una delle tre aree di interesse indicate nel paragrafo precedente, da enti pubblici e privati non profit.

Per quanto attiene la valutazione della rilevanza del progetto per il SSN, saranno considerati i seguenti criteri:

- rilevanza della malattia;
- impatto sulla terapia corrente;
- rilevanza per speciali popolazioni (bambini, vecchi, pazienti con malattie rare o neglette);
- impatto sui consumi correnti del SSN;
- difficoltà ad ottenere finanziamenti da altre fonti, pur in presenza di importanti ricadute conoscitive e operative per il SSN.

A tale proposito, l'ente promotore del progetto dovrà trasmettere all'AIFA, entro e non oltre il 31 ottobre 2005, una "dichiarazione di intenti" di massimo 12.000 battute contenente le seguenti informazioni:

- Nome del capo progetto, Curriculum Vitae, pubblicazioni (massimo 5) a cui ha partecipato il capo progetto e attinenti all'area tematica del progetto presentato
- Lista delle possibili Unità coinvolte e loro pubblicazioni pertinenti (massimo 5)
- Riassunto delle principali esperienze del Centro di Coordinamento nel condurre gli studi proposti
- **Outline dello studio:**
 - *Obiettivi*
 - *Razionale*
 - *Potenziamenti benefici attesi per il SSN*
 - *Condizioni patologiche*
 - *Dove sono reclutati i pazienti*
 - *Farmaco/i da saggiare*
 - *Disegno sperimentale inclusa specificazione degli end point primari e secondari*
 - *Ordine di grandezza della numerosità dei pazienti*
- **Descrizione dello studio:**
 - *Durata dello studio*
 - *Ragioni per cui non è possibile avere finanziamenti da altre fonti*
 - *Stima del budget complessivo e per voci principali*
 - *Eventuale co-finanziamento, limitatamente alle ricerche cliniche sui farmaci orfani*
 - *Dichiarazione di conflitti di interessi*

Per la selezione delle dichiarazioni di intenti pervenute, la CRS attribuirà i seguenti punteggi ai diversi criteri valutativi del progetto:

- | | |
|--|-----------------|
| ○ <i>Validità scientifica</i> | <i>30 punti</i> |
| ○ <i>Rilevanza per il Servizio Sanitario Nazionale</i> | <i>30 punti</i> |
| ○ <i>Precedente esperienza</i> | <i>15 punti</i> |
| ○ <i>Capacità organizzativa</i> | <i>15 punti</i> |
| ○ <i>Congruità economica</i> | <i>10 punti</i> |

Sarà cura della CRS verificare, sulla base dei dati forniti dall'Ufficio Ricerca e Sviluppo e dall'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche dell'AIFA, che le proposte presentate non riproducano protocolli già in corso o studi già effettuati.

Presentazione dei bandi per area tematica

I progetti di ricerca clinica ed epidemiologica sui farmaci potenzialmente finanziabili dall'AIFA dovranno riguardare una delle aree di interesse menzionate nel paragrafo sulla **Metodologia**. Di seguito vengono presentati nel dettaglio i tre bandi relativi alle diverse aree tematiche.

Limitatamente all'area tematica Farmaci orfani e negletti sono possibili co-finanziamenti da parte di enti non profit e da parte dell'industria farmaceutica e di altri enti privati, purché sia garantita la completa indipendenza della ricerca.

Bando 1 - Farmaci orfani e negletti

Background e motivazioni

La Commissione individua le seguenti aree di interesse:

- Studi clinici su malattie rare utilizzando farmaci orfani e negletti presenti o non presenti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN) o utilizzati per altre indicazioni al fine di studiarne l'efficacia, la tollerabilità ed i limiti di applicazione.
- Studi clinici su principi attivi innovativi per malattie rare per cui non esistono ancora terapie efficaci o ben tollerate o per pazienti non responder.

Con il presente bando si invita, pertanto, alla presentazione di progetti per :

- effettuare ricerche su malattie rare prive di terapia.
I progetti possono riguardare:
 - a) nuovi prodotti per migliorare uno o più degli esiti delle malattie rare e neglette;
 - b) nuovi prodotti per soggetti intolleranti o non rispondenti alle terapie esistenti;
 - c) prodotti già in commercio per altre indicazioni.
- produrre profili di esito su popolazioni rappresentative, così da porre in evidenza l'estensione, la qualità, l'evitabilità dei bisogni inevasi
- sviluppare modelli idonei alle problematiche inerenti alle malattie rare (piccoli numeri di pazienti, ecc.) per valutare il rapporto rischio / beneficio dei prodotti per le malattie rare.

L'accesso ai farmaci orfani e negletti utili alle sperimentazioni approvate potrà essere garantito da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco attingendo al 50% del fondo alimentato dal contributo delle spese promozionali versate dalle aziende farmaceutiche a norma dell'art. 48 del D.L. 269/2003.

Il finanziamento da parte dell'AIFA di norma non potrà superare una quota massima di 250.000 euro per ciascuna proposta.

Le tematiche per progetti ammessi al finanziamento, il primo anno, nell'ambito dell'area 1 – *Farmaci orfani e negletti* sono riportate nella sezione “Aree tematiche” a pagina 15.

Lo schema da compilare per la presentazione della dichiarazione di intenti relativamente ai progetti della stessa area è disponibile nella sezione “Schemi di presentazione delle lettere di intenti” a pagina 19.

Bando 2 – Studi comparativi fra farmaci e strategie farmacologiche

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)

Le diverse tipologie di studi clinici controllati e randomizzati che saranno presi in esame per il primo anno sono riportati in dettaglio "Aree tematiche" a pagina 16.

Lo schema da compilare per la presentazione della dichiarazione di intenti relativamente ai progetti dell'area tematica 2 – Studi comparativi fra farmaci e strategie farmacologiche è disponibile nella sezione "Schemi di presentazione delle lettere di intenti" a pagina 23.

Bando 3 – Farmacovigilanza attiva e studi di valutazione e trasferibilità dei trattamenti farmacologici.

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 e formazione sull'uso consapevole ed appropriato dei farmaci.

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

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

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

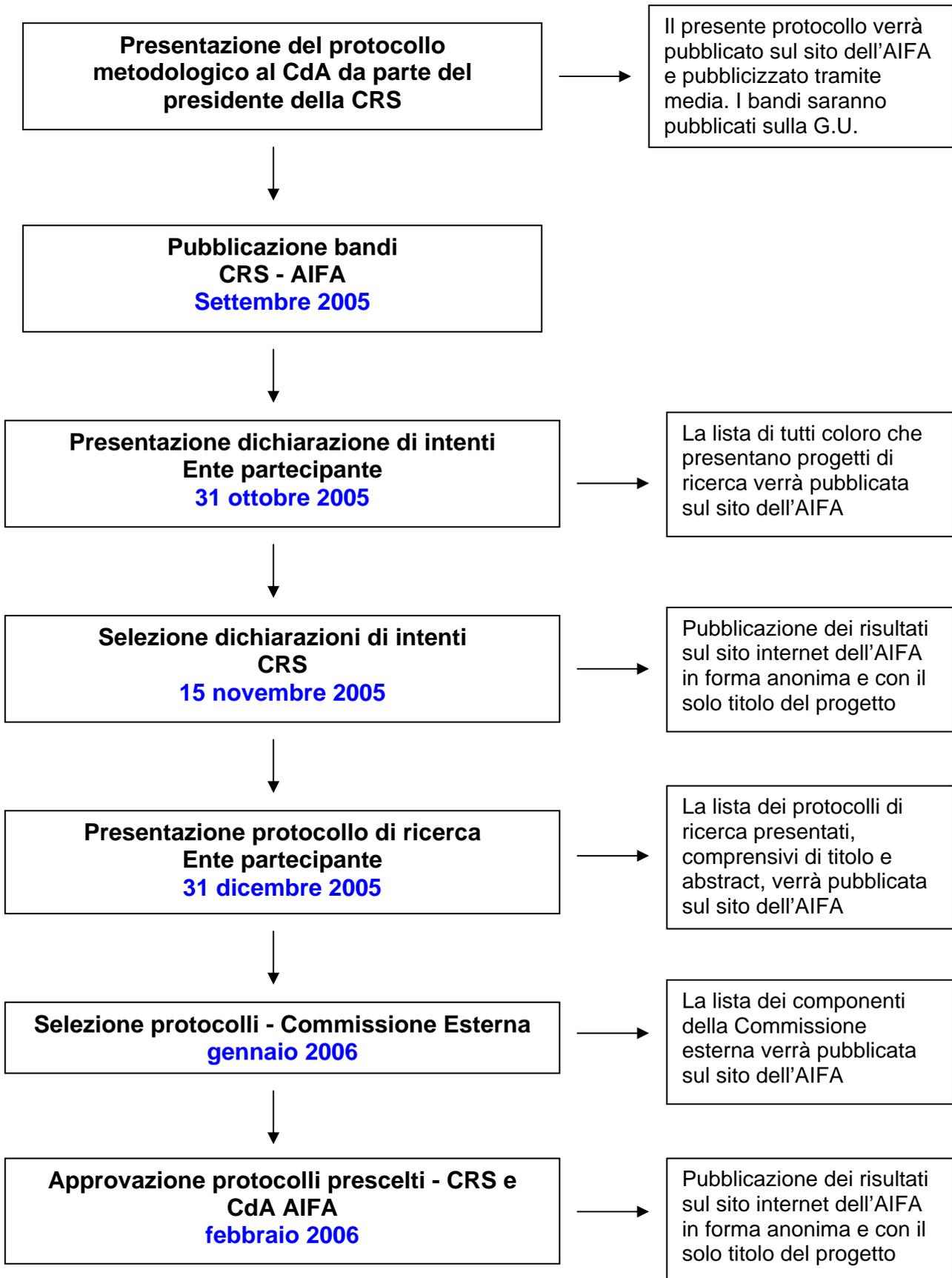
In generale, la formulazione delle proposte dovrà basarsi su:

- Valutazione della efficacia di interventi mirati al miglioramento della qualità e della completezza di programmi di farmacovigilanza attiva.
- Valutazione del grado di trasferibilità, interazione ed integrazione di trattamenti farmacologici non ancora sufficientemente valutati in termini di applicabilità ed accettabilità nei diversi setting assistenziali.
- Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci e dei suoi determinanti in specifiche aree terapeutiche, con particolare attenzione all'analisi dei fattori conoscitivi, attitudinali e comportamentali e delle barriere di carattere organizzativo gestionale.
- Valutazione dell'efficacia di interventi mirati al miglioramento della pratica prescrittiva per patologie specifiche, aree terapeutiche o specifiche classi di farmaci con particolare riferimento alla verifica delle interazioni con le strategie di governo clinico attivate a livello regionale ed aziendale.
- Studi di monitoraggio dell'applicazione di linee guida cliniche e clinico-organizzative e con specifico riferimento all'analisi dei determinanti della loro non applicazione.
- Valutazione di impatto di strategie educativo/informative sull'uso di farmaci rivolte a specifici gruppi di pazienti e/o popolazione generale.

Le tematiche, per il primo anno, relative a quest'area sono riportate nella sezione "Aree tematiche" a pag. 17.

Lo schema da compilare per la presentazione della dichiarazione di intenti relativamente ai progetti dell'area tematica 3 – Farmacovigilanza attiva e studi di valutazione e trasferibilità dei trattamenti farmacologici è disponibile nella sezione "Schemi di presentazione delle lettere di intenti" a pagina 27.

Figura 1



Arete Tematiche

AREA TEMATICA 1 - FARMACI ORFANI E NEGLETTI

1. Ricerche cliniche su farmaci orfani disponibili da parte del SSN per migliorarne le conoscenze di efficacia e sicurezza.
2. Ricerche cliniche su farmaci orfani non ancora approvati e commercializzati per migliorarne le conoscenze di efficacia e sicurezza.
3. Studi di fase II di farmaci già in commercio e al di fuori dal relativo brevetto per cui si ipotizzano nuove indicazioni terapeutiche di primario interesse per il SSN.
4. Studi clinici di terapia genica o cellulare di primario interesse per il SSN.

AREA TEMATICA 2 – STUDI COMPARATIVI FRA FARMACI E STRATEGIE FARMACOLOGICHE

1. Studi comparativi randomizzati di confronto fra ACE inibitori e inibitori dei recettori ATII in varie patologie cardiovascolari e renali con particolare riferimento all'impiego nella pratica di medicina generale ed al rilevamento delle reazioni avverse.
2. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità fra inibitori delle aromatasi per il trattamento del tumore della mammella estrogeno positivo dopo terapia con tamoxifene.
3. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità di farmaci antitumorali "target-oriented" utilizzati in combinazione rispetto a trattamenti chemioterapici su specifici tumori solidi.
4. Studi sull'efficacia e sulla tossicità dei farmaci utilizzati nella prevenzione delle fratture osteoporotiche nella donna in post-menopausa.
5. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità di trattamenti per la sclerosi multipla alternativi all'interferone.
6. Studi comparativi randomizzati tra terapie complesse nel paziente con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).
7. Studi comparativi fra diverse strategie terapeutiche nei pazienti con diabete di tipo 2 con riferimento all'impatto sulle complicanze cardiovascolari e renale, sui disturbi della vista e lo sviluppo di neuropatia.
8. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità di strategie immunodepressive per ottenere trattamenti ottimali nella prevenzione del rigetto dopo trapianto d'organo.
9. Studi comparativi sulla efficacia e la sicurezza di trattamenti farmacologici in gravidanza con attenzione a terapie specifiche della gravidanza e/o per patologie croniche.

AREA TEMATICA 3 – FARMACOVIGILANZA ATTIVA E STUDI DI VALUTAZIONE E TRASFERIBILITÀ DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

1. Valutazione e confronto della sicurezza nell'utilizzo dei nuovi farmaci anti-TNF.
2. Valutazione dell'appropriatezza e degli esiti delle terapie con interferone e/o altri farmaci antivirali nella epatite C, con particolare riferimento all'impiego nella pratica clinica corrente.
3. Valutazione dell'impiego "off-label" di farmaci antitumorali e dell'appropriatezza d'uso di nuovi farmaci con particolare riferimento al monitoraggio degli effetti a lungo termine.
4. Farmacovigilanza attiva sull'impiego del metilfenidato e di altri trattamenti farmacologici per la terapia della Sindrome da iperattività con deficit di attenzione nel bambino.
5. Trattamento farmacologico dell'epilessia con particolare riferimento ai casi di resistenza.
6. Sorveglianza epidemiologica per l'ottimizzazione di terapie farmacologiche in psichiatria riguardo a trattamenti antidepressivi e antipsicotici.
7. Valutazione di trasferibilità e di esito dell'utilizzo delle carte di rischio cardiovascolare in medicina generale.
8. Valutazione di efficacia e di impatto di interventi di miglioramento della pratica prescrittiva basata su esplicite strategie di governo clinico in aree terapeutiche con forte bisogno di continuità assistenziale.
9. Valutazione di impatto di strategie educative/informative sull'uso di farmaci rivolte a specifiche categorie di pazienti.
10. Valutazione della corrispondenza tra conoscenze scientifiche e utilizzo nella pratica clinica dei trattamenti nelle allergopatie respiratorie.

Schemi di presentazione delle lettere
di intenti

AREA TEMATICA 1 - FARMACI ORFANI E NEGLETTI

Schema per presentazione dichiarazione di intenti (testo massimo: 12.000 battute)

1. TITOLO DELLA PROPOSTA

2. INFORMAZIONI SU: RICERCATORE RESPONSABILE, CARATTERISTICHE GRUPPO PROPONENTE, PRECEDENTI ESPERIENZE E PUBBLICAZIONI DEL RESPONSABILE, ISTITUZIONI POTENZIALMENTE PARTECIPANTI

- Nome del capo progetto, Curriculum Vitae, pubblicazioni (massimo 5) a cui ha partecipato il capo progetto e attinenti all'area tematica del progetto presentato
- Lista delle possibili Unità coinvolte e loro pubblicazioni pertinenti (massimo 5)
- Riassunto delle principali esperienze del Centro di Coordinamento nel condurre gli studi proposti

3. BREVE DESCRIZIONE DELLE CONOSCENZE GIÀ DISPONIBILI, OBIETTIVI E RAZIONALE DELLO STUDIO PROPOSTO CON RIFERIMENTO AD ALTRI STUDI EVENTUALMENTE IN CORSO (accompagnati da tre referenze essenziali su riviste peer reviewed)

4. NUOVE CONOSCENZE/INFORMAZIONI CHE LO STUDIO PERMETTERA' DI OTTENERE E LORO IMPLICAZIONI PER IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

5. SINTETICA DESCRIZIONE DEL DISEGNO DELLO STUDIO

A)

PAZIENTI:

DOVE SONO RECLUTATI I PAZIENTI:

PROBLEMA CLINICO/ASSISTENZIALE OGGETTO DI STUDIO:

FARMACO DA SAGGIARE:

B) *CARATTERISTICHE DELL'EVENTUALE GRUPPO DI CONTROLLO*

C) *OUTCOME PRINCIPALE ED EVENTUALI OUTCOME SECONDARI*

D) *Se pertinenti, ENTITA' DELLA DIFFERENZA (O DELLA NON DIFFERENZA) CHE SI VUOLE STIMARE E LIVELLO DI SIGNIFICATIVITA' STATISTICA E RELATIVI INTERVALLI DI CONFIDENZA*

E) *Se pertinenti, STIMA ORIENTATIVA DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE, CAPACITA' DI RECLUTAMENTO DEI CENTRI/GRUPPI PARTECIPANTI, DURATA PREVISTA DEL RECLUTAMENTO*

F) *DURATA DELLO STUDIO*

G) *RAGIONI PER CUI NON E' POSSIBILE AVERE FINANZIAMENTI DA ALTRE FONTI*

H) INDICAZIONE DI EVENTUALI SOTTOPROGETTI

6. ENTITA' ORIENTATIVA DEI COSTI DELLO STUDIO CON SPECIFICA DI:

Costo totale previsto _____

A) % DESTINATA ALLA ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI COORDINAMENTO

B) % DESTINATA AL SUPPORTO ECONOMICO DEI CENTRI PARTECIPANTI

C) % DESTINATA ALLA CENTRALIZZAZIONE ED ANALISI DATI

D) % DESTINATA AD ALTRA DESTINAZIONE DEI FONDI

(SPECIFICARE) _____

7. EVENTUALE CO-FINANZIAMENTO

Fonte _____

Importo _____

8. DICHIARAZIONE DI EVENTUALE CONFLITTO DI INTERESSE

AREA TEMATICA 2
STUDI COMPARATIVI FRA FARMACI E STRATEGIE FARMACOLOGICHE

Schema per presentazione dichiarazione di intenti
(testo massimo: 12.000 battute)

1. TITOLO DELLA PROPOSTA

2. INFORMAZIONI SU: RICERCATORE RESPONSABILE, CARATTERISTICHE GRUPPO PROPONENTE, PRECEDENTI ESPERIENZE E PUBBLICAZIONI DEL RESPONSABILE, ISTITUZIONI POTENZIALMENTE PARTECIPANTI

- Nome del capo progetto, Curriculum Vitae, pubblicazioni (massimo 5) a cui ha partecipato il capo progetto e attinenti all'area tematica del progetto presentato
- Lista delle possibili Unità coinvolte e loro pubblicazioni pertinenti (massimo 5)
- Riassunto delle principali esperienze del Centro di Coordinamento nel condurre gli studi proposti

3. BREVE DESCRIZIONE DELLE CONOSCENZE GIÀ DISPONIBILI, OBIETTIVI E RAZIONALE DELLO STUDIO PROPOSTO CON RIFERIMENTO AD ALTRI STUDI EVENTUALMENTE IN CORSO
(accompagnati da tre referenze essenziali su riviste peer reviewed)

4. NUOVE CONOSCENZE/INFORMAZIONI CHE LO STUDIO PERMETTERA' DI OTTENERE E LORO IMPLICAZIONI PER IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

5. SINTETICA DESCRIZIONE DEL DISEGNO DELLO STUDIO

A)

PAZIENTI:

DOVE SONO RECLUTATI I PAZIENTI:

PROBLEMA CLINICO/ASSISTENZIALE OGGETTO DI STUDIO:

FARMACO DA SAGGIARE:

B) *INTERVENTO SPERIMENTALE E GRUPPO/I (INTERVENTO/I) DI CONTROLLO*

C) *OUTCOME PRINCIPALE ED EVENTUALI OUTCOME SECONDARI*

D) *ENTITA' DELLA DIFFERENZA (O DELLA NON DIFFERENZA) CHE SI VUOLE STIMARE E LIVELLO DI SIGNIFICATIVITA' STATISTICA E RELATIVI INTERVALLI DI CONFIDENZA*

E) *STIMA ORIENTATIVA DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE, CAPACITA' DI RECLUTAMENTO DEI CENTRI/GRUPPI PARTECIPANTI, DURATA PREVISTA DEL RECLUTAMENTO*

F) *DURATA DELLO STUDIO*

G) RAGIONI PER CUI NON E' POSSIBILE AVERE FINANZIAMENTI DA ALTRE FONTI

H) INDICAZIONE DI EVENTUALI SOTTOPROGETTI

6. ENTITA' ORIENTATIVA DEI COSTI DELLO STUDIO CON SPECIFICA DI:

Costo totale previsto _____

A) % DESTINATA ALLA ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI COORDINAMENTO

B) % DESTINATA AL SUPPORTO ECONOMICO DEI CENTRI PARTECIPANTI

C) % DESTINATA ALLA CENTRALIZZAZIONE ED ANALISI DATI

D) % DESTINATA AD ALTRA DESTINAZIONE DEI FONDI

(SPECIFICARE) _____

7. EVENTUALE CO-FINANZIAMENTO

Fonte _____

Importo _____

8. DICHIARAZIONE DI EVENTUALE CONFLITTO DI INTERESSE

AREA TEMATICA 3
FARMACOVIGILANZA ATTIVA E STUDI DI VALUTAZIONE E TRASFERIBILITÀ DEI
TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Schema per presentazione dichiarazione di intenti
(testo massimo: 12.000 battute)

1. TITOLO DELLA PROPOSTA

2. INFORMAZIONI SU: RICERCATORE RESPONSABILE, CARATTERISTICHE GRUPPO PROPONENTE, PRECEDENTI ESPERIENZE E PUBBLICAZIONI DEL RESPONSABILE, ISTITUZIONI POTENZIALMENTE PARTECIPANTI

- Nome del capo progetto, Curriculum Vitae, pubblicazioni (massimo 5) a cui ha partecipato il capo progetto e attinenti all'area tematica del progetto presentato
- Lista delle possibili Unità coinvolte e loro pubblicazioni pertinenti (massimo 5)
- Riassunto delle principali esperienze del Centro di Coordinamento nel condurre gli studi proposti

3. BREVE DESCRIZIONE DELLE CONOSCENZE GIÀ DISPONIBILI, OBIETTIVI E RAZIONALE DELLO STUDIO PROPOSTO CON RIFERIMENTO AD ALTRI STUDI EVENTUALMENTE IN CORSO
(accompagnati da tre referenze essenziali su riviste peer reviewed)

4. NUOVE CONOSCENZE/INFORMAZIONI CHE LO STUDIO PERMETTERA' DI OTTENERE E LORO IMPLICAZIONI PER IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

5. SINTETICA DESCRIZIONE DEL DISEGNO DELLO STUDIO

A)

PAZIENTI:

DOVE SONO RECLUTATI I PAZIENTI:

PROBLEMA CLINICO/ASSISTENZIALE OGGETTO DI STUDIO:

FARMACO DA SAGGIARE:

B)

Se sperimentale: EVENTUALE INTERVENTO DA SPERIMENTARE E GRUPPO (INTERVENTO) DI CONTROLLO

Se osservazionale: PRINCIPALI INFORMAZIONI DA ACQUISIRE E MODALITA' RACCOLTA DATI

C) *INDICATORE PRINCIPALE E INDICATORI SECONDARI DI VALUTAZIONE*

D)

Se sperimentale: ENTITA' DELLA DIFFERENZA (O DELLA NON DIFFERENZA) CHE SI VUOLE STIMARE E LIVELLO DI SIGNIFICATIVITA' STATISTICA E RELATIVI INTERVALLI DI CONFIDENZA)

Se osservazionale: DURATA PREVISTA DELLO STUDIO E CAPACITA' DI RECLUTAMENTO

E) *Se sperimentale: STIMA ORIENTATIVA DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE, CAPACITA' DI RECLUTAMENTO DEI CENTRI/GRUPPI PARTECIPANTI, DURATA PREVISTA DEL RECLUTAMENTO*

F) *DURATA DELLO STUDIO*

G) RAGIONI PER CUI NON E' POSSIBILE AVERE FINANZIAMENTI DA ALTRE FONTI

6. ENTITA' ORIENTATIVA DEI COSTI DELLO STUDIO CON SPECIFICA DI:

Costo totale previsto _____

A) % DESTINATA ALLA ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI COORDINAMENTO

B) % DESTINATA AL SUPPORTO ECONOMICO DEI CENTRI PARTECIPANTI

C) % DESTINATA ALLA CENTRALIZZAZIONE ED ANALISI DATI

D) % DESTINATA AD ALTRA DESTINAZIONE DEI FONDI

(SPECIFICARE) _____

7. EVENTUALE CO-FINANZIAMENTO

Fonte _____

Importo _____

8. DICHIARAZIONE DI EVENTUALE CONFLITTO DI INTERESSE