

Appunti per l'identificazione dei temi da includere nel bando AIFA

Nel corso dei primi tre anni dei bandi AIFA per la ricerca indipendente sui farmaci, in diverse occasioni è stato affrontato l'argomento della collocazione di questo finanziamento all'interno del panorama complessivo della ricerca farmacologica. Scopo del presente documento è quello di condurre una riflessione, sulla base dell'esperienza maturata nei primi 3 anni, che possa contribuire all'identificazione dei temi da includere nel bando AIFA. In particolare, l'attenzione si concentra su quattro aspetti principali: quali debbano essere le caratteristiche dei temi da inserire nei bandi; quali tipi di farmaci (da quelli di fascia A o H a quelli di fascia C o non in commercio); quali tipi di confronti (dal confronto con placebo al confronto fra strategie); quali tipi di studi (dalle fasi 1 alle fasi 4, alle meta-analisi).

1. Quali temi

Perché un tema di ricerca sia incluso in un bando AIFA devono essere rispettati congiuntamente tre requisiti. In primo luogo, il problema clinico e il quesito principale dello studio devono essere rilevanti, e quindi innovativi, in termini di nuove conoscenze e/o di impatto sulla pratica clinica. In secondo luogo, devono essere presenti potenziali ricadute regolatorie per l'AIFA. In terzo luogo, l'interesse commerciale deve essere limitato.

Il primo requisito non riguarda solo gli studi AIFA, in quanto in mancanza di questo requisito non dovrebbero proprio essere avviate ricerche.

La necessità che vi siano implicazioni regolatorie in termini di efficacia e/o sicurezza, per il complesso della popolazione o per sottogruppi di pazienti, impone che il bando AIFA si concentri sulla ricerca clinica. La ricerca preclinica rimane al di fuori dell'area di interesse dell'AIFA per l'assenza di ricadute regolatorie dirette. Inoltre, mentre nell'area della ricerca clinica gli studi AIFA possono fornire un contributo di rilievo, nel campo della ricerca preclinica l'apporto sarebbe inevitabilmente minimo.

Per quanto riguarda il terzo aspetto, la caratteristica fondamentale deve essere quella di colmare vuoti di conoscenza che non siano di prioritario interesse per le aziende. In presenza di rilevanti interessi commerciali per uno specifico tema di ricerca non vi sono ragioni che giustifichino come prioritario un finanziamento indipendente. Vanno considerati ammissibili, sebbene analizzati con attenzione, i casi nei quali la mancanza di interesse commerciale dipenda innanzitutto da potenziali conflitti di interesse (come nel caso di studi comparativi o di studi mirati alla valutazione di strategie terapeutiche).

2. Quali farmaci

L'identificazione dei farmaci da includere negli studi finanziati dall'AIFA deve essere coerente con il mandato dell'AIFA di selezionare i farmaci da garantire a carico del SSN. Gli studi devono quindi di norma riguardare farmaci di fascia A o H. In questa impostazione di carattere generale si deve tenere conto delle eccezioni più frequenti e ragionevoli: dai farmaci per uso pediatrico ai farmaci generici utilizzati in indicazioni differenti da quelle approvate, solo per citare alcuni esempi. Possono anche essere

considerati di interesse approfondimenti su farmaci di fascia C di largo utilizzo (si pensi alle benzodiazepine o agli antitosse) per i quali emergano specifici quesiti di sicurezza.

Un'area prioritaria della ricerca finanziata dall'AIFA riguarda gli studi sui farmaci orfani approvati o designati dall'EMA.

3. Quali confronti

Per studi il cui obiettivo principale è rappresentato dall'efficacia devono di norma essere condotti studi sperimentali. Gli studi possono riguardare: la valutazione comparativa di farmaci che presentano indicazioni simili, la valutazione del valore terapeutico aggiuntivo di un farmaco, o di una strategia farmacologica, rispetto alla migliore alternativa terapeutica, incluso il placebo o una strategia non farmacologica. Di norma, gli end point oggetto dello studio devono essere di interesse clinico (l'uso di end point surrogati può essere considerato accettabile solo in casi molto particolari), e lo studio deve avere una dimensione adeguata a mettere in evidenza (o ad escludere) differenze di esito clinicamente significative.

Per gli studi il cui obiettivo principale è rappresentato dalla valutazione della sicurezza, e per gli studi di appropriatezza o mirati alla valutazione della formazione/informazione, possono essere condotti anche studi di carattere osservazionale.

Infine, per avere anche una stima dell'effetto sulle risorse finanziarie del SSN, sarebbe utile inserire le analisi farmacoeconomiche tra gli obiettivi secondari degli studi.

4. Quali fasi degli studi

Gli studi della ricerca indipendente dell'AIFA sono innanzitutto rappresentati da fasi 3-4 di farmaci in commercio. In alcuni casi – si pensi a un disegno tipo Simon per un tumore raro – è possibile effettuare anche studi di fase 2 su farmaci in commercio (per una indicazione differente da quella approvata). Più raramente possono anche essere considerati studi di fase 2-3 di farmaci non ancora commercializzati: si pensi al caso della designazione di farmaco orfano dell'EMA. Di norma, tuttavia, gli studi dei bandi AIFA non dovrebbero servire allo sviluppo di nuovi farmaci, in quanto si assume che per questa attività sia già presente un interesse commerciale. Va anche tenuto presente che per lo sviluppo di farmaci da parte delle aziende all'interno di studi di fase 1 e 2 vi è la possibilità di usufruire degli incentivi previsti dai cosiddetti “accordi di programma”.

Al fine di individuare le aree di ricerca e i quesiti clinici caratterizzati da elevata incertezza, sui quali quindi è necessario fare nuove ricerche, l'AIFA è impegnata nella promozione e nel finanziamento delle meta-analisi (e delle revisioni sistematiche), anche attraverso l'istituzione di un'area di ricerca dedicata.

Cofinanziamento

Nell'ambito dei bandi AIFA per la ricerca indipendente è possibile il cofinanziamento da parte di aziende o enti pubblici e privati che abbiano interesse a sostenere il programma di ricerca indipendente dell'AIFA.

In particolare, il cofinanziamento da parte di aziende private è consentito con le seguenti modalità:

- a) possono essere forniti i farmaci rimborsati dal SSN nel caso in cui sia prevista una modalità di confezionamento finalizzata a una somministrazione “in cieco”;
- b) possono essere forniti i farmaci utilizzati per indicazioni diverse da quelle autorizzate;
- c) possono essere effettuati cofinanziamenti per i progetti relativi all’area 1 per la tematica relativa alla valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall’EMA.

Infine, va tenuto presente che dopo la pubblicazione del bando e prima della valutazione delle lettere di intenti, le aziende private possono cofinanziare le aree o le specifiche tematiche, ma non uno studio specifico, a condizione che l’entità complessiva del finanziamento di ciascuna azienda non superi la cifra di 500.000 euro.

Finanziamento di gruppi di ricerca italiani a studi indipendenti internazionali.

I bandi AIFA prevedono anche la valutazione, per proposte che ricadono nelle aree tematiche del bando per l’anno in corso, delle richieste di finanziamento relative alla partecipazione di gruppi di ricerca italiani a progetti di ricerca multicentrici internazionali che abbiano le caratteristiche necessarie tali da farli comprendere nella tipologia di studi di “ricerca indipendente” secondo la normativa non profit italiana.