



**UFFICIO RICERCA INDIPENDENTE**

**BANDO AIFA 2016  
PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI**

**ELENCO AREE TEMATICHE E LINEE DI INDAGINE**

***Area tematica 1 - Malattie rare.***

Gli studi clinici presentati con riferimento all'area tematica sulle malattie rare possono essere rivolti a rispondere a qualsiasi quesito, relativo a questo settore, per il quale si ritiene che il progetto di studio possa contribuire ad aumentare le evidenze attualmente disponibili. La caratteristica prioritaria per i progetti riferiti a questa tematica dovrà essere la capacità di generare evidenze con ricadute concrete sulle popolazioni e patologie in esame e sul Sistema Sanitario Nazionale, nonché sulla metodologia della ricerca in tale settore e sull'individuazione di endpoint di chiara significatività per i pazienti. L'integrazione di popolazioni vulnerabili nell'ambito del progetto di studio, e di studi sulle malattie rare con aspetti legati anche alla medicina di genere, sarà considerato elemento di ulteriore rilevanza per il progetto di studio, laddove tale integrazione comporti un aumento della significatività delle evidenze generabili. Ulteriore elemento di rilevanza per il progetto sarà rappresentato dallo studio di malattie rare attualmente neglette dalla ricerca clinica, come da informazioni disponibili nei database pubblici sulle sperimentazioni cliniche.

***Linee di indagine***

La tematica relativa alle malattie rare potrà essere declinata nei progetti presentati secondo le seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Storia naturale delle malattie rare e impatto delle terapie sulla qualità di vita, anche in relazione all'età e al sesso del paziente.
- Studi mirati ad individuare le basi genetiche di malattie rare attualmente senza diagnosi.
- Creazione di database pubblici con dati strutturati e validati, che possano servire da confronto storico e braccio di controllo negli studi sulle malattie rare, per ovviare alla scarsità di pazienti arruolabili, ed anche come valutazione dell'andamento della storia

naturale della malattia, impatto dei trattamenti sulla storia naturale della malattia nella vita reale e valutazione dell'appropriatezza terapeutica nella vita reale.

- Individuazione di biomarker ai fini di diagnosi e monitoraggio di terapia, anche come endpoint surrogati ed al fine di ridurre le indagini invasive in corso di trial (sviluppo di procedure di caratterizzazione molecolare, di citogenetica e di profili fenotipici applicate allo screening, alla diagnosi, alla valutazione prognostica e al monitoraggio).
- Definizione di modelli statistici *ad hoc*, e potenziale trasferibilità degli stessi anche a patologie non rare.
- Definizione di disegni di studio che riducano l'impatto degli stessi sulla qualità di vita dei pazienti, senza compromettere la robustezza dei risultati.
- Studi volti ad indagare i modelli di transizione da età pediatrica ed età adulta, in particolare per quanto concerne le strategie terapeutiche ed assistenziali ed anche in relazione al genere; malattie rare e sviluppo gonadico.
- Malattie rare nelle popolazioni fragili – gestione e prevenzione di progressione da fragilità a disabilità.
- Re-purposing di farmaci ad uso consolidato per il trattamento di malattie rare; nuove strategie terapeutiche.
- Studi di terapia cellulare per malattie rare, in particolare neurodegenerative; studi su cellule staminali ematopoietiche o mesenchimali per la correzione di difetti genetici, o come terapie rigenerative.
- Studi mirati su piccole frazioni di pazienti con specifiche caratteristiche molecolari nell'ambito di una determinata patologia rara o ultra-rara.
- Studi confermativi (fase II/III) su farmaci a basso costo che abbiano superato la fase di studio preclinica e clinica I/II, quale alternativa terapeutica a farmaci ad alto costo, per il trattamento delle malattie rare.
- Disegni innovativi di studi di confronto tra farmaci orfani e farmaci di uso corrente nella pratica clinica.
- Identificazione e validazione di misure di outcome che riflettano modifiche clinicamente significative per pazienti e *caregivers*, validate ed idonee, per la predisposizione di successivi studi multicentrici volti a valutare farmaci per il trattamento di malattie rare (qualità della vita intesa come beneficio clinico atteso e strumenti oggettivi di misurazione nella popolazione rilevante).

Ai fini dell'individuazione delle malattie rare afferenti all'area tematica in questione, si dovrà fare riferimento alla lista delle malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità ed alla lista delle malattie rare NIH.

## **Area tematica 2 – Popolazioni fragili**

L'osservazione dei dati relativi alle sperimentazioni di ricerca indipendente presentate in Italia negli ultimi anni ha mostrato un'incidenza ridotta di sperimentazioni volte a studiare le popolazioni fragili, con una tendenza alla contrazione di tali studi. La trasferibilità dei dati ottenuti dalla sperimentazioni a scopo registrativo, e dalla maggioranza delle sperimentazioni condotte a livello globale, è condizionata da caratteristiche peculiari di tali popolazioni, che rendono ancora più distante l'applicazione dei dati da sperimentazioni tradizionali nella *real life* rispetto alla popolazione media, più facilmente riflessa dalle popolazioni arruolate negli studi farmacologici. Polimorbidità e politerapia, fattori epigenetici e aspetti peculiari relativi allo sviluppo, all'invecchiamento o a situazioni specifiche quali la gravidanza, possono comportare deviazioni significative nei profili di beneficio e rischio per i trattamenti consolidati, o rendere incerto tale profilo per i farmaci innovativi. Questa incertezza relativa alle strategie terapeutiche, che porta in genere all'esclusione di tali popolazioni dalle indicazioni autorizzate per i farmaci registrati, è particolarmente incisiva per quanto concerne i farmaci innovativi e le terapie avanzate, per i quali le popolazioni fragili sono generalmente escluse dagli studi, a causa delle scarse conoscenze in merito al rapporto rischio-beneficio, tuttora non adeguate anche per quanto concerne le informazioni *post-marketing* proprio per tale limite. Inoltre, proprio a causa della carenza di studi mirati su tali popolazioni e di indicazioni autorizzate, le strategie terapeutiche si basano di frequente su usi consolidati non sempre supportati da adeguate evidenze. Studi di ricerca indipendente possono essere la situazione ottimale per indagare tali ambiti, al fine di integrare e consolidare le evidenze in merito all'efficacia ed al reale profilo di rischio di strategie terapeutiche consolidate e di farmaci innovativi.

### **Linee di indagine**

La tematica relativa alle popolazioni fragili potrà essere declinata nei progetti presentati secondo le seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Adattamenti di posologia e schemi terapeutici per ridurre il carico nei pazienti anziani, mantenendo l'efficacia a livelli adeguati.
- Adattamento di dosi e tempi per ottenere un rapporto benefici/tossicità ottimale in età pediatrica.
- Studi volti a studiare l'impatto del de-prescribing in pazienti con poli-patologie.
- Studi nella popolazione pediatrica per valutare l'efficacia e sicurezza di farmaci autorizzati per l'adulto o per patologie tipiche dell'adulto.
- Studi con terapie cellulari in popolazioni anziane.
- Studi su farmaci nelle prime età di vita.

- Studi mirati su informazioni collaterali alla terapia, quali “*inflamm-aging*” e fattori epigenetici di risposta alle terapie (patologie rare e non rare), impatto del contesto psico-sociale sulle strategie terapeutiche, valutazione di biomarker specifici di popolazione, risposta ai vaccini.
- Studi clinici con psicofarmaci in età adolescenziale con particolare riferimento ai farmaci antidepressivi.
- Depressione nell’anziano, depressione refrattaria/resistente nell’anziano.
- Demenze: studi cognitivi di trattamento e coesistenza di problemi cardiovascolari e metabolici.
- Obesità nell’età evolutiva.
- Trasferimento delle informazioni da studi di fase I//II su pazienti refrattari e resistenti, a studi pediatrici randomizzati di fase II/III, per la valutazione upfront anche su patologie differenti o in pazienti ad alto rischio per ricaduta.
- Studi su inibitori del proteosoma in nuove indicazioni pediatriche.
- Studi su strategie terapeutiche volte alla prevenzione della fragilità e/o della progressione da fragilità a disabilità, standardizzazione dell’approccio terapeutico nei pazienti fragili.
- Biomarcatori di fragilità.
- Modelli metodologici per lo studio di efficacia/rischio dei farmaci in caso di polimorbilità e politerapia nelle popolazioni fragili.
- Confronto e/o validazione di terapie consolidate con uso corrente off-label (liste 648/96); studi di valutazione del rischio per terapie off-label in popolazioni fragili.

### **Area tematica 3 – Medicina di genere**

Gli studi farmacologici vedono una prevalenza significativa di soggetti di sesso maschile all’interno della popolazione arruolata, prevalentemente, ma non solo, a causa dei rischi associati all’età riproduttiva. Le evidenze disponibili mostrano invece come la farmacodinamica e la farmacocinetica dei farmaci possano essere significativamente influenzate dal genere, con profili di efficacia e rischio nella popolazione di sesso femminile non sempre corrispondenti a quelle rilevate mediante gli studi clinici registrativi. Studi in *real life*, e studi mirati possono contribuire a definire con maggiore precisione il reale profilo beneficio-rischio dei farmaci nella popolazione di sesso femminile, o contribuire a generare evidenze in condizioni peculiari del genere femminile, tipicamente escluse dagli studi tradizionali a causa dei potenziali rischi non noti. La ricerca indipendente può esplicare in tal senso un importante ruolo di integrazione alle conoscenze generate con gli studi profit.

### ***Linee di indagine***

La tematica relativa alla medicina di genere potrà essere declinata nei progetti presentati secondo le seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Uso appropriato di farmaci in base al genere, studio del profilo di efficacia e/o del profilo di rischio specifico in base al genere.
- Biomarker genere-specifici, quali indicatori di appropriatezza terapeutica o di risposta alla terapia.
- Medicina di genere e stili di vita; studi clinici randomizzati su stili di vita rispetto all'uso di farmaci a basso costo che lo mimino.
- Studi di genere applicati alle malattie rare e strategie terapeutiche mirate, medicina di genere nelle malattie rare.
- Fragilità di genere/fragilità e genere.
- Effetti dei farmaci in gravidanza.
- Ricerche su patologie autoimmuni in gravidanza.
- Effetto dei farmaci sull'impianto embrionale.
- Patologie cardiovascolari e differenze di genere (differenti tempistiche di efficacia dei farmaci anticoagulanti post-ischemici, farmaci attivi sul rimodellamento cardiaco).
- Obesità e differenze di genere nella terapia farmacologica.