

295

Il Progetto Ricerca Indipendente AIFA



SILVIO GARATTINI



Perugia 21 Novembre 2009

BIAS NEGLI STUDI CLINICI CONTROLLATI

- ECCESSIVO USO DEL PLACEBO
- DISEGNI SPERIMENTALI CHE NON CERCANO VALORE AGGIUNTO
- IMPIEGO DI COMPARATORI IMPROPRI
- USO DI PARAMETRI SURROGATI
- FOCALIZZAZIONE SU EFFETTI AVVERSI DI COMODO
- PUBBLICAZIONI SELETTIVE
- CONFLITTO DI INTERESSI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

LA RICERCA INDIPENDENTE È FINANZIATA
DAL 5% DELLA PROMOZIONE DELL'INDUSTRIA
FARMACEUTICA ESCLUSI I SALARI.

(legge 326/2003 art.48)

- LA RICERCA CLINICA INDIPENDENTE DELL'AIFA SUL FARMACO VUOLE EVITARE I BIAS
- VUOLE AFFRONTARE I PROBLEMI CHE INTERESSANO L'AMMALATO ED IL SSN ANCHE SE NON SONO IMPORTANTI PER IL MERCATO
- VUOLE REALIZZARE IL PROGETTO CON LA MASSIMA TRASPARENZA

- FARMACI ORFANI
- CONFRONTI FRA FARMACI
- FARMACOVIGILANZA

Come è stato fatto: l'individuazione dei temi

- ✓ Suggerimenti da parte dei ricercatori
- ✓ Audizioni con istituzioni e associazioni
- ✓ Documenti pervenuti
- ✓ Discussione interna alla CRS
- ✓ Rapporto con il CdA

- IL METODO ADOTTATO PER LA VALUTAZIONE DEI PROGETTI È - PER LA PRIMA VOLTA NELLE STRUTTURE PUBBLICHE IN ITALIA - BASATO SULLA PEER REVIEW.
- SONO DUE PASSAGGI: UNO GESTITO DAL CRS PER VALUTARE LA PERTINENZA DEI PROGETTI (LETTERE) D'INTENZIONE; L'ALTRO BASATO SUL REFERAGGIO ESTERNO INTERNAZIONALE SEGUITO DA STUDY SESSION CHE STABILISCONO LE GRADUATORIE DEFINITIVE.
- SOSTANZIALMENTE È STATO COPIATO IL METODO DEL NIH

- LINEE GUIDA PER LA PREPARAZIONE DEI PROGETTI
- LINEE GUIDA PER LA COMPILAZIONE DEL BUDGET
- LINEE GUIDA PER LA VALUTAZIONE DEI PROGETTI
- LETTERE DI INTENTI IN ITALIANO
- TESTO DEI PROGETTI IN INGLESE
- DICHIARAZIONE SU CONFLITTO DI INTERESSI
- CONTRATTO FRA AIFA E ISTITUZIONE
- LINEE GUIDA PER LA RENDICONTAZIONE SCIENTIFICA E AMMINISTRATIVA

La selezione delle lettere di intenti da parte della CRS

- ✓ Valutazioni singole: da parte di almeno 3 componenti della CRS
 - ✓ Pertinenza al tema
 - ✓ Rilevanza per l'SSN (35 punti)
 - ✓ Qualità scientifica dello studio (35 punti)
 - ✓ Esperienza proponente (20 punti)
 - ✓ Congruità economica (10 punti)
- ✓ Discussione plenaria e votazione
- ✓ Regole interne scritte sui conflitti di interesse

LETTERE DI INTENTI

- I PROGETTI CON ALMENO 60 PUNTI DI MEDIA VENGONO PORTATI ALLA DISCUSSIONE GENERALE
- NELLA DISCUSSIONE FINALE PASSANO I PROGETTI CON LA MAGGIORANZA DI SÌ

La valutazione dei protocolli dalle study session

- ✓ Study session con oltre 20 esperti (per metà stranieri; diversi dalla CRS)
- ✓ Per ciascun protocollo:
 - ✓ 2 reviewer (con commenti scritti e votazione da casa)
 - ✓ 2 discussant
 - ✓ Discussione plenaria e votazione

STUDY SESSION

IL PUNTEGGIO PUÒ VARIARE FRA 1 E 5 CON UN DECIMALE
IL PUNTEGGIO FINALE È CALCOLATO SULLA MEDIA DEI VOTI

I PROGETTI FRA	1,0 - 2,9	NON FINANZIABILI
FRA	3 - 3,9	BASSA PRIORITÀ
FRA	4 - 5,0	ALTA PRIORITÀ

Lettere di intenti presentate nei bandi e probabilità di finanziamento, per area e per anno

Area	Bando 2005			Bando 2006			Bando 2007			Totale		
	Lettere di intenti	Progetti finanziati		Lettere di intenti	Progetti finanziati		Lettere di intenti	Progetti finanziati		Lettere di intenti	Progetti finanziati	
	N	N	% ^(*)									
1	150	20	13	184	24	13	120	20	17	454	64	14
2	80	13	16	121	16	13	101	9	9	302	38	13
3	172	21	12	149	11	7	140	17	12	461	49	11
Totale	402	54	13	454	51	11	361	46	13	1.217	151	12



Distribuzione regionale dei progetti finanziati e delle unità operative partecipanti, bandi AIFA 2005-2007 (*)

4°BANDO

Area	Lettere di intenti	Progetti ammessi alla II fase di valutazione		Progetti finanziati	
	N	N	%	N	%
A. Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN	147	20	13	12	8
B. Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure	155	41	27	26	17
TOTALE	302	61	20	38	13

Lettere di intenti presentate nei bandi, per area geografica e per anno

Regione	Lettere di intenti							
	Bando 2005		Bando 2006		Bando 2007		Totale	
	N	<i>per 1.000.000 di residenti*</i>	N	<i>per 1.000.000 di residenti*</i>	N	<i>per 1.000.000 di residenti*</i>	N	<i>Media nei tre anni per 1.000.000 di residenti*</i>
Nord	187	7,3	222	8,7	184	7,2	593	7,7
Centro	154	14,1	154	14,1	93	8,5	401	12,3
Sud & Isole	61	3,0	78	3,8	84	4,1	223	3,6
Totale	402	7,1	454	8,0	361	6,3	1.217	7,1

Lettere di intenti (LI) pervenute nel bando AIFA 2007

Totale LI pervenute	361
Totale voti esprimibili (361 x 9)	3.249
Totale voti espressi da casa	1.663 (51%)
Numero totale di unità operative coinvolte nei 361 progetti	1.574
Numero medio di unità operative coinvolte per LI	4,4
Numero medio di regioni coinvolte per LI	2,5 (range: 1-12)
LI con almeno una unità operativa delle regioni di un componente CRS	324
LI senza unità operativa delle regioni di un componente CRS	37

Progetti di ricerca finanziati nei bandi AIFA, per area e per anno

Area	Progetti finanziati							
	Bando 2005		Bando 2006		Bando 2007		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1	20	37	24	47	20	43	64	42
2	13	24	16	31	9	20	38	25
3	21	39	11	22	17	37	49	32
Totale	54	100	51	100	46	100	151	100

Distribuzione delle lettere di intenti presentate e dei progetti finanziati, per età dei ricercatori (bandi 2006 e 2007)

	Età ¹ del ricercatore						Probabilità di successo ³	
	Lettere di intenti			Progetti finanziati			< 40 anni	Oltre 40
	media	mediana	N (%) ² <40 anni	media	mediana	N (%) ² <40 anni		
Bando 2006	52	52	33 (7,3%)	52	53	3 (5,9%)	9,1	11,4
Bando 2007	52	52	39 (10,8%)	53	54	4 (8,7%)	10,3	13,0
Totale			72 (8,8%)			7 (7,2%)	9,7	12,1

Budget complessivo dei progetti di ricerca finanziati nei bandi, per area e per anno

AREA	Bando 2005 x 1.000 €	Bando 2006 x 1.000 €	Bando 2007 x 1.000 €	Totale x 1.000 €
1	4.022	5.546	4.133	13.701
2	18.491	15.814	4.802	39.107
3	12.990	8.057	4.303	25.350
Totale	35.502	29.417	13.239	78.158

Budget medio per progetto di ricerca finanziato nei bandi, per area e per anno

AREA	Bando 2005 €	Bando 2006 €	Bando 2007 €	Valori medi calcolati sui tre bandi €
1	201.075	231097	206.667	214.080
2	1.422.369	988.342	533.603	1.029.124
3	618.564	732.475	337.223 (Escluse le revisioni sistematiche)	570.313
Valori medi calcolati sui tre bandi	657.447	576.804	316.645	533.573

Studi interamente dedicati o che includono popolazioni fragili

	Bandi 2005-2007			
	Area 1	Area 2	Area 3	Totale
Bambini (0-18 anni)				
Dedicati	16	6	3	25
Non dedicati	7	0	4	11
Totale bambini	23	6	7	36
Donne in gravidanza	1	1	4	6
Totale anziani	22	25	26	73
Totale progetti approvati	64	38	49	151

Studi pediatrici finanziati nei bandi AIFA, per area e per anno

Area	Progetti finanziati							
	Bando 2005		Bando 2006		Bando 2007		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1	8	67	8	73	8	57	24	65
2	0	0	1	9	5	36	6	16
3	4	33	2	18	1	7	7	19
Totale	12	100	11	100	14	100	37	100

Progetti di ricerca finanziati nell'area delle malattie rare, per anno

Anno	Studi finanziati	Progetti su malattie rare*		
		N	%	euro
2005	54	22	40,7	5.732.950
2006	51	25	49,0	5.781.120
2007	46	22	47,8	4.757.340
Totale	151	69	45,7	16.271.410

Progetti di ricerca sulle malattie rare per tipologia di studio

	Totale	Multicentrici	Dedicati pediatria	Inclusa anche pediatria
	N	N	N	N
Studi sperimentali randomizzati	45	41	10	5
Totale pazienti	6397			
Range pazienti per studio	16-1000			
Mediana	100			
Studi sperimentali non randomizzati	23	20	8	3
Totale pazienti	1033			
Range pazienti per studio	6-161			
Mediana	27			
Studi osservazionali	1	1	0	0
Totale pazienti	500			
Totale	69	62	18	8

<i>Area terapeutica</i>	Progetti finanziati
Oncologia e ematologia	20
Patologie genetiche	17
Immunologia	12
Neurologia	4
Patologie degli occhi	3
Patologie endocrine	3
Patologie renali	3
Cardiologia	2
Infettivologia	2
Altro (gastroenterologia, formazione, ecc.)	3
Totale	69

Rischio relativo (RR) di esprimere un giudizio positivo nel voto da casa,
per livello di condivisione fra proponenti le lettere di intenti e componenti CRS
(bando AIFA 2007)

	Voti espressi			RR	IC 95 %	
	Sufficienti	Insuff. o NP	Totale		Inf	Sup
1. Stessa istituzione del PI	31	9	40	3,3	2,4	4,5
2. Altra istituzione del PI ma stessa regione	29	53	82	1,5	1,1	2,0
3. Stessa regione PI	60	62	122	2,1	1,5	2,6
4. Stessa istituzione del PI o UO	51	36	87	2,5	1,8	3,4
5. Altra istituzione del PI o UO ma stessa regione	75	136	211	1,5	1,2	2,0
6. Stessa regione PI o UO	102	162	264	1,7	1,2	2,2
Assenza di condivisione (Istituzione e regione) <i>categoria di riferimento</i>	41	134	175	1,0		

Rischio relativo (RR) di esprimere un giudizio positivo nel voto in seduta plenaria per le categorie individuate con potenziale CI, per livello di condivisione fra proponenti le lettere di intenti e componenti CRS (bando AIFA 2007)

	Voti			RR	IC 95 %	
	Sufficienti	Insuff. o NP	Totale		Inf	Sup
1. Stessa istituzione del PI	24	44	68	1,5	0,8	2,8
2. Altra istituzione del PI ma stessa regione	44	127	171	1,1	0,6	2,0
3. Stessa regione PI	50	140	190	1,1	0,6	2,0
4. Stessa istituzione del PI o UO	41	68	109	1,6	0,8	2,9
5. Altra istituzione del PI o UO ma stessa regione	60	132	192	1,3	0,7	2,4
6. Stessa regione PI o UO	75	178	253	1,2	0,7	2,2
Altro*	15	56	71	0,9	0,4	1,8
Assenza di condivisione (Istituzione e regione) categoria di riferimento	9	28	37	1,0		

Probabilità di successo nel giudizio finale della study session
in relazione alle categorie di potenziale conflitti di interesse di componenti
della CRS (study session aree 1, e 2-3)

	Voti espressi in study session			RR	IC 95 %	
	Sufficienti	Insufficienti	Totale		Inf	Sup
1. Stessa istituzione del PI	12	12	24	0,7	0,4	1,3
2. Altra istituzione del PI ma stessa regione	18	25	43⁽¹⁾	0,6	0,3	1,1
3. Stessa regione PI	22	27	49⁽²⁾	0,6	0,4	1,1
4. Stessa istituzione del PI o UO	19	22	41	0,7	0,4	1,2
5. Altra istituzione del PI o UO ma stessa regione	33	25	58⁽³⁾	0,8	0,5	1,3
6. Stessa regione PI o UO	41	32	73⁽⁴⁾	0,8	0,5	1,3
Altro*	9	6	15	0,8	0,4	1,6
Assenza di condivisione (Istituzione e regione) categoria di riferimento	5	2	7⁽⁵⁾	1,0		

Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency (AIFA) experience

Italian Medicines Agency (AIFA) Research & Development Working Group*

KEY POINTS

- National Health Service (NHS) is becoming increasingly aware of the need to support independent research to answer some important questions for patient care in areas of scant commercial interest.
- This article reports the main features and strategies of the independent research programme on drugs launched by the Italian Medicines Agency (AIFA) in 2005.
- In the three bids launched between 2005 and 2007, a total of 151 studies have been approved for funding for a total of about 78 million Euro.
- In this article, we describe the Italian legislative framework under which the programme was launched, the types of research funded and discuss how the supported studies could contribute, in an international framework, to the knowledge needed on drug efficacy, effectiveness and safety.

Eur J Clin Invest 2009

La Commissione Ricerca e Sviluppo

Lucio Annunziato	✓	Enrico Garaci
Renato Bernardini	✓	Silvio Garattini (presidente)
Sergio Bonini	✓	Alessandro Liberati
Maria Del Zompo	✓	Giampietro Rupolo
Antonio Francavilla	✓	Gloria Saccani Jotti

- ✓ **Il ruolo:**
 - ✓ **Identificare i temi di ricerca del call for proposals;**
 - ✓ **Condurre la prima fase del processo di selezione delle proposte;**
 - ✓ **Supervisionare l'andamento dei progetti**

SOME TOPICS AIFA RESEARCH 2007

- EVALUATION OF BENEFIT-RISK PROFILE IN THE USE OF DRUGS IN PREGNANT WOMEN
- STUDIES ON BENEFIT-RISK PROFILE OF LONG TERM USE OF ANTIVIRAL DRUGS
- EVALUATION OF PSYCHO DRUGS COMBINED WITH PSYCHOTHERAPIES

SOME TOPICS AIFA RESEARCH 2007

- PHARMACOLOGICAL TREATMENTS OF DEPENDENCE INDUCED BY DRUGS OF ABUSE
- LONG TERM BENEFIT-RISK OF TREATMENTS FOR HYPOTHYROID PATIENTS

SOME TOPICS AIFA RESEARCH 2007

- COMPARISON OF CARDIOVASCULAR, ANTIDIABETIC AND ANTIASMATHIC DRUGS IN CHILDREN
- OPTIMIZATION IN THE USE OF ANESTHETICS AND MYORELAXANTS IN SURGERY
- STRATEGIES TO REDUCE FRACTURES IN ELDERLY

SOME TOPICS AIFA RESEARCH 2007

- EFFICACY OF CARDIOVASCULAR DRUGS
IN THE FEMALE POPULATION
- COMPARISON OF DRUGS IN THE TREATMENT
OF AUTOIMMUNE DISEASES
- OPTIMIZATION OF PAIN THERAPY IN NEOPLASTIC PATIENTS

SOME TOPICS AIFA RESEARCH 2007

- PREVENTION AND TREATMENT OF SEPSIS
- COMPARISON OF GASTROPROTECTIVE AGENTS IN ELDERLY
- COMPARISON OF THERAPEUTIC STRATEGIES IN PARKINSON