

# Gli studi in ambito pediatrico finanziati attraverso i bandi AIFA 2005-2007

UFFICIO RICERCA E SVILUPPO<sup>1</sup> E COMMISSIONE RICERCA E SVILUPPO<sup>2</sup> DELL'AIFA

<sup>1</sup>Ufficio Ricerca e Sviluppo: Francesco Trotta, Giuseppe Traversa (Responsabile), Luciano Sagliocca, Stefania Ribaldi, Lucia Masiero, Alessandra Correggia, Alessia Cirilli, Salvatore Caruso

<sup>2</sup>Commissione Ricerca e Sviluppo: Lucio Annunziato, Renato Bernardini, Sergio Bonini, Maria Del Zompo, Antonio Francavilla, Enrico Garaci, Silvio Garattini (Presidente), Alessandro Liberati, Giampietro Rupolo, Gloria Saccani Jotti

*Sino a qualche anno fa era difficile poter immaginare di avere disponibile un rapporto trasparente e dettagliato riguardante la ricerca sui farmaci finanziata in modo indipendente, vale a dire non da parte diretta ed esclusiva dell'industria farmaceutica. I risultati di questo primo triennio sono, anche per la pediatria, di estrema importanza, perché si ha l'impressione (guardando i titoli degli studi finanziati) che si tratta di ricerca vera, a servizio di popolazioni di bambini e adolescenti con "veri bisogni".*

**T**ra i compiti dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) vi è quello di promuovere, anche attraverso i bandi per la ricerca indipendente, la ricerca clinica sui farmaci. La giustificazione principale di una ricerca sostenuta dal finanziamento pubblico va trovata nelle numerose domande potenzialmente rilevanti per la salute per le quali non sono disponibili sufficienti investimenti di ricerca o per i quali vi è un limitato interesse commerciale.

Si pensi alle popolazioni di norma escluse dalle sperimentazioni cliniche - dai neonati ai grandi anziani - perché considerate a maggior rischio clinico, oppure a popolazioni poco studiate a causa della rarità della patologia. Ancora, si pensi all'importanza per la pratica clinica di studi mirati a valutare l'efficacia relativa, mediante il confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche (incluse quelle non farmacologiche) che presentano indicazioni sovrapponibili.

La ricerca indipendente è inoltre

caratterizzata dalla condizione nella quale si trova il ricercatore, il quale deve avere disegnato il protocollo di studio e deve essere proprietario dei dati, e quindi libero di condurre tutte le analisi ritenute utili.

Nel triennio 2005-2007 sono stati completati 3 bandi AIFA e approvati per il finanziamento 151 progetti, per un budget complessivo di circa 78 milioni di euro. Il bando del 2008 è in fase di completamento. Il processo di selezione dei progetti è caratterizzato da due fasi di valutazione, effettuate da due commissioni differenti (dapprima la Commissione Ricerca e Sviluppo dell'AIFA e successivamente commissioni di esperti dei quali almeno la metà stranieri), con lo scopo di garantire la qualità nella valutazione di merito e di rendere massima la trasparenza delle decisioni.

Di seguito sono presentati i risultati dei bandi AIFA 2005-2007 per quanto riguarda i progetti rivolti alla popolazione pediatrica.

## GLI STUDI PEDIATRICI

La pediatria è un'area che ha avuto particolare attenzione all'interno dei bandi AIFA. Nel corso degli ultimi tre bandi sono state incluse 5 tematiche interamente dedicate alla pediatria, sia nell'area 2 (studi comparativi) che nell'area 3 (studi di farmaco-epidemiologia) (Tabella I). È importante sottolineare che anche nelle altre tematiche incluse nei bandi sono stati spesso presentati e finanziati studi condotti sulla popolazione pediatrica.

La percentuale di studi pediatrici sul totale degli approvati è aumentata nel corso dei tre bandi AIFA e nel 2007 oltre il 30% degli studi finanziati riguarda progetti nei quali è anche inclusa la popolazione pediatrica (Tabella II). Complessivamente, sono 37 (24,5%) gli studi finora finanziati in pediatria all'interno dei tre bandi. Di questi, 25 (67,6%) sono studi definiti come "dedicati", ovvero condotti esclusivamente sulla popolazione pediatrica. È importante puntualizzare

che in questa analisi, per popolazione pediatrica, si intendono i bambini compresi nella fascia d'età che va da 0 a 17 anni. I rimanenti 12 studi (32,4%), nonostante includano un considerevole numero di pazienti pediatrici (per es., fascia d'età 2-20 anni), non sono stati considerati "dedicati".

Nella *Tabella III* sono riportati gli studi nell'area della pediatria finanziati con i tre bandi AIFA, suddivisi nelle tre aree (area 1, 2 e 3). Ben 24 studi su 37 (65%) sono finanziati nell'area 1, dedicata alle malattie rare. Inoltre, il finanziamento dei progetti pediatrici rappresenta il 15% (oltre 11 milioni di euro) dei circa 78 milioni di euro di finanziamento degli studi approvati con i bandi 2005-2007. La discrepanza fra proporzione di studi rivolti alla pediatria (24,5%) e proporzione del finanziamento complessivo (15%) è da attribuire essenzialmente alla minore numerosità di pazienti in studio nei protocolli clinici pediatrici.

La maggior parte di questi studi riguarda malattie genetiche (11/37) e patologie del sistema immunitario (7/37), che presentano tipicamente una maggiore insorgenza nell'età pediatrica (*Figura 1*). Per quanto riguarda le istituzioni coinvolte negli studi pediatrici, si può notare che circa il 60% di questi (22/37) è condotto presso strutture universitarie (*Tabella IV*).

Il 48,6% (18/37) degli studi condotti in area pediatrica è rappresentato da sperimentazioni cliniche randomizzate (RCT); di questi il 78% (14/18) è rappresentato da studi "dedicati" (*Tabella V*). Nel corso dei tre bandi AIFA sono stati osservati un incremento degli RCT pediatrici (da 2 nel 2005 a 9 nel 2007) e una riduzione degli studi osservazionali (da 4 nel 2005 a nessuno nel 2007). È opportuno sottolineare che la quasi totalità degli studi pediatrici finanziati (il 94%) sono studi multicentrici.

Per quanto riguarda gli RCT, la numerosità complessiva della popolazione è risultata notevolmente incrementata nel corso dei tre bandi AIFA: si è passati da 225 pazienti previsti negli studi del 2005 a quasi 3000 in quelli del 2007. La maggior parte di questi

**TEMATICHE DEDICATE ALLA PEDIATRIA NEI BANDI AIFA 2005-2007**

Anno	Area tematica	Titolo
2005	3.4	Farmacovigilanza attiva sull'impiego del metilfenidato e di altri trattamenti farmacologici per la terapia della sindrome da iperattività con deficit di attenzione nel bambino.
2006	2.10	Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con farmaci cardiovascolari in pediatria e neonatologia.
2006	2.9	Strategie terapeutiche di trattamento del dolore in pediatria. <i>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.</i>
2006	3.1	Studi sull'utilizzo di psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti.
2007	2.1	Confronto fra farmaci o strategie terapeutiche in pediatria: ottimizzazione dell'uso dei farmaci cardiovascolari, antidiabetici, e antiastmatici. <i>Nota: nel caso degli antiastmatici sono ammessi solo studi comparativi che includano anche strategie non farmacologiche.</i>

Tabella I

**ANALISI DEGLI STUDI PEDIATRICI APPROVATI NEI TRE BANDI AIFA 2005-2007**

Bando AIFA	Totale protocolli approvati N	Studi pediatrici		
		Solo pediatria N	Pediatria e adulti N	Totale studi pediatrici N %*
2005	54	6	6	12 22,2
2006	51	9	2	11 21,6
2007	46	10	4	14 30,4
Totale	151	25	12	37 24,5

\* % calcolata sul totale dei protocolli approvati

Tabella II

**STUDI PEDIATRICI FINANZIATI NEI BANDI AIFA PER AREA E ANNO**

Area	Progetti finanziati							
	Bando 2005		Bando 2006		Bando 2007		Totale	Budget (milioni di euro)
	N	%	N	%	N	%		
1	8	67	8	73	8	57	24 65	4,6
2	0	0	1	9	5	36	6 16	2,8
3	4	33	2	18	1	7	7 19	4,2
<b>Totale</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>37 100</b>	<b>11,6</b>

Tabella III

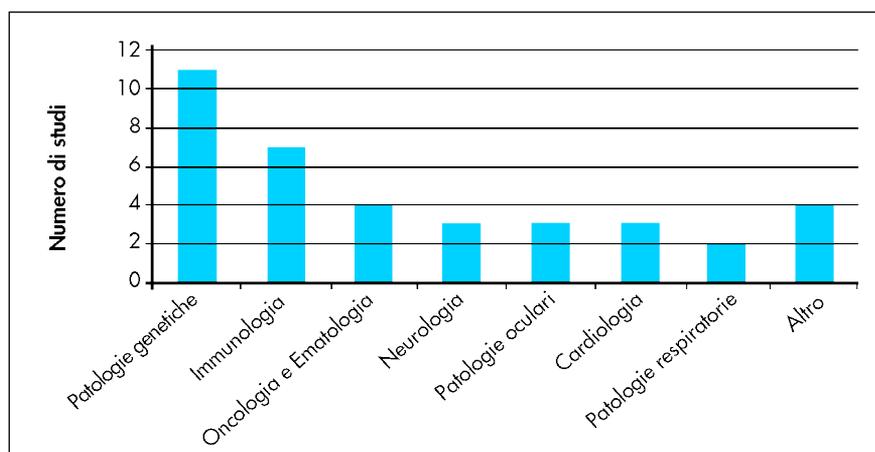


Figura 1. Aree terapeutiche degli studi pediatrici finanziati con i bandi AIFA 2005-2007.

pazienti (78,4%) viene inclusa negli studi dedicati.

Infine, in 14 studi clinici (randomizzati e non) su un totale di 30 (47%) è previsto tra gli obiettivi secondari del protocollo di ricerca di effettuare sottostudi (o analisi ancillari) di tipo farmacocinetico, farmacodinamico o farmacogenetico.

Nella *Tabella VI* sono riportati in dettaglio tutti i 37 studi dell'area pediatrica finanziati con i tre bandi AIFA. Va anche tenuto presente che in questa analisi non sono stati considerati gli studi condotti sulle donne in gravidanza e nel periodo perinatale che comunque possono riguardare la popolazione pediatrica.

**STUDI PEDIATRICI FINANZIATI CON I BANDI AIFA 2005-2007 PER TIPO DI ISTITUZIONE**

TIPO DI ISTITUZIONE	Totale (2005-2007)	
	N	%
<b>SSN</b>	<b>12</b>	<b>32,4</b>
IRCCS pubblici	4	10,8
IRCCS privati	2	5,4
ISS-CNR	3	8,1
ASL + Az. Osp. + Osp.	3	8,1
<b>Università</b>	<b>22</b>	<b>59,5</b>
Università pubblica (compresi policlinici)	21	56,8
Università privata (compresi policlinici)	1	2,7
<b>Fondazioni/associazioni no-profit</b>	<b>3</b>	<b>8,1</b>
<b>Totale</b>	<b>37</b>	<b>100,0</b>

Tabella IV

**STUDI PEDIATRICI FINANZIATI CON I BANDI AIFA 2005-2007 PER TIPOLOGIA DI STUDIO**

	Studi pediatrici	
	Dedicati	Non dedicati
<b>Studi sperimentali randomizzati</b>	<b>14</b>	<b>4</b>
Totale pazienti	3709	1022
Range pazienti per studio	(20 - 1200)	(130 - 500)
Sottostudi PK/PD/PG*	6	3
<b>Studi sperimentali non randomizzati</b>	<b>8</b>	<b>4</b>
Totale pazienti	337	254
Range pazienti per studio	(6 - 161)	(20 - 125)
Sottostudi PK/PD/PG*	4	1
<b>Studi osservazionali</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Totale pazienti	7352	48.340
Range pazienti per studio	(1152 - 5000)	(1000 - 33.240)
<b>Revisioni sistematiche</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Totale</b>	<b>25</b>	<b>12</b>

\*PK/PD/PG: Farmacocinetica/Farmacodinamica/Farmacogenetica

Tabella V

**Indirizzo per corrispondenza:**

Giuseppe Traversa

e-mail: [ricerca&sviluppo@aifa.gov.it](mailto:ricerca&sviluppo@aifa.gov.it)

**STUDI PEDIATRICI FINANZIATI CON I BANDI AIFA 2005-2007**

Anno	Area*	Istituzione	Tipo di studio	Fase	Patologia	Pazienti	Età min	Età max	Studio dedicato	Sottostudi PK/PD/PG**
2005	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	CT	II	Glicogenosi (GSD) tipo 1a e tipo 1b	125	0	42	No	No
2005	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	CT	II	Fenilchetonuria	161	-	18	Sì	Sì
2005	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	CT	II	Malattia di Niemann-Pick tipo C	20	1	25	No	No
2005	1	IRCCS pubblico	RCT	III	Dermatomiosite giovanile (JDM)	177	-	18	Sì	No
2005	1	IRCCS pubblico	CT	II	Malattia linfoproliferativa post-trapianto associata al virus di Epstein-Barr (EBV)	20	-	18	Sì	Sì
2005	1	Università privata	RCT	III	Cheratocongintivite Vernal (VKC)	48	-	18	Sì	Sì
2005	1	Altro ente pubblico di ricerca	CT	II	Osteosarcoma	85	4	40	No	No
2005	1	IRCCS privato	CT	II	Immunodeficienza combinata grave da carenza di ADA (ADA-SCID)	6	-	18	Sì	No
2005	3	Università pubblica (compresi policl. univ.)	Oss.	IV	Artrite reumatoide, artrite psoriatrica, spondilite anchilosante e psoriasi	14.100	≥ 16	-	No	Non applicabile
2005	3	Altro ente pubblico di ricerca	Oss.	IV	Sindrome da iperattività con deficit di attenzione (ADHD)	1152	7	18	Sì	Non applicabile
2005	3	Università pubblica (compresi policl. univ.)	Oss.	IV	Epilessia farmaco-resistente	1000	≥ 0	-	No	Non applicabile
2005	3	Altro ente pubblico di ricerca	Oss.	IV	Asma	120 MMG; 33.240 paz.	≥ 3	-	No	Non applicabile
2006	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	CT	II	Mucopolisaccaridosi tipo VI	8	5	12	Sì	No
2006	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	III	Cheratocongintivite Vernal (VKC)	35	2	18	Sì	No
2006	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	CT	II	Mucopolisaccaridosi tipo II (Sindrome di Hunter)	20	1	12	Sì	Sì
2006	1	IRCCS privato	RCT	III	Ipertensione polmonare	100	-	1	Sì	No
2006	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	III	Cloridorrea congenita	25	-	18	Sì	Sì
2006	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	III	Coartazione aortica	130	8	16	Sì	Sì
2006	1	Struttura pubblica sanitaria	RCT	III	Leucemia mieloide acuta (AML)	500	16	65	No	No
2006	1	IRCCS pubblico	RCT	III	Morbo di Crohn, Colite ulcerativa	130	2	20	No	Sì
2006	2	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	III	Controllo del dolore	600	-	1	Sì	No
2006	3	Fondaz./ente morale di ricerca no profit	Oss.	IV	Bambini in cura con farmaci psicotropi	circa 5000	-	18	Sì	Non applicabile
2006	3	Università pubblica (compresi policl. univ.)	Oss.	IV	Virus dell'epatite B (HBV)	1200	-	18	Sì	Non applicabile
2007	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	III	Fibrosi cistica	150	6	65	No	Sì

*Gli studi in ambito pediatrico finanziati attraverso i bandi AIFA 2005-2007*

Anno	Area*	Istituzione	Tipo di studio	Fase	Patologia	Pazienti	Età min	Età max	Studio dedicato	Sottostudi PK/PD/PG**
2007	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	III	Lupus eritematoso sistemico	242	15	70	No	Sì
2007	1	Struttura pubblica sanitaria	CT	II	Malattia cronica del trapianto contro l'ospite (cGVHD)	24	0	65	No	Sì
2007	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	CT	II	Glaucoma	95	0	12	Sì	No
2007	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	IV	Emofilia A	50	-	6	Sì	Sì
2007	1	Fondaz./ente morale di ricerca no profit	CT	II	Glomerulonefrite a lesioni minime, glomerulosclerosi focale segmentale	20	0	18	Sì	No
2007	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	CT	II	Displasia mandibuloacrale (MADA), sindrome progeroide di Hutchinson-Guilford (HGPS)	7	3	18	Sì	Sì
2007	1	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	IV	Porpora trombocitopenica immune	250	1	18	Sì	Sì
2007	2	Struttura pubblica sanitaria	RCT	IV	Ipotensione arteriosa	1200		0	Sì	No
2007	2	Fondaz./ente morale di ricerca no profit	RCT	IV	Viral wheezing	520	1	5	Sì	No
2007	2	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	III	Diabete mellito tipo 1	202	10	18	Sì	No
2007	2	IRCCS pubblico	RCT	III	Artrite idiopatica giovanile	252	-	18	Sì	No
2007	2	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RCT	IV	Morbo di Crohn	120	6	18	Sì	Sì
2007	3	Università pubblica (compresi policl. univ.)	RS	IV	Pericardite acuta non tubercolotica	Non applicabile	≥ 0	-	No	Non applicabile

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

\*\* PK/PD/PG: Farmacocinetica/Farmacodinamica/Farmacogenetica.

RCT: studio sperimentale randomizzato; CT: studio sperimentale non randomizzato; Oss.: Studio osservazionale; RS: Revisione sistematica.

Tabella VI