



BANDO AIFA 2018
PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Assegnazione di finanziamento per la ricerca indipendente sui farmaci ai sensi dell'articolo 48, comma 5, lettera g), e comma 19, lettera b), numero 3, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326 e ss.mm.ii.

PREMESSA

L'Agenzia Italiana del Farmaco, d'ora in poi denominata AIFA, nell'ambito della promozione della ricerca indipendente sui farmaci, finanziata ai sensi dell'articolo 48, comma 5, lettera g), e comma 19, lettera b), numero 3, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, intende promuovere ricerche volte a generare nuove evidenze, con potenziali ricadute sul servizio sanitario italiano.

Scopo principale del presente Bando è quello di incentivare la ricerca su tematiche coerenti con finalità ed obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), mediante il finanziamento di studi di rilevante interesse per la salute dei cittadini tenendo anche in considerazione le potenziali ricadute sull'attività regolatoria dell'AIFA.

La disciplina della ricerca *no profit* è contenuta nel decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, recante *“Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria”*.

Nel presente Bando confluiscono le somme destinate a tale attività sulla base della ripartizione del Fondo di cui all'art. 48, comma 19, lettera b) per l'anno 2018, approvata con delibera del Consiglio di Amministrazione del 29 novembre 2018, n. 32, come risultanti dai documenti di bilancio dell'Agenzia per un totale di euro seimilionicinquecentomila (6.500.000,00).

PARTE GENERALE

DEFINIZIONI

I termini sotto elencati, contenuti nel presente Bando rispondono alle seguenti definizioni:

- **Principal Investigator o Coordinatore del progetto di ricerca:** responsabile scientifico e proponente del Progetto di Ricerca per il Bando AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci.
- **Sperimentazione Clinica o Studio Clinico:** ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno più medicinali oggetto della sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia;
- **Studio osservazionale o Sperimentazione non interventistica:** ogni studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e, ai fini dell'analisi dei dati raccolti, saranno utilizzati metodi epidemiologici, in linea con quanto previsto dalla Determinazione AIFA del 20 marzo 2008, recante "*Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*" pubblicata nella G.U. del 31 marzo 2008 n. 76;
- **Meta-analisi:** tecnica clinico-statistica di analisi della letteratura relativa a studi interventistici o osservazionali che permette una valutazione qualitativa attraverso l'esame della validità di uno studio e quantitativa per esprimere le stime complessive attraverso la combinazione dei risultati dei singoli studi;
- **Protocol form:** modulo di domanda da compilare elettronicamente, in accordo all'allegato 1 del presente Bando, al momento della sottomissione del Progetto di Ricerca;

- **Unità Operativa:** centro coinvolto nell'ambito del Progetto di Ricerca, ben definito dal punto di vista funzionale nella struttura di appartenenza (laboratorio, divisione, reparto clinico, dipartimento diagnostico), che opera nel progetto di ricerca secondo una specifica attività ben definita dal protocollo.

AREE TEMATICHE

Il Progetto di Ricerca deve essere riconducibile ad una delle Aree tematiche di seguito individuate e ad una delle pertinenti linee di indagine, ove specificatamente indicato.

L'individuazione dell'Area tematica e della linea di indagine è obbligatoria ed è responsabilità del *Principal Investigator* selezionare nel *protocol form* quella ritenuta più appropriata.

1) Malattie Rare

2) Studi clinici controllati comparativi

3) Chimeric Antigen Receptor T-cell (cellule CAR-T)

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, con l'obiettivo finale volto all'identificazione di strategie terapeutiche. La caratteristica prioritaria dei progetti riferiti a questa tematica dovrà essere la capacità di generare evidenze con ricadute concrete sulle popolazioni, sulle patologie in esame, sul SSN, nonché sulla metodologia della ricerca in tale settore e sull'individuazione di *endpoint* di chiara significatività per i pazienti.

Sono definite “*malattie rare*” tutte le malattie potenzialmente letali o molto gravi con una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 persone nell'Unione Europea (Regolamento CE n. 141/2000).

Ai fini dell'individuazione delle stesse è possibile fare riferimento all'elenco delle malattie rare, disponibile sul sito istituzionale del Ministero della salute <http://www.salute.gov.it/BancheDati/anagrafi/MRR> (Decreto del Ministero della sanità n. 279 del 18 maggio 2001 e il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017), all'elenco del National Institutes of Health (NIH) consultabile al link <https://rarediseases.info.nih.gov/> o all'elenco del portale delle malattie rare e dei farmaci orfani (Orphanet) consultabile al link <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=IT>.

Nella suddetta area tematica non sono ammessi studi sui tumori rari.

In questa area tematica possono essere presentati anche studi di fase I e II.

La tematica relativa alle malattie rare deve essere declinata secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso Progetto più linee di indagine:

- studi volti alla prevenzione e alla gestione da fragilità a disabilità nelle malattie rare;
- studi confermativi relativi a farmaci con uso consolidato nella pratica clinica per il trattamento di malattie rare;
- studi relativi a nuove strategie terapeutiche per malattie rare, inclusi i medicinali di terapia avanzata;
- 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 in commercio, per il trattamento delle malattie rare;
- studi clinici controllati comparativi tra farmaci orfani e farmaci di uso corrente nella pratica clinica, in particolare su malattie rare neurodegenerative;
- studi clinici relativi a malattie rare da deficit enzimatico;
- studi clinici di efficacia su farmaci approvati per il trattamento di malattie rare mediante *conditional approval* o sulla base di evidenze modeste;
- studi clinici condotti nella popolazione pediatrica.

Area tematica 2 - Studi clinici controllati comparativi

Questa Area tematica intende promuovere la realizzazione di studi mirati a fornire informazioni sull'efficacia comparativa e/o di sicurezza di specifici farmaci (o loro classi) per patologie ad alta rilevanza epidemiologico-clinica ed assistenziale.

Essa scaturisce dalla necessità di ottenere nuove evidenze di tipo comparativo all'interno di classi terapeutiche ad elevato impatto di spesa per il SSN e per le quali, in alcuni casi, mancano confronti diretti.

La finalità degli studi che ricadono in quest'Area è anche quella di definire l'eventuale sovrapposibilità di alcuni trattamenti su basi scientificamente più robuste.

Per quest'Area devono essere presentati esclusivamente studi randomizzati e controllati, di fase III o IV.

La presente Area tematica deve essere declinata secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso Progetto più linee di indagine:

- studi clinici controllati comparativi tra fattori VIII emoderivati e fattori VIII ricombinanti nella profilassi degli episodi di sanguinamento in pazienti affetti da Emofilia A;

- studi clinici controllati comparativi all'interno delle classi di farmaci a base di inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP4i), analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP1a) e inibitori del trasportatore Sodio-Glucosio di tipo 2 (SGLT2);
- studi clinici controllati comparativi tra anticorpi monoclonali nell'area onco-ematologica per indicazioni terapeutiche sovrapponibili;
- studi clinici controllati comparativi all'interno della classe dei farmaci anti TNF-alfa e anti-interleukine nell'ambito delle terapie immunosoppressive per indicazioni terapeutiche sovrapponibili;
- studi clinici comparativi sui biosimilari di anticorpi monoclonali, con particolare riferimento all'indagine dell'effetto dello *switch* terapeutico.

Area tematica 3 - *Chimeric Antigen Receptor T-cell* (cellule CAR-T)

L'immunoterapia e la capacità dell'ingegneria genetica di indurre una specificità di risposta delle cellule T contro le cellule tumorali hanno consentito un approccio terapeutico rivoluzionario nel trattamento di neoplasie per cui le terapie tradizionali standard non si sono dimostrate efficaci.

Le terapie cellulari CAR-T hanno dimostrato alti tassi di risposta nelle neoplasie B cellulari recidivate o refrattarie alla chemioterapia, quali il Linfoma non Hodgkin a cellule B (LNH) e la Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA), con elevate percentuali di remissione e durata dell'effetto a lungo termine. Le CAR-T potrebbero trovare applicazione anche nel trattamento delle neoplasie solide, sebbene in quest'ambito si siano riscontrate numerose criticità. Infatti, rispetto alle neoplasie ematologiche, il “*targeting*” presenta difficoltà aggiuntive a causa dell'instabilità genetica delle cellule tumorali, delle caratteristiche istopatologiche del tumore, del “*trafficking*” inadeguato delle cellule CAR-T nei siti tumorali e dell'eterogeneità dei tumori. Il successo clinico delle CAR-T è in parte limitato da un complesso profilo di eventi avversi, in alcuni casi anche fatali, tra i quali principalmente la neurotossicità e la sindrome da rilascio delle citochine, quest'ultima causata dal massivo rilascio di citochine dalle cellule tumorali oppure dall'attività autoimmune che si scatena in tessuti *sani* che esprimono l'antigene *target*.

Ad oggi, il profilo di sicurezza delle CAR-T necessita di essere pienamente caratterizzato e devono essere ancora definiti la sicurezza a lungo termine e il rischio di neoplasie secondarie. Inoltre, con l'aumentare del numero dei pazienti trattati e della durata del *follow-up* si stanno registrando i primi dati relativi alla refrattarietà e alla recidiva di malattia, i cui meccanismi sottostanti devono ancora essere chiariti.

Gli studi presentati in questa area devono essere focalizzati sulle questioni - ancora aperte - relative alla sicurezza e all'efficacia del trattamento e al posizionamento ottimale delle CAR-T rispetto ai trattamenti tradizionali, anche in un ottica di ampliamento delle applicazioni cliniche di tale terapia. Per questa Area tematica non sono previste specifiche linee di indagine bensì il rispetto dei seguenti principi generali:

- le *Cell factory* devono essere già munite di autorizzazione per la produzione di prodotti per terapia genica rilasciata dall'AIFA al momento della sottomissione del Progetto di Ricerca al presente Bando;
- il richiedente deve aver già allestito il *dossier* del prodotto per la terapia genica oggetto di studio al momento della sottomissione;
- sono ammessi unicamente studi clinici che valutino il rapporto beneficio/rischio delle CAR-T, tesi ad una valutazione preliminare della potenziale efficacia e degli effetti avversi;
- sono ammessi studi di Fase I e Fase II;
- gli studi in ambito oncologico possono interessare sia neoplasie ematologiche sia tumori solidi;
- sono ammissibili anche proposte che prevedano l'ottimizzazione del disegno dei *trial* clinici, per consentire valutazioni precoci della sicurezza e/o dell'efficacia e, pertanto, l'identificazione dei pazienti responsivi, anche a mezzo di valutazioni farmacogenomiche;
- gli studi clinici devono descrivere accuratamente la parte relativa alla valutazione della sicurezza del trattamento con riferimento a neurotossicità, eventi avversi gravi (quali ad es. la sindrome da rilascio di citochine dopo trattamento), eventi ematologici. In particolare, con riferimento alla tossicità acuta gli studi devono prevedere il monitoraggio della natura della tossicità correlata e della gravità della reazione e le strategie di mitigazione/gestione degli eventi avversi;
- studi volti ad individuare i fattori predittivi di risposta o di tossicità;
- studi volti all'analisi dei meccanismi di non risposta o di recidiva di malattia;
- studi volti a caratterizzare la storia clinica post trattamento;
- studi clinici finalizzati alla ottimizzazione del processo terapeutico.

REQUISITI GENERALI

Tipologie dei progetti di ricerca

E' ammessa la presentazione di studi clinici interventistici, studi osservazionali e meta-analisi.

Al momento della presentazione del Progetto di Ricerca, gli studi non devono essere stati già sottomessi all'Autorità Competente (AC) e/o al Comitato Etico (CE).

Nel caso in cui il Progetto di Ricerca venga sottomesso all'AC e/o al CE nel periodo che intercorre tra la scadenza dei termini del presente Bando e la pubblicazione dei vincitori sul sito istituzionale dell'AIFA, il *Principal Investigator* è tenuto a darne tempestiva comunicazione all'Ufficio Ricerca Indipendente dell'AIFA.

Poiché l'assegnazione del finanziamento per i Bandi di Ricerca Indipendente è volto 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, sono ammessi esclusivamente studi farmacologici.

Relativamente agli studi interventistici essi dovranno essere di Fase III e IV, salvo ove diversamente indicato nelle Aree tematiche o nelle specifiche linee di indagine.

Disegno sperimentale

Sono ammessi esclusivamente Progetti di Ricerca il cui protocollo preveda un unico disegno sperimentale. Non sono ammissibili progetti la cui realizzazione dipenda da risultati propedeutici da conseguirsi in studi non ancora completati.

Studi multicentrici

Nel caso della presentazione di Progetti di Ricerca multicentrici, il centro di coordinamento e i centri clinici partecipanti devono essere esclusivamente nazionali. Non sono ammessi studi multicentrici internazionali.

Durata dei progetti

Non sono ammessi studi osservazionali e interventistici di durata superiore a trentasei (36) mesi.

Alla durata prevista per la realizzazione dello studio così come indicata espressamente nel Protocollo di studio è riconosciuto un ulteriore periodo della durata massima di sei (6) mesi al fine di consentire l'elaborazione dei dati e la presentazione del *Final Study Report*.

Nel caso di meta-analisi la durata massima del Progetto di studio non deve essere superiore a dodici (12) mesi, comprensivi della presentazione del *Final Study report*.

Requisiti dell'Istituzione Proponente

L'Istituzione Proponente deve essere una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), così come previsto dall'art. 1, comma 2, lettera a) del D.M. 17 dicembre 2004.

L'Istituzione Proponente non deve essere il titolare del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e non deve avere cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione.

Al momento della sottomissione del Progetto deve essere allegata obbligatoriamente una dichiarazione sottoscritta dal legale rappresentante dell'Istituzione Proponente che attesti la natura *no profit* dell'Istituzione.

Per gli IRCCS di natura privata, al Progetto deve essere allegata obbligatoriamente una dichiarazione del legale rappresentate che attesti che la sperimentazione avviene nell'ambito di attività per le quali gli stessi hanno ottenuto il riconoscimento di IRCCS da parte del Ministero della Salute.

Requisiti del *Principal Investigator*

Il *Principal Investigator* è il responsabile scientifico ed ha il compito di sottomettere ad AIFA il Progetto di Ricerca ai fini del finanziamento previsto dal presente Bando per la Ricerca Indipendente sui Farmaci.

Nel caso di una sperimentazione clinica, il *Principal Investigator* deve essere un medico o un odontoiatra qualificato ai fini della sperimentazione. Sarà responsabile del coordinamento e della conduzione dello studio e a lui sono attribuiti gli obblighi previsti dalla normativa vigente.

Nel caso di progetti che prevedano il coinvolgimento di più Unità Operative, il *Principal Investigator* sarà anche il coordinatore dello studio.

Il *Principal Investigator* deve:

- presentare un solo Progetto di Ricerca;
- non avere ricevuto finanziamenti per progetti presentati nei Bandi AIFA 2012, 2016 e 2017;
- avere un rapporto di lavoro continuativo a tempo indeterminato con l'Istituzione di appartenenza per la durata del progetto presentato. Non potranno ricoprire il ruolo di *Principal Investigator* i soggetti che abbiano raggiunto i limiti di età pensionabile e/o che siano prossimi al pensionamento negli anni previsti per lo svolgimento dello studio;

- ricoprire il ruolo e possedere le competenze previste dalla normativa sulla sperimentazione clinica in Italia relativamente alle responsabilità di promotore-sperimentatore una volta che il Progetto di Ricerca proposto risultasse vincitore;
- aver acquisito l'*agreement* con l'Istituzione di appartenenza da sottoporre al momento della domanda con il *protocol form*;
- avere una conoscenza approfondita della normativa di riferimento che disciplina la ricerca clinica in Italia, compresa la *no profit*, ai fini di una corretta applicazione della stessa in fase di autorizzazione e svolgimento dello studio;
- non essere il titolare del brevetto del farmaco in sperimentazione o dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non avere cointeressi di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione.

Numero di progetti presentati e unità operative

Il *Principal Investigator* può presentare un solo progetto; l'Unità Operativa a cui il *Principal Investigator* afferisce può partecipare ad un massimo di tre progetti come centro di coordinamento.

Per i Dipartimenti Universitari multidisciplinari è possibile presentare un progetto per ciascuna area clinica presente nel dipartimento.

Le Unità Operative che partecipano al progetto devono essere chiaramente riportate nel *protocol form* indicandone le denominazioni e le funzioni.

Il *Principal Investigator* deve dichiarare nel *protocol form* la capacità di arruolamento di ciascuna Unità Operativa indicando il numero di pazienti assistiti nell'ultimo anno per la condizione clinica oggetto dello Studio.

FINANZIAMENTO DEI PROGETTI: TETTO MASSIMO E VOCI FINANZIABILI

Il tetto massimo finanziabile per ciascun progetto è pari a euro un milione e cinquecentomila (1.500.000,00) per gli studi interventistici, a euro cinquecentomila (500.000,00) per gli studi osservazionali e ad euro settantacinquemila (75.000,00) per le meta-analisi.

Non sono ammessi i Progetti di Ricerca i cui budget superino gli importi sopra indicati.

Le voci di spesa che possono essere finanziate con il presente Bando AIFA e la modalità di compilazione della sezione relativa al budget sono indicate nell'Appendice B "*Linee guida per la distribuzione delle spese del budget*".

Come previsto dal citato D.M. 17 dicembre 2004, le spese per i medicinali autorizzati all'immissione in commercio che vengono utilizzati nell'ambito di tale autorizzazione e che sono a carico del SSN, restano a carico dello stesso.

Nel caso di utilizzo al di fuori di quanto indicato nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), tali farmaci non possono essere posti a carico del SSN.

I medicinali utilizzati ai sensi della legge n. 648/96, qualora inseriti in una Sperimentazione Clinica, anche se oggetto di finanziamento AIFA, non possono essere posti a carico del SSN; pertanto, i relativi costi sono a carico della Sperimentazione stessa.

Progetti co-finanziati

È prevista la possibilità di co-finanziamento da parte di società o enti pubblici e privati che abbiano interesse a sostenere il programma di ricerca indipendente dell'AIFA. In particolare, il co-finanziamento da parte di aziende private è consentito solamente 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) gli enti pubblici e gli enti e/o le associazioni *no profit* possono co-finanziare anche singoli Studi; la dichiarazione di disponibilità al co-finanziamento deve essere presentata entro la scadenza prevista per la presentazione dei protocolli.

Nel caso in cui sia prevista la copertura delle spese per la fornitura del farmaco (punti sub a) e b)) da parte di un'azienda farmaceutica, deve essere acquisito l'impegno scritto in tal senso da parte dell'azienda stessa. Tale dichiarazione deve essere inclusa nella documentazione allegata alla domanda di partecipazione (sezione “*budget*”) contestualmente alla presentazione del protocollo di studio.

I co-finanziamenti ottenuti successivamente alla sottomissione del Progetto di Ricerca devono essere tempestivamente comunicati all'Ufficio Ricerca Indipendente di AIFA che, prima dell'eventuale stipula del contratto, ne verifica l'ammissibilità e procede a richiedere una pari riduzione del budget inizialmente proposto.

MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DEI PROGETTI

La presentazione dei protocolli dovrà avvenire esclusivamente per via telematica attraverso il *link* <http://aifa.cbim.it> improrogabilmente entro le ore **18 del 30 luglio 2019**.

La data/ora di presentazione telematica della domanda di partecipazione al presente bando è attestata dall'applicazione informatica che rilascerà apposita ricevuta.

Per la presentazione del Progetto è necessario che il *Principal Investigator* effettui preventivamente l'accreditamento al sistema e l'accesso allo stesso. Il nominativo del soggetto richiedente

l'accreditamento deve essere quello del *Principal Investigator*. Non saranno accettati progetti in cui il *Principal Investigator* sia persona diversa da colui che ha effettuato l'accreditamento.

Non saranno ammessi alla valutazione i Progetti presentati con modalità diverse da quelle sopra descritte o inviati oltre il limite sopra indicato o i cui campi contrassegnati come obbligatori siano incompleti.

Il Progetto deve essere redatto in lingua inglese, rispettando il *protocol form* elettronico (Vedere “*Linee guida per la compilazione del Protocol Form*” - Allegato 1 e “*Linee guida per la distribuzione delle spese del budget*” - Appendice B).

Sul Sistema è disponibile una guida *online* per la compilazione del *Protocol Form*.

Per una corretta compilazione e sottomissione del *Protocol Form* si fa presente che il sistema è ottimizzato per Google Chrome su Windows e i PDF devono essere gestiti con Adobe Acrobat Reader.

TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

I dati personali saranno trattati esclusivamente per le finalità indicate nel presente Bando e nel rispetto delle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle disposizioni di cui al decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196, così come modificato dal decreto legislativo 10 agosto 2018, n.101.

VALIDAZIONE DEI PROGETTI DA PARTE DI AIFA

I progetti sottomessi nei termini previsti nel paragrafo “MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DEI PROGETTI” saranno sottoposti ad una fase di validazione da parte dell’Ufficio Ricerca Indipendente dell’AIFA volta a verificare la conformità ai requisiti del presente Bando.

I progetti che non superano la validazione non saranno ammessi alla successiva fase di valutazione da parte dei revisori internazionali.

L’esclusione dalla successiva fase di valutazione sarà formalmente comunicata al *Principal Investigator*.

Di seguito vengono elencati i criteri di esclusione dal Bando:

- presentazione oltre i termini indicati e/o con modalità diverse da quelle previste nel paragrafo “MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DEI PROGETTI”;
- sottomissione del Progetto da parte di persona fisica diversa dal *Principal Investigator*;
- presentazione da parte del *Principal Investigator* di più di una proposta di Progetto;
- presentazione del Progetto da parte di un *Principal Investigator* già vincitore nei Bandi 2012, 2016 e 2017;

- avvenuta sottomissione e/o autorizzazione da parte di Comitati Etici e/o Autorità Competente;
- progetti di Studio non pertinenti rispetto all'Area e/o alla linea di indagine presenti nel Bando;
- progetti che includono più disegni sperimentali;
- durata dello studio superiore a quella prevista dal Bando;
- presentazione di un progetto sovrapponibile a uno dei progetti già finanziati con i precedenti bandi AIFA (elenco consultabile al seguente link <http://www.aifa.gov.it/content/archivio-bandi-aifa-ricerca-indipendente-2005-2017>);
- co-finanziamento non conforme ai requisiti indicati nel paragrafo “*Progetti co-finanziati*”;
- assenza delle dichiarazioni richieste alla sottomissione: *agreement* tra *Principal Investigator* e ente di appartenenza, *agreement* tra *Principal Investigator* e Unità operative, dichiarazioni conformi a quanto previsto al paragrafo “*Requisiti dell’Istituzione Proponente*” e al paragrafo “*Progetti co-finanziati*”

MODALITA' DI VALUTAZIONE

Valutazione da parte dei revisori internazionali

Tutti i progetti che hanno superato la fase di validazione verranno ammessi alla valutazione da parte dei revisori internazionali.

La valutazione verrà effettuata da revisori internazionali, avvalendosi di un *workflow* informatico che consente un abbinamento dei protocolli in base alle specifiche tematiche e alle loro *expertise*. Ciascun Progetto sarà valutato da due revisori che assegneranno un punteggio in base ai criteri definiti nell'elenco di cui all'Allegato 2 del presente bando recante “*Linee guida per la valutazione dei protocolli di studio*”.

Il revisore attribuirà a ciascun progetto un punteggio numerico (da 1 a 9; 1 = eccezionale, 9 = scadente) associato ad un giudizio, così come previsto nella linea guida di cui all'Allegato 2.

Dopo la valutazione individuale, i due revisori si confronteranno per via telematica al fine di attribuire al progetto un punteggio unico. Gli studi che già a conclusione di questa fase ottengono un punteggio unico confermato superiore a 21 non saranno ammessi alla fase successiva di valutazione da parte della *Study Session*.

Nel caso di divergenze tra i due revisori, il progetto manterrà il doppio punteggio e sarà sottoposto a specifica valutazione nel corso della *Study Session*.

Valutazione da parte della commissione della *Study Session*

La Commissione sarà costituita da esperti nominati da AIFA e selezionati sulla base della loro *expertise*. Nell'ambito della discussione plenaria, la Commissione svolgerà i seguenti compiti:

- esprimere un giudizio in merito ad eventuali progetti per i quali i revisori internazionali non hanno raggiunto un accordo;
- valutare le potenziali ricadute dei progetti sul SSN;
- valutare l'adeguatezza del budget richiesto;
- definire il punteggio finale per ciascun Progetto;
- redigere la graduatoria finale dei progetti.

Sono dichiarati idonei all'ammissione al finanziamento i soli progetti con punteggio inferiore o uguale a **21** considerato corrispondente alla sufficienza.

I progetti sono finanziati in ordine di graduatoria di merito e fino ad esaurimento delle risorse disponibili. In caso di mancata attribuzione dell'intero ammontare delle risorse, la quota residuale sarà automaticamente trasferita alle risorse per il successivo bando AIFA sulla ricerca indipendente.

Con riferimento alla valutazione dell'appropriatezza del budget, la Commissione della *Study Session*, unicamente sui Progetti definiti idonei, valuta l'adeguatezza o meno del budget proposto. Per i Progetti vincitori con budget giudicato non adeguato in quanto eccessivo rispetto allo Studio proposto, l'Ufficio Ricerca Indipendente procederà a richiedere successivamente una riduzione del budget, applicando eventuali criteri o indicazioni forniti in tal senso dalla Commissione in corso di *Study Session*.

In caso di parità di punteggio saranno applicati i criteri di priorità, nel seguente ordine:

1. *Principal Investigator* non vincitore in precedenza di altri bandi AIFA.
2. Progetto con maggiore punteggio al criterio che valuta l'impatto sul SSN, così come attribuito dalla Commissione della *Study Session*.
3. *Principal Investigator* più giovane.

La graduatoria finale stilata dalla Commissione della *Study Session* sarà trasmessa, per il tramite della Direzione Generale, al Consiglio di Amministrazione di AIFA che approverà la graduatoria finale dei progetti ammessi al finanziamento.

La graduatoria finale sarà pubblicata sul sito istituzionale dell'AIFA e ai vincitori sarà inviata una comunicazione formale.

In caso di dichiarazioni mendaci in applicazione delle disposizioni previste dal D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445, il *Principal Investigator* sarà chiamato a risponderne ai sensi dell'art. 76 del medesimo D.P.R. e il Progetto di Ricerca sarà escluso dalla graduatoria anche in seguito alla conclusione della valutazione e gli sarà revocato il finanziamento.

PROGETTI AMMESSI AL FINANZIAMENTO

Entro sessanta giorni dalla ricezione della lettera di comunicazione di ammissione al finanziamento, il legale rappresentante dell'Istituzione Proponente, il cui Progetto di Studio è risultato vincitore, sarà chiamato a sottoscrivere il relativo Contratto con AIFA.

Il *Principal Investigator*, ove previsto ed entro il tempo fissato nel contratto, dovrà sottoporre al Comitato Etico e/o all'AIFA, in qualità di Autorità Competente, la documentazione necessaria per ottenere l'autorizzazione dello studio.

Qualora il *Principal Investigator* di un Progetto ammesso al finanziamento non sia più in condizione di svolgere le attività di ricerca presso l'Istituzione aggiudicataria, a causa ad esempio della cessazione del rapporto di lavoro o per altre motivazioni nel frattempo subentrate, l'Istituzione aggiudicataria del finanziamento dovrà nominare un sostituto, che sia in possesso di tutti i requisiti richiesti. Oltre alla messa in atto delle procedure amministrative e regolatorie necessarie per la sostituzione del *Principal Investigator* di una ricerca clinica, è necessario sottomettere all'Ufficio Ricerca Indipendente di AIFA la documentazione necessaria costituita da:

- lettera di rinuncia allo studio da parte del *Principal Investigator* che ha proposto il progetto con adeguata motivazione;
- nulla osta al cambio del *Principal Investigator* da parte dell'Istituzione;
- lettera di accettazione del sostituto;
- *Curriculum Vitae* del *Principal Investigator* subentrante.

L'AIFA procederà alla valutazione della documentazione ai fini della prosecuzione del finanziamento.

REVOCA DEL FINANZIAMENTO

L'AIFA si riserva il diritto di revocare il finanziamento per gravi inadempienze rispetto alle disposizioni contrattuali o qualora la Sperimentazione non venga condotta in conformità alla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche.

L'AIFA si riserva, altresì, il diritto di risolvere il Contratto e di revocare il finanziamento nel caso in cui il *Principal Investigator*:

- a. per gli studi interventistici abbia omissis di presentare domanda di autorizzazione all'AIFA in qualità di Autorità Competente e/o richiesta di parere unico al CE competente del Centro Coordinatore entro il termine indicato nel Contratto;
- b. per gli studi osservazionali abbia omissis di presentare richiesta di parere unico al CE o non abbia provveduto alla notifica al CE;
- c. non abbia ottenuto l'autorizzazione dell'AIFA in qualità di Autorità Competente e/o il parere favorevole del CE, come da normativa vigente;
- d. non abbia inviato richiesta e successivamente ottenuto l'autorizzazione di AIFA in qualità di Autorità Competente e/o il parere favorevole del CE sugli emendamenti al protocollo che dovessero rendersi necessari per la prosecuzione dello studio;
- e. non abbia trasmesso all'Ufficio Ricerca Indipendente dell'AIFA le relazioni nel rispetto della tempistica indicata nel Contratto;
- f. non abbia concluso lo studio entro i termini previsti dal Contratto;
- g. non abbia utilizzato, così come espressamente previsto dall'art. 3, della legge 13 agosto 2010, n. 136, e ss.mm.ii., lo strumento del bonifico bancario ovvero altri strumenti idonei a consentire la piena tracciabilità delle operazioni relative al Contratto.
- h. non abbia rispettato le modalità di presentazione degli emendamenti e ottenuto le relative autorizzazioni, così come richiesto dal Contratto.

L'annullamento o la revoca degli atti di assenso da parte dell'AIFA in qualità di Autorità competente (ove richiesto) e/o del CE coordinatore, necessari per l'avvio e la conduzione della sperimentazione, comportano la nullità del Contratto e la contestuale revoca del contributo da parte dell'AIFA.

Il recesso e la risoluzione ove previsti dal Contratto saranno comunicati dall'Ufficio Ricerca Indipendente tramite PEC indirizzata al legale rappresentante del soggetto proponente.

L'AIFA si riserva, inoltre, la facoltà di ridurre il contributo dovuto o di recuperare i pagamenti erogati che, dall'analisi delle rendicontazioni economico-finanziarie e/o da verifiche effettuate *in loco*, dovessero risultare non utilizzati per il Progetto, sia nel caso di interruzione dello studio sia che lo stesso sia stato completato.

ALLEGATI AL BANDO

1. Allegato 1 - Linee guida per la compilazione del *Protocol Form*.
2. Allegato 2 - Linee guida per la valutazione dei protocolli di studio.
3. Allegato 3 – *Fac simile* dei contratti.

4. Appendice A - *Study classification*.
5. Appendice B - Linee guida per la distribuzione delle spese del budget.