



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**BANDO AIFA 2017**

**PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI**

**AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

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

*Finalità e caratteristiche generali*

L'Agenzia Italiana del Farmaco, d'ora in poi denominata AIFA, nell'ambito della promozione della ricerca indipendente sui farmaci, finanziata ai sensi dell'art. 48, comma 19, lett.b) della legge n. 326/2003, intende promuovere ricerche volte a generare evidenze nuove, con potenziali ricadute sul sistema sanitario italiano, con riferimento specifico alle seguenti aree tematiche considerate di rilevante interesse:

- **malattie rare;**
- **malattie pediatriche;**
- **medicina di genere;**
- **sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana;**
- **resistenza agli antimicrobici**

Le proposte di studio presentate nell'ambito del bando AIFA 2017 dovranno pertanto essere riferite in maniera esclusiva a una delle cinque aree indicate quale ambito principale della ricerca, in base all'indicazione effettuata dal Principal Investigator all'atto della presentazione della domanda di partecipazione. L'eventuale co-esistenza di aspetti del progetto di studio afferenti alle altre aree tematiche è consentita e, laddove porti a una maggiore significatività delle evidenze potenzialmente generate dal progetto di studio, potrà essere considerata quale elemento di ulteriore rilevanza del progetto stesso.

E' accettata la presentazione di studi clinici interventistici, di studi osservazionali e studi basati su meta-analisi e revisioni sistematiche.

Scopo principale della ricerca indipendente sui farmaci finanziata da AIFA è generare evidenze con impatto significativo sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN), sull'appropriatezza d'uso dei farmaci, anche in un'ottica

di sostenibilità del Sistema, garantendo adeguate ricadute regolatorie dei risultati scientifici; inoltre dovrà essere prevista la possibilità di una successiva rivalutazione dell'impatto degli studi sulle modalità organizzative sanitarie e sulla pratica clinica individuale. A tal fine, è criterio fondamentale che i progetti di studio forniscano risposte mirate in tempi che rendano attuali tali evidenze. Per tale motivo, saranno considerati accettabili esclusivamente studi con durata non superiore ai 36 mesi. Con riferimento alle meta-analisi e alle revisione sistematiche, tale periodo sarà limitato a 12 mesi.

Il tetto massimo finanziabile per ciascuna sperimentazione interventistica sarà pari a 1.500.000,00 euro, per ciascuna sperimentazione non interventistica (studio osservazionale) sarà pari a 500.000,00 euro, mentre per ciascuna meta-analisi o revisione sistematica sarà pari a 75.000,00 euro. Al fine di garantire l'accesso al finanziamento al maggior numero di studi proposti, l'AIFA si riserva la possibilità di richiedere una rimodulazione del budget presentato.

Nella predisposizione dei protocolli afferenti alle cinque aree tematiche individuate per il bando 2017, AIFA raccomanda di applicare il principio di un'adeguata ricaduta regolatoria dei risultati scientifici perseguiti. Ulteriori criteri di natura generale che AIFA considererà rilevanti in relazione ai protocolli presentati sono i seguenti:

- Creazione di consorzi e network, anche tra esperti di aree diverse, o partendo da big data/registri che consenta di realizzare programmi di diagnosi e assistenza, in particolare per pazienti con malattie non diagnosticate e per ottimizzare le ricerche su malattie rare e malattie senza diagnosi.
- Approcci innovativi con terapie avanzate, che contribuiscano a rafforzare il sistema di cell factory italiano.
- Innovatività del disegno di studio per gli aspetti metodologici e/o statistici.
- Individuazione di strategie alternative allo studio randomizzato, che consentano un'analogia robustezza dei dati generati, considerando fattori quali l'entità della significatività clinica dei risultati.
- Disegni statistici *ad hoc*, mutuando modelli tipici delle malattie rare per lo studio di patologie non rare, nell'ottica di semplificare e agevolare la conduzione dei trial senza comprometterne la validità dei risultati.
- Studi su impieghi off-label obbligati per mancanza di alternative terapeutiche regolarmente autorizzate, anche limitatamente alla popolazione specifica.
- Valutazione dell'aderenza terapeutica, criticità nell'uso di farmaci vecchi e nuovi (appropriatezza terapeutica).
- Studi che si avvalgono di CRISPR technology/iRNA technology.
- Validazione di endpoint surrogati/biomarker (possibilmente su biopsia liquida o comunque di facile esecuzione).
- *Head to head comparison* di nuove molecole, anche su piccole popolazioni o con statistiche *ad hoc*.
- Studi comparativi tra sottopopolazioni di pazienti non inclusi nei trial registrativi, con particolare riferimento alle *target therapies* e relativa espressione dei geni *target*.
- Studi in collaborazione AIFA/Accademia per usare i dati dei registri di monitoraggio AIFA.
- Studi volti a creare network di registri, mediante fusione e allineamento di registri già esistenti in Italia.

- Studi che abbiano l'obiettivo di valutare l'impiego di tecnologie digitali a supporto del miglioramento e dell'innovazione dei processi di gestione dei farmaci. In particolare, gli studi potranno riguardare: analisi dell'utilizzo di App, Wearable e Social Media in ambito sanitario quali strumenti per il miglioramento dell'aderenza alla terapia, per la raccolta di informazioni di sicurezza o per la valutazione dell'efficacia; studi su Big Data Analytics per l'estrazione e l'analisi di informazioni inerenti la sicurezza, l'aderenza al trattamento o le interazioni tra farmaci e tra farmaci e alimenti.
- Studi sull'utilizzo e la sicurezza d'uso dei mezzi di contrasto nella popolazione pediatrica, nelle donne in gravidanza e nella popolazione anziana.

Di seguito si descrivono in dettaglio le indicazioni e i requisiti per i progetti di ricerca indipendente afferenti alle cinque aree tematiche individuate per il bando 2017.

### *Aree tematiche*

#### *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 obiettivo finale volto all'identificazione di strategie terapeutiche. 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 SSN, nonché sulla metodologia della ricerca in tale settore e sull'individuazione di endpoint di chiara significatività per i pazienti.

Nell'ambito dello studio sulle malattie rare la presenza di popolazioni vulnerabili e di aspetti legati alla medicina di genere saranno considerati elementi di ulteriore rilevanza nel caso in cui comportino 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.

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

- Studi mirati ad individuare le basi genetiche di malattie rare attualmente senza diagnosi ai fini di orientare le relative strategie terapeutiche.
- 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 e 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 diagnostici volta all'individuazione di strategie terapeutiche ottimali e del monitoraggio di terapia, anche come endpoint surrogati, e 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 con dimostrata riduzione dell'impatto degli stessi sulla qualità di vita dei pazienti, senza compromettere la robustezza dei risultati.
- Studi clinici volti a indagare i modelli di transizione da età pediatrica a età adulta, in particolare per quanto concerne le relative strategie terapeutiche e assistenziali e anche in relazione al genere; malattie rare e sviluppo gonadico.
- Gestione e prevenzione di progressione da fragilità a disabilità nelle malattie rare.
- 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 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. Per tali studi si suggerisce di valutare attentamente il rapporto tra costo del trial e potenziale impatto economico dei risultati sul SSN.
- Disegni innovativi di studi di confronto tra farmaci orfani e farmaci di uso corrente nella pratica clinica.
- Ottimizzazione della posologia in malattie rare da carenza enzimatica.
- Studi clinici di efficacia su farmaci approvati per il trattamento di malattie rare mediante *conditional approval* o sulla base di evidenze modeste.

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 e alla lista delle malattie rare NIH.

#### *Area tematica 2 – Malattie pediatriche*

L'esclusione della popolazione pediatrica dalle sperimentazioni cliniche comporta una esigua disponibilità di dati di efficacia e sicurezza in questa popolazione. La trasferibilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni a scopo registrativo e dalla maggioranza delle sperimentazioni condotte a livello globale è condizionata dalla peculiarità di tale popolazione, date le problematiche relative allo sviluppo e le particolari caratteristiche farmacocinetiche.

Ciò può comportare che le strategie terapeutiche si basino di frequente su usi consolidati non sempre supportati da adeguate evidenze scientifiche portando a significative deviazioni nei profili di beneficio e rischio dei medicinali.

Studi di ricerca indipendente possono essere la situazione ottimale per indagare tali ambiti.

La tematica relativa alla popolazione pediatrica dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Adattamento di dosaggi e frequenza di somministrazione per ottenere un rapporto beneficio/tossicità ottimale in età pediatrica.

- 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 di valutazione del rischio per terapie off-label nella popolazione pediatrica.
- Studi clinici con psicofarmaci in età adolescenziale e pre-adolescenziale.
- Studi clinici sulle malattie neurologiche in età pediatrica.
- Studi clinici sulle malattie metaboliche nella popolazione pediatrica.
- Studi clinici con anestetici in età pediatrica.
- Studi clinici per il miglioramento della sintomatologia e della qualità della vita in pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico.

### *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, esplorare possibili differenze genere-correlate nella valutazione "dose-risposta" o contribuire a generare evidenze in condizioni peculiari del genere femminile, tipicamente escluso 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. La tematica relativa alla medicina di genere dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Studi clinici sul profilo di rischio specifico in base al genere.
- Studi di PK e PD che esplorano ed evidenziano "*the Drug-Dose Gender Gap*".
- Biomarker genere-specifici, quali indicatori di appropriatezza terapeutica o di risposta alla terapia.
- Studi clinici su patologie autoimmuni in gravidanza.
- Effetto dei farmaci sull'impianto embrionale/gravidanze a termine.
- 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.
- Messa a punto di modelli sperimentali clinici volti a integrare gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica con quelli di cronobiologia, farmacogenetica e farmacogenomica, correlati alle varie fasce d'età, ai diversi stadi ormonali e a periodi critici (allattamento, gravidanza, menopausa, etc).
- Epatite C nelle donne (in particolare in gravidanza; eradicazione, prevenzione della trasmissione verticale).

- Studi clinici volti a valutare l'uso concomitante dei farmaci per il trattamento di determinate patologie (HCV, HIV, epilessia, alcune infezioni batteriche, etc.) e la contraccezione orale/ormonale.
- Valutazione degli effetti nei bambini in età scolastica esposti in utero a medicinali (in particolare antidepressivi, alcuni anticoagulanti etc.): grandi studi di coorte nei bambini esposti e non esposti a determinati medicinali in utero al fine di valutare potenziali effetti a lungo termine sullo sviluppo (neuro-cognitivo) e sulla crescita; esplorazione soprattutto di strategie innovative per valutare gli effetti a lungo termine (consorzi simili all'EUROmediCAT).

#### *Area tematica 4 - Sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana*

L'esclusione dei soggetti anziani e ultra-anziani dalle sperimentazioni cliniche comporta una limitata disponibilità di dati di efficacia e sicurezza in queste popolazioni.

Polimorbilità, politerapia, aspetti peculiari relativi all'invecchiamento rendono più complessa la trasferibilità alla *real life* dei dati ottenuti sulla popolazione media più comunemente rappresentata negli studi clinici tradizionali e possono comportare deviazioni significative nei profili di beneficio e rischio per i trattamenti consolidati o rendere incerto tale profilo per i farmaci innovativi.

La tematica relativa alle popolazioni anziana e ultra-anziana dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine e preferenzialmente mediante lo svolgimento di studi clinici ad hoc:

- Adattamenti di posologia e schemi terapeutici per ridurre il carico nei pazienti ultra-anziani, mantenendo l'efficacia a livelli adeguati.
- Studi clinici volti a valutare le interazioni tra farmaci.
- Studi volti a studiare l'impatto del de-prescribing in pazienti con poli-patologie.
- Studi con terapie cellulari in popolazioni anziane.
- Studi clinici sulla depressione, depressione refrattaria/resistente nella popolazione anziana.
- Demenze: studi cognitivi di trattamento e coesistenza di problemi cardiovascolari e metabolici.
- Studi clinici su strategie terapeutiche volte alla prevenzione della fragilità e/o della progressione da fragilità a disabilità, standardizzazione dell'approccio terapeutico nei pazienti anziani e ultra-anziani.
- Modelli metodologici per lo studio di efficacia/rischio dei farmaci in caso di polimorbilità e politerapia nelle popolazioni anziani e ultra-anziani.

#### *Area tematica 5 – Resistenza agli antimicrobici*

Gli studi clinici presentati in questa area tematica devono essere indirizzati a quesiti che possano generare evidenze utili nella gestione clinica delle problematiche correlate alla resistenza antimicrobica e che contestualmente abbiano delle ricadute positive sul SSN, riducendo l'emergenza e la diffusione di infezioni sostenute da patogeni con resistenza ai medicinali antimicrobici con conseguente impatto sui costi attribuibili alla loro gestione.

Gli studi dovranno essere indirizzati all'ottimizzazione dell'utilizzo di vecchi e nuovi medicinali e all'individuazione di strategie terapeutiche che abbiano come risultato finale la prevenzione, la riduzione e

il contenimento dell'insorgenza di infezioni farmaco-resistenti. Molti dati disponibili sulla tematica e pubblicati in letteratura riguardano il setting ospedaliero ove la problematica ha un impatto rilevante sulla mortalità, sulla morbilità e sulla riduzione delle opzioni terapeutiche disponibili. Con riferimento all'antibiotico-resistenza, considerato che la problematica non è confinata alle sole strutture ospedaliere e che l'uso non sempre corretto degli antibiotici e/o il loro abuso si riscontra anche in ambito extra-ospedaliero, in strutture per lungodegenti e nella medicina generale, sono auspicabili progetti in questa area tematica che coinvolgano anche le strutture non ospedaliere.

La tematica dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Sviluppo, adozione e valutazione dell'efficacia di strategie di utilizzo appropriato di antimicrobici (ad esempio programmi di *antimicrobial stewardship* in ambito ospedaliero).
- Studi volti a implementare e valutare le strategie di ottimizzazione dell'utilizzo della terapia antibiotica in setting extra-ospedalieri, quali la medicina generale e le strutture di ricovero per lungodegenti.
- Confronto *head-to-head* e studi volti a valutare la concentrazione tissutale specifica tra antibiotici ai fini della definizione del *place in therapy* e della migliore *cost-effectiveness* dei trattamenti.
- Individuazione di marcatori predittivi di risposta che possano essere usati ai fini dell'impiego ottimale degli antibiotici.
- Individuazione di percorsi diagnostici che ottimizzino l'efficacia e la *cost-effectiveness* dell'utilizzo di antibiotici.
- Studi clinici sull'interazione tra utilizzo di antibiotici e la resistenza agli antifungini.
- Strategie di utilizzo appropriato degli antifungini.
- Strategie di utilizzo di antifungini all'interno dei programmi di *stewardship* per l'uso degli antibiotici.
- Strategie per la riduzione delle resistenze agli antivirali.

#### *Soggetti ammessi al finanziamento*

Gli studi proposti dovranno uniformarsi ai requisiti richiesti per gli studi no profit secondo quanto previsto dal decreto del Ministero della Salute 17 dicembre 2004 e dovranno caratterizzarsi come studi clinici (e non preclinici o riguardanti meccanismi d'azione) su farmaci di fondamentale interesse per il SSN.

I finanziamenti per i progetti di ricerca sono destinati a enti pubblici e privati no profit.

Si ricorda che per la partecipazione al bando AIFA 2017 è necessaria la conoscenza approfondita della normativa di riferimento che disciplina la ricerca clinica in Italia, ai fini di una corretta applicazione della stessa in fase di autorizzazione e svolgimento dello studio.

#### *Informazioni di carattere generale sul bando*

Nel presente bando confluiscono le somme dedicate derivanti dal bilancio preventivo per l'anno 2017 (budget 2017) e quelle dal bilancio consuntivo per l'anno 2016.

Le domande di partecipazione al bando AIFA 2017 dovranno attenersi ai seguenti criteri:

1. Il bando è rivolto a soggetti pubblici e privati che operano nel campo dell'assistenza sanitaria e della ricerca scientifica e che, come deve essere chiaramente esplicitato nel proprio atto istitutivo, non hanno finalità di lucro.
2. Ciascun proponente potrà presentare, in qualità di Principal Investigator, un solo protocollo di studio.
3. Le unità operative non potranno partecipare a più di 3 protocolli in totale.
4. Non saranno accettati protocolli il cui proponente abbia avuto un progetto finanziato (in qualità di Principal Investigator) nei bandi AIFA 2012 e 2016.
5. I progetti finanziati non potranno avere una durata superiore a 36 mesi, comprensivi della stesura del Final Study Report, al fine di garantire ricadute effettive sul SSN in tempi utili.
6. Al fine di sostenere la priorità di ricerca clinica, non verranno presi in considerazione protocolli il cui obiettivo principale sia rappresentato dallo studio dei meccanismi d'azione dei farmaci. È tuttavia accettabile la presenza, all'interno dello studio clinico, di valutazioni mirate a identificare marcatori specifici al fine di individuare sottogruppi di popolazioni *responder* ai trattamenti e/o ad alto rischio di reazioni avverse, purché non vengano modificate la fattibilità e la finalità principale del progetto.
7. Saranno esclusi dalla graduatoria finale i protocolli il cui contenuto sia considerato, a giudizio insindacabile del CdA di AIFA, sovrapponibili a uno dei progetti già approvati con i precedenti bandi AIFA. L'elenco dei progetti approvati nell'ambito dei precedenti bandi AIFA è consultabile attraverso il sito web dell'AIFA **[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)**.
8. A seguito della comunicazione dei risultati della valutazione, i Principal Investigator degli studi che saranno risultati vincitori dovranno impegnarsi a firmare il contratto e a presentare tutta la documentazione ad AIFA e ai Comitati Etici entro 60 giorni dalla ricezione della lettera di comunicazione da parte di AIFA, al fine di rendere il più tempestivo possibile l'avvio dello studio.
9. Nel caso di studi multicentrici, le unità operative che partecipano allo studio devono dichiarare il numero di pazienti assistiti nel centro negli ultimi due anni per la condizione clinica oggetto dello studio. Sulla base di questo dato, dovranno essere fornite le stime verosimili di reclutamento dei pazienti da includere nello studio.
10. Nel caso di studi multinazionali, il finanziamento AIFA potrà riguardare esclusivamente la quota italiana, a condizione comunque che si tratti di uno studio con le caratteristiche della ricerca indipendente (Per ulteriori informazioni si veda il paragrafo "*Partecipazione di gruppi di ricerca italiani a studi internazionali*").
11. I farmaci in studio utilizzati fuori indicazione non possono essere posti a carico del SSN.
12. Al fine di garantire la continuità nella conduzione del progetto di studio per tutta la sua durata, non può ricoprire il ruolo di Principal Investigator coordinatore il soggetto che abbia raggiunto i limiti di età pensionabile e/o che sia prossimo al pensionamento nei tre anni previsti per lo svolgimento dello studio.
13. La presentazione dei protocolli dovrà avvenire esclusivamente per via telematica attraverso il link **<http://aifa.cbim.it>**.

Analogamente ai precedenti bandi, anche per il bando 2017, è prevista la possibilità di co-finanziamento da parte di aziende 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) Le aziende o enti pubblici e privati possono co-finanziare le singole aree tematiche. La dichiarazione di disponibilità al co-finanziamento da parte del potenziale Sponsor deve essere presentata entro la scadenza prevista per la presentazione dei protocolli. Tale co-finanziamento sarà suddiviso in maniera uguale fra tutti i protocolli vincitori del bando per l’area tematica oggetto del co-finanziamento.
- d) 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 “a” e “b”) da parte di un’azienda farmaceutica, deve essere acquisita per iscritto la disponibilità dell’azienda stessa. Tale disponibilità deve essere inclusa nella documentazione allegata alla domanda di partecipazione (sezione “*budget*”) contestualmente alla presentazione del protocollo di studio.

Al momento della presentazione dei protocolli devono essere dichiarati tutti i contributi ottenuti come co-finanziamento.

#### *Presentazione delle domande*

La presentazione dei protocolli (in lingua inglese) dovrà avvenire **entro le ore 18.00 del giorno 31/01/2018** esclusivamente per via telematica, attraverso il link <http://aifa.cbim.it> sul sito AIFA. Ai fini dell’accettazione farà fede la data di ricezione da parte del sito.

Non saranno ammessi alla valutazione protocolli presentati con modalità diverse da quelle sopra descritte o inviati oltre il limite sopra indicato o incompleti per quanto riguarda la compilazione dei campi obbligatori. Le Linee Guida e il modello per la redazione e presentazione del protocollo sono presenti nell’allegato 1 al presente bando.

#### *Partecipazione di gruppi di ricerca italiani a studi internazionali*

Il bando AIFA 2017 prevede anche la possibilità di presentare, all’interno delle aree tematiche del presente bando, 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 no profit italiana.

La presentazione di queste proposte deve seguire le regole generali del bando. Unitamente alla presentazione del protocollo per le attività che svolgerà il/i centro/i italiano/i, tuttavia, dovrà essere anche reso disponibile il protocollo completo dello studio ed eventuali informazioni sulla sua avvenuta registrazione presso uno dei registri internazionali dei clinical trial oggi riconosciuti a livello internazionale, nonché lo stato autorizzativo del protocollo negli altri Paesi.

#### *Trasparenza e indipendenza delle procedure di selezione*

E' prevista un'unica fase di valutazione delle proposte, alla quale avranno accesso i protocolli presentati entro la scadenza indicata e per i quali AIFA avrà verificato la rispondenza ai requisiti previsti dal bando 2017.

Il finanziamento verrà erogato sulla base di una graduatoria di merito scientifico dei progetti comunque valutati sufficienti fino all'esaurimento del fondo disponibile, ma comunque all'interno di un punteggio finale di valutazione corrispondente all'eccellenza del progetto presentato.

Nella fase di selezione verrà rispettato il principio della trasparenza rendendo pubblici sia i criteri con cui verranno prese le decisioni, sia i risultati del processo di selezione.

#### *Modalità di valutazione*

Saranno ammessi alla valutazione esclusivamente i protocolli corrispondenti ai requisiti previsti dal bando. Eventuali casi di non corrispondenza dei requisiti a quanto previsto dal bando saranno causa di esclusione.

In caso di dichiarazioni mendaci, il progetto di studio potrà essere escluso dalla graduatoria anche in seguito alla conclusione della valutazione. Il richiedente è responsabile di eventuali dichiarazioni mendaci ai sensi dell'art. 46 e seguenti del D.P.R. 28 dicembre n. 445 e delle conseguenti sanzioni penali richiamate dall'art. 76 del medesimo D.P.R.

La valutazione verrà effettuata da revisori internazionali, avvalendosi del workflow della Ricerca del Ministero della Salute, che consente un abbinamento in cieco dei protocolli, in base alle specifiche tematiche, ai revisori internazionali selezionati automaticamente dal workflow in base alle expertise nella specifica tematica. Ciascun protocollo sarà valutato in cieco da due revisori, che assegneranno un punteggio in base ai criteri definiti nell'elenco di cui all'allegato 2 del presente bando ("*Linee guida per la valutazione dei protocolli di ricerca indipendente*").

Prima della valutazione di ogni singolo protocollo il revisore dovrà compilare il modulo sulla Dichiarazione di Conflitti di Interesse. Dopo aver verificato l'assenza di conflitti di interesse, il revisore potrà procedere alla valutazione della pertinenza dello studio proposto alla tematica del Bando; se lo studio è risultato pertinente, procederà alla formulazione di un punteggio e di un giudizio scritto in merito a:

- Rilevanza scientifica.
- Metodologia/disegno di studio, bibliografia di riferimento.
- Livello di innovatività.
- Organizzazione/centro sperimentale.
- Principal Investigator (qualifica professionale).

Per ciascun criterio è applicato un punteggio da 1 a 9, con 1 equivalente a eccezionale e 9 a scadente. La somma dei punteggi per i cinque aspetti considerati porta alla definizione del punteggio finale.

In base a tali criteri, il punteggio fino a 5 corrisponde all'eccezionalità, il punteggio fino a 10 corrisponde all'eccellenza, il punteggio fino a 15 corrisponde al livello molto buono/quasi eccellente.

I punteggi dei due revisori saranno confrontati in cieco con una procedura telematica di verifica ulteriore, alla fine della quale potrà essere definito un punteggio unico o due punteggi differenti, uno per revisore. In caso di divergenze tra i due revisori per le quali non si potrà raggiungere un accordo mediante confronto in telematica, lo studio manterrà il doppio punteggio e sarà sottoposto a una terza fase di verifica durante la successiva fase di Study Session. L'adeguatezza del budget e l'impatto sul SSN di tutti gli studi presentati saranno valutati durante la Study Session. La fase finale di valutazione sarà effettuata mediante una discussione plenaria da parte della Study Session, composta da esperti nazionali e internazionali

indipendenti, e porterà alla definizione del punteggio finale per ciascuno studio e alla formazione della graduatoria finale delle proposte in base al punteggio finale ottenuto.

Saranno dichiarati vincitori del bando i progetti classificati con punteggio corrispondente all'eccellenza del progetto presentato in ordine di graduatoria 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 bando AIFA sulla ricerca indipendente 2018.

In caso di parità di punteggio saranno applicati i seguenti criteri di priorità:

- Principal Investigator non vincitore in precedenza di altri bandi AIFA.
- Principal Investigator afferente ad un centro sperimentale non vincitore in precedenza di altri bandi AIFA.
- Età del Principal Investigator.