BANDO AIFA RICERCA INDIPENDENTE 2023

SEQUENZIAMENTO TERAPEUTICO IN ONCOLOGIA

Assegnazione di finanziamento per la Ricerca Indipendente sui farmaci

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, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, intende promuovere ricerche volte a generare nuove evidenze, con potenziali ricadute sul Servizio Sanitario Nazionale (di seguito SSN).
Scopo principale del presente Bando è quello di incentivare la ricerca su tematiche coerenti con finalità ed obiettivi del SSN, mediante il finanziamento di studi di rilevante interesse per la salute dei cittadini, in considerazione anche delle potenziali ricadute sull'attività regolatoria dell'AIFA.

PREMESSA

Lo scenario oncologico, negli ultimi dieci anni, ha subito una profonda trasformazione in quanto si è arricchito di importanti avanzamenti diagnostici e nuove prospettive terapeutiche che hanno significativamente modificato l'aspettativa di vita dei pazienti. Per molti tumori solidi sono aumentate le opzioni terapeutiche disponibili grazie all'introduzione di nuovi farmaci con meccanismi d'azione differenti, spesso innovativi, che possono essere utilizzati in monoterapia o in vari regimi di combinazione.
I progressi più importanti sono stati conseguiti negli ambiti oncologici in cui è stata dimostrata l'efficacia di trattamenti target e di immunoterapie; inoltre la disponibilità di farmaci con differente meccanismo d'azione ha portato alla possibilità di trattamenti sequenziali.
Tuttavia, a fronte dell'arricchimento dell'armamentario terapeutico, vanno evidenziandosi alcune

criticità relative alla definizione del miglior posizionamento dei tanti farmaci disponibili e all'ottimizzazione del loro utilizzo sequenziale al fine di garantire la migliore risposta clinica. La definizione del *place in therapy* è di cruciale importanza per ottenere un reale miglioramento della pratica clinica soprattutto nelle fasi avanzate di trattamento, ove esistono maggiori incertezze.

Se da un lato l'autorizzazione di nuovi medicinali da parte delle agenzie regolatorie si basa su una positiva valutazione dei benefici e dei rischi dimostrati nell'ambito di *trial* clinici aziendali, dall'altro i limiti intrinseci agli studi registrativi non consentono in alcuni casi di valutarne compiutamente il valore e di ottimizzarne l'uso nella pratica clinica.

Problemi in questo senso scaturiscono, ad esempio, dalla scelta del braccio di controllo, a volte subottimale e sempre più spesso non corrispondente allo standard terapeutico in uso nella pratica clinica al momento dell'autorizzazione oltre che dall'uso prevalente di *endpoint* surrogati spesso non validati. Il rapido sviluppo farmacologico può comportare che i pazienti che utilizzeranno i farmaci di recente introduzione nel mercato possano essere differenti da quelli arruolati nei *trial* clinici registrativi con riferimento alla precedente esposizione farmacologica.

Pertanto, gli studi clinici a fini registrativi sono utili a dimostrare la sicurezza e l'efficacia del farmaco in condizioni sperimentali ma la possibile mancanza di chiarezza su alcuni fattori determinanti (scelta del *comparator*, percorso clinico dei pazienti prima dell'arruolamento nello studio, trattamenti successivi oscurati dall'uso degli *endpoint* surrogati) rende in molti casi le informazioni disponibili non sufficienti per definire il posizionamento ottimale del farmaco sperimentale nell'intero percorso terapeutico.

Il trattamento medico di alcuni tumori, ad esempio l'epatocarcinoma, il carcinoma del polmone, il carcinoma renale, rappresenta un caso esemplare di come i limiti della ricerca clinica si traducano in incertezze nella pratica clinica, a causa delle quali si è potenzialmente lontani dalla ottimizzazione dell'efficacia delle opzioni terapeutiche esistenti.

Attualmente la valutazione delle strategie di sequenziamento terapeutico con i nuovi farmaci si basa su una evidenza scientifica limitata, costituita in prevalenza su dati di *real world*, in assenza di studi di confronto diretto *head-to-head*.

Tutto ciò è ampiamente evidenziato nelle raccomandazioni dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ed della *European Society for Medical Oncology* (*ESMO*) che, nonostante la mancanza di dati provenienti da *trial ad hoc*, orientano i clinici verso l'utilizzo dei farmaci disponibili attribuendo spesso un basso livello alla forza delle evidenze a supporto delle sequenze terapeutiche.

Nello scenario attuale, la ricerca indipendente dovrebbe focalizzarsi sul trattamento complessivo dei pazienti piuttosto che sul singolo farmaco, superando il dualismo tra la *real word evidence* e i *trial* clinici prospettici randomizzati, migliorando la qualità della prima e la generalizzabilità dei secondi. La finalità di questo Bando è quella di finanziare studi clinici volti a definire il sequenziamento ottimale di trattamenti sistemici dei seguenti tumori in stadio avanzato: epatocarcinoma, carcinoma del polmone non a piccole cellule (*NSCLC*, *Non Small Cell Lung Cancer*), carcinoma renale.

AREE DI INDAGINE

Le proposte di studio presentate nell'ambito del presente Bando dovranno riguardare espressamente studi clinici in oncologia ed essere riferite in maniera esclusiva a una delle seguenti tre aree:

1) Epatocarcinoma
2) Carcinoma del polmone non a piccole cellule (*NSCLC*, *Non Small Cell Lung Cancer*)
3) Carcinoma renale

REQUISITI GENERALI

Gli studi presentati devono soddisfare i requisiti richiesti per le sperimentazioni cliniche non a fini commerciali disciplinati dal Decreto del Ministero della Salute 30 novembre 2021 recante "*Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52*."

Al momento della presentazione gli studi non devono essere stati già sottomessi all'AIFA in qualità di Autorità Competente (di seguito AC) e/o al Comitato Etico (di seguito CE).

Per consentirne un'adeguata valutazione i protocolli devono essere completi dal punto di vista scientifico e devono possedere le seguenti caratteristiche:

- **Disegno sperimentale**: studi clinici randomizzati multicentrici e/o di strategie di ricerca innovative che permettano di definire il miglior percorso terapeutico sequenziale per i pazienti al di là della valutazione di efficacia e sicurezza dei singoli farmaci. I protocolli di studio dovranno includere pazienti affetti da tumori solidi candidati a trattamento sistemico e dovranno produrre conoscenze orientate alla miglior presa in carico del paziente (in termini di trattamento).

- **Studi multicentrici**: è richiesta la presentazione di studi multicentrici. Il Centro di Coordinamento e i centri clinici coinvolti nella sperimentazione devono ottemperare alla normativa vigente sulla ricerca *non profit*. E' auspicabile il coinvolgimento di network, gruppi

cooperativi o reti collaborative, anche multidisciplinari, con la finalità di ottimizzare il reclutamento dei pazienti e la gestione del protocollo clinico.

Sono ammessi studi multicentrici/multinazionali a condizione che si tratti di uno studio con le caratteristiche della ricerca indipendente, che il Centro Coordinatore sia italiano e che i centri clinici collaboratori siano afferenti a paesi dell'Area Economica Europea; si fa presente che, in caso di studi multinazionali, il finanziamento dell'AIFA riguarderà esclusivamente la quota italiana.

- **Popolazione in studio:** pazienti di età ≥18 anni, di entrambi i sessi, affetti da tumori solidi con buona *ECOG-PS* (*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*). Sono eleggibili i pazienti con malattia non suscettibile di terapie chirurgiche e/o locoregionali curative o con malattia progredita dopo terapie chirurgiche o locoregionali.

- ***Endpoint*:** gli *endpoint* e le tempistiche di valutazione devono essere chiaramente indicati e rientrare all'interno della durata dello studio prevista. Gli studi devono prevedere *endpoint* di efficacia e di sicurezza (es. sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, tasso di risposta obiettiva, qualità della vita, eventi avversi). All'interno del protocollo di studio proposto potrà essere altresì consentita qualsiasi ulteriore indagine clinica focalizzata ad approfondire aspetti critici e rilevanti della popolazione in studio e dei trattamenti, la cui qualità scientifica nonché la rilevanza per il Servizio Sanitario Nazionale saranno prese in considerazione nella valutazione dell'intero protocollo.

- ***Follow-up* clinico*:*** per valutare l'incidenza e l'entità degli *outcome* proposti, i soggetti partecipanti saranno seguiti secondo le tempistiche comunemente applicate nella pratica clinica.

- **Durata:** i protocolli devono prevedere una durata degli studi non superiore a **60 mesi**, decorrenti dall'ultima delle due date, in ordine temporale, dell'autorizzazione da parte dell'AC e del parere del CE. A tale durata saranno aggiunti ulteriori 6 mesi per consentire l'analisi dei dati e la stesura del *Final Study Report* (di seguito *FSR*). Le tempistiche dello studio devono essere chiaramente indicate nel protocollo, devono essere congrue con il quesito scientifico: devono assicurare un adeguato *follow-up* dei partecipanti e la misurazione di tutti gli *outcome* previsti, sia primari che secondari.

- **Trattamento*:*** l'intervento farmacologico è rappresentato dai farmaci attualmente disponibili per il trattamento delle patologie oncologiche oggetto di studio. Eventuali nuovi farmaci autorizzati durante lo svolgimento dello studio potranno essere inclusi mediante emendamenti se il protocollo iniziale prevede formalmente l'applicazione di disegni adattivi.

- **Piano di analisi statistica e calcolo del *sample size***: il protocollo di studio deve prevedere, oltre ad una dettagliata descrizione del piano di analisi, il calcolo del campione in rapporto alla differenza minima che si intende mettere in evidenza per uno studio di superiorità o alla differenza massima che si intende escludere in caso di equivalenza fra i trattamenti per gli *outcome* indicati. Per i protocolli che prevedono inizialmente l'applicazione di disegni adattativi gruppo-sequenziali, gli stessi potranno prevedere tecniche che incorporano nuove stime della dimensione del campione o che utilizzano percentuali variabili di randomizzazione.
- **Analisi *ad interim* e monitoraggio clinico:** il protocollo di studio deve prevedere il monitoraggio del trattamento con particolare attenzione all'*outcome* di sicurezza, specificare le analisi *ad interim* pianificate e indicare in modo chiaro e dettagliato i criteri di interruzione dello studio (*stopping rules*).

Requisiti dell'Istituzione proponente

L'Istituzione proponente deve essere una struttura, un ente, un'istituzione pubblica o ad essa equiparata, una fondazione o un ente morale, di ricerca e/o sanitaria, un'associazione, una società scientifica senza fini di lucro, un istituto di ricovero e cura a carattere scientifico.

L'Istituzione proponente non deve essere titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC.) del medicinale in sperimentazione, non avere cointeressenze di tipo economico, anche per mezzo di diritti di proprietà intellettuale con la persona fisica o giuridica titolare dell'AIC.

Requisiti del *Principal Investigator*

Il *Principal Investigator,* in qualità di Responsabile Scientifico è coordinatore dello studio e ha il compito di sottomettere all'AIFA il protocollo di studio al fine di ottenere il finanziamento previsto dal presente Bando.

Il *Principal Investigator* deve essere un medico qualificato ai fini della sperimentazione e a lui sono attribuiti gli obblighi previsti dalla normativa vigente.

Ai fini dell'autorizzazione di un protocollo, può rivestire la funzione di centro coordinatore unicamente un centro clinico che arruola e gestisce pazienti.

Il *Principal Investigator* deve:

a) presentare un solo protocollo di studio;
b) avere un rapporto di lavoro continuativo con l'Istituzione di appartenenza per la durata dello studio presentato. Al fine di garantire la continuità nella conduzione dello studio non

possono ricoprire il ruolo di *Principal Investigator* i soggetti che abbiano raggiunto i limiti di età pensionabile e/o che siano prossimi al pensionamento o che abbiano un incarico di durata inferiore alla durata complessiva dello studio compresa l'analisi dei dati e la presentazione del *FSR*;

c) afferire a quello che viene indicato come Centro di Coordinamento;
d) ricoprire il ruolo e possedere le competenze previste dalla normativa vigente sulla sperimentazione clinica in Italia inerente alle responsabilità di promotore-sperimentatore nel caso in cui il protocollo di studio risulti vincitore;
e) possedere una conoscenza approfondita della normativa di riferimento che disciplina la ricerca clinica in Italia, compresa la ricerca *non profit*, al fine di garantire la corretta applicazione della stessa nelle fasi di autorizzazione e svolgimento dello studio;
f) dimostrare di possedere un'adeguata esperienza nella conduzione di studi clinici interventistici farmacologici;
g) allegare al protocollo di studio il proprio *curriculum vitae*.

Il *Principal Investigator* non deve:

a) avere in corso un progetto di ricerca finanziato da AIFA con i bandi di Ricerca Indipendente;
b) trovarsi in una situazione di *Conflitto di interessi* con l'AIFA ovvero in "*una situazione in cui la condotta di un soggetto qualificato nell'ambito dell'attività istituzionale dell'AIFA, che deve mirare all'interesse principale, possa essere indebitamente condizionata da un interesse secondario, con pregiudizio anche solo potenziale alla fiducia della collettività e delle altre istituzioni nell'indipendenza, imparzialità e integrità dell'AIFA*".
c) essere titolare del brevetto del farmaco utilizzato nella sperimentazione;
d) essere titolare dell'AIC del farmaco in sperimentazione;
e) avere cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione.

ASPETTI ORGANIZZATIVI E FATTIBILITÀ

L'Unità Operativa, a cui il *Principal Investigator* afferisce, può partecipare, in qualità di Centro di Coordinamento, a un solo protocollo di studio.

Le proposte di sperimentazione clinica devono descrivere in modo accurato il piano di fattibilità dello studio riportando le seguenti informazioni su:

a) Reclutamento: dimostrare la capacità di arruolare un numero adeguato di soggetti al fine di garantire la numerosità campionaria indicata nel protocollo. Il *Principal Investigator* deve dichiarare nel *protocol form* la capacità di arruolamento di ciascuna Unità Operativa specificando il numero di pazienti assistiti nell'ultimo anno per la condizione clinica oggetto dello Studio.
b) Infrastrutture: dimostrare l'adeguatezza delle infrastrutture disponibili per una efficace gestione di tutte le fasi dello studio clinico.
c) Centri clinici partecipanti: indicare chiaramente i centri clinici coinvolti nel reclutamento dei pazienti o in altre attività previste dal protocollo.
d) *Expertise* degli sperimentatori: dimostrare adeguata esperienza nella conduzione di studi clinici farmacologici.

ADEMPIMENTI REGOLATORI

I protocolli devono rispettare i requisiti richiesti dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche.
I proponenti dei protocolli ammessi al finanziamento dovranno successivamente sottomettere all'AC e al CE il dossier di sperimentazione completo ai fini, rispettivamente, dell'ottenimento dell'autorizzazione e del parere unico.

FINANZIAMENTO

Nel presente Bando confluiscono parte delle somme destinate a tale attività sulla base della ripartizione del Fondo di cui all'art. 48, comma 19, lettera b) del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269 per l'anno 2021, approvata dal Consiglio di Amministrazione (di seguito CdA) dell'AIFA con delibera n. 51 del 15 settembre 2021, come risultanti dai documenti di bilancio dell'Agenzia. La quota destinata a questo Bando è di euro sette milioni e cinquecentomila (€ 7.500.000,00). L'AIFA provvederà al finanziamento di tutte le spese connesse all'organizzazione e alla conduzione dello studio. La proposta dovrà prevedere un piano economico completo e dettagliato. L'adeguatezza del budget richiesto sarà oggetto di valutazione e di eventuale richiesta di rimodulazione.
Il tetto massimo finanziabile per ciascun protocollo di studio è pari a euro due milioni e cinquecentomila (€ 2.500.000,00).
Le voci di spesa finanziate dal presente Bando AIFA e le modalità di compilazione della sezione relativa al budget sono indicate nell'Allegato 2 "*Linee guida per la distribuzione delle spese e per la compilazione del budget*".

Studi co-finanziati

È prevista la possibilità di co-finanziamento da parte di enti pubblici e/o associazioni *non profit*. La dichiarazione di disponibilità al co-finanziamento deve essere fornita entro la scadenza prevista per la presentazione dei protocolli.

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

L'AIFA si riserva di valutare l'ammissibilità di eventuali ulteriori co-finanziamenti.

MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLE PROPOSTE DI STUDIO

Al fine della presentazione delle proposte di studio è necessario che il *Principal Investigator* effettui preventivamente l'accreditamento al sistema informatico attraverso il link https://aifa.cbim.it mediante Sistema Pubblico di Identità Digitale (SPID) o Carta di Identità Elettronica (CIE).

L'unico nominativo ammesso per l'accreditamento è quello del *Principal Investigator*. Non saranno ritenuti accettabili tutti quei progetti in cui il *Principal Investigator* sia persona diversa da colui che ha effettuato l'accreditamento.

Il protocollo dovrà essere redatto in lingua inglese e inserito nel sistema utilizzando il *protocol form* elettronico reso disponibile.

Ai fini dell'ammissibilità della domanda è obbligatorio produrre la seguente documentazione:

1) *protocol form* in accordo al modello elettronico fornito dal sistema;
2) *curriculum vitae* del *Principal Investigator*.

Per una corretta compilazione e presentazione si rimanda alle "*Linee guida per la distribuzione delle spese e per la compilazione del budget*" - Allegato 2 e al manuale per l'utilizzatore disponibile nel Sistema.

Si fa presente inoltre che il sistema informatico è ottimizzato per Google Chrome su Windows e i PDF devono essere gestiti con Adobe Acrobat Reader.

SCADENZA DEI TERMINI DI PRESENTAZIONE

La presentazione dei protocolli deve avvenire esclusivamente per via telematica attraverso il link https://aifa.cbim.it, dalle ore 12:00 del 22 maggio 2023 alle ore 17:00 del 22 giugno 2023.

Non saranno ammesse proposte di studio presentate con modalità diverse da quelle sopradescritte o inviate oltre il limite temporale sopra indicato o i cui campi contrassegnati come obbligatori siano incompleti.
La data di presentazione della domanda è attestata dal sistema informatico che, allo scadere del termine sopra specificato, non permetterà più l'accesso e l'invio della domanda.

VALIDAZIONE DEI PROTOCOLLI

Tutti i protocolli che, nel rispetto delle modalità previste al paragrafo "MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLE PROPOSTE DI STUDIO" siano stati inseriti nel sistema, saranno sottoposti a una fase di validazione, da parte dell'Ufficio Ricerca Indipendente, volta a verificare la conformità ai requisiti del presente Bando.
I protocolli che non supereranno la suddetta validazione non saranno ammessi alla successiva fase di valutazione.
L'esito della fase di validazione sarà comunicato al proponente con nota formale.

Di seguito vengono elencati i criteri di esclusione dal Bando:

- presentazione della domanda oltre i termini sopra specificati;
- presentazione con modalità diverse da quelle previste nel paragrafo "MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLE PROPOSTE DI STUDIO";
- sottomissione del protocollo di studio da parte di persona fisica diversa dal *Principal Investigator*;
- presentazione da parte del *Principal Investigator* di più protocolli;
- presentazione della proposta di studio da parte di un *Principal Investigator* che abbia in corso un progetto finanziato da AIFA con i bandi di Ricerca Indipendente;
- sottomissione del protocollo di studio all'AC e/o ai CE prima della partecipazione al Bando;
- durata dello studio superiore a quella prevista dal Bando;
- presentazione di una proposta di studio sovrapponibile a uno dei progetti già finanziati con i precedenti bandi AIFA di Ricerca Indipendente (elenchi consultabili al seguente link https://www.aifa.gov.it/web/guest/archivio-bandi);
- presentazione di dichiarazioni non conformi a quanto previsto ai paragrafi "*Requisiti dell'Istituzione Proponente*";
- mancata aderenza del *Principal Investigator* ai requisiti indicati nel sottoparagrafo "*Il Principal Investigator non deve"* con particolare riguardo a tutte le situazioni di conflitto d'interesse per la presenza di cointeressenze rilevanti per l'AIFA;

- accertamento di falsità negli atti o non veridicità delle dichiarazioni rese dal *Principal Investigator* di cui all'art. 76 del D.P.R. 445 del 28 dicembre 2000.

VALUTAZIONE DEI PROTOCOLLI

Per la procedura di valutazione AIFA nominerà una Commissione *ad hoc* costituita da esperti selezionati sulla base del loro specifico *curriculum*.

La Commissione è chiamata a svolgere i seguenti compiti:

- valutare tutti i protocolli;
- valutare l'adeguatezza del budget richiesto;
- attribuire il punteggio finale a ciascun protocollo di studio;
- redigere le graduatorie finali.

Come previsto dalle *"Linee guida per la valutazione dei protocolli di studio*" di cui all'Allegato 1 del presente Bando, la Commissione valuterà i seguenti criteri:

1) Novità e originalità
2) Qualità scientifica e metodologia
3) Infrastrutture e fattibilità
4) Valore della proposta, trasferibilità e impatto sul Servizio Sanitario Nazionale
5) Meriti del *Principal Investigator*. *Expertise* del gruppo di ricercatori

A ciascuno dei cinque criteri previsti sarà attribuito un punteggio numerico da un minimo di 1 a un massimo di 10.

I progetti saranno valutati e confrontati all'interno della specifica area di riferimento per cui sono stati proposti.

Alla termine del processo di valutazione, saranno stilate tre distinte graduatorie, formate dai soli progetti idonei (punteggio maggiore o uguale a 25), una per ciascuna delle seguenti tre aree:

- Epatocarcinoma
- Carcinoma del polmone non a piccole cellule (*NSCLC*, *Non Small Cell Lung Cancer*)
- Carcinoma renale

Sarà ammesso al finanziamento un solo protocollo di studio per ciascuna delle tre aree ovvero il protocollo che otterrà il punteggio migliore all'interno di ciascuna delle tre graduatorie. Pertanto, saranno ammessi al finanziamento complessivamente tre progetti.

Con riferimento alla proposta di budget allegata al protocollo, la Commissione valuterà l'adeguatezza del piano economico presentato in relazione allo studio e, se giudicato eccessivo rispetto allo studio proposto, l'Ufficio Ricerca Indipendente procederà a chiedere, successivamente, una riduzione del budget, applicando eventuali criteri o indicazioni forniti in tal senso dalla Commissione.

In caso di mancata attribuzione dell'intero ammontare delle risorse disponibili, la quota residuale sarà automaticamente impegnata per i futuri bandi AIFA di Ricerca Indipendente.

In caso di parità di punteggio, all'interno di ciascuna graduatoria, saranno applicati i criteri di priorità, nel seguente ordine:

1. Migliore punteggio ottenuto per il criterio "Novità e originalità".
2. Migliore punteggio ottenuto per il criterio "Valore della proposta, trasferibilità e impatto sul Servizio Sanitario Nazionale".
3. Coinvolgimento di network, gruppi cooperativi o reti.
4. *Principal Investigator* non vincitore di precedenti finanziamenti nell'ambito dei bandi AIFA di Ricerca Indipendente.

Le tre graduatorie finali stilate dalla Commissione saranno trasmesse, per il tramite della Segreteria Tecnica della Direzione Generale, al CdA dell'AIFA per la successiva fase di approvazione finale.
In caso di dichiarazioni mendaci, in applicazione del 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. da cui conseguirà l'esclusione della proposta di studio dalle graduatorie e, anche a seguito di conclusione positiva della valutazione, la revoca del finanziamento.
L'elenco di tutti i protocolli, sia di quelli ammessi sia di quelli esclusi, nel rispetto della privacy, sarà pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA.

PROTOCOLLI AMMESSI AL FINANZIAMENTO

L'AIFA provvederà a pubblicare sul proprio sito istituzionale le tre graduatorie finali, nel rispetto della privacy, comprensive di tutti i progetti valutati.
Ai *Principal Investigator* dei protocolli risultati vincitori e, per conoscenza, all'Istituzione proponente verrà inviata, a cura dell'Ufficio Ricerca Indipendente, comunicazione ufficiale circa l'ammissione della proposta di studio al finanziamento da parte dell'AIFA.
Al legale rappresentante dell'Istituzione Proponente, il cui protocollo di studio è risultato vincitore, sarà chiesto di sottoscrivere digitalmente il relativo contratto con l'AIFA.

Al *Principal Investigator*, nel rispetto della tempistica prevista nel contratto, è fatto obbligo di sottoporre al CE e all'AIFA, in qualità di AC, la documentazione necessaria per ottenere l'autorizzazione dello studio.

Qualora il *Principal Investigator* di uno studio ammesso al finanziamento non possa più svolgere le attività di ricerca presso l'Istituzione aggiudicataria, dovuta a motivazioni non prevedibili al momento della presentazione della proposta, l'Istituzione aggiudicataria del finanziamento dovrà provvedere alla nomina di un suo sostituto, parimenti in possesso di tutti i requisiti richiesti.

La sostituzione del *Principal Investigator* dovrà avvenire nel pieno rispetto delle procedure amministrativo-regolatorie, e dovrà essere corredata dalla sottoelencata documentazione da sottoporre alla valutazione dell'Ufficio Ricerca Indipendente:

- lettera di rinuncia al ruolo di *Principal Investigator* con adeguata motivazione;
- nulla osta dell'Istituzione proponente, alla sostituzione del *Principal Investigator*;
- formale lettera di accettazione da parte del Principal Investigator subentrante con assunzione delle responsabilità correlate alla conduzione dello studio;
- *Curriculum Vitae* del *Principal Investigator* subentrante.

Valutata la documentazione fornita, l'AIFA si esprimerà ai fini della prosecuzione del finanziamento.

REVOCA DEL FINANZIAMENTO

L'AIFA si riserva il diritto di revocare il finanziamento per gravi inadempienze alle disposizioni contrattuali, così come sottoscritte dai Contraenti 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 di finanziamento, ai sensi dell'art. 1456 c.c., e di revocare il finanziamento nel caso in cui il *Principal Investigator*:

a. abbia omesso di presentare domanda di autorizzazione all'AIFA in qualità di AC e/o richiesta di parere unico al CE entro il termine indicato nel Contratto;
b. non abbia ottenuto l'autorizzazione dell'AIFA in qualità di AC o il parere favorevole del CE, come da normativa vigente;
c. non abbia inviato richiesta e successivamente ottenuto l'autorizzazione dell'AIFA in qualità di AC o il parere favorevole del CE sugli emendamenti al protocollo che dovessero rendersi necessari per la prosecuzione dello studio;
d. non abbia trasmesso all'Ufficio Ricerca Indipendente dell'AIFA le relazioni nel rispetto delle tempistiche indicate nel Contratto;
e. non abbia concluso lo studio nel rispetto del termine previsto dal Contratto;

f. non abbia utilizzato, ai fini economici e comunque legati al finanziamento dell'AIFA, gli strumenti idonei a consentire la piena tracciabilità delle operazioni;
g. non abbia rispettato le modalità di presentazione degli emendamenti e ottenuto le relative autorizzazioni, in ossequio alle statuizioni contrattuali.

L'annullamento o la revoca degli atti di assenso da parte dell'AIFA in qualità di AC o del CE, necessari per l'avvio e la conduzione della sperimentazione, comportano la risoluzione contrattuale e la contestuale revoca del finanziamento da parte dell'AIFA.

L'AIFA si riserva, inoltre, la facoltà di ridurre il finanziamento o di recuperare i pagamenti già erogati nei casi in cui, dall'analisi delle rendicontazioni economico-finanziarie o da verifiche effettuate *in loco*, dovessero risultare importi non utilizzati per la conduzione dello studio. Tali fattispecie potranno realizzarsi sia nel caso di interruzione dello studio sia nel caso in cui lo stesso sia stato completato.

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 delle disposizioni di cui al decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196, così come modificato dal decreto legislativo 10 agosto 2018, n.101 e ss.mm.ii.

ALLEGATI AL BANDO

1. Allegato 1 - Linee guida per la valutazione dei protocolli di studio.
2. Allegato 2 - Linee guida per la distribuzione delle spese e per la compilazione del budget.