



BANDO AIFA ANTICORPI MONOCLONALI AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Assegnazione di finanziamento per un protocollo di studio sull'efficacia degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19.

PREMESSA

Nell'ambito dell'emergenza epidemiologica da Coronavirus, l'Agenzia Italiana del farmaco, d'ora in poi denominata AIFA, promuove il finanziamento di uno studio clinico sull'efficacia degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19.

L'obiettivo è verificare se gli anticorpi monoclonali possano rappresentare una reale opzione terapeutica nella prevenzione della progressione della malattia nei pazienti in fase precoce.

Allo stato attuale risultano in corso di studio numerosi anticorpi monoclonali aventi prevalentemente come *target* di azione la proteina spike di SARS-CoV-2.

I dati degli studi pubblicati indicano l'assenza di beneficio nei pazienti ospedalizzati con fase avanzata di malattia, mentre l'utilizzo in contesti più precoci è stato associato a una riduzione della carica virale con evidenze preliminari di un minore utilizzo di risorse sanitarie (ospedalizzazione, accessi in Pronto Soccorso). Tuttavia tali dati sono relativi ad analisi preliminari su un numero ridotto di pazienti. Non sono disponibili informazioni su esiti clinici più rilevanti quali l'accesso in terapia intensiva, l'intubazione o la mortalità.

Le linee guida delle principali società scientifiche internazionali (IDSA e NIH) non raccomandano l'utilizzo routinario degli anticorpi monoclonali nella pratica clinica.

L'AIFA ritiene utile promuovere e supportare uno studio clinico randomizzato al fine di verificare se gli anticorpi monoclonali possono rappresentare una reale opzione terapeutica nella prevenzione della progressione del COVID-19 nei pazienti in fase precoce di malattia.

Nel presente Bando confluisce una parte del “Fondo per Convenzioni e Progetti scientifici”, costituito per finanziare progetti scientifici di natura istituzionale finalizzati ad un miglior perseguimento dei compiti assegnati ad AIFA ed alimentato al fine di promuovere la ricerca clinica indipendente tesa a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci e vaccini per la cura dei pazienti con COVID-19 e, più in generale, di contribuire al miglioramento della rete di ricerca clinica italiana per fare fronte ai bisogni conoscitivi associati a nuove emergenze sanitarie.

PARTE GENERALE

REQUISITI

È richiesta la presentazione di un protocollo di studio randomizzato che abbia le seguenti caratteristiche:

- **Disegno sperimentale:** È richiesta la presentazione di studi clinici randomizzati di fase III, che prevedano almeno tre bracci di trattamento, due dei quali costituiti da anticorpi monoclonali, che devono essere posti a confronto con lo Standard of Care.

È consentita la presentazione di studi adattativi, che tengano in considerazione la possibilità di inserire nuove opzioni terapeutiche con anticorpi monoclonali che si rendano disponibili in futuro.

È possibile inserire all'interno del protocollo studi ancillari, focalizzati su aspetti critici e rilevanti del trattamento, la cui qualità scientifica nonché rilevanza per il SSN saranno prese in considerazione nella valutazione dell'intero protocollo.

- **Durata:** Lo studio dovrà prevedere una durata non superiore a 12 mesi, decorrente dall'autorizzazione da parte dell'Autorità Competente e del Comitato Etico e comprensiva dell'analisi dei dati e della stesura del *Final Study Report* (FSR).
- **Popolazione:** gli studi dovranno arruolare soggetti positivi per SARS-CoV-2, in fase precoce di malattia, non ospedalizzati (ad esempio che abbiano accesso al Pronto Soccorso), che presentino o meno comorbidità che possano aggravare la prognosi del COVID-19.

- **Trattamento sperimentale:** l'intervento è rappresentato dalla somministrazione di anticorpi monoclonali in fase avanzata di sviluppo clinico. Al momento il protocollo dovrà includere almeno i seguenti due trattamenti: bamlanivimab (Eli-Lilly) e casirivimab/imdevimab (Regeneron). Per il successivo inserimento di eventuali altri anticorpi si rende necessario un preventivo confronto con l'Agenzia che ne dovrà autorizzare l'impiego.
- **Gruppo di controllo:** il gruppo di controllo deve essere costituito dallo Standard of Care; quest'ultimo dovrà tener conto delle raccomandazioni AIFA sui farmaci per il trattamento di COVID-19.
- **Outcome:** gli studi dovranno avere outcome clinici (ad esempio, progressione di malattia/ospedalizzazione). Nel protocollo dovrà essere discussa in maniera approfondita la differenza minima di efficacia che lo studio sarà in grado di mettere in evidenza rispetto allo Standard of Care e tra i singoli anticorpi monoclonali. Le valutazioni virologiche o basate su biomarcatori possono essere inserite quali outcome secondari.
- **Analisi ad interim:** il protocollo di studio dovrà prevedere l'esecuzione di analisi *ad interim* e di *stopping rules*.
- **Aspetti organizzativi e fattibilità:** le richieste di sperimentazioni cliniche 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, anche in considerazione della complessità associata alle modalità di somministrazione dei farmaci
 - b) **Infrastrutture:** indicare l'adeguatezza delle infrastrutture disponibili per una efficace gestione delle varie fasi dello studio clinico (ad esempio, una piattaforma per la registrazione dei pazienti e la raccolta dei dati)
 - c) **Centri clinici partecipanti:** dovranno essere indicati i centri clinici coinvolti nel reclutamento dei pazienti e che contribuiranno a garantire la fattibilità dello studio clinico. Lo studio deve prevedere l'apertura ai centri che, anche successivamente all'approvazione, ne facciano richiesta. I protocolli di studio potranno coinvolgere anche centri internazionali, tuttavia il Centro di Coordinamento dovrà essere italiano. Si fa inoltre presente che AIFA non potrà provvedere alla copertura delle spese sostenute dai centri non italiani.

Completezza e adempimenti regolatori

Le proposte di studio devono essere complete dal punto di vista scientifico per consentirne un'adeguata valutazione e devono tenere in considerazione la reale fattibilità del protocollo in caso di assegnazione del finanziamento, facendo particolare attenzione a: risorse dei centri coinvolti; budget proposto; limiti temporali entro cui deve svolgersi l'intero protocollo; numerosità campionaria in relazione non solo all'ipotesi scientifica ma anche alla capacità di reclutamento; requisiti richiesti dalla normativa per l'autorizzazione dello studio da parte dell'Autorità Competente (AC) e del Comitato Etico (CE).

Il Proponente del protocollo ammesso al finanziamento dovrà successivamente sottomettere all'AC e al CE dell'INMI "L. Spallanzani" di Roma il dossier di sperimentazione completo, comprensivo di riassunti dei dati chimici, farmaceutici e biologici (dati di qualità) su ogni Investigational Medicinal Product (IMP), nonché tutte le informazioni sulla qualità di medicinali con Autorizzazione all'immissione in commercio usati come confronto.

Requisiti dell'Istituzione Proponente

Come previsto dall'art. 1, comma 2, lettera a) del D.M. 17 dicembre 2004, 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).

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

Requisiti del *Principal Investigator*

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

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

Occorre tenere in considerazione che, 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 del protocollo presentato: al fine di garantire la continuità nella conduzione del protocollo di 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) ricoprire il ruolo e possedere le competenze previste dalla normativa sulla sperimentazione clinica in Italia relativamente alle responsabilità di promotore-sperimentatore qualora il protocollo di studio proposto risultasse vincitore;
- d) avere una conoscenza approfondita della normativa di riferimento che disciplina la ricerca clinica in Italia, compresa la ricerca *no profit*, al fine di garantire la corretta applicazione della stessa nelle fasi di autorizzazione e svolgimento dello studio.

Il *Principal Investigator* non deve:

- a) essere titolare del brevetto del farmaco nella sperimentazione;
- b) essere titolare dell'AIC del farmaco in sperimentazione;
- c) avere cointeressi di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione.

FINANZIAMENTO

L'AIFA provvederà al finanziamento delle spese connesse all'organizzazione dello studio; l'acquisizione dei farmaci monoclonali sarà garantita dalla Struttura Commissariale all'emergenza COVID-19.

Il protocollo dovrà prevedere un piano economico completo e dettagliato. L'adeguatezza del budget richiesto sarà oggetto di valutazione e di eventuale richiesta di rimodulazione.

MODALITÀ E SCADENZA DEI TERMINI DI PRESENTAZIONE DEI PROTOCOLLI DI STUDIO

Il protocollo dovrà essere redatto secondo il modello allegato al presente bando (allegato 1), e inviato, corredato dalla documentazione completa, entro e non oltre le **ore 12.00 del 15 febbraio 2021** a bandomonoclonali@aifa.gov.it.

MODALITA' DI SELEZIONE E VALUTAZIONE

La selezione del protocollo di studio sarà effettuata dall'AIFA con il supporto di esperti esterni. La valutazione prenderà in considerazione il rispetto dei requisiti indicati, la chiarezza e la completezza del protocollo di studio, gli aspetti metodologici, la fattibilità e l'adeguatezza del piano economico presentato.

Lo studio selezionato nell'ambito del bando dovrà essere sottoposto per gli adempimenti regolatori alla CTS-AIFA e al Comitato Etico dell'INMI "L. Spallanzani" per valutazione e rilascio dell'autorizzazione come previsto per i protocolli di studio per l'emergenza da COVID-19.

PROTOCOLLO AMMESSO AL FINANZIAMENTO

L'AIFA provvederà a pubblicare sul proprio sito istituzionale i risultati della selezione nel rispetto della Privacy.

Al Principal Investigator del protocollo ammesso al finanziamento e, per conoscenza, alla Istituzione proponente verrà inviata comunicazione ufficiale da parte dell'AIFA.

Al legale rappresentante dell'Istituzione Proponente del protocollo di studio risultato vincitore, sarà chiesto di sottoscrivere digitalmente il relativo Contratto con l'AIFA.

Qualora sopraggiungesse l'indisponibilità dei farmaci o altri motivi ostativi alla conduzione dello studio, l'AIFA si riserva il diritto di annullare il presente Bando.

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.

ALLEGATI AL BANDO

Allegato 1 Proposta Studio Anticorpi Monoclonali COVID-19

Allegato 2 Dichiarazione pubblica interessi e impegno alla riservatezza del Principal Investigator