



BANDO AIFA
PROGETTI NAZIONALI DI
EFFECTIVENESS E SAFETY NEL REAL WORLD
(Fondi FV 2015-2016-2017)
(Accordo Stato-Regioni 6 giugno 2019)

Definizione dell'iter per la selezione di progetti volti a produrre evidenze post-marketing su *effectiveness* e *safety* dei medicinali nel setting *real world* da realizzarsi a livello nazionale nell'ambito dell'Accordo sancito in data 6 giugno 2019 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, attraverso la stipula di apposite convenzioni tra l'AIFA e le singole regioni per l'utilizzo dei fondi di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2015, 2016 e 2017.

PREMESSA

L'Agenzia Italiana del Farmaco (d'ora in poi denominata AIFA), nell'ambito dell'Accordo Stato-Regioni del 6 giugno 2019, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole regioni per l'utilizzo dei fondi disponibili per gli anni 2015, 2016 e 2017 (di seguito indicato come Accordo), intende definire la procedura per la selezione di progetti inerenti studi di *effectiveness* e *safety* nel *real world* da realizzarsi a livello nazionale.

Ai sensi di quanto previsto dalle “Linee di indirizzo per l'utilizzo dei Fondi di Farmacovigilanza, quote e modalità di erogazione dei fondi per gli anni 2015, 2016 e 2017” allegate al predetto Accordo, l'AIFA, quale ente a capo della farmacovigilanza nazionale, nell'ambito della sua attività di coordinamento, ha il ruolo di ottimizzare l'utilizzo delle risorse economiche attualmente disponibili verso il consolidamento del sistema nazionale di farmacovigilanza, verso la sorveglianza e sicurezza dei farmaci e vaccini nonché verso l'approfondimento delle tematiche emergenti di particolare rilevanza clinica.

1. FINALITA'

Scopo del bando è selezionare nr. tre progetti volti a produrre evidenze post-marketing su *effectiveness* e *safety* di medicinali impiegati sul territorio nazionale in un setting di *real world*, ciascuno afferente a uno dei seguenti ambiti terapeutici:

- **infezione da COVID-19**
- **malattie croniche e in particolare immunosoppressori**
- **malattie rare (farmaci di recente approvazione)**

Ai sensi del punto 4.3 del sopra citato Accordo tali progetti dovranno avere una dimensione nazionale ed essere orientati alla raccolta e valutazione di informazioni *real world* attraverso l'integrazione di flussi e *data linkage* di dati clinici e amministrativi su popolazioni di larghe dimensioni.

Finalità ultima del bando è quella di costituire, ovvero di consolidare laddove già presenti, reti di strutture e centri regionali con expertise nell'ambito della gestione dei *big data*, promuovendo l'introduzione di tecnologie e metodi analitici innovativi utili alla valutazione, a breve e lungo termine, del profilo beneficio-rischio e dell'efficacia sul campo di specifiche categorie di medicinali negli ambiti sopraelencati.

Le attività che si intendono promuovere prevedono un'attiva collaborazione tra Regioni, strutture competenti nell'ambito della raccolta e analisi dei *big data* e AIFA, al fine di supportare quest'ultima nel prendere le proprie decisioni regolatorie. In tale contesto particolare rilevanza deve essere riservata all'identificazione di potenziali rischi nell'uso dei farmaci in specifici gruppi di pazienti, alla valutazione degli effetti di possibili interazioni derivanti dall'uso concomitante di più farmaci e alla precoce individuazione di potenziali segnali di sicurezza. Le attività progettuali devono, inoltre, prevedere la valutazione dell'efficacia delle misure regolatorie già adottate in relazione ai medicinali che saranno oggetto di studio.

Il punto 7 dell'Accordo stabilisce che il fondo complessivo disponibile per il triennio 2015-2016-2017 è pari a €30.339.668,00 (trentamilionitrecentotrentanovemilaseicentosessantotto/00).

Una quota pari al 6% del fondo totale disponibile, pari a € 1.820.381,00 (unmilioneottocentoventimilatrecentoottantuno/00), gestita dall'AIFA, può essere destinata

alle attività di cui al punto 7.5 dell'Accordo comprendente, tra l'altro, le quote di finanziamento destinate ai Centri di Riferimento selezionati per le attività di coordinamento dei progetti nazionali (oggetto di specifiche convenzioni tra l'AIFA e i singoli Centri di Riferimento).

Una quota pari a € 3.000.000,00 (tremilioni/00) viene destinata, ai sensi del punto 7.1 del predetto Accordo, per garantire, in modo omogeneo, la continuità su tutto il territorio nazionale delle attività di farmacovigilanza svolte a livello regionale; tale quota viene ripartita, per ciascuno degli anni 2015, 2016 e 2017, in € 50.000,00 (cinquantamila/00) per regione.

Il fondo residuo disponibile, al netto della quota del 6% e della sopra citata quota di cui al punto 7.1, è ripartito in quote quantificate, per anno e per regione, su base capitaria, nelle tabelle di ripartizione pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA in data 19 maggio 2020. Tali quote, erogate a seguito della stipula di apposite convenzioni, sono ripartite come di seguito elencato:

- una quota pari al 50% del fondo residuo disponibile è destinata ai Centri Regionali di Farmacovigilanza (di seguito indicati come CRFV – punto 7.2 dell'Accordo);
- una quota pari al 20% del fondo residuo disponibile è destinata alla realizzazione di progetti regionali (punto 7.3 dell'Accordo);
- una quota pari al 30% del fondo residuo disponibile, oggetto del presente bando, è destinata alla partecipazione ai progetti nazionali (punto 7.4 dell'Accordo).

2. OGGETTO

Con il presente bando, l'AIFA intende selezionare nr. tre proposte progettuali per la valutazione di *effectiveness* e *safety* nel *real world* (punto 4.3 dell'Accordo); ciascun progetto dovrà essere sviluppato in uno solo dei seguenti ambiti terapeutici:

- **infezione da COVID-19**
- **malattie croniche e in particolare immunosoppressori**
- **malattie rare (farmaci di recente approvazione)**

Ai sensi del sopra citato punto 7 dell'Accordo, tali progetti sono da finanziarsi con parte della quota del 30% destinata ai progetti nazionali (punto 7.4) e con parte della quota del 6% destinata al coordinamento degli stessi (punto 7.5).

3. AREA TEMATICA

I dati provenienti dal *real world* (*Real World Data*, *RWD*) sono informazioni raccolte successivamente all'immissione in commercio dei farmaci; la continua e attenta analisi dei RWD è necessaria per il monitoraggio del profilo beneficio-rischio dei farmaci in seguito al loro effettivo utilizzo nella pratica clinica. I RWD consentono infatti di superare i limiti, in termini di dimensioni campionarie e popolazioni coinvolte (anziani, bambini, donne in gravidanza, ecc.), tipici degli studi clinici pre-autorizzativi. I RWD sono costituiti sia da dati di carattere prettamente sanitario (es: cartelle cliniche elettroniche, schede di dimissione ospedaliera, accessi alle strutture di pronto soccorso, ecc.), sia da dati di carattere amministrativo (es: dati su prescrizioni, dati su effettiva dispensazione e consumo dei farmaci, ecc.).

Da suddette informazioni è possibile determinare delle "evidenze" (*Real World Evidence*, *RWE*) ulteriori rispetto ai dati del setting pre-marketing, utili per consolidare i risultati già ottenuti e per evidenziare segnali di rischio e/o di mancanza di efficacia e supportare decisioni regolatorie.

La valenza e significatività delle RWE è commisurata alle dimensioni dei RWD di partenza, ossia alle dimensioni delle popolazioni coinvolte, nonché alla rappresentatività degli stessi nello specifico contesto considerato. Allo stesso tempo, l'attendibilità e la rilevanza delle RWE sono strettamente connessi all'expertise di gruppi di lavoro qualificati.

Prendendo come riferimento il panorama nazionale italiano, caratterizzato da politiche sanitarie di competenza regionale, la più elevata significatività in termini di RWE è di fatto raggiungibile attraverso la raccolta e il confronto di dati provenienti da tutte le regioni. Se da un lato il coinvolgimento di tutte le regioni italiane costituisce un indubbio vantaggio in termini di dimensioni campionarie, dall'altro la condivisione e l'integrazione dei dati pone non poche difficoltà legate all'elevata eterogeneità delle fonti regionali.

Recenti esperienze condotte a livello multiregionale, alcune delle quali finanziate dall'AIFA, hanno dimostrato che è possibile superare le suddette eterogeneità.

Il presente bando si colloca in continuità a suddette precedenti esperienze e si propone di costituire solide reti nazionali per la raccolta, la gestione e l'analisi di RWD; ove già esistenti, il presente bando mira a integrare, sostenere ed espandere suddette reti al fine di raggiungere l'effettiva dimensione nazionale.

Nello specifico, il presente bando si pone l'obiettivo di attenzionare le categorie di medicinali utilizzati negli ambiti terapeutici elencati nei precedenti paragrafi 1 e 2.

4. REQUISITI DI PARTECIPAZIONE

La partecipazione al presente Bando è riservata alle Regioni.

Ogni Regione ha facoltà di presentare una singola proposta progettuale (Regione proponente), in uno degli ambiti terapeutici elencati nei precedenti paragrafi 1 e 2, individuando:

- un unico Centro di Riferimento regionale con funzione di coordinamento del progetto a livello nazionale;
- le strutture/centri regionali, coinvolte nello svolgimento delle attività, di concerto con il Centro di Riferimento.

Le proposte presentate devono attenersi all'area tematica indicata nel bando e perseguire le finalità di cui al precedente punto 1, con particolare riferimento all'afferenza ad uno degli ambiti terapeutici ivi menzionati.

Le stesse devono considerare, al minimo, i seguenti aspetti:

- estrazione di dati da flussi sanitari e amministrativi sull'intero territorio nazionale; considerata tale dimensione territoriale, le metodologie proposte dovranno descrivere l'approccio da adottarsi per il superamento delle diverse eterogeneità regionali;
- integrazione/*linkage* dei vari flussi di dati estratti;
- sviluppo di modalità innovative per l'analisi dei dati (strumenti informatici, approcci statistici, ecc.);
- definizione di obiettivi e relativi *outcome* in termini di valutazioni di *effectiveness*;
- definizione di obiettivi e relativi *outcome* in termini di valutazioni di *safety*;
- valutazione dell'impatto delle misure regolatorie già adottate, ove esistenti.

Le proposte dovranno essere presentate avendo particolare cura di descrivere gli aspetti operativi di realizzazione del progetto nel contesto nazionale; tali aspetti dovranno comprendere almeno:

- suddivisione delle attività tra il Centro di Riferimento e le strutture individuate dalla Regione proponente e relative modalità di realizzazione;
- strategia di coinvolgimento delle regioni da parte del Centro di Riferimento; in tal senso, dovranno essere definite le attività a carico delle regioni e, conseguentemente, i requisiti minimi per la partecipazione, in particolare a livello economico;
- strategia di presentazione e diffusione dei risultati emersi nell'ambito del progetto.

5. MODALITA' DI PRESENTAZIONE DEL PROGETTO

Per la presentazione delle proposte progettuali la Regione proponente dovrà inoltrare, **entro le ore 18:00 del 10 marzo 2023**, il modulo intitolato *“Domanda di partecipazione al Bando AIFA Progetti Nazionali di Effectiveness e Safety nel Real World (fondi FV 2015-2016-2017)”* (allegato C) corredato da:

- n. 1 (uno) disciplinare tecnico (allegato C1);
- budget economico per le attività da svolgersi a livello regionale (allegato C2, da compilarsi a cura della Regione proponente);
- budget economico per le attività del Centro di Riferimento (allegato C3, da compilarsi a cura del Centro di Riferimento).

I budget economici devono essere riferiti rispettivamente alla quota del 30% destinata ai progetti nazionali, relativamente al budget per le attività da svolgersi a livello regionale, e a quella del 6% relativamente ai costi di coordinamento del Centro di Riferimento.

Considerato che a carico delle predette quote l'Agenzia ha già destinato una parte per il finanziamento di attività di Informazione Scientifica Indipendente, si rappresenta che:

- il budget massimo richiedibile da parte delle regioni proponenti, per singola proposta, viene quantificato nell'Allegato B del presente Bando;
- il budget massimo richiedibile da parte del Centro di Riferimento è pari a euro 120.000,00.

Il disciplinare tecnico dovrà essere predisposto considerando tutti i requisiti di cui al precedente paragrafo 4 e, in particolare, si dovranno:

- specificare ed elencare le esperienze e le *expertise* del Centro di Riferimento e di ogni struttura individuati dalla Regione proponente nell'ambito delle attività di raccolta, analisi e gestione di dati sanitari e amministrativi;
- fornire una accurata descrizione metodologica, con particolare riferimento allo sviluppo delle attività in ambito interregionale e alla definizione di modelli/tecnologie/strumenti applicati a: estrazione dati da flussi sanitari e amministrativi; integrazione e *data linkage*; analisi statistica dei dati;
- definire le strategie di coordinamento del progetto.

Tutta la documentazione richiesta deve essere trasmessa all'AIFA esclusivamente per via telematica al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: areavigilanzapostmarketing@pec.aifa.gov.it.

Non saranno ammessi alla valutazione progetti 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.

6. 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.

7. VALIDAZIONE DEI PROGETTI

Le proposte progettuali presentate secondo le modalità e nei termini indicati nel paragrafo 5 saranno sottoposte ad una fase di validazione da parte dell'AIFA, volta a verificare la conformità delle stesse e della relativa documentazione a supporto dei requisiti stabiliti dal presente Bando.

I progetti che non superano la fase di validazione non sono ammessi alla successiva fase di valutazione da parte della Commissione di Valutazione (di seguito C.d.V.) istituita dall'AIFA.

L'esclusione dalla successiva fase di valutazione è formalmente comunicata dall'AIFA alle relative Regioni proponenti.

Si riportano di seguito i criteri di esclusione delle proposte:

- presentazione di un progetto non pertinente rispetto all'Area tematica individuata dal presente Bando (*cfr.* paragrafo "3 Area tematica") e/o non afferente a uno degli ambiti terapeutici elencati nel presente Bando o afferente contemporaneamente a più di uno degli ambiti elencati (*cfr.* paragrafi 1 e 2);
- presentazione di un progetto in cui non è univocamente definito il Centro di Riferimento;
- presentazione di budget economico eccedente la quota regionale disponibile, così come quantificata nell'Allegato B del presente bando;
- presentazione, da parte del Centro di Riferimento, di budget economico eccedente la disponibilità economica per il coordinamento, così come quantificata nell'Allegato B del presente bando.

8. VALUTAZIONE DEI PROGETTI

Tutti i progetti che superano la fase di validazione vengono ammessi alla successiva fase di valutazione da parte della C.d.V..

La C.d.V. valuta le progettualità presentate al fine dell'individuazione di nr. 3 proposte, ognuna relativa ad uno dei tre differenti ambiti terapeutici, da ammettere al successivo finanziamento.

Ove per ogni ambito terapeutico sia pervenuta ad AIFA una singola proposta, la C.d.V. effettua la valutazione del progetto in termini assoluti ammettendo lo stesso al successivo finanziamento solo qualora risultino soddisfatti i criteri di valutazione di seguito indicati.

Qualora invece risultino pervenute più proposte per lo stesso ambito terapeutico, la C.d.V. effettuerà una valutazione in termini comparativi dei progetti pervenuti, al fine di selezionare un solo progetto per ambito terapeutico. Resta ferma la non ammissibilità al finanziamento per progetti che non soddisfino i criteri di seguito riportati.

In entrambe le eventualità sopra descritte, la C.d.V. valuta i progetti sotto un duplice profilo: valutazione del contenuto tecnico e valutazione della congruità economica dei piani finanziari presentati a corredo delle proposte.

I criteri di valutazione adottati dalla C.d.V. comprendono gli aspetti di seguito indicati:

- qualificazione del Centro di Riferimento nonché delle strutture della Regione proponente (particolare attenzione sarà riservata alle esperienze pregresse ed *expertise* maturate nell'ambito della raccolta, gestione e analisi dei *big data* nonché nell'ambito terapeutico oggetto di studio);
- qualità del progetto presentato, con particolare riferimento agli aspetti metodologici (innovatività della proposta anche in confronto al panorama internazionale, strategie di sviluppo/suddivisione delle attività tra Centro di Riferimento/strutture regionali/regioni aderenti);
- tipologia di strutture coinvolte nella Regione proponente (con particolare riferimento alla potenzialità a realizzare il progetto proposto in termini di qualificazione, composizione e complementarità delle strutture coinvolte);
- validità della strategia di sviluppo del progetto nel contesto nazionale, con particolare riferimento alla versatilità e adattabilità della metodologia alle eterogeneità regionali;
- potenziali ricadute sul sistema nazionale di farmacovigilanza e sul sistema sanitario italiano.

L'AIFA comunica formalmente a ciascuna Regione proponente l'ammissione o l'esclusione al finanziamento dei progetti valutati.

9. AMMISSIONE AL FINANZIAMENTO

Al termine della selezione di cui al punto precedente, l'AIFA avvierà una successiva fase di presentazione e condivisione delle progettualità ammesse al finanziamento alle altre regioni al fine di procedere con l'iter di adesione. In fase di adesione le regioni con popolazione inferiore al milione di abitanti potranno accorpare le somme destinate ai singoli progetti, aderendo ad uno solo dei progetti approvati.

Ai sensi del punto 7 dell'Accordo, il finanziamento dei progetti sarà oggetto di apposite convenzioni per l'erogazione di una quota parte del 30% e per la realizzazione delle attività di coordinamento attraverso l'erogazione di una quota parte del 6%.

Allegati:

1. *Allegato A - Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 6 giugno 2019*
2. *Allegato B – Budget massimo disponibile per singola regione proponente e importo massimo erogabile al centro di riferimento per il coordinamento del progetto*
3. *Allegato C - Domanda di partecipazione al Bando AIFA Progetti Nazionali di Effectiveness e Safety nel Real World (Fondi FV 2015-2016-2017)*
4. *Allegato C1 - Modello di Disciplinare Tecnico Bando AIFA Progetti Nazionali di Effectiveness e Safety nel Real World (Fondi FV 2015-2016-2017); Allegato C2 - Modello di budget "Regione Proponente" Bando AIFA Progetti Nazionali di Effectiveness e Safety nel Real World – Quota 30% - Fondi FV 2015-2016-2017;*
5. *Allegato C3 - Modello di budget "Centro di Riferimento" – Bando AIFA Progetti Nazionali di Effectiveness e Safety nel Real World – Quota 6% - Fondi FV 2015-2016-2017*