

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia

19° Rapporto Nazionale
Anno 2020



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO



INTRODUZIONE	4	2.7 Disegno e finalità della sperimentazione clinica	36
SPERIMENTAZIONI CLINICHE		Tab. 18 Sperimentazioni per disegno dello studio	37
PARTE I: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA.		Tab. 19 Sperimentazioni per finalità	38
ANDAMENTO TEMPORALE	7	2.8 Scientific Advice	39
Tab. 1 Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno	8	Tab. 20 Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase	39
Fig. A Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno	8	Tab. 20 bis Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2019 verso 2018	39
Tab. 2 Sperimentazioni per anno e fase	10	2.9 I Comitati etici coordinatori	40
Fig. B Sperimentazioni per anno e fase (%)	10	Tab. 21 Sperimentazioni valutate per Comitato Etico coordinatore	40
Tab. 3 Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia	11	Fig. H Sperimentazioni cliniche valutate per Comitato Etico coordinatore	40
SPERIMENTAZIONI CLINICHE		VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE - VHP	43
PARTE II: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA. ANNO 2019	12	Tab. 22 Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	45
2.1 Esito dell'iter autorizzativo	13	Tab. 23 Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase	46
Tab. 4 Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2019 per esito e fase	13	Tab. 24 Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP	46
Fig. C Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2019 per esito	13	Fig. I Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	46
Tab. 4 bis Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2019 verso 2018 per esito	14	Fig. L Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP	47
Tab. 5 Sperimentazioni presentate nel 2019 per esito dell'iter autorizzativo e fase	15	Tab. 25 Sperimentazioni autorizzate dall'Italia per fase tramite progetto pilota VHP	47
Fig. D Sperimentazioni presentate nel 2019 per esito	15	Fig. M Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite progetto pilota VHP	48
Tab. 5 bis Scostamento sperimentazioni presentate nel 2019 verso 2018 per esito dell'iter autorizzativo	15	SPERIMENTAZIONI CLINICHE COVID-19	49
2.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali	16	3.1 Esito dell'iter autorizzativo	50
Fig. E Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica/multicentrica in Italia	16	Tab. 26 Sostanze attive impiegate negli studi COVID-19, partecipanti e durata stimata	50
Fig. F Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali	17	Tab. 27 Sperimentazioni COVID-19 per fase	52
2.3 Popolazione in studio	18	Tab. 28 Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito dell'iter autorizzativo e fase	52
Tab. 6 Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase	18	Fig. N Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito	52
Tab. 7 Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase	18	3.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali	53
Tab. 8 Sperimentazioni per età dei soggetti previsti	19	Fig. O Sperimentazioni COVID-19 per tipologia: monocentrica/multicentrica in Italia	53
2.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale	20	Fig. P Sperimentazioni COVID-19 monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali	53
Tab. 9 Sperimentazioni per area terapeutica	20	3.3 Popolazione in studio	54
Tab. 10 Sperimentazione per classificazione terapeutica e fase	22	Tab. 29 Sperimentazioni COVID-19 per tipologia della popolazione in studio e fase	54
Tab. 11 Sperimentazione per tipologia di medicinale	23	3.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale	54
2.5 Malattie rare	24	Tab. 30 Sperimentazioni COVID-19 per area terapeutica	54
Tab. 12 Sperimentazioni in malattie rare per fase	24	Tab. 31 Sperimentazioni COVID 19 per classificazione terapeutica e fase	55
Tab. 13 Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale	24	Tab. 32 Sperimentazioni COVID-19 per tipologia di medicinale	56
Tab. 14 Sperimentazioni nazionali in malattie rare per Promotore profit/no profit, nazionali e internazionali	25	3.5 Promotore della sperimentazione clinica	56
Tab. 14 bis Sperimentazioni nazionali in malattie rare per Promotore profit/no profit e fase	25	Tab. 33 Sperimentazioni COVID-19 per promotore profit/no profit	56
Tab. 14 ter Sperimentazioni internazionali in malattie rare per Promotore profit/no profit e fase	26	Tab. 34 Sperimentazioni per Promotore profit	56
2.6 Promotore della sperimentazione clinica	27	Tab. 35 Sperimentazioni COVID-19 per Promotore no profit	57
Tab. 15 Sperimentazioni per anno e Promotore profit/no profit	27	3.6 Disegno e finalità della sperimentazione clinica	58
Fig. G Sperimentazioni per anno e Promotore profit/no profit (%)	27	Tab. 36 Sperimentazioni COVID-19 per disegno dello studio	58
Tab. 16 Sperimentazioni per Promotore profit	28	Tab. 37 Sperimentazioni COVID-19 per finalità	59
Tab. 17 Sperimentazioni per Promotore no profit	33	APPENDICE	60
		Normativa - Aggiornamenti	61

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore Generale: N. Magrini

Gruppo di lavoro AIFA – Area Pre-Autorizzazione che ha redatto il Rapporto Nazionale 2020:

Coordinamento: S. Petraglia
Ufficio Sperimentazione Clinica: D. Gramaglia
Estrazione dati: F. Cruciani, S. de Gregori, C. Palmeri, M. Sarra
Elaborazione dati, grafici e tabelle: F. Cruciani
Testi: S. Petraglia, M. Sarra, F. Cruciani

Grafica: I. Comessatti - Ufficio Stampa e della Comunicazione
Editing testi: B. Galante, E. Iorio, F. Pomponi - Ufficio Stampa e della Comunicazione

Fonti dei dati:
Ufficio Sperimentazione Clinica, AIFA
OsSC
EudraCT
OsMed
Database europeo VHP

19° Rapporto Nazionale 2020 dati 2019

disponibile sul Portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/pubblicazioni>

ISBN 979-12-80335-04-3

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti del presente volume sono consentite
fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

GLOSSARIO

Studio in aperto

È uno studio in cui non si ha nessun tipo di mascheramento dei trattamenti.

ATIMPs

Advanced Therapy Investigational Medicinal Product(s)

Autorità competente

L'Agenzia Italiana del Farmaco è Autorità Competente per il rilascio delle autorizzazioni di tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali che ricadano nell'ambito di applicazione del D.Lvo 211/2003, dalla Fase I alla Fase IV (Legge 8 Novembre 2012 n. 189).

Blinding

La procedura attraverso la quale, mediante il mascheramento dei trattamenti, si minimizza il rischio di distorsione nella valutazione dei risultati.

Cross-over

Nella randomizzazione cross-over i soggetti sono sottoposti a una sequenza di trattamenti diversi. Ogni trattamento inizia ad un punto equivalente e ogni individuo serve come proprio controllo, passando dopo un adeguato intervallo di tempo all'altro trattamento in studio. Deve essere previsto un intervallo di tempo sufficiente tra le diverse fasi del trattamento (periodo di wash-out) al fine di evitare il mantenimento di effettivo residuo del primo trattamento somministrato.

Doppio cieco

È uno studio in cui né lo staff dei ricercatori, né i pazienti sono a conoscenza di quale, tra i trattamenti in studio, viene somministrato al singolo paziente.

Fase I

È la fase della sperimentazione clinica che prevede la prima somministrazione del farmaco all'uomo (volontari sani o pazienti) con lo scopo di ottenere indicazioni circa la sicurezza e tollerabilità del farmaco in un

ampio spettro di dosi e studiare la farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco nell'uomo.

Fase II

È la fase della sperimentazione clinica condotta su pazienti interessati dalla patologia in esame con obiettivi riguardanti end-point farmacodinamici rilevanti, selezione delle dosi e frequenza della somministrazione, sicurezza e tollerabilità.

Fase III

È la fase della sperimentazione clinica tesa a dimostrare l'efficacia terapeutica, la sicurezza e tollerabilità del farmaco in un campione di pazienti il più possibile rappresentativo della popolazione che si intende trattare nell'indicazione individuata, avente una durata adeguata rispetto all'uso futuro del farmaco nella pratica clinica.

Fase IV

È la fase della sperimentazione clinica che include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Gruppi paralleli

Nella randomizzazione a gruppi paralleli, dopo la randomizzazione ogni partecipante resterà nel braccio di trattamento a cui è stato assegnato, per tutta la durata dello studio.

Singolo cieco

È uno studio in cui solo i pazienti non sono a conoscenza di quale, tra i trattamenti in studio, viene somministrato al singolo paziente.

Randomizzazione

È il processo attraverso il quale i soggetti partecipanti ad una sperimentazione vengono assegnati ai diversi trattamenti in maniera casuale, e secondo schemi di probabilità predefinita che consentono l'assegnazione casuale di un numero proporzionale di pazienti a ciascun gruppo.

Introduzione

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
19° Rapporto Nazionale
Anno 2020

Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali fornisce un aggiornamento periodico sull'andamento qualitativo e quantitativo della ricerca clinica in Italia. Le sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2019, dopo il calo del 2017, si sono mantenute sui livelli storici recuperati già a partire dal 2018 come numero totale, pur in un contesto di contrazione costante e generale delle sperimentazioni condotte in Europa. Ciò ha portato a un ulteriore incremento della percentuale di sperimentazioni autorizzate in Italia rispetto al resto d'Europa (pari al 22%). Il dato potrebbe riflettere una prima conseguenza della Brexit, con lo spostamento progressivo degli Sponsor verso altri Stati Membri, ma potrebbe anche significare un aumento di fiducia nel sistema italiano delle sperimentazioni cliniche in seguito alla pubblicazione della Legge n. 3/2018 e del successivo Decreto Attuativo 52/2019. I dati del Rapporto per l'anno 2019 non mostrano tuttavia differenze sostanziali rispetto all'anno precedente, ma solo moderati scostamenti per alcune tipologie di sperimentazioni.

Una delle differenze principali rispetto all'anno precedente è l'inversione di tendenza delle sperimentazioni puramente nazionali, con una contrazione rispetto alle sperimentazioni internazionali, che invece sono aumentate anche in numero assoluto, confermando come in Italia le sperimentazioni multicentriche e multinazionali siano la tipologia prevalente. Questa conferma rende sempre più urgente l'adeguamento del sistema Italia ai requisiti del Regolamento 536/2014, che a livello nazionale richiederà aggiustamenti di natura organizzativa più significativi proprio per le sperimentazioni valutate in maniera coordinata con gli altri Stati Membri.

La distribuzione delle sperimentazioni per area terapeutica conferma il dato degli anni precedenti, con circa la metà delle sperimentazioni in ambito oncologico ed emato-oncologico.

Continua in maniera significativa il trend in rialzo dei trial in malattie rare, che rappresentano il 32,1% del totale (31,5% nel 2018), di cui quasi l'82% sperimentazioni profit, con una distribuzione prevalente nelle fasi II e III di sperimentazione; le sperimentazioni su malattie rare di fase I rappresentano tuttavia il 39% di tutte le sperimentazioni di fase I autorizzate in Italia nel 2019. Anche nel 2019 rimane importante la percentuale di sperimentazioni in malattie rare con prodotti di terapia avanzata (8,3%, a fronte di una percentuale totale delle sperimentazioni con prodotti di terapia avanzata, in leggera contrazione rispetto al 2018, pari al 3,6%).

Un altro dato in leggera controtendenza rispetto all'anno precedente è quello sulle sperimentazioni no profit rispetto al totale delle sperimentazioni condotte in Italia, che si attestano al 23,2% del totale rispetto al 27,3% del 2018.

Il dato relativo alle sperimentazioni pediatriche torna invece ai livelli degli anni precedenti, attestandosi al 9,1% rispetto all'11,4% del 2018.

Sono inoltre presenti nel Rapporto le tabelle relative alla distribuzione delle sperimentazioni per Sponsor profit e no profit e alla distribuzione dei pareri unici su base regionale e per singolo Comitato etico coordinatore. Rispetto al 2018 è evidente come il sistema sia più maturo, essendo presenti nell'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche la quasi totalità dei pareri unici relativi alle sperimentazioni cliniche autorizzate nel 2019. Anche in questa edizione del Rapporto sono presentati i dati relativi alla partecipazione dell'Italia al progetto Voluntary Harmonisation Procedures (VHP) per la valutazione congiunta dei protocolli clinici che si

svolgono in più Stati dell'Unione Europea. Nel 2019 si è osservato un lievissimo incremento del numero totale condotto in Europa, mentre il numero delle richieste di partecipazioni dell'Italia alle VHP è rimasto sostanzialmente sovrapponibile rispetto al 2018 (115). Anche nel 2019 l'Italia è stato uno dei principali Stati membri a gestire le VHP, con 25 sperimentazioni su 115 e 128 emendamenti sostanziali gestiti come Reference Member State. In continuo incremento è anche il numero delle VHP valutate in maniera coordinata con il rispettivo Comitato etico, che nel 2019 sono state 19.

Questa edizione del Rapporto presenta una eccezione rispetto agli anni precedenti, in virtù del periodo eccezionale che la sanità pubblica e le sperimentazioni cliniche hanno attraversato e stanno ancora attraversando per la pandemia da COVID-19. Sono stati quindi inseriti i dati preliminari relativi alle sperimentazioni cliniche su farmaci per il trattamento del COVID-19, limitatamente al periodo marzo-settembre. Questa sezione è solo introduttiva rispetto all'analisi più completa e dettagliata che sarà presente nel Rapporto Nazionale 2021, ed è inserita per dare una prima visione dell'impatto che la pandemia ha comportato per le sperimentazioni cliniche, con uno stimolo importante e rinnovato ad esplorare nuove opzioni terapeutiche in una patologia ancora poco conosciuta insieme a un approccio accelerato alla valutazione e approvazione delle domande di sperimentazione al fine di attivare rapidamente quelle sperimentazioni che hanno rappresentato al tempo stesso un progresso nelle conoscenze e accesso a nuovi trattamenti per i pazienti italiani.

Sperimentazioni Cliniche

PARTE 1

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
ANDAMENTO TEMPORALE

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
19° Rapporto Nazionale
Anno 2020

In questa sezione sono presentati i dati relativi alle sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia negli ultimi venti anni, ovvero dal 2000 al 2019 (Tabella 1 / Figura A).

Tabella 1

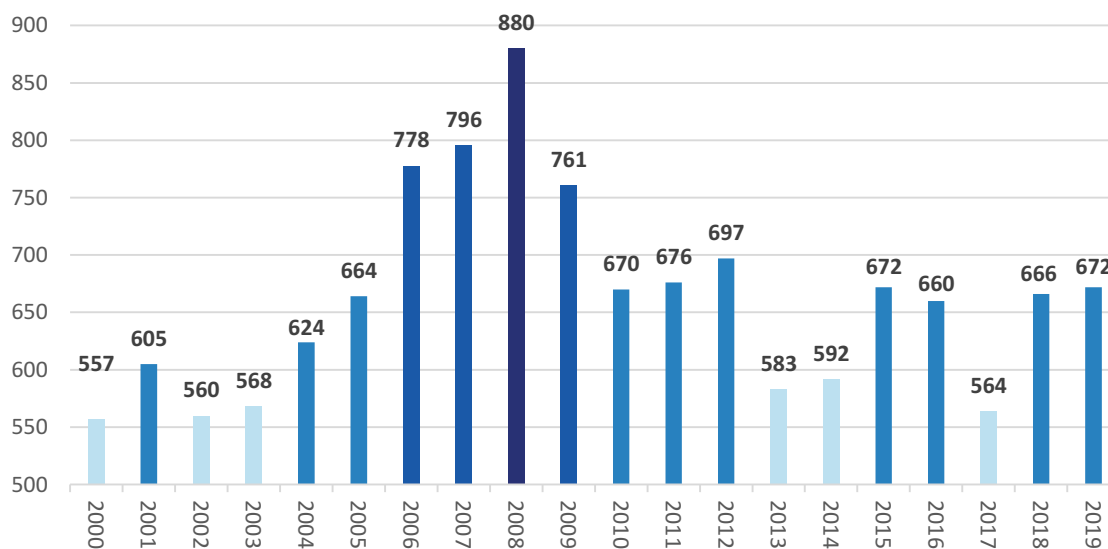
Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno

(parere unico favorevole rilasciato dal Comitato etico del centro coordinatore tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2012 e autorizzazione rilasciata da AIFA a partire dal 2013)

Anno	SC
2000	557
2001	605
2002	560
2003	568
2004	624
2005	664
2006	778
2007	796
2008	880
2009	761
2010	670
2011	676
2012	697
2013	583
2014	592
2015	672
2016	660
2017	564
2018	666
2019	672
Totale	13.245

Figura A

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno



Nella Figura A si può osservare come il volume delle sperimentazioni autorizzate cresca in maniera sensibile e costante dal 2002 al 2008, per poi assestarsi a partire dal 2010 a una quota pressoché costante, tra le 660 e le 700. Nel decennio si assiste, tuttavia, a due arretramenti: il primo nel biennio 2013-2014, probabilmente in seguito ai grandi cambiamenti normativi intervenuti, come ad esempio l'entrata in vigore della Legge n. 189/2012 ("riorganizzazione" dei Comitati etici in base al DM 8.2.2013) che ha sancito il passaggio ad AIFA come Autorità Competente, con conseguente impatto negativo sull'operatività quotidiana dei principali attori della sperimentazione clinica; il secondo nel 2017, quando il calo di circa 100 studi autorizzati rispetto alla media dei restanti anni è stato parallelo a una diminuzione generale delle sperimentazioni in Europa e potrebbe aver riflettuto la diffusione dei nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci. L'uso sempre più diffuso di *trial* "complessi", racchiudendo in una singola sperimentazione due o più *trial*, che in passato sarebbero stati presentati come *trial* individuali anche di fasi differenti, probabilmente ha fatto sì che si verificasse una diminuzione del numero totale di studi presentati.

Il dato del 2019, con 672 sperimentazioni cliniche autorizzate da AIFA, supera dell'1% il dato del 2018, attestandosi intorno al valore modale del decennio. Viene confermata, dunque, la rinnovata fiducia nel sistema italiano e sembrano soddisfatte le aspettative di una progressiva riorganizzazione e semplificazione a livello nazionale della normativa in materia di sperimentazione clinica, in previsione dell'applicazione futura del Regolamento (UE) 536/2014.

Nella Tabella 2 / Figura B sono riportate le sperimentazioni cliniche autorizzate nel quinquennio 2015-2019, suddivise per ciascun anno e per fase dello sviluppo clinico, ovvero:

- **Fase I:** sono gli studi in cui ha inizio la sperimentazione del principio attivo sull'uomo, con lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale. Questi studi sono condotti in pochi centri clinici selezionati su un numero limitato di volontari sani, per i quali è documentata l'assenza e la non predisposizione a malattie.
- **Fase II:** sono gli studi in cui viene indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, ovvero la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati;
- **Fase III:** sono gli studi volti a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha benefici in più rispetto a medicinali simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio. In questo caso i pazienti "arruolati" sono centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo, con altri farmaci già in uso o con nessun trattamento.
- **Fase IV:** include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); è detta della "sorveglianza post marketing", perché viene attuata dopo l'immissione in commercio.

I dati 2019 mettono in evidenza un lieve avanzamento della quota sia degli studi di fase II che di fase III, rispettivamente del 1,3% e 3,1%, e la corrispondente leggera diminuzione degli studi di fase IV e fase I, quest'ultimi molto spesso con disegno complesso, che comprendono più fasi di studio secondo i disegni tradizionali (fase I-II o I-III).

Tabella 2

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234

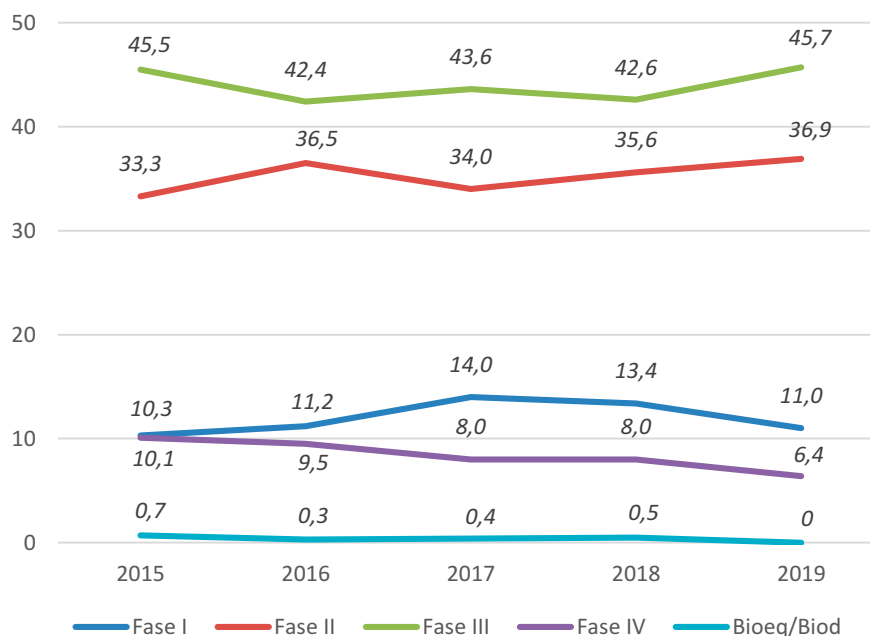
Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,5	2	0,3	660
2017	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564
2018	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666
2019	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	0	0,0	672
Totale	385	11,9	1.142	35,3	1.423	44,0	272	8,4	12	0,4	3.234

* In questa e tutte le tabelle successive l'intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III e l'intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III.

** Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità.

Figura B

Sperimentazioni per anno e fase (%)
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234



Nella Tabella 3 è riportato il numero delle sperimentazioni cliniche caricate nel database europeo EudraCT da parte di tutti gli Stati Membri e il numero delle sperimentazioni presentate e autorizzate in Italia nel quinquennio 2015-2019, dati utili a valutare il peso delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto al sistema Europa. Dal confronto emerge che, a fronte di un numero totale di sperimentazioni in Europa diminuito di circa il 6,4%, il numero totale delle sperimentazioni presentate (e autorizzate) in Italia, aumentate per il secondo anno di fila, produce una crescita della quota di sperimentazioni proposte per la conduzione in Italia rispetto al resto d'Europa di 1,7 punti percentuali, attestandosi al 23,7% delle sperimentazioni presentate ed al 22% delle sperimentazioni autorizzate, livello più alto degli ultimi 5 anni.

Tabella 3

Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC presentate in Italia **	% Italia / UE	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2015	3.918	744	19,0	672	17,2
2016	3.255	767	23,6	660	20,3
2017	3.125	669	21,4	564	18,0
2018	3.256	716	22,0	666	20,5
2019	3.048	722	23,7	672	22,0

* Numero di studi caricati nel sistema europeo.

** Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2019 è tratto dalla Tab. 5, mentre per gli altri anni è tratto dalle edizioni precedenti di questo Rapporto Nazionale.

*** Il numero di sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia è tratto dalla Tab. 2.

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>). Questo numero potrebbe non corrispondere esattamente a quello delle sperimentazioni avviate nel 2019 in considerazione delle tempistiche di approvazione e completezza di inserimento delle nuove sperimentazioni non disponibili per tutti gli Stati Membri.

Sperimentazioni Cliniche

PARTE 2

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
ANNO 2019

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
19° Rapporto Nazionale
Anno 2020

2.1 Esito dell'iter autorizzativo

Le sperimentazioni cliniche possono iniziare solo se hanno ottenuto l'autorizzazione da parte dell'Autorità competente nazionale, che per l'Italia è l'AIFA, e il parere favorevole del Comitato etico coordinatore per quanto concerne gli aspetti etici della sperimentazione. La domanda di autorizzazione si basa su un dossier completo che comprende tutte le informazioni disponibili sul medicinale relative agli aspetti di qualità, ai dati derivanti da studi pre-clinici, da precedenti studi clinici e di letteratura scientifica, alle informazioni di sicurezza disponibili al momento della sperimentazione, oltre al protocollo di studio e alla documentazione per il paziente (consenso informato e informazioni generali sulla sperimentazione in questione). La struttura del dossier di sperimentazione è standard e risponde a requisiti individuati dalla normativa europea e recepiti nella normativa nazionale, che fanno riferimento a standard scientifici internazionali. Le sperimentazioni possono, dunque, essere autorizzate solo se i dati presentati offrono adeguate garanzie in materia di qualità del farmaco oggetto della sperimentazione, sicurezza dello stesso nell'indicazione proposta, validità scientifica e accettabilità etica del disegno di studio proposto.

Nella Tabella 4 / Figura C sono riportate le sperimentazioni suddivise per fase di sviluppo clinico con iter autorizzativo concluso nel 2019. L'iter autorizzativo termina con l'autorizzazione o il diniego dell'avvio dello studio o, in alcuni casi, con il ritiro volontario dello studio da parte dello Sponsor.

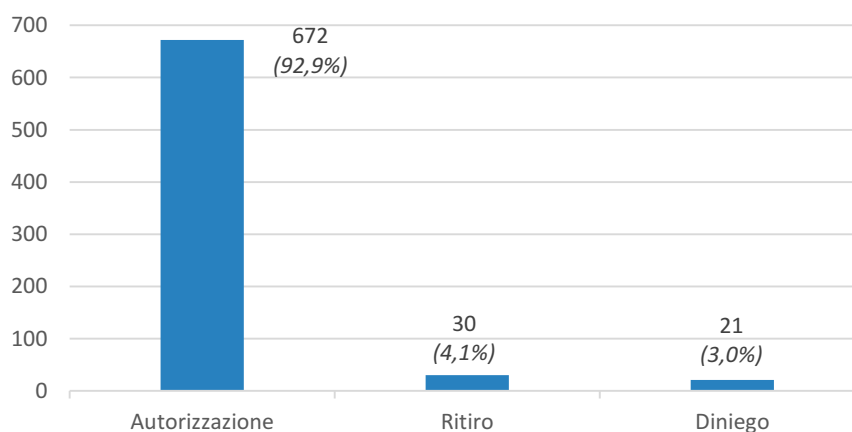
Tabella 4

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2019 per esito e fase
SC valutate nel 2019: 723

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	672	92,9
Ritiro	0	0,0	17	56,7	12	40,0	1	3,3	30	4,1
Diniego	1	4,8	12	57,1	6	28,6	2	9,5	21	3,0
Totale	75	10,4	277	38,3	325	45,0	46	6,4	723	100,0

Figura C

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2019 per esito
SC valutate nel 2019: 723



Nel 2019 sono state 723 le sperimentazioni valutate da AIFA. Alle 672 autorizzazioni all'avvio rilasciate vanno sommate 30 procedure interrotte a causa del ritiro (a vari stadi del percorso autorizzativo) della richiesta di avvio da parte del promotore e 21 dinieghi alla conduzione; le due tipologie di conclusione non favorevole dell'iter autorizzativo riguardano il 7% delle sperimentazioni, mentre le autorizzazioni costituiscono la parte preponderante (93%).

La Tabella 4 bis riporta il confronto tra i dati del 2019 e quelli del 2018: emerge che le sperimentazioni con iter autorizzativo concluso rimangono pressoché invariate (+1,3%), mentre appaiono di rilievo in termini percentuali sia la riduzione dei dinieghi, calati di più di un terzo (da 33 a 21) sia il raddoppio delle richieste ritirate (da 15 a 30).

Tabella 4 bis

Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2019 verso 2018 per esito
SC valutate nel 2019: 723; SC valutate nel 2018: 714

Esito	2019		2018		Δ 2019/2018	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	672	92,9	666	93,3	6	0,9
Diniego	21	2,9	33	4,6	-12	-36,4
Ritiro	30	4,1	15	2,1	15	100,0
Totale	723	100,0	714	100,0	9	1,3

La Tabella 5 / Figura D riporta, invece, i dati delle sperimentazioni la cui richiesta di autorizzazione è stata presentata durante l'anno 2019. Di conseguenza, oltre all'esito (autorizzazione o diniego) e al ritiro, sono riportate anche le sperimentazioni che alla data del 31/12/2019 erano ancora in fase di valutazione (*in itinere*) e che avrebbero ottenuto un esito nel 2020. Nel corso del 2019 è stata presentata la richiesta di autorizzazione per 723 studi (casualmente il numero è identico alle sperimentazioni che si sono concluse nel 2019), di cui 83 (11,5%) di fase I, 271 (37,5%) di fase II, 326 (45,1%) di fase III, 42 (5,8%) di fase IV e 1 (0,1%) studio di bioequivalenza/biodisponibilità¹.

¹ Gli studi di bioequivalenza sono effettuati per dimostrare che un medicinale è equivalente al medicinale di riferimento, sono studi di farmacocinetica (dal greco *kinesis*, movimento, e *pharmakon*, medicinale) la cui finalità è quella di confrontare la biodisponibilità di due medicinali, ovvero la quantità di medicinale che passa nella circolazione sanguigna dopo somministrazione, in relazione alla velocità con cui questo avviene. Quindi un medicinale è equivalente al medicinale di riferimento se mediante studi di bioequivalenza si dimostra che, con la stessa dose, i profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono sovrapponibili e dunque è improbabile che tali concentrazioni possano produrre differenze rilevanti in termini di efficacia e sicurezza (effetti terapeutici / reazioni avverse).

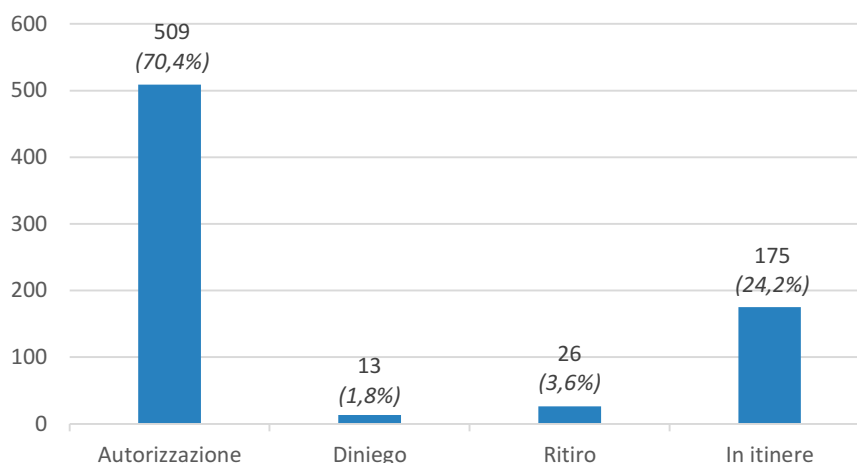
Tabella 5

Sperimentazioni presentate nel 2019 per esito dell'iter autorizzativo e fase
SC presentate nel 2019: 723

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	49	9,6	189	37,1	240	47,2	31	6,1	0	0,0	509	70,4
Diniego	1	7,7	8	61,5	3	23,1	1	7,7	0	0,0	13	1,8
Ritiro	2	7,7	15	57,7	9	34,6	0	0,0	0	0,0	26	3,6
In itinere	31	17,7	59	33,7	74	42,3	10	5,7	1	0,6	175	24,2
Totale	83	11,5	271	37,5	326	45,1	42	5,8	1	0,1	723	100,0

Figura D

Sperimentazioni presentate nel 2019 per esito
SC presentate nel 2019: 723



Anche per questo valore, dal confronto con l'anno precedente (Tabella 5 bis), emerge sostanzialmente una stabilità del volume delle sperimentazioni cliniche presentate, che aumentano solo dell'1% (+7).

Tabella 5 bis

Scostamento sperimentazioni presentate nel 2019 verso 2018 per esito dell'iter autorizzativo
SC presentate nel 2019: 723; SC presentate nel 2018: 716

Esito	2019		2018		Δ 2019/2018	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	509	70,4	487	68,0	22	4,5
Diniego	13	1,8	20	2,8	-7	-35,0
Ritiro	26	3,6	14	2,0	12	85,7
In itinere	175	24,2	195	27,2	-20	-10,3
Totale	723	100,0	716	100,0	7	1,0

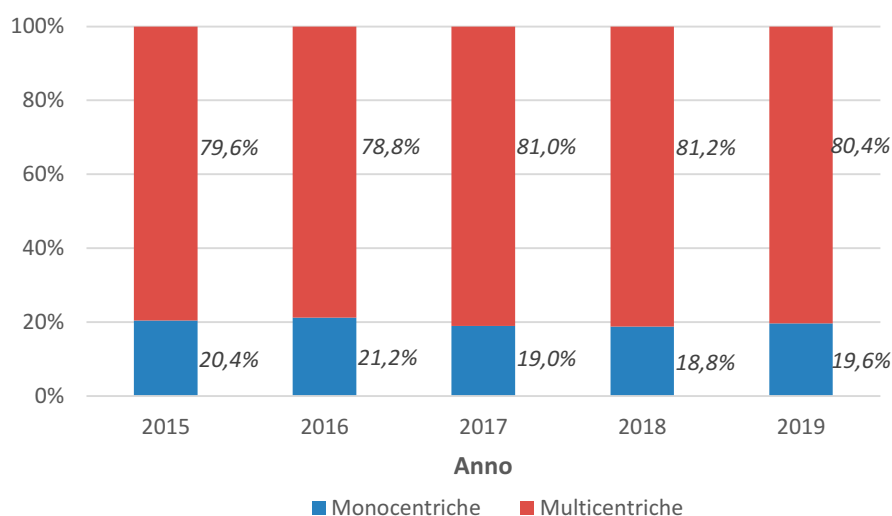
2.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

Le sperimentazioni cliniche possono essere *monocentriche*, ovvero condotte in un unico centro clinico, o *multicentriche*, ossia condotte in più centri. Le sperimentazioni monocentriche nazionali sono svolte in un solo sito italiano, mentre quelle internazionali sono svolte anche in altri siti al di fuori dell'Italia.

Nel Decreto Legislativo n. 211/2003, la sperimentazione multicentrica è definita come *“la sperimentazione clinica effettuata in base a un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori, i centri in cui si effettua possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell’Unione europea e/o Paesi terzi”*. Le sperimentazioni multicentriche sono nazionali se i siti sono tutti in Italia, internazionali se si trovano anche all'estero. La Figura E, che riporta le sperimentazioni cliniche monocentriche e multicentriche condotte in Italia nel quinquennio 2015-2019, mostra come la distribuzione tra le sperimentazioni multicentriche rispetto a quelle monocentriche sia rimasta sostanzialmente invariata nell'arco degli anni analizzati (pari circa ai quattro quinti).

Figura E

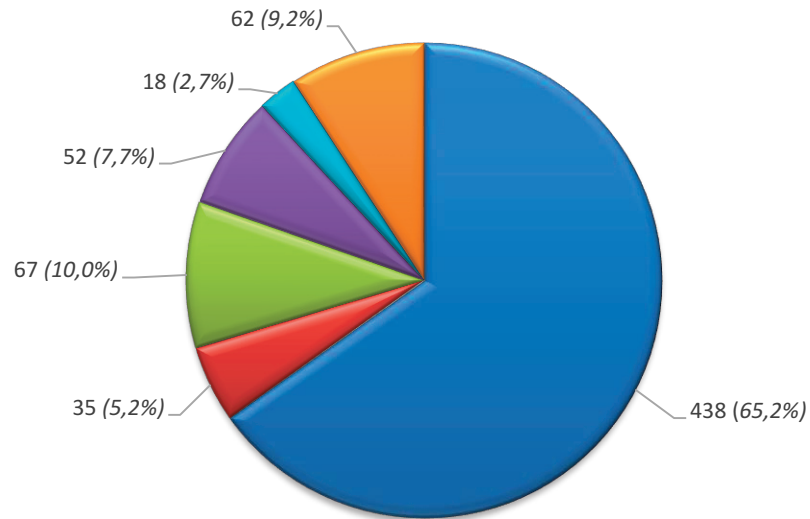
Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234



Come già detto, nel 2019 sono state autorizzate in Italia 672 sperimentazioni cliniche: di queste 543 (80,8%) sono internazionali (506, 76% nel 2018) e 129 (19,2%) nazionali (160, 24% nel 2018). Le 129 sperimentazioni nazionali sono ripartite quasi a metà tra monocentriche e multicentriche, 62 e 67 rispettivamente, mentre le 543 internazionali sono suddivise in 473 multicentriche (35 condotte in UE e 438 anche con il coinvolgimento di Paesi extra UE, rappresentando la tipologia più consistente) e 70 monocentriche (di cui solo 18 riguardanti esclusivamente Paesi UE). Il dato globale sulla ripartizione tra nazionali e internazionali delle sperimentazioni autorizzate in Italia nel 2019 è pari a 80,8% versus 19,2% e non si discosta significativamente dai dati degli anni precedenti (Figura F).

Figura F

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2019: 672 di cui 543 internazionali (80,8%) e 129 nazionali (19,2%)



- Multicentriche internazionali (mondo)
- Multicentriche internazionali (solo paesi UE)
- Multicentriche nazionali
- Monocentriche internazionali (mondo)
- Monocentriche internazionali (solo paesi UE)
- Monocentriche nazionali

2.3 Popolazione in studio

In questa sezione è analizzata la popolazione coinvolta nelle sperimentazioni cliniche. Nelle Tabelle 6, 7 e 8 sono riportati i dati relativi al 2019, rispettivamente per tipologia (volontari sani e pazienti), per sesso e per età della popolazione in studio.

Dai dati riportati nella Tabella 6, in cui le 672 sperimentazioni autorizzate nel 2019 suddivise per fase di sviluppo clinico sono analizzate per tipologia di popolazione, viene confermato che la tipologia dei volontari sani è estremamente rara in Italia, riguardando soltanto il 2% circa degli studi.

Tabella 6

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2019: 672

Tipologia	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	71	10,8	243	36,8	303	45,9	43	6,5	660	98,2
Volontari sani	3	25,0	5	41,7	4	33,3	0	0,0	12	1,8
Totale	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	672	100,0

Per quanto riguarda l'analisi per sesso, anche nel 2019 le sperimentazioni riguardanti sia femmine che maschi costituiscono oltre il 90% del totale; soltanto 28 sperimentazioni coinvolgono esclusivamente la popolazione femminile e 34 solo quella maschile, con quote percentuali intorno al 5%, senza discostarsi da quelle degli anni precedenti (Tabella 7). Nel giugno 2019 è stato emanato il decreto con cui viene adottato il Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, previsto dall'articolo 3 della Legge 3/2018. Si tratta di un passaggio molto significativo, che consente all'Italia di essere all'avanguardia in Europa nel campo della Medicina di Genere. Il Piano è volto alla diffusione della Medicina di Genere mediante la divulgazione, la formazione e l'indicazione di pratiche sanitarie che, nella ricerca, prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, tengano conto delle differenze derivanti dal genere e al contempo della promozione e del sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere.

Tabella 7

Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2019: 672

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	66	10,8	225	36,9	278	45,6	41	6,7	610	90,8
Femmine	4	11,8	15	44,1	13	38,2	2	5,9	34	5,1
Maschi	4	14,3	8	28,6	16	57,1	0	0,0	28	4,2
Totale	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	672	100,0

Nella Tabella 8, invece, le sperimentazioni autorizzate sono suddivise per fasce di età. Tra le fasce di età analizzate ci sono quella pediatrica (<18 anni) e quella degli anziani (≥65 anni), che rappresentano le cosiddette popolazioni vulnerabili. Per questa ragione, le sperimentazioni cliniche che le vedono coinvolte devono essere svolte in condizioni che garantiscano la massima protezione possibile. Ad esempio, prima che i bambini vengano inclusi negli studi clinici, è necessario che siano disponibili e valutati i dati di sicurezza provenienti dagli adulti ed è opportuno iniziare lo studio con i bambini più grandi, prima di estendere la sperimentazione a quelli più piccoli e poi ai neonati. L'azienda che sviluppa il farmaco deve presentare, obbligatoriamente e in anticipo, il piano di sperimentazione pediatrica (PIP, Paediatric Investigation Plan), al fine di assicurare che il farmaco possa essere sviluppato nei bambini in modo adeguato. Anche il coinvolgimento degli anziani negli studi clinici richiede particolare attenzione, a causa del frequente manifestarsi di malattie concomitanti e dell'impiego contemporaneo di altri farmaci, con conseguente rischio d'interazione tra farmaci.

Analizzando i dati riportati nella Tabella 8, emerge che la fascia di età degli adulti (18-64 anni) e anziani (≥65 anni) è quella maggiormente coinvolta nelle sperimentazioni cliniche, con il 73,4% del totale delle 672 autorizzate. Tra le restanti fasce d'età, la quota di sperimentazioni in pediatria è la più importante, anche se scende di un paio di punti percentuali, attestandosi intorno al 9%, allo stesso valore del 2017. Infine, il dato relativo ai soli anziani (≥65 anni) si abbassa ulteriormente, arrivando a sole 6 sperimentazioni (0,9%).

Tabella 8

Sperimentazioni per età dei soggetti previsti

SC autorizzate nel 2019: 672

Fasce di età	2019	
	SC	%
Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥65 anni)	493	73,4
Minori (<18 anni)	61	9,1
Adulti (18-64 anni)	47	7,0
Minori (<18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥65 anni)	35	5,2
Minori (<18 anni) e Adulti (18-64 anni)	30	4,5
Anziani (≥65 anni)	6	0,9
Totale	672	100,0

2.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale

Nella Tabella 9 viene riportata la distribuzione delle sperimentazioni autorizzate nel 2019 per area terapeutica. I dati mostrano che l'area delle *neoplasie* (oncologiche ed emato-oncologiche) si conferma quella con il maggior numero di studi condotti in Italia, pari a 268 (39,9%, +0,8% sul dato 2018). Seguono le sperimentazioni effettuate nell'area delle *malattie del sistema nervoso* con 57 sperimentazioni (8,5%), con una diminuzione in valore assoluto di 11 studi (-1,7%), e quelle delle *malattie del sistema immunitario* con 46 studi (6,8%).

Tabella 9

Sperimentazioni per area terapeutica SC autorizzate nel 2019: 672

Area terapeutica		2019				
		SC	%	% cum.	Δ assoluta 2019/2018	Δ % 2019/2018
1	Neoplasie	268	39,9	39,9	8	0,8
2	Malattie del sistema nervoso	57	8,5	48,4	-11	-1,7
3	Malattie del sistema immunitario	46	6,8	55,2	7	1,0
4	Malattie del sistema ematico e linfatico	40	6,0	61,2	-4	-0,7
5	Malattie dell'apparato digerente	30	4,5	65,6	-6	-0,9
6	Malattie del sistema cardiovascolare	27	4,0	69,6	-9	-1,4
7	Malattie della pelle e del tessuto connettivo	23	3,4	73,1	6	0,9
8	Malattie delle vie respiratorie	23	3,4	76,5	3	0,4
9	Malattie del metabolismo e della nutrizione	22	3,3	79,8	2	0,3
10	Malattie del sistema muscoloscheletrico	22	3,3	83,0	9	1,3
11	Malattie virali	22	3,3	86,3	6	0,9
12	Malattie dell'occhio	17	2,5	88,8	1	0,1
13	Malattie del sistema endocrino	16	2,4	91,2	7	1,0
14	Malattie e anomalie neonatali	15	2,2	93,5	4	0,6
15	Disturbi mentali	6	0,9	94,3	-3	-0,5
16	Infezioni batteriche e micotiche	6	0,9	95,2	-4	-0,6
17	Fenomeni genetici	5	0,7	96,0	3	0,4
18	Fenomeni del sistema immunitario	4	0,6	96,6	1	0,1
19	Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	4	0,6	97,2	-4	-0,6
20	Anestesia e analgesia	3	0,4	97,6	-1	-0,2
21	Diagnosi	3	0,4	98,1	1	0,1
22	Fenomeni fisiologici dell'apparato circolatorio e respiratorio	3	0,4	98,5	3	0,4
23	Fenomeni metabolici	2	0,3	98,8	-1	-0,2
24	Segni e sintomi di condizioni patologiche	2	0,3	99,1	-4	-0,6
25	Comportamento e meccanismi comportamentali	1	0,1	99,3	1	0,1
26	Fenomeni fisiologici	1	0,1	99,4	-2	-0,3
27	Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale	1	0,1	99,6	-1	-0,2
28	Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,1	99,7	0	0,0
29	Malattie dell'apparato urogenitale maschile	1	0,1	99,9	-2	-0,3
30	Odontoiatria	1	0,1	100,0	1	0,1
	Totale	672	100,0			

La distribuzione delle quote delle altre aree terapeutiche rimane sostanzialmente invariata, con l'aumento più rilevante in termini percentuali nell'area delle *malattie del sistema muscoloscheletrico*, pari al +1,3% (+9 studi), mentre la diminuzione più consistente si osserva nelle *malattie del sistema cardiovascolare*, con un -1,4% (-9 studi).

Nella Tabella 10 le sperimentazioni autorizzate nel 2019 sono suddivise per classificazione terapeutica ATC² (categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica) 1° livello e fase di sviluppo clinico. In base a questa classificazione, in più della metà delle sperimentazioni cliniche, ovvero in 367 (54,9%, +2,6% rispetto al 2018), sono testati farmaci *Antineoplastici e immunomodulatori (L)*, la cui fase I con 64 studi (17,4%) costituisce quella con la maggior quota. Seguono: i farmaci sperimentali dell'*Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)*, utilizzati in 61 sperimentazioni cliniche (9,1%); quelli del *Sangue e organi ematopoietici (B)*, in 48 (7,2%); quelli del *Sistema nervoso (N)*, in 47 (7,0%); gli *Antimicrobici generali per uso sistemico*, in 41 (6,1%); le restanti ATC, distribuite con una percentuale inferiore al 5%. Per l'ATC *Antineoplastici e immunomodulatori (L)* la fase II e la fase III si equivalgono; in tutte le altre ATC la fase III è quella con il maggior numero di sperimentazioni, tranne che per i farmaci *Antimicrobici generali per uso sistemico* e quelli classificati nella classe *Vari*.

² In base al sistema di classificazione dei farmaci, sviluppato dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), l'ATC rappresenta un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci, raggruppandoli in differenti categorie sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato a un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.

Tabella 10

Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2019: 672 di cui 645 (96,0%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2019	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	367	54,9	64	17,4	144	39,2	143	39,0	16	4,4
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	61	9,1	3	4,9	13	21,3	35	57,4	10	16,4
B Sangue e organi emopoietici	48	7,2	5	10,4	15	31,3	21	43,8	7	14,6
N Sistema nervoso	47	7,0	1	2,1	14	29,8	27	57,4	5	10,6
J Antimicrobici generali per uso sistemico	41	6,1	4	9,8	17	41,5	16	39,0	4	9,8
M Sistema muscolo-scheletrico	28	4,2	2	7,1	12	42,9	13	46,4	1	3,6
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	23	3,4	2	8,7	10	43,5	11	47,8	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	21	3,1	0	0,0	5	23,8	13	61,9	3	14,3
V Vari	20	3,0	2	10,0	11	55,0	7	35,0	0	0,0
R Sistema respiratorio	15	2,2	0	0,0	5	33,3	10	66,7	0	0,0
S Organi di senso	14	2,1	1	7,1	2	14,3	11	78,6	0	0,0
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	10	1,5	0	0,0	3	30,0	6	60,0	1	10,0
D Dermatologici	9	1,3	1	11,1	3	33,3	5	55,6	0	0,0
P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0,1	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Totale	705	100,0	85	12,1	255	36,2	318	45,1	47	6,7

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse classificazioni ATC.

Nella Tabella 11, le sperimentazioni sono suddivise per tipologia di medicinale. In base a tale classificazione i medicinali sperimentali si suddividono nelle seguenti tipologie:

- Principio attivo di natura chimica;
- Principio attivo di natura biologica/biotecnologica;
- ATIMPs (*Advanced therapy Investigational Medicinal Product(s)*);
- Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica.

Analogamente a quanto osservato negli anni precedenti, in più della metà delle sperimentazioni autorizzate, 385 su 672 (57,3%), è testato un principio attivo di natura chimica, in 256 (38,1%) un principio attivo di natura biologica/biotecnologica, in 24 (3,6%) un ATIMP e in 7 (1,0%) un principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica. Rispetto all'anno precedente rimane, quindi, sostanzialmente invariato il trend della distribuzione degli studi per tipo di farmaco sperimentale, con un costante lieve incremento della percentuale dei farmaci chimici e biologici/biotecnologici (rispettivamente +0,8% e +1,2%).

Tabella 11

Sperimentazioni per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2019: 672

Tipologia	2019	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	385	57,3
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	256	38,1
ATIMPs	24	3,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	7	1,0
Totale	672	100,0

2.5 Malattie rare

In questa sezione sono analizzate le sperimentazioni cliniche nell'ambito delle malattie rare. Una malattia si definisce "rara" quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. In Unione Europea la soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, ovvero 5 casi su 10.000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000, ma è un numero destinato a crescere con l'avanzare della scienza e in particolare con i progressi della ricerca genetica. Nella Tabella 12 è riportato il numero delle sperimentazioni in malattie rare suddivise per fase di sviluppo clinico autorizzate nel 2019, che risultano pari a 216 (32,1%). Nel 2019 si conferma il trend in aumento degli ultimi anni delle sperimentazioni in malattie rare, che passano dal 25,5% del 2017 al 31,5% del 2018 e al 32,1% del totale quest'anno. La quota di studi in malattie rare è equilibrata fra le varie fasi di sperimentazione. Per quanto attiene al confronto della distribuzione della tipologia di medicinale tra il complesso delle sperimentazioni (Tabella 11) e quelle in malattie rare (Tabella 13), si osserva che le differenze più rilevanti sono nei farmaci di natura biologica/biotecnologica, che scendono dal 38,1% al 31,5%, e nei farmaci ATIMPs, la cui quota aumenta dal 3,6% del dato generale all'8,3% del dato degli studi su malattie rare.

Tabella 12

Sperimentazioni in malattie rare per fase

SC autorizzate nel 2019: 672 di cui 216 (32,1%) in malattie rare

Fase	2019		
	SC	% su SC in malattie rare	% su fase analoga SC autorizzate (Tab. 4)
Fase I	29	13,4	39,2
Fase II	97	44,9	39,1
Fase III	88	40,7	28,7
Fase IV	2	0,9	4,7
Totale	216	100,0	

Tabella 13

Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2019: 672 di cui 216 (32,1%) in malattie rare

Tipologia	2019	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	128	59,3
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	68	31,5
ATIMPs	18	8,3
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	2	0,9
Totale	216	100,0

Nella Tabella 14 le 216 sperimentazioni in malattie rare autorizzate nel 2019 sono suddivise in base al promotore (profit/no profit) e nazionali/internazionali e si conferma l'incremento della ricerca su nuovi farmaci potenzialmente disponibili in futuro per le malattie rare. Dai dati emerge inoltre che la percentuale più alta è rappresentata dalle sperimentazioni profit, 177 su 216 (81,9%), prevalentemente condotte in ambito internazionale.

Tabella 14

Sperimentazioni in malattie rare per promotore profit / no profit, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2019: 672 di cui 216 (32,1%) in malattie rare

Promotore	Nazionali		Internazionali		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	6	18,8	171	92,9	177	81,9
No profit	26	81,3	13	7,1	39	18,1
Totale	32	14,8	184	85,2	216	100,0

Nella Tabella 14 bis sono riportate esclusivamente le sperimentazioni nazionali nell'ambito delle malattie rare suddivise in base al promotore e alla fase di sviluppo clinico; in questo caso la proporzione si inverte, in quanto in ambito nazionale prevalgono le sperimentazioni no profit, pari a 26 sul totale di 32 (81%). Tale dato supporta l'evidenza che le sperimentazioni accademiche siano prevalentemente su base nazionale.

Tabella 14 bis

Sperimentazioni nazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase
SC nazionali autorizzate nel 2019: 129 di cui 32 (24,8%) in malattie rare

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale nazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	1	3,1	1	3,1	4	12,5	0	0	6	18,8
No profit	2	6,3	22	68,8	2	6,3	0	0	26	81,3
Totale	3	9,4	23	71,9	6	18,8	0	0	32	100,0

Nella Tabella 14 ter sono riportate le sperimentazioni internazionali in malattie rare suddivise in base al promotore e alla fase di sviluppo clinico. Si osserva come nell'aumento generale degli studi internazionali, che passano da 526 a 543, venga conservata integralmente la percentuale di sperimentazioni in malattie rare, che, passando da 156 a 171, rimangono al 92,9% del totale, come nel 2018.

Tabella 14 ter

Sperimentazioni internazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase

SC internazionali autorizzate nel 2019: 543 di cui 184 (33,9%) in malattie rare

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale internazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	26	14,1	63	34,2	80	43,5	2	1,1	171	92,9
No profit	0	0,0	11	6,0	2	1,1	0	0,0	13	7,1
Totale	26	14,1	74	40,2	82	44,6	0	1,1	184	100,0

2.6 Promotore della sperimentazione clinica

Il promotore della sperimentazione, come definito nel Decreto Legislativo n. 211/2003, “è una persona, società, Istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica”. Nella Tabella 15 sono riportati i dati delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel quinquennio 2015-2019 in funzione del promotore profit (Azienda farmaceutica) o no profit (Azienda Ospedaliera, Università, IRCCS, Associazione scientifica, Fondazione, ASL, casa di cura privata).

Sul totale di 3.234 sperimentazioni autorizzate, 2.413 (74,6%) sono state presentate da un promotore Profit (+1%) e le restanti 821 (25,4 %) da un promotore no profit. Nel 2019 si arresta la tendenza in aumento della percentuale delle sperimentazioni no profit, che segna un arretramento corposo pari al 4,1%, passando dalle 182 sperimentazioni (27,3%) autorizzate nel 2018 alle 156 (23,2%) del 2019 (Tabella 15/Fig. G).

Tabella 15

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit

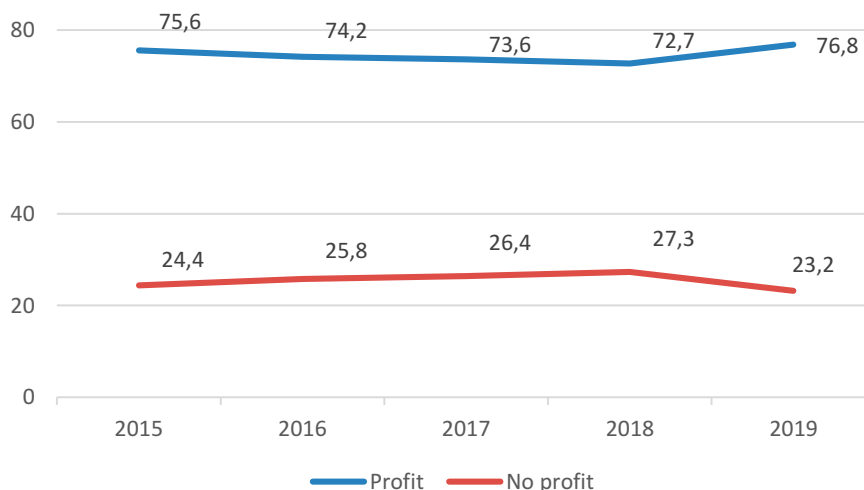
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234

Anno	Profit		No profit		Totale SC
	SC	%	SC	%	
2015	508	75,6	164	24,4	672
2016	490	74,2	170	25,8	660
2017	415	73,6	149	26,4	564
2018	484	72,7	182	27,3	666
2019	516	76,8	156	23,2	672
Totale	2.413	74,6	821	25,4	3.234

Figura G

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit (%)

SC autorizzate nel quinquennio: 3.234



Nella Tabella 16 sono elencati i promotori profit delle sperimentazioni autorizzate in Italia nel 2019, suddivisi in funzione del numero di sperimentazioni presentate e autorizzate. Risultano in totale 202 promotori, con un aumento di 11 soggetti rispetto al 2018, per 516 sperimentazioni autorizzate (+32).

Tabella 16
Sperimentazioni per Promotore profit
SC autorizzate nel 2019: 516

Promotore profit		2019		
		SC	%	% cum.
1	Novartis Pharma*	35	6,8	6,8
2	Merck Sharp & Dohme*	28	5,4	12,2
3	Janssen*	20	3,9	16,1
4	Bristol-Myers Squibb International Corporation	18	3,5	19,6
5	Eli Lilly & Company, Lilly Corporate Center	17	3,3	22,9
6	Celgene Corporation*	16	3,1	26,0
7	Abbvie Deutschland Gmbh & Co. Kg	15	2,9	28,9
8	F. Hoffmann - La Roche Ltd.	15	2,9	31,8
9	Amgen Inc.	11	2,1	33,9
10	Astrazeneca Ab	11	2,1	36,0
11	Incyte Corporation	8	1,6	37,6
12	Sanofi*	8	1,6	39,1
13	Allergan Limited	7	1,4	40,5
14	Novo Nordisk. S.P.A.	7	1,4	41,9
15	Bayer AG*	6	1,2	43,0
16	Glaxosmithkline*	6	1,2	44,2
17	Pfizer Inc	6	1,2	45,3
18	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	6	1,2	46,5
19	Ucb Biopharma Srl	6	1,2	47,7
20	Biogen Idec Research Limited	5	1,0	48,6
21	Daiichi Sankyo Inc.	5	1,0	49,6
22	Medimmune, Llc	5	1,0	50,6
23	Arena Pharmaceuticals, Inc.	4	0,8	51,4
24	Beigene Usa, Inc.*	4	0,8	52,1
25	Csl Behring Gmbh	4	0,8	52,9
26	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	4	0,8	53,7
27	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	4	0,8	54,5
28	Actelion Pharmaceuticals Ltd	3	0,6	55,0
29	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.	3	0,6	55,6
30	Apellis Pharmaceutcials, Inc.	3	0,6	56,2
31	Array Biopharma Inc.	3	0,6	56,8
32	Astellas Pharma Global Development, Inc.	3	0,6	57,4
33	Baxalta Innovations Gmbh	3	0,6	57,9
34	Bial-Portela & Ca, S.A.	3	0,6	58,5
35	Exelixis, Inc.	3	0,6	59,1

Promotore profit		2019		
		SC	%	% cum.
36	Genzyme*	3	0,6	59,7
37	Gilead Sciences Incorporated	3	0,6	60,3
38	Loxo Oncology Incorporated	3	0,6	60,9
39	Menarini Ricerche Spa	3	0,6	61,4
40	Momenta Pharmaceuticals, Inc	3	0,6	62,0
41	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc	3	0,6	62,6
42	Abiogen Pharma S.P.A.	2	0,4	63,0
43	Alexion Pharmaceuticals Incorporated	2	0,4	63,4
44	Almirall Sa	2	0,4	63,8
45	Amicus Therapeutics, Inc.*	2	0,4	64,1
46	Astex Pharmaceuticals	2	0,4	64,5
47	Basilea Pharmaceutica International Ag	2	0,4	64,9
48	Bluebird Bio, Inc.	2	0,4	65,3
49	Blueprint Medicines Corporation	2	0,4	65,7
50	Catalyst Pharmaceuticals Inc.	2	0,4	66,1
51	Corcept Therapeutics*	2	0,4	66,5
52	Crinetics Pharmaceuticals, Inc.	2	0,4	66,9
53	Dicerna Pharmaceuticals Inc.	2	0,4	67,2
54	Ferring Pharmaceutical A/S	2	0,4	67,6
55	Galapagos Nv	2	0,4	68,0
56	Guerbet	2	0,4	68,4
57	Hutchison Medipharma Limited	2	0,4	68,8
58	Impax Laboratories, Llc	2	0,4	69,2
59	Iovance Biotechnologies, Inc	2	0,4	69,6
60	Lofarma S.P.A.	2	0,4	70,0
61	Miragen Therapeutics Inc.	2	0,4	70,3
62	Orchard Therapeutics Ltd*	2	0,4	70,7
63	Otsuka Pharmaceutical Development And Commercialization, Inc	2	0,4	71,1
64	Protagonist Therapeutics, Inc.	2	0,4	71,5
65	Revance Therapeutics, Inc	2	0,4	71,9
66	Santen Sas	2	0,4	72,3
67	Shire Human Genetic Therapies, Inc	2	0,4	72,7
68	Stichting European Myeloma Network	2	0,4	73,1
69	Verastem, Inc	2	0,4	73,4
70	Viiv Healthcare Uk Limited	2	0,4	73,8
71	Xynomic Pharmaceuticals, Inc.	2	0,4	74,2
72	Zambon Spa	2	0,4	74,6
73	Theravance Biopharma*	2	0,4	75,0
74	Abivax	1	0,2	75,2
75	Acerta Pharma Bv	1	0,2	75,4
76	Acticor Biotech	1	0,2	75,6
77	Acucela Inc.	1	0,2	75,8
78	Adc Therapeutics Sa	1	0,2	76,0

Promotore profit		2019		
		SC	%	% cum.
79	Aeglea Biotherapeutics, Inc	1	0,2	76,2
80	Affimed GmbH	1	0,2	76,4
81	Agios Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	76,6
82	Alector Inc.	1	0,2	76,7
83	Allena Pharmaceuticals Incorporated	1	0,2	76,9
84	Alliance Foundation Trials (Aft)	1	0,2	77,1
85	Amphera Bv	1	0,2	77,3
86	Apopharma Inc.	1	0,2	77,5
87	Arrowhead Pharmaceuticals	1	0,2	77,7
88	Ascendis Pharma Bone Disease A/S	1	0,2	77,9
89	Aspen Global Incorporated	1	0,2	78,1
90	Avanir Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	78,3
91	Biocryst Pharmaceuticals Inc.	1	0,2	78,5
92	Biolinrx Ltd.	1	0,2	78,7
93	Boehringer-Ingelheim Italia S.P.A.	1	0,2	78,9
94	Bond Avillion 2 Development Lp	1	0,2	79,1
95	Celltrion Inc.	1	0,2	79,3
96	Chengdu Kanghong Biotechnology Co., Ltd.	1	0,2	79,5
97	Chiesi Farmaceutici S.P.A.	1	0,2	79,7
98	Cidara Therapeutics, Inc	1	0,2	79,8
99	Constellation Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	80,0
100	Corbus Pharmaceuticals, Inc	1	0,2	80,2
101	Cortendo Ab	1	0,2	80,4
102	Curevac Ag	1	0,2	80,6
103	Damian Pharma Ag	1	0,2	80,8
104	Deciphera Pharmaceuticals, Llc	1	0,2	81,0
105	Dicofarm S.P.A.	1	0,2	81,2
106	Dobecure S.L.	1	0,2	81,4
107	Dompé Farmaceutici S.P.A.	1	0,2	81,6
108	Dr. Reddy'S Laboratories S.A.	1	0,2	81,8
109	Eidos Therapeutics, Inc	1	0,2	82,0
110	Eiger Biopharmaceuticals, Inc.	1	0,2	82,2
111	Eisai Limited	1	0,2	82,4
112	E-Pharma Trento Spa	1	0,2	82,6
113	Epizyme, Inc.	1	0,2	82,8
114	Freeline Therapeutics Limited	1	0,2	82,9
115	Galecto Biotech Ab	1	0,2	83,1
116	Genmab A/S	1	0,2	83,3
117	Gw Research Ltd.	1	0,2	83,5
118	Helsinn Healthcare Sa	1	0,2	83,7
119	Ibsa Institut Biochimique Sa	1	0,2	83,9
120	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	1	0,2	84,1
121	Imago Biosciences, Inc.	1	0,2	84,3

Promotore profit		2019		
		SC	%	% cum.
122	Immunogen, Inc.	1	0,2	84,5
123	Immunomedics, Inc.	1	0,2	84,7
124	Impact Biomedicines	1	0,2	84,9
125	Infinity Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	85,1
126	Inflarx Gmbh	1	0,2	85,3
127	Innate Pharma	1	0,2	85,5
128	Inovio Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	85,7
129	Instituto Grifols, S.A.	1	0,2	85,9
130	Ionctura S.A.	1	0,2	86,0
131	Ipsen Bioscience, Inc.	1	0,2	86,2
132	Isa Therapeutics B.V.	1	0,2	86,4
133	Iterum Therapeutics International Limited	1	0,2	86,6
134	Jazz Pharmaceuticals Inc	1	0,2	86,8
135	Kalvista Pharmaceuticals Ltd	1	0,2	87,0
136	Karyopharm Therapeutics Inc.	1	0,2	87,2
137	Katairo Gmbh	1	0,2	87,4
138	Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd	1	0,2	87,6
139	Kite Pharma Inc.	1	0,2	87,8
140	Kura Oncology Inc	1	0,2	88,0
141	Kymab Limited	1	0,2	88,2
142	Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Limited	1	0,2	88,4
143	Lipopharma Therapeutics	1	0,2	88,6
144	Madrigel Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	88,8
145	Marinus Pharmaceuticals, Inc	1	0,2	89,0
146	Mei Pharma Inc	1	0,2	89,1
147	Merz Pharmaceuticals Gmbh	1	0,2	89,3
148	Millendo Therapeutics Sas	1	0,2	89,5
149	Mirum Pharmaceuticals Inc.	1	0,2	89,7
150	Molmed S.P.A	1	0,2	89,9
151	Morphosys Ag	1	0,2	90,1
152	Mylan Inc.	1	0,2	90,3
153	Myokardia, Inc.	1	0,2	90,5
154	Myovant Sciences Gmbh	1	0,2	90,7
155	Myr Gmbh	1	0,2	90,9
156	Nektar Therapeutics	1	0,2	91,1
157	Nerviano Medical Sciences Srl	1	0,2	91,3
158	Neupharma Srl	1	0,2	91,5
159	Omeros Corporation	1	0,2	91,7
160	Oncopeptides Ab	1	0,2	91,9
161	Orion Corporation Orion Pharma	1	0,2	92,1
162	Orphazyme Aps	1	0,2	92,2
163	Otonomy, Inc.	1	0,2	92,4
164	Pci Biotech As	1	0,2	92,6

Promotore profit		2019		
		SC	%	% cum.
165	Pellepharm, Inc.	1	0,2	92,8
166	Pharmacyclics, Llc	1	0,2	93,0
167	Polaris Group	1	0,2	93,2
168	Polyphor Ltd.	1	0,2	93,4
169	Portola Pharmaceuticals Inc	1	0,2	93,6
170	Ppm Services S.A.	1	0,2	93,8
171	Premacure Ab, A Member Of Shire Group Of Companies	1	0,2	94,0
172	Principia Biopharma Inc.	1	0,2	94,2
173	Protalix Ltd	1	0,2	94,4
174	Radius Health, Inc	1	0,2	94,6
175	Rafael Pharmaceuticals Inc	1	0,2	94,8
176	Rakuten Aspyrian, Inc.	1	0,2	95,0
177	Reata Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	95,2
178	Respivant Sciences, Gmbh	1	0,2	95,3
179	Rheacell Gmbh & Co. Kg	1	0,2	95,5
180	Rhizen Pharmaceuticals Sa	1	0,2	95,7
181	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	95,9
182	Roche Spa	1	0,2	96,1
183	S.L.A. Pharma	1	0,2	96,3
184	Sarepta Therapeutics, Inc.	1	0,2	96,5
185	Savara Aps	1	0,2	96,7
186	Scholar Rock, Inc.	1	0,2	96,9
187	Sciclone Pharmaceuticals Limited Ltd	1	0,2	97,1
188	Seattle Genetics, Inc.	1	0,2	97,3
189	Sparkle Srl	1	0,2	97,5
190	Springworks Therapeutics	1	0,2	97,7
191	Stealth Biotherapeutics	1	0,2	97,9
192	Sublimity Therapeutics Holdco Limited	1	0,2	98,1
193	Sunesis Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	98,3
194	Surgimab	1	0,2	98,4
195	Taurx Therapeutics Ltd	1	0,2	98,6
196	Tricida, Inc.	1	0,2	98,8
197	Trizell Ltd.	1	0,2	99,0
198	Uniquire Biopharma B.V.	1	0,2	99,2
199	Wave Life Sciences Uk Limited	1	0,2	99,4
200	Xencor Inc	1	0,2	99,6
201	Zealand Pharma A/S	1	0,2	99,8
202	Zogenix International Limited	1	0,2	100,0
	Totale	516	100,0	

* Per queste società sono state indicate sotto la denominazione generale le varie sussidiarie.

Analogamente alla precedente, la Tabella 17 elenca i promotori no profit delle sperimentazioni autorizzate in Italia nel 2019, suddivisi in funzione del numero di sperimentazioni presentate e autorizzate. Risultano in totale 88 promotori, con la “perdita” di 17 soggetti di ricerca no profit, per 156 (-26) sperimentazioni autorizzate.

Tabella 17
Sperimentazioni per promotore no profit
SC autorizzate nel 2019: 156

Promotore No profit		2019		
		SC	%	% cum.
1	Fondazione Pol. Univ. A. Gemelli Irccs Universita' Cattolica del Sacro Cuore	5	3,2	3,2
2	Istituto Europeo di Oncologia	5	3,2	6,4
3	Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale	5	3,2	9,6
4	A.O.U. Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	4	2,6	12,2
5	Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena	4	2,6	14,7
6	European Organisation for Research and Treatment Of Cancer (EORTC)	4	2,6	17,3
7	Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale Dei Tumori"	4	2,6	19,9
8	G.O.N.O. - Gruppo Oncologico del Nord Ovest	4	2,6	22,4
9	Ospedale San Raffaele	4	2,6	25,0
10	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona	3	1,9	26,9
11	Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell' Adulto) Franco Mandelli Onlus	3	1,9	28,8
12	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	3	1,9	30,8
13	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)	3	1,9	32,7
14	IRCCS Istituto Clinico Humanitas	3	1,9	34,6
15	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma	3	1,9	36,5
16	Istituti Fisioterapici Ospitalieri	3	1,9	38,5
17	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"	3	1,9	40,4
18	Italian Sarcoma Group	3	1,9	42,3
19	Umberto I - Policlinico di Roma	3	1,9	44,2
20	Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani	2	1,3	45,5
21	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese	2	1,3	46,8
22	Centro Ricerche Cliniche di Verona	2	1,3	48,1
23	Consorzio Oncotech	2	1,3	49,4
24	Dip. Medicina dei Sistemi Università degli Studi di Roma Tor Vergata	2	1,3	50,6
25	Dipartimento di Oncologia - Università degli Studi di Torino	2	1,3	51,9
26	Ente Ospedaliero Ospedali Galliera	2	1,3	53,2
27	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	2	1,3	54,5
28	Fondazione Emn Italy Onlus	2	1,3	55,8
29	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	2	1,3	57,1
30	Fondazione Italiana Linfomi Onlus	2	1,3	58,3
31	Fondazione Ricerca Traslazionale (FORT)	2	1,3	59,6
32	GITMO Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule Staminali Emopoietiche e Terapia	2	1,3	60,9
33	Grupo Español De Investigación En Cáncer De Ovario (GEICO)	2	1,3	62,2
34	International Breast Cancer Study Group	2	1,3	63,5

Promotore No profit		2019		
		SC	%	% cum.
35	IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2	1,3	64,7
36	Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (Irst) IRCCS	2	1,3	66,0
37	Leids Universitair Medisch Centrum	2	1,3	67,3
38	A.O. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi	1	0,6	67,9
39	Academic Medical Centre Amsterdam	1	0,6	68,6
40	AIEOP - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica	1	0,6	69,2
41	Alma Mater Studiorum Università di Bologna	1	0,6	69,9
42	AOU Citta' Della Salute E Della Scienza Di Torino	1	0,6	70,5
43	AOU Di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi	1	0,6	71,2
44	Assistance Publique des Hopitaux de Paris	1	0,6	71,8
45	Associazione Italiana Pazienti Leucemia Mieloide Cronica (AIPLMC)	1	0,6	72,4
46	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo	1	0,6	73,1
47	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi	1	0,6	73,7
48	Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona	1	0,6	74,4
49	Azienda Sanitaria Ospedaliera S.Croce e Carle Cuneo	1	0,6	75,0
50	Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili di Brescia	1	0,6	75,6
51	Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna	1	0,6	76,3
52	Centro Cardiologico SPA Fondazione Monzino	1	0,6	76,9
53	Dept. Of Intensive Care, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet	1	0,6	77,6
54	Dipartimento di Medicina, Università di Perugia	1	0,6	78,2
55	Dipartimento Di Neuroscienze Salute Mentale E Organi Di Senso - Nesmos - Sapienza Università Di Roma	1	0,6	78,8
56	Dip. di Scienze della vita e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Ferrara	1	0,6	79,5
57	EAU Research Foundation	1	0,6	80,1
58	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)	1	0,6	80,8
59	European Myeloma Network	1	0,6	81,4
60	European Thoracic Oncology Platform	1	0,6	82,1
61	Fondazione Arianna Anticoagulazione	1	0,6	82,7
62	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	1	0,6	83,3
63	Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche ETS	1	0,6	84,0
64	Groupe Francophone des Myelodysplasies	1	0,6	84,6
65	Hamilton Health Sciences Corporation	1	0,6	85,3
66	I.R.C.C.S. Policlinico San Donato	1	0,6	85,9
67	IDIBAPS (Consorcio Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer)	1	0,6	86,5
68	IELSG - International Extranodal Lymphoma Study Group	1	0,6	87,2
69	IFOM - Istituto Firc Di Oncologia Molecolare - Milano	1	0,6	87,8
70	Imperial College Of Science, Technology And Medicine	1	0,6	88,5
71	IRCC INRCA Ancona	1	0,6	89,1
72	IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo	1	0,6	89,7
73	Ist. Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione - ISMETT	1	0,6	90,4
74	King'S College London	1	0,6	91,0
75	Medical University Innsbruck	1	0,6	91,7
76	Medical University of Vienna	1	0,6	92,3

Promotore No profit		2019		
		SC	%	% cum.
77	Neat Id Foundation	1	0,6	92,9
78	Norwegian University of Science and Technology	1	0,6	93,6
79	Rare Partners SRL Impresa Sociale	1	0,6	94,2
80	Region Skåne	1	0,6	94,9
81	Sarc	1	0,6	95,5
82	Trialnet Coordinating Center	1	0,6	96,2
83	Unicancer	1	0,6	96,8
84	Università Campus Bio-Medico di Roma	1	0,6	97,4
85	Università degli Studi Milano Bicocca	1	0,6	98,1
86	Université Catholique de Louvain	1	0,6	98,7
87	University Health Network, Toronto	1	0,6	99,4
88	Zealand University Hospital (Erland Pedersen)	1	0,6	100,0
	Totale	156	100,0	

2.7 Disegno e finalità della sperimentazione clinica

Nella presente sezione le sperimentazioni autorizzate nel 2019, suddivise in base al disegno dello studio clinico, sono analizzate in funzione:

- della randomizzazione³, ovvero in base al metodo utilizzato per assegnare in modo casuale i partecipanti dello studio ai differenti bracci della sperimentazione, ad esempio, nel gruppo di trattamento per ricevere il farmaco dello studio o nel gruppo di controllo per ricevere il placebo o il farmaco comparatore. Gli studi si classificano, quindi, in randomizzati o non randomizzati e controllati o non controllati, in base all'utilizzo o meno del placebo/farmaco comparatore.

Come è riportato nella Tabella 18 a), oltre il 62% delle sperimentazioni (418 su 672) è costituito da sperimentazioni randomizzate. Analizzando la presenza o meno del gruppo di controllo, si rileva che la quasi totalità delle sperimentazioni randomizzate sono controllate 413 (98,8%) e che il 61,5% del totale degli studi sono randomizzati/controllati (Randomized Clinical Trial - RCT), mentre 31 su 672 (4,6%) sono non randomizzati/controllati. Tra gli studi non controllati, la maggior parte è costituita dagli studi non randomizzati, 223 (97,8%). Emerge dunque che, sul totale dei 672 studi, solo 36 (5,4%) non appartengono alle definizioni di RCT (61,5%) e non controllato/non randomizzato (33,2%).

- del *Blinding*, ovvero in base alla consapevolezza dei partecipanti o degli sperimentatori o di entrambi rispetto al gruppo cui i partecipanti sono assegnati (studio in aperto, in singolo cieco o in doppio cieco).

Come riportato nella Tabella 18 b), sul totale di 672 studi, 188 (28,0%) sono stati condotti in aperto, ovvero sperimentatori e partecipanti sono consapevoli del trattamento, 265 (39,4%) sono condotti in doppio cieco (né sperimentatori né partecipanti sono consapevoli del trattamento) e 7 (1,0%) in singolo cieco, ossia solo gli sperimentatori sono a conoscenza del trattamento. Anche in questo caso gli studi sono stati suddivisi in base alla presenza o meno del gruppo di controllo.

- dell'assegnazione al trattamento, che può essere:
 - Gruppi paralleli in cui, dopo la randomizzazione, ogni partecipante resterà nel braccio di trattamento cui è stato assegnato per tutta la durata dello studio. Il disegno a gruppi paralleli può essere applicato a molte malattie, consente di eseguire esperimenti simultaneamente in un certo numero di gruppi e i gruppi possono trovarsi in luoghi separati.
Come riportato nella Tabella 18 c), 297 studi (44,2%) sui 672 autorizzati sono condotti per gruppi paralleli.
 - *Cross over*, in cui i partecipanti sono sottoposti a una sequenza di trattamenti diversi, ad esempio il farmaco sperimentale nella prima fase dello studio e il comparatore/controllo nella seconda fase, con un intervallo di tempo sufficiente tra le diverse fasi del trattamento (detto periodo di *wash-out*). In questo caso, in 18 studi (2,7%) sul totale di 672 è stato applicato il disegno *cross over* (Tabella 18 c)).

³ La randomizzazione è un metodo per l'assegnazione o la selezione senza l'utilizzo di alcun sistema. È puramente casuale. Negli studi clinici, i partecipanti sono di solito assegnati a differenti bracci della sperimentazione (ad esempio, per ricevere il farmaco dello studio o il placebo) in modo casuale. Questa è una parte fondamentale dello studio randomizzato controllato (randomised controlled trial, RCT) e significa che ciascun partecipante ha la stessa possibilità di essere in uno dei bracci della sperimentazione. È un metodo importante per ridurre il rischio di distorsione nei risultati dello studio.

Tabella 18

Sperimentazioni per disegno dello studio

SC autorizzate nel 2019: 672

a) Per randomizzazione

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Randomizzato	413	61,5	5	0,7	418	62,2
Non randomizzato	31	4,6	223	33,2	254	37,8
Totale	444	66,1	228	33,9	672	100,0

b) Per blinding

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
In aperto	172	25,6	16	2,4	188	28,0
Doppio cieco	265	39,4	0	0,0	265	39,4
Singolo cieco	7	1,0	0	0,0	7	1,0
Non spec.*	0	0,0	212	31,5	212	31,5
Totale	444	66,1	228	33,9	672	100,0

c) Per assegnazione del trattamento

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Gruppi paralleli	295	43,9	2	0,3	297	44,2
Cross over	18	2,7	0	0,0	18	2,7
Non spec.*	131	19,5	226	33,6	357	53,1
Totale	444	66,1	228	33,9	672	100,0

* informazione non definita o non presente in CTA

Lo scopo di una sperimentazione clinica è, da un lato, accertarsi della sicurezza del trattamento che si desidera testare, dall'altro dimostrare l'efficacia terapeutica per un'indicazione precisa. Ciò risulta evidente dai dati riportati nella Tabella 19, in cui le sperimentazioni autorizzate nel 2019 sono state suddivise in base alla finalità. Bisogna considerare che la stessa sperimentazione può comprendere più finalità e, quindi, essere conteggiata più volte. Analizzando i dati, si nota che efficacia e sicurezza si confermano le finalità maggiormente indagate, rispettivamente presenti in 610 (90,8%) e 603 (89,7%) studi. La finalità della farmacocinetica, il cui obiettivo è determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano, ovvero come il farmaco viene assorbito, metabolizzato ed escreto, è stata indicata in 345 studi (51,3%). In 330 studi (49,1%) l'obiettivo è, invece, la terapia. Segue la finalità della farmacodinamica, indicata in 211 studi (31,4%), che ha l'obiettivo di determinare un range approssimato di dosi attive del farmaco sperimentale, evitando la somministrazione di dosaggi insufficienti o troppo elevati. Seguono poi, con presenze intorno ai 100 studi, lo studio dose-risposta, la farmacogenetica e la farmacogenomica, tutte intorno al 14%. Le restanti finalità, profilassi, farmacoeconomia, diagnosi e bioequivalenza, hanno tutte percentuali di presenza inferiori al 5%.

Tabella 19

Sperimentazioni per finalità
SC autorizzate nel 2019: 672

Finalità	2019	
	SC	%
Efficacia	610	90,8
Sicurezza	603	89,7
Farmacocinetica	345	51,3
Terapia	330	49,1
Farmacodinamica	211	31,4
Studio dose-risposta	99	14,7
Farmacogenetica	97	14,4
Farmacogenomica	95	14,1
Profilassi	29	4,3
Farmacoeconomia	28	4,2
Diagnosi	16	2,4
Bioequivalenza	2	0,3

2.8 Scientific Advice

Il progresso scientifico e tecnologico applicato allo sviluppo dei prodotti medicinali pone nuove sfide al mondo regolatorio, rendendo necessari approcci che consentano di rispondere a queste rinnovate esigenze. Il fine ultimo è quello di garantire ai pazienti un accesso tempestivo alle innovazioni tecnologiche, nel rispetto dei compiti regolatori a tutela della salute pubblica attraverso i farmaci. In questo contesto, AIFA promuove il confronto e l'interazione precoce con i soggetti pubblici o privati impegnati nello sviluppo di nuove metodologie e tecnologie applicate allo sviluppo di prodotti farmaceutici, come ad esempio terapie avanzate, con lo scopo di fornire supporto scientifico e regolatorio, con particolare riguardo ai requisiti necessari per uno sviluppo di successo.

L'attività di *scientific advice* (consulenza scientifica) in ambito regolatorio è ormai consolidata, con risultati di indubbia efficacia. Negli ultimi anni le Agenzie regolatorie hanno avviato attività di *scientific advice* capaci di coprire diversi aspetti dello sviluppo di un medicinale, con particolare riferimento alle parti relative alla qualità, agli aspetti non-clinici, clinici e tecnologici per tutti i medicinali per uso umano.

Nel 2019 le sperimentazioni che avevano precedentemente ricevuto uno *scientific advice* nazionale o EMA risultano essere state pari al 30,7% del totale, 213 su 693 sperimentazioni valutate. Risultano essere 6 in meno rispetto al 2018, anno in cui ne erano state rilevate 219 (Tabella 20 bis). In entrambe le tabelle seguenti è stato anche riportato l'esito dell'*iter* autorizzativo (autorizzazione e diniego).

Tabella 20

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase
 SC valutate nel 2019: 693 di cui 213 (30,7%) con Scientific Advice

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	8	3,8	54	26,0	144	69,2	2	1,0	208	97,7
Diniego	0	0,0	1	20,0	4	80,0	0	0,0	5	2,3
Totale	8	3,8	55	25,8	148	69,5	2	0,9	213	100,0

Tabella 20 bis

Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2019 verso 2018
 SC con SA nel 2019: 213; SC con SA nel 2018: 219

Esito	2019		2018		Δ 2019/2018	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	208	97,7	205	93,6	3	4,0
Diniego	5	2,3	14	6,4	-9	-4,0
Totale	213	100,0	219	100,0	-6	100,0

2.9 I Comitati etici coordinatori

Come spiegato nella sezione 2.1, è necessario che le sperimentazioni cliniche ottengano il parere favorevole da parte del Comitato etico coordinatore (denominato *parere unico, PU*), che è di norma quello di riferimento per il centro coordinatore della sperimentazione. Nel caso di più centri italiani coinvolti, i Comitati etici di questi centri dovranno solo esprimere l'accettazione o meno del parere unico del Comitato etico coordinatore, al fine di far partire la sperimentazione presso il proprio centro.

Nella Tabella 21 sono riportati i pareri unici presenti in OsSC, in totale 655, rilasciati nel 2019 dai Comitati etici coordinatori. Il dato sui pareri unici rilasciati dai Comitati etici corrisponde alla quasi totalità delle sperimentazioni autorizzate nel corso del 2019 (97,5%). Tale minima differenza può essere ricondotta a diversi motivi, tra cui il ritardato caricamento del parere unico nell'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche, l'invio cartaceo del parere unico oppure il ritardo nell'emissione dello stesso.

Nel 2019 risulta che: 60 Comitati Etici coordinatori hanno rilasciato almeno un PU; 23 Comitati etici hanno rilasciato 10 o più PU; i primi 10 Comitati etici coinvolti nella valutazione delle sperimentazioni cliniche hanno valutato la metà delle sperimentazioni totali (329).

Nella Figura H è mostrata la loro distribuzione sul territorio nazionale.

Tabella 21

Sperimentazioni valutate per Comitato etico coordinatore
Pareri unici presenti in OsSC emessi da 60 CE: 655

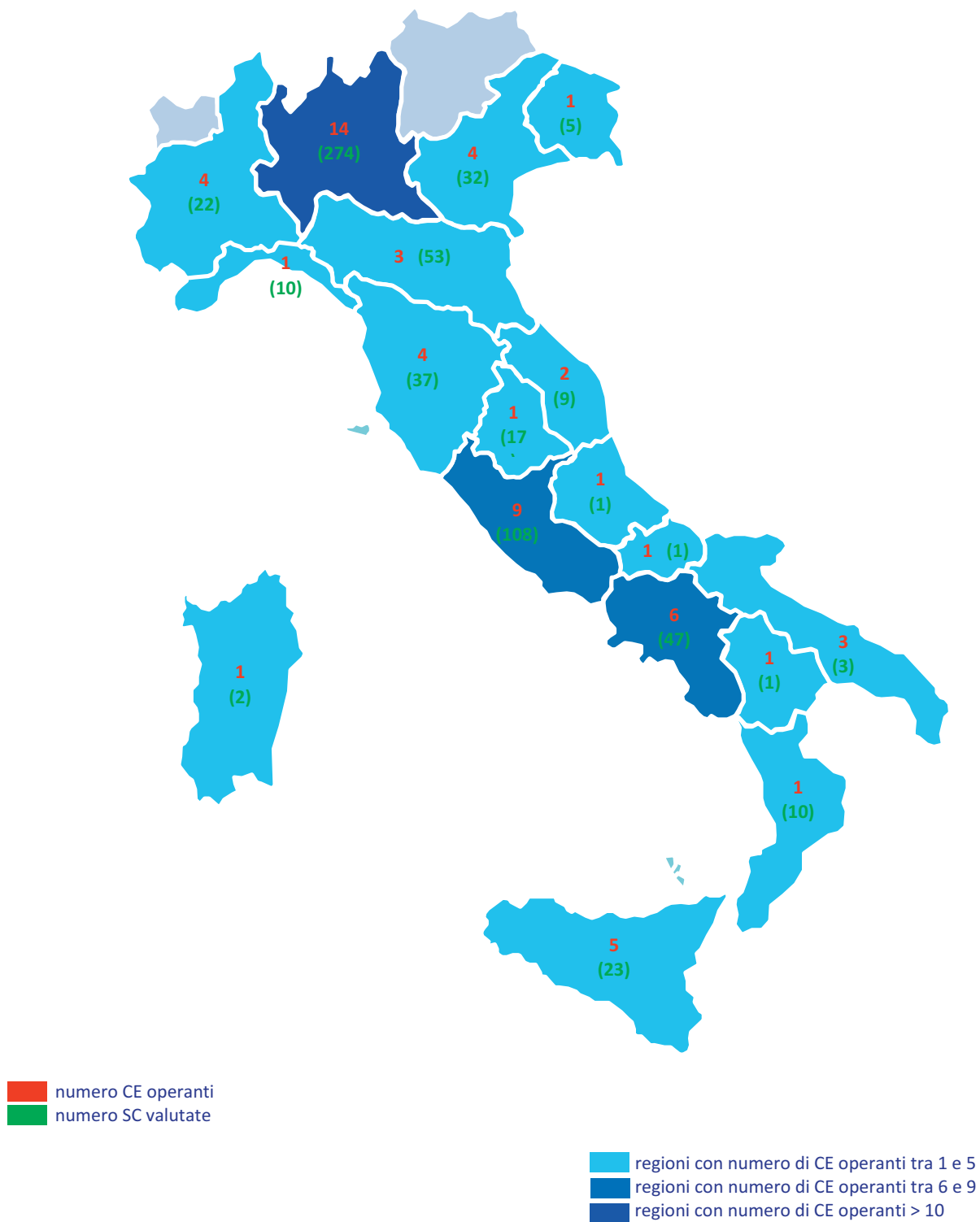
Comitato etico coordinatore		2019		
		SC	%	% cum.
1	CE Milano AREA 2	43	6,6	6,6
2	CE Della Fond.ne IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" - Milano	40	6,1	12,7
3	CE della Fond.ne Agostino Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore	38	5,8	18,5
4	IRCCS Ospedale San Raffaele	38	5,8	24,3
5	CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino	35	5,3	29,6
6	CE Indipendente Istituto Clinico Humanitas	34	5,2	34,8
7	CE per la sper. clinica delle province di Verona e Rovigo	27	4,1	38,9
8	CE dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	25	3,8	42,7
9	CE IRCCS Pascale	25	3,8	46,6
10	CE dell'Università "Sapienza"	24	3,7	50,2
11	CE Indipendente di Area Vasta Emilia Centro	23	3,5	53,7
12	CE della Romagna - CEROM	19	2,9	56,6
13	CE delle aziende sanitarie dell'Umbria - CEAS UMBRIA	17	2,6	59,2
14	CE Bergamo	16	2,4	61,7
15	CE IRCCS reg. Lombardia - Sezione Fond.ne IRCCS Istituto Neur. Carlo Besta	16	2,4	64,1
16	CE Catania 1	13	2,0	66,1
17	CE MI Area 3	13	2,0	68,1
18	CE REG. Toscana - Area Vasta Centro	12	1,8	69,9
19	CE dell'Area Vasta Emilia Nord	11	1,7	71,6

Comitato etico coordinatore		2019		
		SC	%	% cum.
20	CE Pavia	11	1,7	73,3
21	CE REG. Toscana - Area Vasta Nord Ovest	11	1,7	75,0
22	CE REG. Calabria Sezione Area Centro	10	1,5	76,5
23	CE regionale della Liguria	10	1,5	78,0
24	CE Brianza	9	1,4	79,4
25	CE dell'Università Federico II	9	1,4	80,8
26	MI Area 1 - ASST Sacco Fatebenefratelli	9	1,4	82,1
27	Azienda Ospedaliero Universitaria San Luigi Gonzaga	8	1,2	83,4
28	CE di Brescia	8	1,2	84,6
29	CE interaziendale AOU Citta' della salute e della scienza di Torino	8	1,2	85,8
30	CE REG. Toscana - Pediatrico	8	1,2	87,0
31	CE Regionale (C.E.R.) delle Marche	8	1,2	88,2
32	CE Universita' Vanvitelli di Napoli, AOU Vanvitelli - Aorn Ospedali dei Colli	8	1,2	89,5
33	CE Centrale IRCCS - Sezione IFO-Fond.NE Bietti	7	1,1	90,5
34	CE REG. Toscana - Area Vasta Sud Est	6	0,9	91,5
35	CE IRCCS di Candiolo	5	0,8	92,2
36	CE IRCCS San Raffaele Pisana	5	0,8	93,0
37	CE Unico Regionale	5	0,8	93,7
38	CE Messina	4	0,6	94,4
39	CE Campania Sud	3	0,5	94,8
40	CE dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS	3	0,5	95,3
41	CE indipendente presso la fond.ne PTV Policlinico Tor Vergata	3	0,5	95,7
42	Sez. del CE IRCCS Istituto Tumori G. Paolo II BA c/o Fond.ne Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo	3	0,5	95,7
43	CE Indipendente Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari	2	0,3	96,5
44	CE Lazio 1	2	0,3	96,8
45	CE Palermo 1	2	0,3	97,1
46	CE Palermo 2	2	0,3	97,4
47	CE per la sperimentazione clinica della provincia di Padova	2	0,3	97,7
48	CESC dell'IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV)	2	0,3	98,0
49	CE IRCSS Sicilia - ISMETT	2	0,3	98,3
50	A.O.U. Consorziale Policlinico di Bari	1	0,2	98,5
51	CE Campania Nord	1	0,2	98,6
52	CE Cardarelli - Santobono	1	0,2	98,8
53	CE delle province di Chieti e Pescara	1	0,2	98,9
54	CE dell'Università Campus Bio Medico di Roma	1	0,2	99,1
55	CE INRCA	1	0,2	99,2
56	CE Interaziendale ASO S. Croce e Carle e AA.SS.LL. CN1, CN2 e AT	1	0,2	99,4
57	CE Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA - IRCCS	1	0,2	99,5
58	CE per le sper. cliniche (CESC) della provincia di Vicenza	1	0,2	99,7
59	IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed	1	0,2	99,8
60	IRCCS Multimedia Sez. CEC IRCCS Regione Lombardia	1	0,2	100,0
	Totale	655	100,0	

Figura H

Sperimentazioni cliniche valutate per Comitato Etico coordinatore

PU espressi per le SC valutate da AIFA nel 2019: 655



Voluntary Harmonisation Procedure VHP



La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
19° Rapporto Nazionale
Anno 2020

Il 16 aprile 2014 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il Regolamento n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, che abroga la Direttiva 2001/20/CE. Secondo il nuovo schema, applicato dal mese di ottobre 2018, la valutazione degli studi clinici sarà coordinata da una singola Autorità competente nazionale, che farà da referente e fornirà una prima valutazione dello studio, sulla base della quale le Autorità competenti degli altri Stati Membri forniranno i propri commenti e la decisione finale sull'autorizzazione. La normativa vigente prevede, invece, che ciascuno Stato Membro valuti e autorizzi su base nazionale le domande di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche.

Per favorire l'adeguamento a tale modello, i Capi di Agenzia degli Stati Membri europei hanno rilanciato in maniera mirata il progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati Membri dell'UE, dal nome Voluntary Harmonization Procedure (VHP). La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici svolti in più di uno Stato Membro dell'UE e permette la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione. Alla valutazione coordinata segue una fase nazionale accelerata, che consiste nella ratifica, da parte delle Autorità competenti nazionali, della decisione presa in VHP. Il modello valutativo della VHP riflette, quindi, quanto previsto dal Regolamento 536/2014, escludendo però il parere dei Comitati Etici (CE), che viene recepito solo in fase nazionale.

Le caratteristiche principali della VHP sono: la natura volontaria della partecipazione, sia per il Promotore, sia per le Autorità competenti coinvolte; l'armonizzazione della documentazione tra gli Stati Membri partecipanti; la valutazione e l'autorizzazione della sperimentazione clinica da parte di tutte le Autorità competenti degli Stati Membri coinvolti, secondo una tempistica rigorosa e coordinata. Tutti i documenti e le informazioni relative alle procedure vengono condivisi tra le Agenzie attraverso il VHP-database, cui può accedere solo un numero limitato di addetti per ogni Agenzia e che è gestito dalla Germania (PEI - Paul-Ehrlich-Institut).

Inoltre, nel 2016 il Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), il Comitato europeo nato allo scopo di coordinare l'attuazione della direttiva 2001/20 sulle sperimentazioni cliniche negli Stati Membri, in collaborazione con la Germania (PEI), ha supportato l'inizio di un progetto parallelo, chiamato VHP-plus, che prevede il coinvolgimento dei Comitati Etici, dietro specifica richiesta, nella valutazione della documentazione presentata dallo Sponsor in VHP⁴.

L'Italia non partecipa al progetto VHP-plus, ma l'AIFA ha iniziato a livello nazionale un progetto pilota per la valutazione coordinata delle procedure VHP tra Autorità competente (AIFA) e Comitati Etici. Tale progetto prevede che, su richiesta degli Sponsor, la documentazione presentata tramite VHP relativa alle procedure di approvazione di studi clinici o emendamenti sostanziali possa essere valutata in parallelo da AIFA e CE, riducendo le tempistiche necessarie all'autorizzazione degli studi clinici durante la successiva fase nazionale.⁵

L'Italia è tra i Paesi maggiormente coinvolti dagli Sponsor: nel 2019 sono stati confermati i dati degli anni precedenti che hanno visto l'Italia partecipare in maniera attiva e continuativa al progetto.

⁴ La lista degli Stati Membri che hanno aderito al progetto VHP-plus è consultabile al link <http://www.hma.eu/ctfg.html>

⁵ Maggiori dettagli sul progetto e la lista dei CE aderenti a tale progetto sono disponibili sul sito istituzionale dell'AIFA: <https://www.aifa.gov.it/-/lista-aggiornata-dei-comitati-etici-aderenti-al-progetto-pilota-vhp-08-08-2016>
<https://www.aifa.gov.it/-/avvio-del-progetto-pilota-vhp-per-la-valutazione-congiunta-degli-studi-clinici-tra-aifa-e-comitati-etici>

AIFA anche nel 2019 ha partecipato a tutte le procedure in cui è stata coinvolta dagli Sponsor, valutando, tra il 2015 e il 2019, 114 Sperimentazioni cliniche e 312 emendamenti sostanziali come autorità competente di riferimento e posizionandosi tra i primi Stati Europei per numero di procedure.

Per quanto riguarda il numero di procedure seguite come autorità competente di riferimento, il dato dell'Italia supera le 20 all'anno, con leggere flessioni dovute principalmente all'applicazione dell'algoritmo di selezione che, in caso di più volontari, seleziona l'autorità competente che ha seguito meno procedure come autorità competente di riferimento. Pertanto, l'Italia, essendo uno dei Paesi maggiormente attivi, risulta avere una bassa priorità rispetto ad altre autorità competenti europee.

Il numero di emendamenti sostanziali che vede coinvolta l'Italia risulta aumentato in maniera evidente, proprio in conseguenza dell'attività di AIFA come autorità competente nella valutazione delle sperimentazioni cliniche multinazionali presentate tramite VHP.

Il progetto pilota è partito nel maggio 2016 e ha visto, a fronte di una crescente richiesta da parte degli Sponsor, la parallela crescente partecipazione dei Comitati etici sia per procedure relative a sperimentazione cliniche sia per richieste relative a emendamenti sostanziali. I dati raccolti fino al 2019 mostrano che per circa il 90% delle procedure in cui è stato coinvolto il Comitato etico, la valutazione congiunta è stata eseguita in maniera coordinata e parallela, mentre solo un piccolo numero di procedure è stato interrotto per mancanza di feedback da parte dei Comitati etici coinvolti, a dimostrazione della fattiva collaborazione instaurata tra AIFA e CE nella valutazione congiunta delle sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali in quello che dovrebbe essere considerato il contesto del nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica.

Nelle tabelle seguenti sono presentati i numeri delle procedure volontarie europee, facendo riferimento all'ultimo quinquennio e, più in dettaglio, i numeri relativi alle VHP che coinvolgono l'Italia e quelle seguite nell'ambito del progetto pilota con i Comitati etici nazionali.

Tabella 22

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP
SC presentate nel quinquennio: 1.021

Anno	SC presentate (a)	SC presentate con richiesta di coinvolgimento dell'Italia (b)	% (b)/(a)	SC presentate con partecipazione dell'Italia (c)	% (c)/(b)	SC presentate con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento (d)	% (d)/(c)
2015	218	131	60,1	116	88,5	19	16,4
2016	209	122	58,4	122	100,0	27	22,1
2017	191	117	61,3	106	90,6	22	20,8
2018	199	117	58,8	117	100,0	21	17,9
2019	204	115	56,4	115	100,0	25	21,7
Totale	1.021	602	59,0	576	95,7	114	19,8

Tabella 23

Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase
 SC valutate nel 2019: 115

Fase	2019	
	SC	%
FIH	0	0,0
Fase I	7	6,1
Fase II	42	36,5
Fase III	60	52,2
Fase IV	6	5,2
Totale	115	100,0

Tabella 24

Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP
 ES valutati nel 2019: 481

Anno	ES presentati con partecipazione dell'Italia	ES presentati con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento
2019	481	128

Figura I

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP
 SC presentate nel quinquennio: 1.021

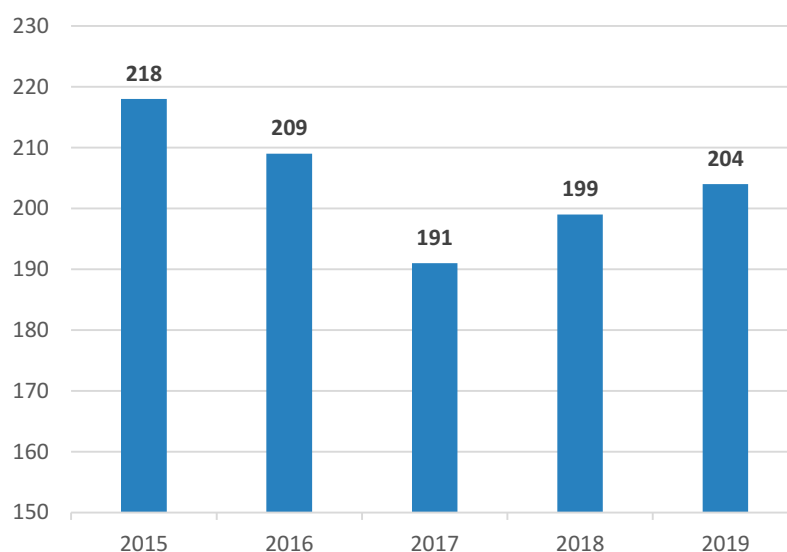
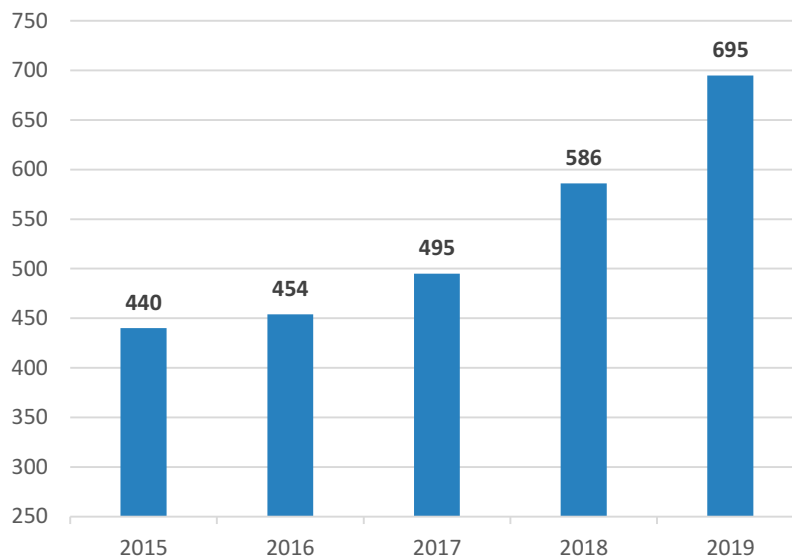


Figura L

Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP

ES presentati nel quinquennio: 2.670



I dati relativi alle sperimentazioni e agli emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP sono disponibili sul sito dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) (<http://www.hma.eu/ctfg.html>).

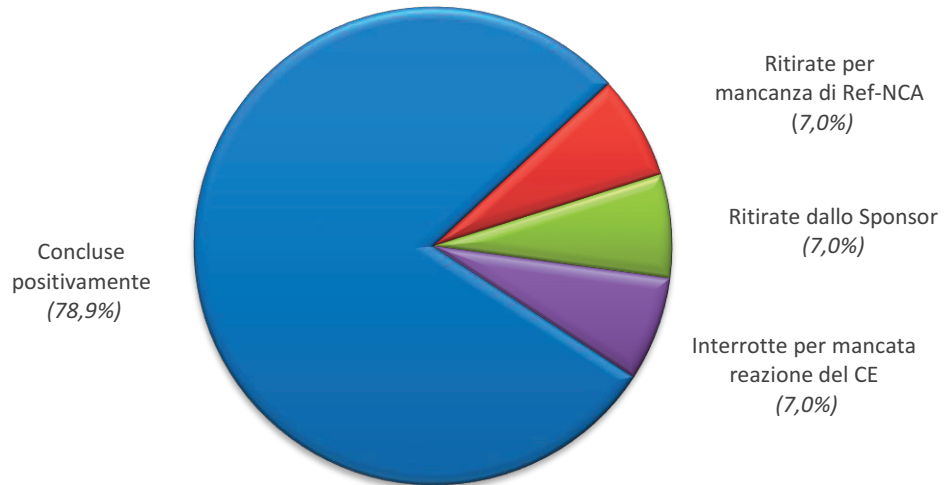
Tabella 25

Sperimentazioni autorizzate dall'Italia per fase tramite progetto pilota VHP

SC autorizzate nel quadriennio: 45

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC
2016	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3
2017	1	10,0	3	30,	6	60,0	0	0,0	10
2018	0	0,0	4	30,8	9	69,2	0	0,0	13
2019	1	5,3	8	42,1	10	52,6	0	0,0	19
Totale	2	4,4	15	33,3	28	62,2	0	0,0	45

Figura M
Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite progetto pilota VHP
SC valutate nel triennio: 57



Sperimentazioni Cliniche

COVID-19

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
19° Rapporto Nazionale
Anno 2020

3.1 Esito dell'iter autorizzativo

Dati al 15 settembre

Tabella 26

Sostanze attive impiegate negli studi COVID-19, partecipanti e durata stimata
SC autorizzate: 44

Num.	Sostanza attiva	Fase	Num. di partecipanti allo studio in Italia	Data pianificata di inizio arruolamento	Durata stimata dello studio in mesi
1	Abx464	II-III	225	na	7
2	Acalabrutinib	II	15	08/05/2020	6
3	Azitromicina	III	144	20/04/2020	12
4	Baricitinib	II	13	27/04/2020	3
5	Baricitinib	III	25	na	4
6	Baricitinib/Tocilizumab/Metilprednisolone/Canakinumab/Sarilumab/Siltuximab	II-III	1400	27/04/2020	4
7	Canakinumab	III	80	30/04/2020	3
8	Colchicina	II	310	na	3
9	Colchicina	III	438	na	6
10	Colchicina	II	308	na	3
11	Defibrotide	II	50	01/05/2020	12
12	Emapalumab/Anakinra	II-III	54	24/03/2020	5
13	Enoxaparina sodica	II	100	30/03/2020	16
14	Enoxaparina sodica	III	2.712	23/04/2020	6
15	Enoxaparina sodica	III	300	01/06/2020	12
16	Enoxaparina sodica	III	300	06/05/2020	12
17	Eparina-Metilprednisolone/Enoxaparina-Metilprednisolone	III	200	30/04/2020	12
18	Favipiravir	III	100	01/05/2020	5
19	Favipiravir/Lopinavir/Ritonavir/Darunavir-Cobicistat/Idrossiclorochina solfato	III	435	20/04/2020	3
20	Grad-cov2	I	90	na	12
21	Clorochina/Idrossiclorochina	III	400	na	12
22	Idrossiclorochina solfato	II	2.300	na	10
23	Idrossiclorochina solfato	III	216	na	12
24	Idrossiclorochina solfato	III	1.000	na	2
25	Immunoglobuline umane polivalenti	II	30	01/05/2020	6
26	Interferone beta 1a	II	126	na	9
27	Ivermectina	II	90	na	6

Num.	Sostanza attiva	Fase	Num. di partecipanti allo studio in Italia	Data pianificata di inizio arruolamento	Durata stimata dello studio in mesi
28	Tofacitinib	II	116	na	4
29	Mavrilimumab	II	50	na	4
30	Opaganib	II-III	50	na	7
31	Pamrevlumab	II	68	na	6
32	Remdesivir	III	45	07/03/2020	3
33	Remdesivir	III	80	07/03/2020	3
34	Remdesivir	II-III	8	16/06/2020	4
35	Remdesivir/chloroquine difosfato/hydroxychloroquine sulfate/interferón b 1a/lopinavir-ritonavir	III	600	08/04/2020	6
36	Reparixin	II-III	159	na	3
37	Ruxolitinib	III	80	na	2
38	Sarilumab	II-III	25	27/03/2020	5
39	Sarilumab	III	171	na	3
40	Sarilumab	II	40	na	1,5
41	Selinexor	II	25	na	8
42	Tocilizumab	II	330	19/03/2020	0
43	Tocilizumab	III	30	03/04/2020	10
44	Tocilizumab	II	398	na	0

Tabella 27

Sperimentazioni COVID-19 per fase
SC autorizzate 44

Anno	Fase I		Fase II		Fase II-III		Fase III		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2020	1	2,3	17	38,6	7	15,9	19	43,2	44

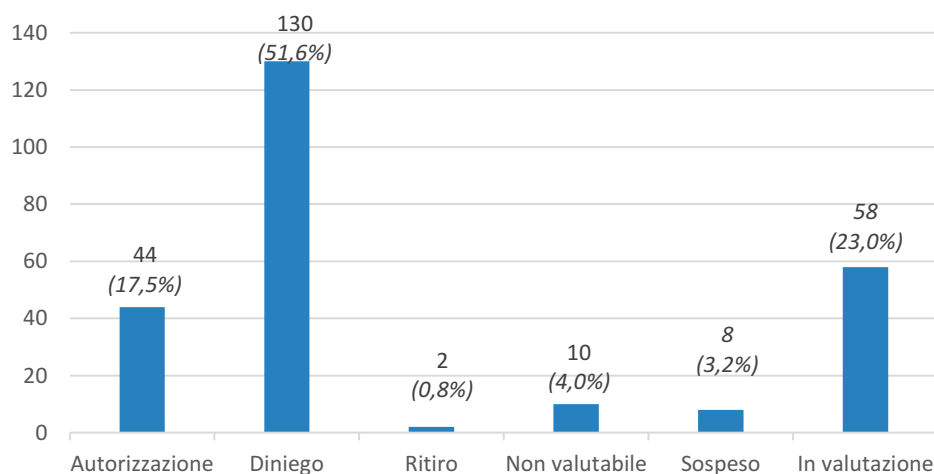
Tabella 28

Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito dell'iter autorizzativo e fase
SC presentate nel 2020: 252

Esito	Fase I		Fase II		Fase II/III		Fase III		Fase NA		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	1	20,0	17	32,1	7	50,0	19	70,4	0	0,0	44	17,5
Diniego	1	20,0	32	60,4	4	28,6	6	22,2	87	56,9	130	51,6
Ritiro	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,7	2	0,8
Non valutabile	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	9	5,9	10	4,0
Sospeso	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	3,9	8	3,2
In valutazione	1	20,0	2	3,8	3	21,4	2	7,4	50	32,7	58	23,0
Totale	5	2,0	53	21,0	14	5,6	27	10,7	153	60,7	252	100,0

Figura N

Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito
SC presentate nel 2020: 252



3.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

Delle 44 sperimentazioni condotte nel nostro paese 41 risultano essere sperimentazioni multicentriche mentre solamente 3 sono quelle monocentriche.

Figura O
Sperimentazioni COVID-19 per tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia
 SC autorizzate: 44

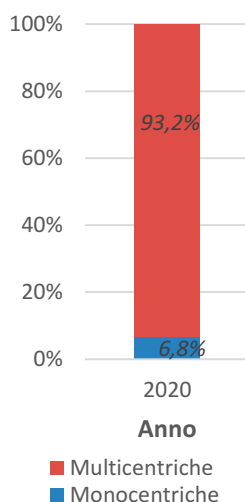
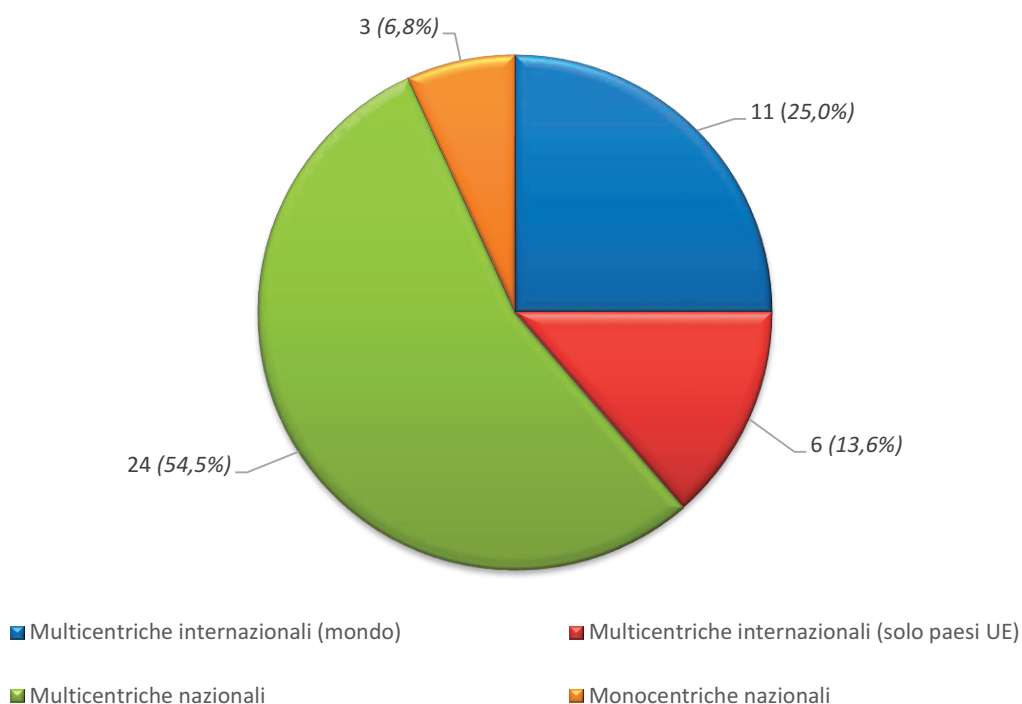


Figura P
Sperimentazioni COVID-19 monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali
 SC autorizzate: 44 di cui 27 nazionali (61,4%) e 17 internazionali (38,6%)



3.3 Popolazione in studio

Tutte le sperimentazioni COVID condotte in Italia prevedono partecipanti di ambo i sessi. Per quanto riguarda l'età dei partecipanti un solo studio è condotto su minori e un solo studio riguarda pazienti dai 12 anni in poi. Tutti i restanti 42 studi riguardano adulti (18-64 anni) e anziani (più di 65 anni).

Tabella 29

Sperimentazioni COVID-19 per tipologia della popolazione in studio e fase
 SC autorizzate nel 2019: 672

Tipologia	Fase I		Fase II		Fase II-III		Fase III		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	0	0,0	16	40,0	7	17,5	17	42,5	40	93,0
Volontari sani	1	33,3	0	0,0	2	66,7	0	0,0	3	7,0
Pazienti e volontari sani	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	2,3
Totale	1	2,3	17	38,6	9	20,5	17	38,6	44	100,0

3.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale

Tabella 30

Sperimentazioni COVID-19 per area terapeutica
 SC autorizzate: 44

Area terapeutica		2020	
		SC	%
1	Malattie virali	33	75,0
2	Malattie delle vie respiratorie	11	25,0
	Totale	44	100,0

Tabella 31
Sperimentazioni COVID 19 per classificazione terapeutica e fase
SC autorizzate: 44 di cui 41 (93,2%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC	%	Fase I		Fase II		Fase III	
			SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	25	41,7	0	0,0	19	76,0	6	24,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	12	20,0	0	0,0	2	16,7	10	83,3
P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	8	13,3	0	0,0	2	25,0	6	75,0
B Sangue e organi emopoietici	6	10,0	0	0,0	2	33,3	4	66,7
M Sistema muscolo-scheletrico	3	5,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3
N Sistema nervoso	2	3,3	0	0,0	1	50,0	1	50,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	2	3,3	0	0,0	1	50,0	1	50,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	1	1,7	0	0,0	1	100,0	0	0,0
S Organi di senso	1	1,7	0	0,0	1	100,0	0	0,0
Totale	60	100,0	0	0,0	31	51,7	29	48,3

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse classificazioni ATC.

Tabella 32

Sperimentazioni COVID-19 per tipologia di medicinale

SC autorizzate: 44

Tipologia	2020	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	24	54,5
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	17	38,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	2	4,5
Altro	1	2,3
Totale	44	100,0

3.5 Promotore della sperimentazione clinica

Tabella 33

Sperimentazioni COVID-19 per promotore profit / no profit

SC autorizzate: 44

Anno	Profit		No profit		Totale
	SC	%	SC	%	SC
2020	15	34,1	29	65,9	44

Tabella 34

Sperimentazioni per Promotore profit

SC autorizzate: 44

Promotore profit		2020		
		SC	%	% cum.
1	Novartis Pharma	2	15,4%	15,4%
2	Abivax	1	7,7%	23,1%
3	Acerta Pharma Bv	1	7,7%	30,8%
4	Dompé Farmaceutici S.P.A.	1	7,7%	38,5%
5	Eli Lilly & Company, Lilly Corporate Center	1	7,7%	46,2%
6	F. Hoffmann - La Roche Ltd.	1	7,7%	53,8%
7	Gilead sciences incorporated	1	7,7%	61,5%
8	Karyopharm Therapeutics Inc.	1	7,7%	69,2%
9	Redhill Biopharma Limited	1	7,7%	76,9%
10	Reithera Srl	1	7,7%	84,6%
11	Sanofi-aventis recherche et développement	1	7,7%	92,3%
12	Swedish Orphan Biovitrum	1	7,7%	100,0%
	Totale	13	100,0	

Tabella 35
Sperimentazioni COVID-19 per Promotore no profit
 SC autorizzate: 44

Promotore no profit		2020		
		SC	%	% cum.
1	Ospedale San Raffaele	4	13,8%	13,8%
2	Asst Fatebenefratelli Sacco	3	10,3%	24,1%
3	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"	3	10,3%	34,5%
4	Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena	2	6,9%	41,4%
5	ASUR (Azienda Sanitaria Unica Regionale) Marche	1	3,4%	44,8%
6	AUO Policlinico Umberto I Roma	1	3,4%	48,3%
7	Azienda Ospedaliera AO Ospedale Niguarda Ca' Granda	1	3,4%	51,7%
8	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona	1	3,4%	55,2%
9	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	1	3,4%	58,6%
10	Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona	1	3,4%	62,1%
11	Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Fondazione "G. Pascale"	1	3,4%	65,5%
12	Alma Mater Studiorum Università di Bologna	1	3,4%	69,0%
13	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia	1	3,4%	72,4%
14	Dipartimento di Medicina, Università di Perugia	1	3,4%	75,9%
15	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	1	3,4%	79,3%
16	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) S.r.l. IRCCS	1	3,4%	82,8%
17	Ospedale Sacro Cuore Don Calabria	1	3,4%	86,2%
18	Società Italiana di Reumatologia (SIR)	1	3,4%	89,7%
19	Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali	1	3,4%	93,1%
20	Università del Piemonte Orientale (UPO)	1	3,4%	96,6%
21	University of Oxford	1	3,4%	100,0%
	Totale	29	100,0	

3.6 Disegno e finalità della sperimentazione clinica

Tabella 36
Sperimentazioni COVID-19 per disegno dello studio
SC autorizzate: 44

a) Per randomizzazione

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Randomizzato	36	81,8	0	0,0	36	81,8
Non randomizzato	1	2,3	7	15,9	8	18,2
Totale	37	84,1	7	15,9	44	100

b) Per blinding

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
In aperto	22	50,0	1	2,3	23	52,3
Doppio cieco	12	27,3	0	0,0	12	27,3
Singolo cieco	2	4,5	0	0,0	2	4,5
Altro	1	2,3	6	13,6	7	15,9
Totale	37	84,1	7	15,9	44	100

c) Per assegnazione del trattamento

Esito	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Gruppi paralleli	23	52,3	0	0,0	23	52,3
Cross over	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Altro	2	4,5	2	4,5	4	9,1
Non spec.*	12	27,3	5	11,4	17	38,6
Totale	37	84,1	7	15,9	44	100

* informazione non definita o non presente in CTA

Tabella 37
Sperimentazioni COVID-19 per finalità
SC autorizzate: 44

Finalità	2020	
	SC	%
Efficacia	35	79,5
Sicurezza	33	75,0
Terapia	24	54,5
Farmacocinetica	4	9,1
Profilassi	4	9,1
Farmacogenetica	2	4,5
Farmacodinamica	1	2,3

Appendice

In questa sezione vengono elencati gli aggiornamenti della normativa di riferimento. Nel 2019, con il D. Lgs n. 52 si è data attuazione alla delega che avvia la riorganizzazione del sistema nazionale, per renderlo idoneo ad applicare correttamente e in maniera efficiente le disposizioni del Regolamento UE 536/2014.

Elenco della normativa pubblicata nel 2019 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

D.Lgs. 14 maggio 2019 n.52
G.U. n. 136 del 12 giugno 2019

Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali a uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n.3.