

# La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia

---

16° Rapporto nazionale  
2017



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**





*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# **LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA**

**16° Rapporto nazionale  
Anno 2017**

Roma, dicembre 2017



# **Agenzia Italiana del Farmaco**



**Direttore Generale** *M. Melazzini*

## **Gruppo di lavoro AIFA – Area Pre-Autorizzazione che ha redatto il Rapporto nazionale 2017**

**Coordinamento:** *S. Petraglia, D. Gramaglia, A. Del Vecchio*

**Estrazione dati:** *F. Cruciani, S. de Gregori, A. Lo Faro, M. Sarra, M. Vicaretti*

**Elaborazione dati, impaginazione e grafica:** *F. Cruciani*

### **Fonti dei dati**

Ufficio Sperimentazione Clinica, AIFA

Ufficio Ricerca Indipendente, AIFA

OsSC

EudraCT

Farmindustria

OsMed

Database europeo VHP

---

### **16° Rapporto nazionale**

dati 2016

disponibile sul Portale dell’Agenzia Italiana del Farmaco

*<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazioni>*

---

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.



# Indice

## *Presentazione*

### **Quadro generale**

<i>Tabella</i>	1	Mercati farmaceutici mondiali – 2016	13
<i>Tabella</i>	2	Spesa farmaceutica pubblica per ATC 1° livello – 2016	14

### **Sperimentazioni cliniche**

<i>Tabella</i>	3	Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente	17
<i>Tabella</i>	4	Sperimentazioni per anno e fase	18
<i>Figura</i>	A	Sperimentazioni per anno e fase	18
<i>Tabella</i>	5	Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia	19
<i>Tabella</i>	6	Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2016 per esito e fase	20
<i>Tabella</i>	6 bis	Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2016 verso 2015 per esito	20
<i>Tabella</i>	7	Sperimentazioni presentate nel 2016 per esito dell'iter autorizzativo e fase	21
<i>Tabella</i>	7 bis	Scostamento sperimentazioni presentate nel 2016 verso 2015 per esito dell'iter autorizzativo	21
<i>Figura</i>	B	Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2016 per esito	22
<i>Figura</i>	C	Sperimentazioni presentate nel 2016 per esito	22
<i>Figura</i>	D	Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia	23
<i>Figura</i>	E	Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali	24
<i>Figura</i>	F	Sperimentazioni nazionali monocentriche e multicentriche	24
<i>Tabella</i>	8	Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase	25
<i>Tabella</i>	9	Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase	25
<i>Tabella</i>	10	Sperimentazioni per età dei soggetti previsti	25
<i>Tabella</i>	11	Sperimentazioni per area terapeutica	26
<i>Tabella</i>	12	Sperimentazioni per tipologia di medicinale	27
<i>Tabella</i>	13	Sperimentazioni in malattie rare per fase	27
<i>Tabella</i>	14	Sperimentazioni in malattie rare per Promotore profit / no profit, nazionali e internazionali	27
<i>Tabella</i>	15	Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase	28
<i>Tabella</i>	16	Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit	29
<i>Figura</i>	G	Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit	29
<i>Tabella</i>	17	Sperimentazioni per disegno dello studio	30
<i>Tabella</i>	18	Sperimentazioni per finalità	31
<i>Tabella</i>	19	Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase	31
<i>Tabella</i>	19 bis	Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2016 verso 2015	31

### ***Voluntary Harmonisation Procedure - VHP***

<i>Tabella</i>	20	Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	37
<i>Tabella</i>	21	Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase	37
<i>Tabella</i>	22	Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP	37
<i>Figura</i>	H	Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	38
<i>Figura</i>	I	Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP	38
<i>Figura</i>	L	Sperimentazioni seguite come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP nell'anno 2016	39

### ***Ricerca indipendente - Bando 2016***

<i>Tabella</i>	23	Studi bando 2016 per età dei soggetti previsti	45
<i>Tabella</i>	24	Studi bando 2016 per area terapeutica	45
<i>Tabella</i>	25	Sperimentazioni bando 2016 per fase	46
<i>Tabella</i>	26	Sperimentazioni bando 2016 per sesso della popolazione in studio e fase	46

<b>APPENDICE</b>		Normativa – <i>Aggiornamenti</i>	49
------------------	--	----------------------------------	----

# ***Presentazione***

Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica offre una lettura retrospettiva dell'andamento della ricerca sui farmaci in Italia e restituisce un'interessante fotografia di come lo sviluppo del settore evolva nel nostro Paese, offrendo spunti utili per conoscere le aree terapeutiche maggiormente indagate, quelle su cui potenziare gli investimenti e soprattutto i ritorni in termini di salute per i pazienti.

Il primo dato positivo che ho piacere di sottolineare è l'aumento del numero delle sperimentazioni in Italia sul totale europeo, che dal 17% del 2015 passa al 20% del 2016. Un incremento di tre punti percentuali che si registra per la prima volta in cinque anni e su cui ci sentiamo incoraggiati a lavorare per rendere tale trend una costante. In termini assoluti si conferma, quindi, la tenuta delle sperimentazioni presentate e autorizzate a livello nazionale, con un aumento del 3% rispetto all'anno precedente, se si considera anche il numero delle sperimentazioni ancora in valutazione alla data del 31 dicembre 2016.

E' l'analisi della tipologia dei trials condotti che ritrae come l'R&D nel campo farmaceutico stia progressivamente cambiando nel nostro Paese, a favore di un incremento di quelli a disegno complesso (seamless, adattativi, ecc.) che abbracciano più fasi o sono collocati per definizione nelle fasi precoci della sperimentazione, anche se di fatto sono disegnati spesso come veri e propri pivotal trials.

Nel settore delle malattie rare, invece, dove si rileva una positiva tendenza all'incremento rispetto al 2015 con una forte prevalenza di sperimentazioni profit, si riscontra una distribuzione pressoché identica fra le fasi precoci e la fase III, segnale di spostamento continuo verso un potenziale sviluppo concreto di farmaci per condizioni orfane.

Come sempre, in Italia oltre il 97% delle sperimentazioni è condotta su pazienti, sono rarissime quelle in cui vengono arruolati volontari sani. La riflessione da fare, tuttavia, è in merito alle popolazioni oggetto dei trials: le donne, i bambini e gli anziani restano ancora campioni scarsamente indagati in modo specifico dalla ricerca clinica. Se, da un lato, non è purtroppo disponibile per il 90% delle sperimentazioni risalire alla composizione di genere dei pazienti arruolati, è comunque indicativo il dato davvero minimo della quota di sperimentazioni esclusivamente nel genere femminile (5,5%), così come quello nelle popolazioni pediatrica (8,6%) e anziana (1%). Proprio per questo motivo, l'AIFA ha inteso dare impulso ai bandi di ricerca indipendente promossi attingendo al fondo del 5% delle spese promozionali sostenute dalle Aziende farmaceutiche, che già dal 2016 prevedono focus dedicati per incentivare protocolli di studio finalizzati a verificare gli effetti dei farmaci per queste categorie.

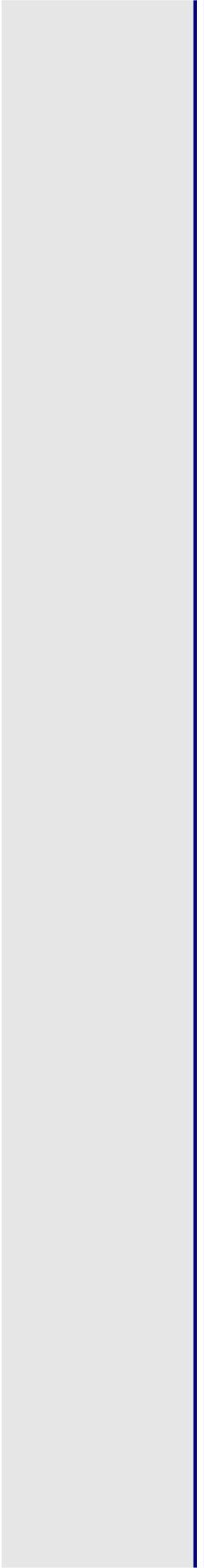
Vogliamo inoltre pensare che il lieve incremento delle sperimentazioni no profit registrato lo scorso anno derivi anche dalla riattivazione dei bandi AIFA, che confidiamo abbia contribuito a dare nuovamente fiducia al settore.

Continua la ricerca clinica nazionale nell'ambito dei farmaci oncologici e immunomodulatori, che insieme costituiscono la metà delle sperimentazioni cliniche nel nostro Paese. Si assiste ad un lieve aumento delle sperimentazioni nell'area neurologica, ematologica e immunitaria, mentre deve destare attenzione il calo di quelle in ambito infettivologico, che rappresenta invece il secondo settore per spesa farmaceutica in Italia dopo l'oncologia. Nell'attuale emergenza globale relativa alla progressiva resistenza agli antimicrobici, questo è senz'altro un aspetto su cui concentrare e rivedere le strategie, per favorire maggiori investimenti per lo studio di nuove molecole in grado di sconfiggere i cosiddetti "super-batteri" e difendere strenuamente l'insostituibile risorsa degli antibiotici, e non trovarsi in un prossimo futuro sprovvisti di terapie anche per le infezioni oggi più comuni.

Un futuro già presente è invece quello delle nuove terapie geniche, come confermano i dati sui trials condotti nel 2016 in quest'area: le sperimentazioni che vedono valutazioni di farmacogenetica sono oltre il 15% del totale e continua lo spostamento verso sperimentazioni su farmaci biologici/biotecnologici.

Anche quest'anno presentiamo i dati relativi alla partecipazione dell'Italia al progetto Voluntary Harmonization Procedure, per la valutazione congiunta dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE. Delle sperimentazioni presentate su base nazionale, 122 avevano avuto la valutazione coordinata mediante VHP nel corso del 2016. Il numero delle partecipazioni dell'Italia a queste procedure coordinate a livello europeo è rimasto elevato, vicino al 100% delle domande di partecipazione presentate, con un incremento delle procedure gestite come Stato membro di riferimento, che ci porta come agenzia nazionale al secondo posto in UE dopo il Regno Unito, per un totale di 27 procedure gestite dall'Italia come Rapporteur.

Lo scenario è quindi motivante per continuare a lavorare con impegno assiduo e quotidiano affinché sempre più terapie possano raggiungere il paziente in modo appropriato, grazie a processi di sviluppo spediti e puntuali. Molto ci aspettiamo anche dalle nuove disposizioni di legge che porteranno maggiore semplificazione e razionalizzazione nel settore e che formalizzeranno l'obiettivo di una ricerca clinica più specifica e tarata sulle diverse popolazioni (di genere e pediatrica in particolare), per offrire risposte cliniche altrettanto precise ed efficaci.



## ***Quadro generale***



**Tabella 1**  
 **Mercati farmaceutici mondiali – 2016**

<b>Paesi</b>	<b>Valori a ricavo industria (mln di euro)</b>	<b>%</b>
USA	406.963	46,3
Giappone	72.368	8,2
<b>Paesi Big UE</b>	<b>132.900</b>	<b>15,1</b>
Germania	36.726	4,2
Francia	29.906	3,4
<b>Italia</b>	<b>25.869</b>	<b>2,9</b>
Regno Unito	21.491	2,4
Spagna	18.909	2,2
<b>Paesi BRIC</b>	<b>119.431</b>	<b>13,6</b>
Cina	67.323	7,7
Brasile	19.408	2,2
India	12.968	1,5
Venezuela	19.732	2,2
Canada	17.339	2,0
Australia	11.794	1,3
Corea del Sud	7.592	0,9
Turchia	6.553	0,7
Polonia	5.532	0,6
Messico	5.381	0,6
Svizzera	5.099	0,6
Argentina	4.887	0,6
Belgio	4.743	0,5
Svezia	3.714	0,4
Austria	3.656	0,4
Taiwan	3.565	0,4
<i>Altri paesi</i>	67.769	7,7
<b>Totale Mondo</b>	<b>879.284</b>	<b>100,0</b>

Elaborazione su dati Farminindustria ("Indicatori Farmaceutici", giugno 2017)

Tabella 2

## Spesa farmaceutica pubblica per ATC 1° livello – 2016

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	Spesa farmaceutica convenzionata di classe A (mln di euro)	Farmaci erogati dalle strutture pubbliche (mln di euro)	Totale spesa farmaceutica pubblica (mln di euro)	%
L Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	238	4.258	4.497	20,1
J Antimicrobici generali per uso sistemico	817	3.580	4.398	19,6
C Sistema cardiovascolare	3.357	273	3.630	16,2
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	1.952	730	2.682	12,0
B Sangue e organi emopoietici	504	1.495	1.999	8,9
N Sistema nervoso centrale	1.328	506	1.834	8,2
R Sistema respiratorio	1.012	103	1.114	5,0
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	434	127	561	2,5
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	199	288	487	2,2
M Sistema muscolo-scheletrico	399	67	467	2,1
S Organi di senso	231	137	368	1,6
V Vari	8	286	294	1,3
D Dermatologici	56	19	75	0,3
P Antiparassitari, insetticidi e repellenti	13	0	13	0,1
<b>Totale</b>	<b>10.548</b>	<b>11.870</b>	<b>22.418</b>	<b>100,0</b>

Elaborazione su dati OsMed - Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali  
("L'uso dei farmaci in Italia", Rapporto Nazionale Anno 2017)



## ***Sperimentazioni cliniche***



Tabella 3

## Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente

(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
<b>Totale</b>	<b>11.343</b>

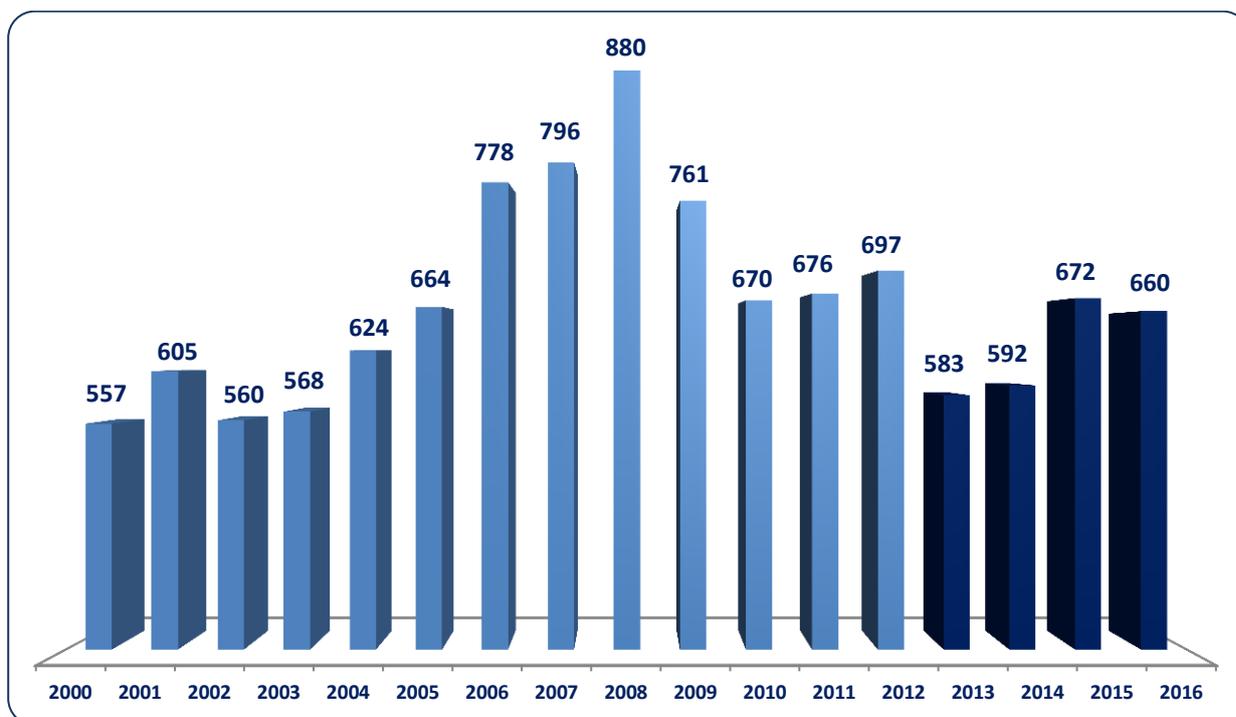


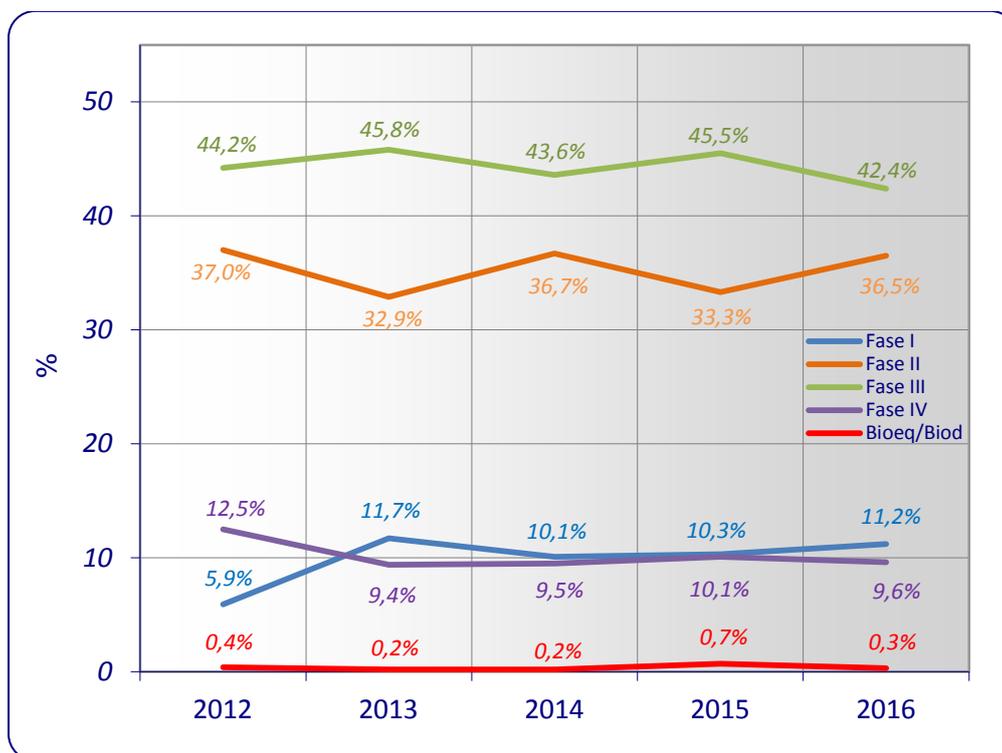
Tabella 4

**Sperimentazioni per anno e fase**  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.204

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2012	41	5,9	258	37,0	308	44,2	87	12,5	3	0,4	<b>697</b>
2013	68	11,7	192	32,9	267	45,8	55	9,4	1	0,2	<b>583</b>
2014	60	10,1	217	36,7	258	43,6	56	9,5	1	0,2	<b>592</b>
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	<b>672</b>
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,6	2	0,3	<b>660</b>
<b>Totale</b>	<b>312</b>	<b>9,7</b>	<b>1.132</b>	<b>35,3</b>	<b>1.419</b>	<b>44,3</b>	<b>329</b>	<b>10,3</b>	<b>12</b>	<b>0,4</b>	<b>3.204</b>

Figura A

**Sperimentazioni per anno e fase**  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.204



**Tabella 5**  
**Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia**  
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC in Italia **	% Italia / UE
2012	3.943	697	17,7
2013	3.383	583	17,2
2014	3.249	592	18,2
2015	3.918	672	17,2
2016	3.255	660	20,3

\* numero di studi caricati nel sistema europeo

\*\* numero di studi autorizzati dall’Autorità competente

Il numero di sperimentazioni cliniche nell’Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT (“EudraCT supporting documentation” – “EudraCT statistics”, <https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>).

Il numero di sperimentazioni cliniche in Italia è tratto dalla Tabella 3.

Tabella 6

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2016 per esito e fase  
SC valutate: 747

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	74	89,2	241	89,9	280	87,5	63	85,1	2	100,0	660	88,4
Diniego	9	10,8	25	9,3	35	10,9	11	14,9	0	0,0	80	10,7
Ritiro	0	0,0	2	0,7	5	1,6	0	0,0	0	0,0	7	0,9
<b>Totale</b>	<b>83</b>	<b>11,1</b>	<b>268</b>	<b>35,9</b>	<b>320</b>	<b>42,8</b>	<b>74</b>	<b>9,9</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	<b>747</b>	<b>100,0</b>

Tabella 6 bis

Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2016 verso 2015 per esito  
SC valutate nel 2016: 747; SC valutate nel 2015: 746

Esito	2016		2015		Δ 2016/2015	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	660	88,4	672	90,1	-12	-1,7
Diniego	80	10,7	56	7,5	24	3,2
Ritiro	7	0,9	18	2,4	-11	-1,5
<b>Totale</b>	<b>747</b>	<b>100,0</b>	<b>746</b>	<b>100,0</b>	<b>1</b>	<b>0,0</b>

Tabella 7

Sperimentazioni presentate nel 2016 per esito dell'iter autorizzativo e fase  
SC presentate: 767

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	60	11,1	187	34,6	234	43,3	57	10,6	2	0,4	540	70,4
Diniego	4	6,7	17	28,3	31	51,7	8	13,3	0	0,0	60	7,8
Ritiro	2	25,0	2	25,0	4	50,0	0	0,0	0	0,0	8	1,0
Sospensione	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2	0,3
In itinere	22	14,0	47	29,9	70	44,6	18	11,5	0	0,0	157	20,5
<b>Totale</b>	<b>89</b>	<b>11,6</b>	<b>253</b>	<b>33,0</b>	<b>340</b>	<b>44,3</b>	<b>83</b>	<b>10,8</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	<b>767</b>	<b>100,0</b>

Tabella 7 bis

Scostamento sperimentazioni presentate nel 2016 verso 2015 per esito dell'iter autorizzativo  
SC presentate nel 2016: 767; SC presentate nel 2015: 743

Esito	2016		2015		Δ 2016/2015	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	540	70,4	536	72,1	4	-1,7
Diniego	60	7,8	56	7,5	4	0,3
Ritiro	8	1,0	18	2,4	-10	-1,4
Sospensione	2	0,3	5	0,7	-3	-0,4
In itinere	157	20,5	128	17,2	29	3,2
<b>Totale</b>	<b>767</b>	<b>100,0</b>	<b>743</b>	<b>100,0</b>	<b>24</b>	<b>0,0</b>

Figura B

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2016 per esito  
SC valutate: 747

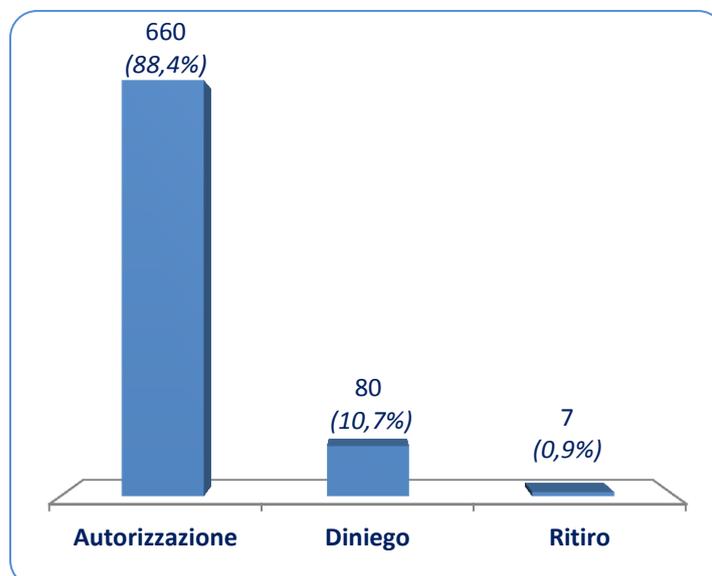


Figura C

Sperimentazioni presentate nel 2016 per esito  
SC presentate: 767

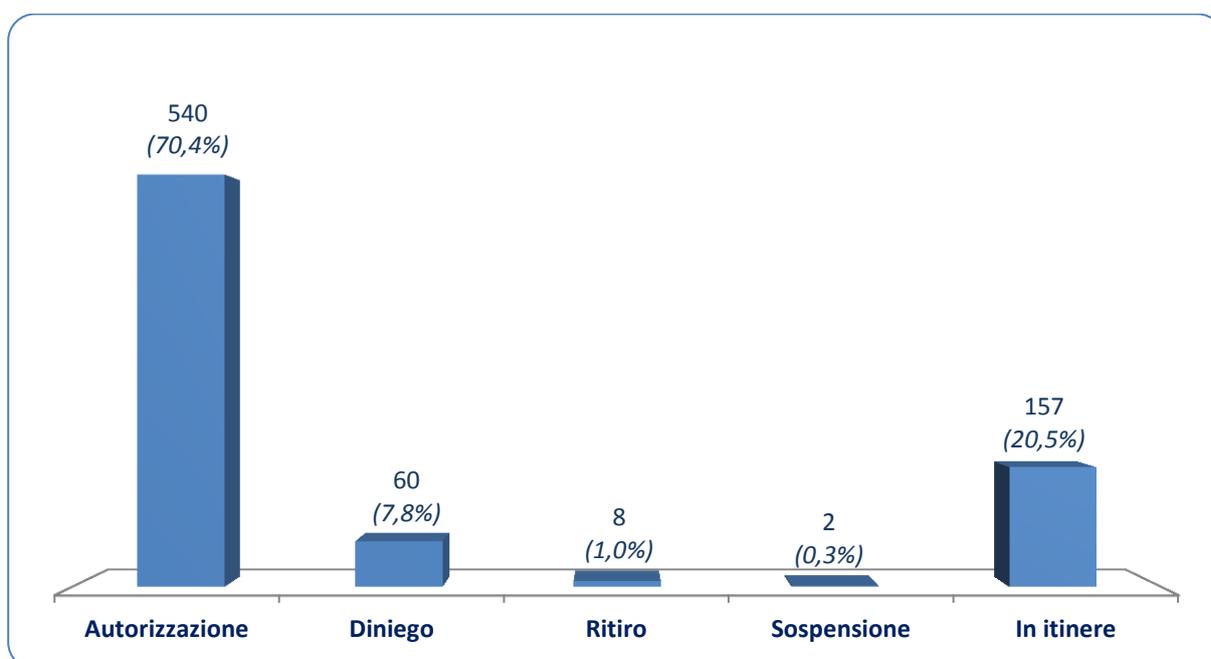


Figura D

Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.204

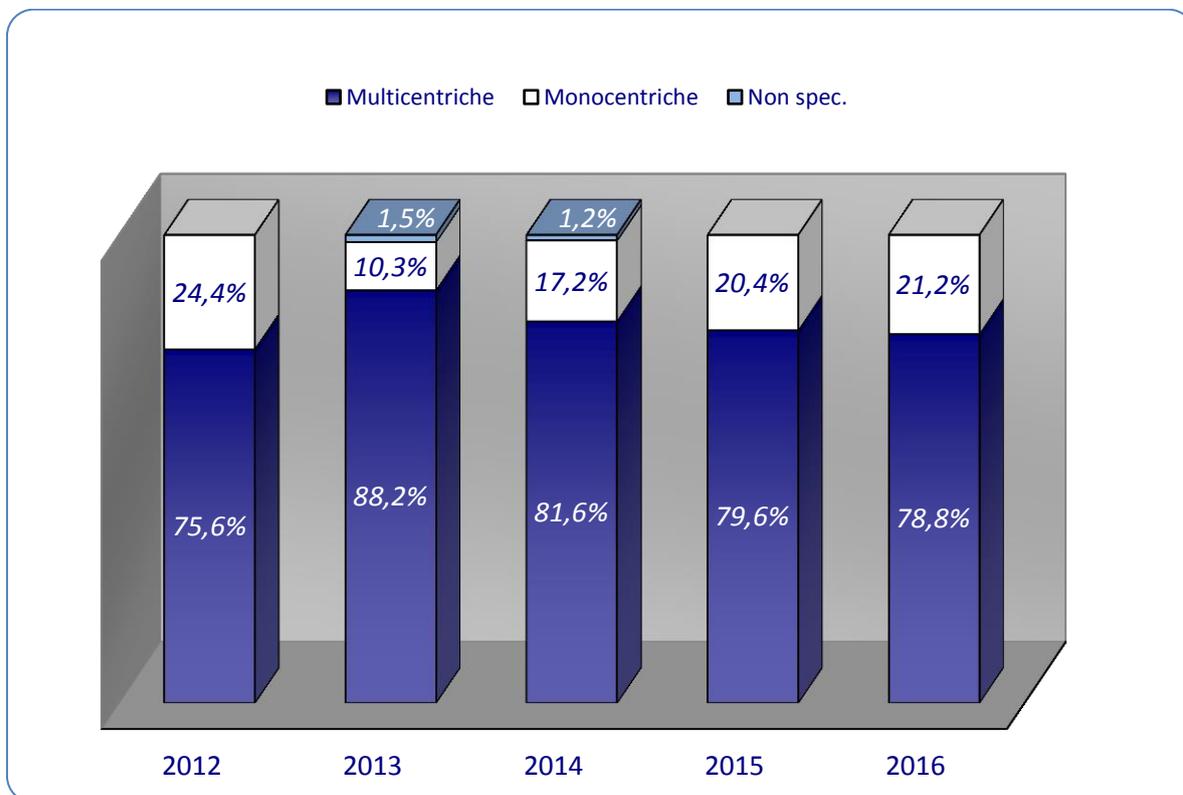


Figura E

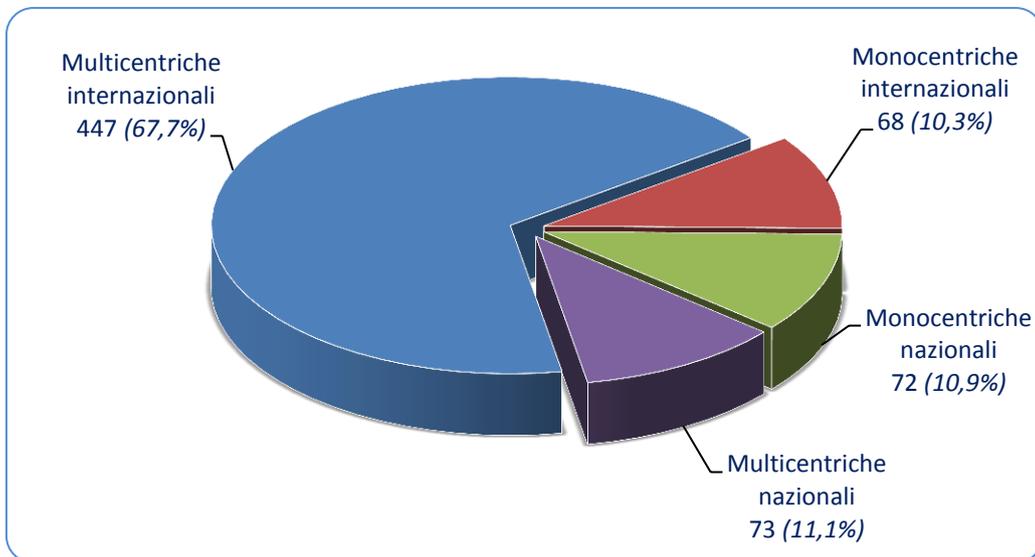
**Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali**  
SC autorizzate nel 2016: 660

Figura F

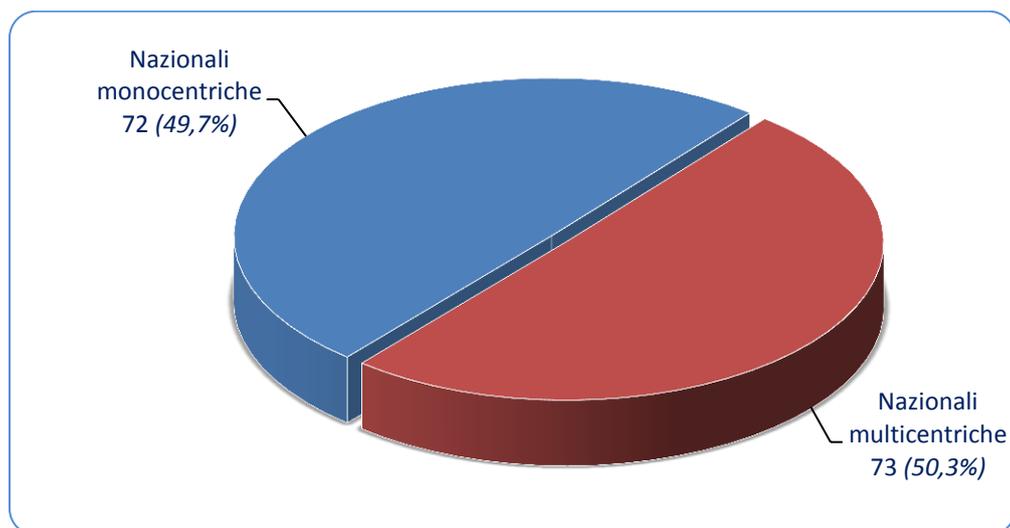
**Sperimentazioni nazionali monocentriche e multicentriche**  
SC autorizzate nel 2016: 660 di cui 145 (22,0%) nazionali

Tabella 8

**Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase**  
SC autorizzate nel 2016: 660

Tipologia	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	71	11,0	239	37,0	273	42,3	61	9,4	2	0,3	646	97,9
Volontari sani	2	25,0	2	25,0	3	37,5	1	12,5	0	0,0	8	1,2
Pazienti e volontari sani	1	16,7	0	0,0	4	66,7	1	16,7	0	0,0	6	0,9
<b>Totale</b>	<b>74</b>	<b>11,2</b>	<b>241</b>	<b>36,5</b>	<b>280</b>	<b>42,4</b>	<b>63</b>	<b>9,6</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

Tabella 9

**Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase**  
SC autorizzate nel 2016: 660

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	70	11,7	208	34,7	260	43,4	59	9,8	2	0,3	599	90,8
Femmine	1	2,8	20	55,6	12	33,3	3	8,3	0	0,0	36	5,5
Maschi	3	12,0	13	52,0	8	32,0	1	4,0	0	0,0	25	3,8
<b>Totale</b>	<b>74</b>	<b>11,2</b>	<b>241</b>	<b>36,5</b>	<b>280</b>	<b>42,4</b>	<b>63</b>	<b>9,6</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

Tabella 10

**Sperimentazioni per età dei soggetti previsti**  
SC autorizzate nel 2016: 660

Fasce di età	2016	
	SC	%
Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	501	75,9
Minori (< 18 anni)	57	8,6
Adulti (18-64 anni)	41	6,2
Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	28	4,2
Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni)	24	3,6
Anziani (>= 65 anni)	9	1,4
<b>Totale</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

**Tabella 11**  
**Sperimentazioni per area terapeutica**  
 SC autorizzate nel 2016: 660

Area terapeutica	2016			
	SC	%	% cumulata	$\Delta$ % 2016/2015
Neoplasie	235	35,6	35,6	-1,5
Malattie del sistema nervoso	59	8,9	44,5	1,6
Malattie del sistema ematico e linfatico	44	6,7	51,2	1,5
Malattie del sistema cardiovascolare	42	6,4	57,6	0,1
Malattie del sistema immunitario	33	5,0	62,6	1,1
Malattie dell'apparato digerente	31	4,7	67,3	2,2
Malattie delle vie respiratorie	29	4,4	71,7	-0,4
Malattie virali	27	4,1	75,8	-1,9
Malattie del metabolismo e della nutrizione	22	3,3	79,1	-1,8
Malattie del sistema muscoloscheletrico	22	3,3	82,4	-0,7
Malattie dell'occhio	14	2,1	84,5	-1,0
Malattie del sistema endocrino	14	2,1	86,7	0,6
Malattie e anomalie neonatali	12	1,8	88,5	-0,6
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	11	1,7	90,2	-0,4
Disturbi mentali	9	1,4	91,5	0,7
Infezioni batteriche e micotiche	9	1,4	92,9	-0,7
Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	6	0,9	93,8	0,5
Diagnosi	4	0,6	94,4	-0,1
Fenomeni del sistema immunitario	4	0,6	95,0	-0,3
Fenomeni fisiologici	4	0,6	95,6	0,6
Malattie dell'apparato urogenitale maschile	4	0,6	96,2	-0,3
Fisiologia dell'app. riproduttivo e delle vie urinarie	3	0,5	96,7	0,1
Comportamento e meccanismi comportamentali	2	0,3	97,0	0,3
Disturbi di origine ambientale	2	0,3	97,3	0,3
Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	2	0,3	97,6	0,2
Fenomeni genetici	2	0,3	97,9	0,3
Malattie otorinolaringoiatriche	2	0,3	98,2	0,2
Procedure chirurgiche operative	2	0,3	98,5	0,3
Anestesia e analgesia	1	0,2	98,6	-0,7
Fenomeni metabolici	1	0,2	98,8	-0,4
Altro	8	1,2	100,0	1,2
<b>Totale</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>		

Tabella 12

**Sperimentazioni per tipologia di medicinale**  
SC autorizzate nel 2016: 660

Tipologia	2016	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	406	61,5
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	222	33,6
ATIMP	24	3,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	8	1,2
<b>Totale</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

Tabella 13

**Sperimentazioni in malattie rare per fase**  
SC autorizzate nel 2016: 660 di cui 164 (24,8%) in malattie rare

Fase	2016		
	SC	% su SC in malattie rare	% su fase SC autorizzate
Fase I	22	13,4	29,7
Fase II	66	40,2	27,4
Fase III	71	43,3	25,4
Fase IV	5	3,0	7,9
<b>Totale</b>	<b>164</b>	<b>100,0</b>	

Tabella 14

**Sperimentazioni in malattie rare per Promotore profit / no profit, nazionali e internazionali**  
SC autorizzate nel 2016: 660 di cui 164 (24,8%) in malattie rare

Promotore	Nazionali		Internazionali		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	1	5,6	137	93,8	138	84,1
No profit	17	94,4	9	6,2	26	15,9
<b>Totale</b>	<b>18</b>	<b>11,0</b>	<b>146</b>	<b>89,0</b>	<b>164</b>	<b>100,0</b>

Tabella 15

## Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2016: 660 di cui 623 (94,4%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2016	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	311	49,9	52	16,7	127	40,8	117	37,6	13	4,2	2	0,6
N Sistema nervoso	59	9,5	0	0,0	21	35,6	30	50,8	8	13,6	0	0,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	47	7,5	2	4,3	12	25,5	27	57,4	6	12,8	0	0,0
B Sangue e organi emopoietici	43	6,9	2	4,7	5	11,6	29	67,4	7	16,3	0	0,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	41	6,6	2	4,9	15	36,6	17	41,5	7	17,1	0	0,0
V Vari	29	4,7	2	6,9	17	58,6	8	27,6	2	6,9	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	27	4,3	0	0,0	11	40,7	12	44,4	4	14,8	0	0,0
D Dermatologici	12	1,9	1	8,3	2	16,7	5	41,7	4	33,3	0	0,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	12	1,9	0	0,0	5	41,7	4	33,3	3	25,0	0	0,0
S Organi di senso	12	1,9	0	0,0	3	25,0	6	50,0	3	25,0	0	0,0
M Sistema muscolo-scheletrico	11	1,8	3	27,3	3	27,3	5	45,5	0	0,0	0	0,0
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	10	1,6	1	10,0	4	40,0	4	40,0	1	10,0	0	0,0
R Sistema respiratorio	9	1,4	0	0,0	3	33,3	4	44,4	2	22,2	0	0,0
<b>Totale</b>	<b>623</b>	<b>100,0</b>	<b>65</b>	<b>10,4</b>	<b>228</b>	<b>36,6</b>	<b>268</b>	<b>43,0</b>	<b>60</b>	<b>9,6</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>

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

Tabella 16

**Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit**  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.204

Anno	Profit		No profit		Totale
	SC	%	SC	%	SC
2012	472	67,7	225	32,3	697
2013	444	76,2	139	23,8	583
2014	424	71,6	168	28,4	592
2015	508	75,6	164	24,4	672
2016	490	74,2	170	25,8	660
<b>Totale</b>	<b>2.338</b>	<b>73,0</b>	<b>866</b>	<b>27,0</b>	<b>3.204</b>

Figura G

**Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit**  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.204

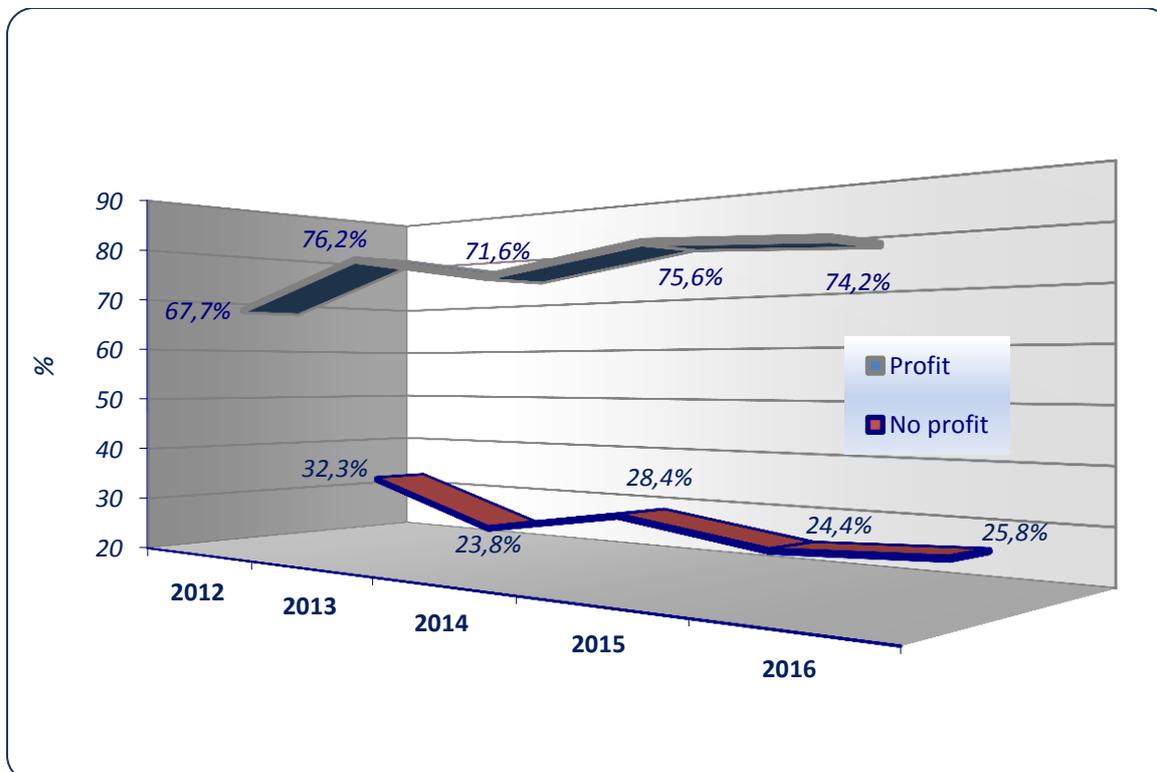


Tabella 17

## Sperimentazioni per disegno dello studio

SC autorizzate nel 2016: 660

## a) Per randomizzazione

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Randomizzato	419	63,5	11	1,7	430	65,2
Non randomizzato	23	3,5	197	29,8	220	33,3
Non spec.*	0	0,0	10	1,5	10	1,5
<b>Totale</b>	<b>442</b>	<b>67,0</b>	<b>218</b>	<b>33,0</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

## b) Per blinding

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
In aperto	174	26,4	181	27,4	355	53,8
Doppio cieco	257	38,9	0	0,0	257	38,9
Singolo cieco	11	1,7	0	0,0	11	1,7
Non spec.*	0	0,0	37	5,6	37	5,6
<b>Totale</b>	<b>442</b>	<b>67,0</b>	<b>218</b>	<b>33,0</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

## c) Per assegnazione del trattamento

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Gruppi paralleli	322	48,8	3	0,5	325	49,2
Cross over	25	3,8	0	0,0	25	3,8
Non spec.*	95	14,4	215	32,6	310	47,0
<b>Totale</b>	<b>442</b>	<b>67,0</b>	<b>218</b>	<b>33,0</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

\* informazione non presente in CTA

**Tabella 18**
**Sperimentazioni per finalità**  
 SC autorizzate nel 2016: 660

Finalità	2016	
	SC	%
Sicurezza	615	93,2
Efficacia	603	91,4
Terapia	358	54,2
Farmacocinetica	329	49,8
Farmacodinamica	211	32,0
Farmacogenomica	121	18,3
Studio dose-risposta	107	16,2
Farmacogenetica	101	15,3
Profilassi	46	7,0
Farmacoeconomia	39	5,9
Diagnosi	20	3,0
Bioequivalenza	5	0,8

La stessa sperimentazione può comprendere più finalità e quindi essere conteggiata più volte.

**Tabella 19**
**Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase**  
 SC valutate nel 2016: 747 di cui 198 (26,5%) con Scientific Advice

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	10	5,5	39	21,5	130	71,8	1	0,6	1	0,6	181	91,4
Diniego	0	0,0	3	1,7	14	7,7	0	0,0	0	0,0	17	8,6
<b>Totale</b>	<b>10</b>	<b>5,5</b>	<b>42</b>	<b>23,2</b>	<b>144</b>	<b>79,6</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>	<b>198</b>	<b>100,0</b>

**Tabella 19 bis**
**Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2016 verso 2015**  
 SC con SA nel 2016: 198; SC con SA nel 2015: 207

Esito	2016		2015		Δ 2016/2015	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	181	91,4	191	92,3	-10	-0,9
Diniego	17	8,6	16	7,7	1	0,9
<b>Totale</b>	<b>198</b>	<b>100,0</b>	<b>207</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	





***Voluntary  
Harmonisation  
Procedure  
VHP***



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, che sarà applicato da 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 loro 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 ufficialmente 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 tuttavia il parere dei Comitati Etici (CE), che viene recepito solo in fase nazionale. Tuttavia, nel 2016, il Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), il comitato europeo nato su richiesta dei Capi di Agenzia degli Stati membri europei allo scopo di coordinare l'attuazione della direttiva 2001/20 sulla CE sulle sperimentazioni cliniche negli Stati membri, in collaborazione con la Germania (PEI - *Paul-Ehrlich-Institut*) ha supportato l'inizio di un progetto parallelo chiamato *VHP-plus* che prevede il coinvolgimento dei CE nella valutazione della documentazione presentata dallo Sponsor in VHP. Tale possibilità deve essere specificatamente richiesta dallo Sponsor che presenta il dossier in VHP. La lista degli stati membri che hanno aderito al progetto VHP-plus è visibile al seguente link: <http://www.hma.eu/ctfg.html>.

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; e una valutazione e 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 alla procedure vengono condivisi tra le agenzie attraverso il *VHP-database* al quale può accedere solo un numero limitato di persone per ogni Agenzia e che è gestito dalla Germania (PEI).

Il coordinamento delle procedure è stato gestito fino al 1 luglio 2016 dalla Germania ed è ora in carico alle singole Autorità competenti referenti, che gestiscono direttamente le comunicazioni con le altre Autorità competenti partecipanti e con i Promotori.

L'Italia non partecipa al progetto VHP-plus, ma AIFA ha iniziato a livello nazionale un progetto pilota per la valutazione coordinata delle procedure VHP tra Autorità Competente (AIFA) e CE. Tale progetto prevede che su richiesta degli Sponsor la documentazione presentata tramite VHP delle procedure di approvazione di studi clinici o emendamenti sostanziali possano essere valutate in parallelo da AIFA e CE, riducendo quindi le tempistiche necessarie all'autorizzazione degli studi clinici durante la successiva fase nazionale. Maggiori dettagli sul progetto e la lista dei CE aderenti a tale progetto sono disponibili sul sito istituzionale dei AIFA all'indirizzo e ai seguenti link:

- <http://www.aifa.gov.it/content/lista-aggiornata-dei-comitati-etici-aderenti-al-progetto-pilota-vhp-08082016>
- <http://www.aifa.gov.it/content/avvio-del-progetto-pilota-vhp-la-valutazione-congiunta-degli-studi-clinici-tra-aifa-e-comita>

## FASI della PROCEDURA

### Fase europea

1. Fase di valutazione, gestita dall'Autorità competente referente, che produrrà un documento riassuntivo sulla documentazione inviata dal Promotore relativa alla parte di qualità, pre-clinica e clinica (*Draft Assessment Report*) completo di una lista di obiezioni che, se non risolte, precludono l'approvazione dello studio (*Grounds for non acceptance* - GNA).
2. Le altre Autorità competenti (partecipanti) possono fornire commenti ed eventualmente integrare con ulteriori obiezioni.
3. Le risposte del Promotore sono valutate dall'Autorità competente referente che fornisce la propria opinione sulla possibilità di considerare approvabile o meno la sperimentazione.
4. Le Autorità competenti partecipanti esprimono il proprio parere rispetto alla decisione dell'Autorità competente referente.

### Fase nazionale

Nella successiva fase nazionale, gli studi considerati approvabili sono presentati all'Autorità competente nazionale, che si limita a ratificare a livello nazionale la decisione già presa in ambito VHP. L'Italia ha aderito ufficialmente a questo nuovo ciclo di VHP iniziato il 1° gennaio 2015.

Si presentano di seguito i dati relativi alla partecipazione dell'Italia rispetto all'andamento generale delle VHP per l'anno 2016.

Tabella 20

## Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP

SC presentate nel quinquennio: 890

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)
2012	124	56	45,2	4	7,1	0	0,0
2013	166	99	59,6	83	83,8	1	1,2
2014	173	95	54,9	9	9,5	0	0,0
2015	218	131	60,1	116	88,5	19	16,4
2016	209	122	58,4	122	100,0	27	22,1
<b>Totale</b>	<b>890</b>	<b>503</b>	<b>56,5</b>	<b>334</b>	<b>66,4</b>	<b>47</b>	<b>14,1</b>

Tabella 21

## Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase

SC valutate nel 2016: 122

Fase	2016	
	SC	%
FIH	1	0,8
Fase I	7	5,7
Fase II	35	28,7
Fase III	75	61,5
Fase IV	4	3,3
<b>Totale</b>	<b>122</b>	<b>100,0</b>

Tabella 22

## Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP

ES valutati nel 2016: 144

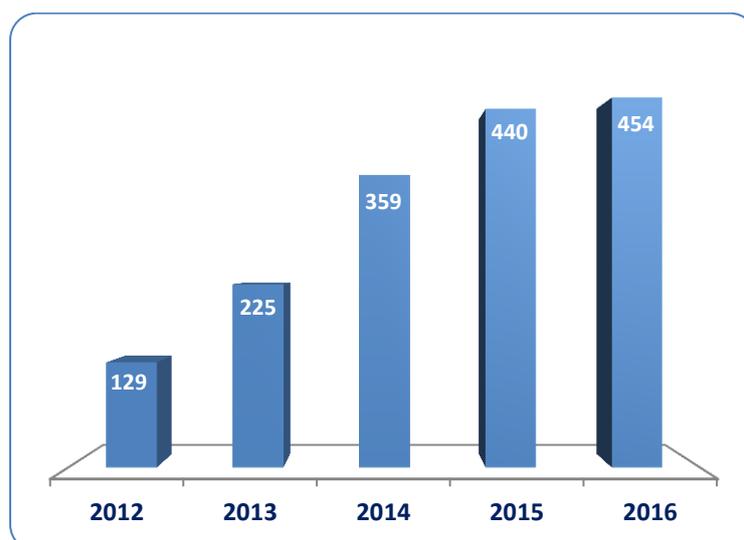
Anno	ES presentati con partecipazione dell'Italia	ES presentati con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento
2016	144	38

**Figura H****Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP**

SC presentate nel quinquennio: 890

**Figura I****Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP**

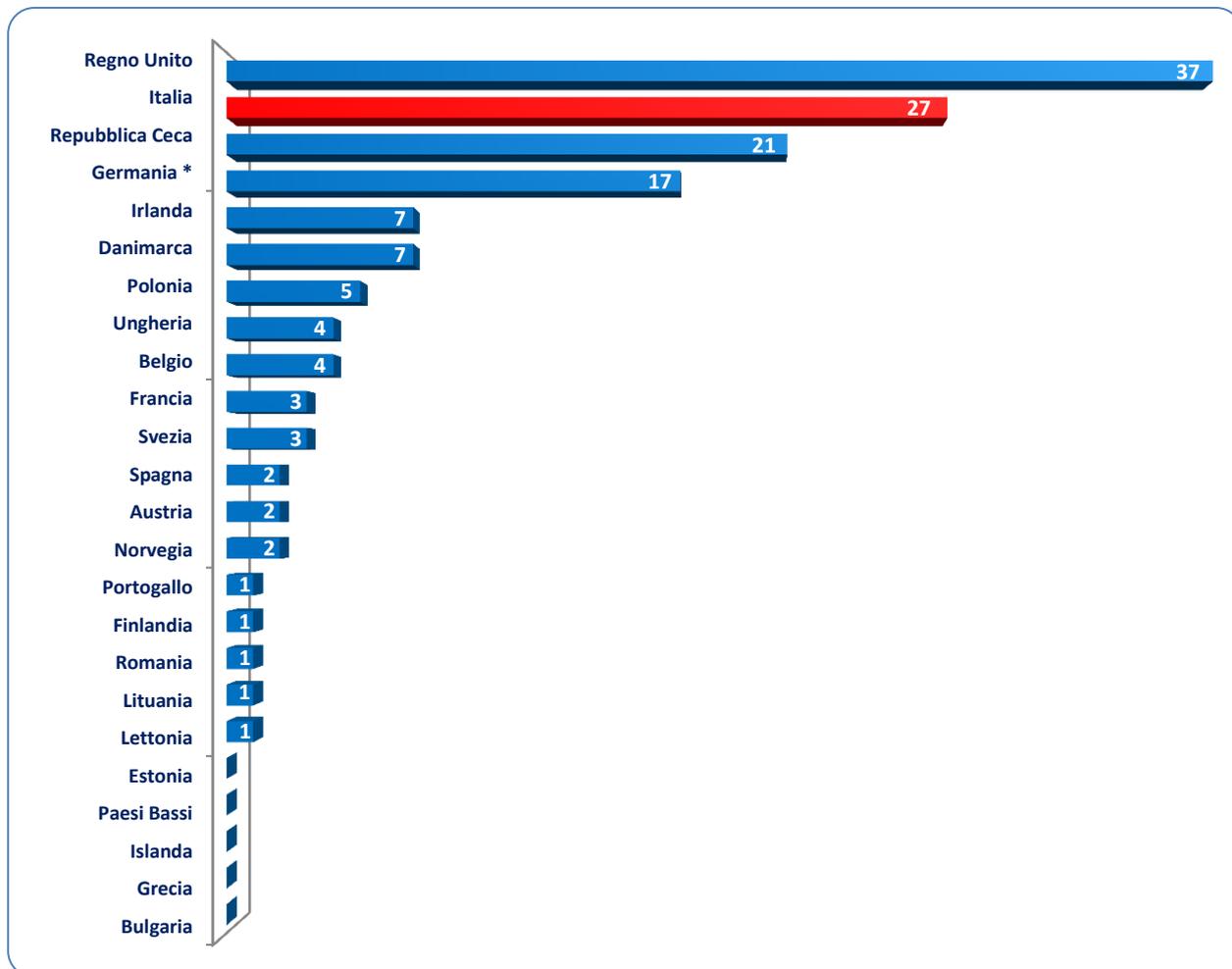
ES presentati nel quinquennio: 1.607



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>).

Figura L

Sperimentazioni seguite come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP nell'anno 2016



\* Germania PEI (*Paul-Ehrlich-Institut*) 11 e Germania BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Federal Institute for Drugs and Medical Devices*) 6

I dati sono disponibili sul sito dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) (<http://www.hma.eu/ctfg.html>).





***Ricerca indipendente***

***Bando 2016***



L'AIFA è stata la prima agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica di carattere pubblico sui settori strategici del farmaco, anche e soprattutto in aree di scarso interesse per la ricerca profit. Per l'AIFA la ricerca indipendente rappresenta uno strumento di lavoro quotidiano, funzionale ad una migliore programmazione e volto ad aumentare l'efficienza del sistema, sia dal punto di vista della pratica clinica, sia delle decisioni regolatorie, grazie alla disponibilità di outcome ad impatto positivo sul servizio sanitario e sulla salute dei cittadini.

Il programma di ricerca indipendente AIFA è rivolto a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no profit ed è finanziata da una quota del contributo pari al 5% delle spese promozionali sostenute annualmente dalle Aziende farmaceutiche. I bandi per il finanziamento della ricerca indipendente da parte di AIFA vengono pubblicati di norma su base annuale e sono costantemente aggiornati al fine di rispondere in maniera ottimale alle nuove esigenze che si presentano in ambito sanitario.

Il Bando di ricerca 2016, di cui in questa sezione si presentano i principali dati, è stato lanciato nel settembre dello scorso anno ed ha accolto 343 diversi protocolli di studio nelle tre aree tematiche di riferimento: malattie rare, popolazioni fragili e medicina di genere. Al termine delle fasi di valutazione, il Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia ha ammesso al finanziamento, del valore complessivo di 31.294.724 euro, 40 studi.

Oltre la metà di questi è condotta su adulti fra i 18 ed i 64 anni di età; in maggioranza si tratta di sperimentazioni di fase 3 e le aree terapeutiche maggiormente indagate riguardano le malattie del sistema nervoso e del sistema ematico e linfatico e le neoplasie.



Tabella 23

**Studi bando 2016 per età dei soggetti previsti**  
Studi finanziati nel 2016: 40

Fasce di età	2016	
	SC	%
Adulti (18-64 anni)	21	52,5
Minori (< 18 anni)	8	20,0
Anziani (>= 65 anni)	6	15,0
Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	2	5,0
Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni)	2	5,0
Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	1	2,5
<b>Totale</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>

Tabella 24

**Studi bando 2016 per area terapeutica**  
Studi finanziati nel 2016: 40

Area terapeutica	2016		
	SC	%	% cumulata
Malattie del sistema nervoso	7	17,5	17,5
Neoplasie	7	17,5	35,0
Malattie del sistema ematico e linfatico	6	15	50,0
Malattie congenite, ereditarie e malattie ed anomalie neonatali	4	10	60,0
Malattie del sistema immunitario	3	7,5	67,5
Malattie del sistema muscoloscheletrico	3	7,5	75,0
Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	2	5,0	80,0
Malattie del sistema cardiovascolare	2	5,0	85,0
Malattie delle vie respiratorie	2	5,0	90,0
Disturbi mentali	1	2,5	92,5
Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	1	2,5	95,0
Malattie dell'apparato urogenitale	1	2,5	97,5
Malattie del sistema endocrino	1	2,5	100,0
<b>Totale</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>	

Tabella 25

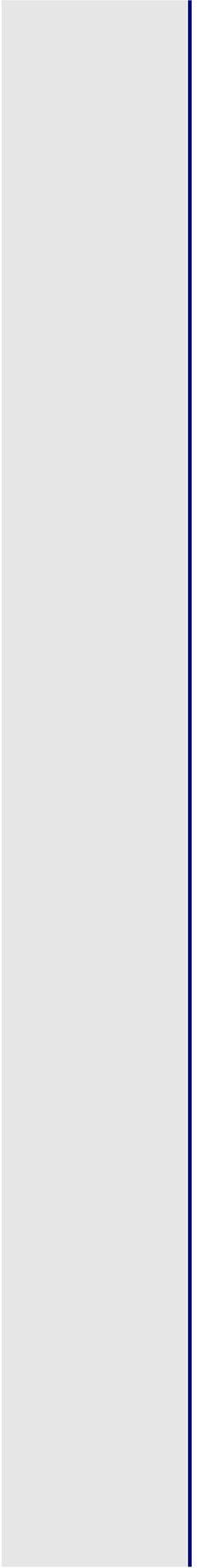
**Sperimentazioni bando 2016 per fase**  
SC finanziate nel 2016: 34

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2016	3	8,8	7	20,6	17	50,0	6	17,6	1	2,9	<b>34</b>	<b>100,0</b>

Tabella 26

**Sperimentazioni bando 2016 per sesso della popolazione in studio e fase**  
SC finanziate nel 2016: 34

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	3	9,7	7	22,6	16	51,6	5	16,1	0	0,0	<b>31</b>	<b>91,2</b>
Femmine	0	0,0	0	0,0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	<b>3</b>	<b>8,8</b>
<b>Totale</b>	<b>3</b>	<b>8,8</b>	<b>7</b>	<b>20,6</b>	<b>17</b>	<b>50,0</b>	<b>6</b>	<b>17,6</b>	<b>1</b>	<b>2,9</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>



## **APPENDICE**

**Normativa**

*Aggiornamenti*



**Elenco della normativa pubblicata nel 2016  
relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali**

**Determina AIFA del 29 marzo 2016  
(n. 451/2016)**

*G.U. n. 78 del 4 aprile 2016*

Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015. (Determina n. 451)

**D.M. 6 dicembre 2016**

*G.U. n. 25 del 31 gennaio 2017*

Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate