

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia

17° Rapporto Nazionale
Anno 2018



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

| | |
|--|----|
| INTRODUZIONE | 4 |
| QUADRO GENERALE | |
| Tab. 1 Consumo territoriale dei farmaci | 7 |
| Fig. A Acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche | 8 |
| SPERIMENTAZIONI CLINICHE | |
| Tab. 2 Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente | 10 |
| Fig. B Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente | 10 |
| Tab. 3 Sperimentazioni per anno e fase | 11 |
| Fig. C Sperimentazioni per anno e fase | 11 |
| Tab. 4 Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia | 12 |
| Tab. 5 Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2017 per esito e fase | 13 |
| Fig. D Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2017 per esito | 13 |
| Tab. 5 bis Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2017 verso 2016 per esito | 13 |
| Tab. 6 Sperimentazioni presentate nel 2017 per esito dell'iter autorizzativo e fase | 14 |
| Fig. E Sperimentazioni presentate nel 2017 per esito | 14 |
| Tab. 6 bis Scostamento sperimentazioni presentate nel 2017 verso 2016 per esito dell'iter autorizzativo | 14 |
| Fig. F Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia | 15 |
| Fig. G Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali | 16 |
| Tab. 7 Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase | 17 |
| Tab. 8 Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase | 17 |
| Tab. 9 Sperimentazioni per età dei soggetti previsti | 18 |
| Tab. 10 Sperimentazioni per area terapeutica | 19 |
| Tab. 11 Sperimentazioni per tipologia di medicinale | 20 |
| Tab. 12 Sperimentazioni in malattie rare per fase | 20 |
| Tab. 12bis Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale | 21 |
| Tab. 13 Sperimentazioni in malattie rare per promotore profit / no profit, nazionali e internazionali | 21 |
| Tab. 13 bis Sperimentazioni nazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase | 22 |
| Tab. 13 ter Sperimentazioni internazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase | 22 |
| Tab. 14 Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase | 23 |
| Tab. 15 Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit | 24 |
| Fig. H Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit | 24 |
| Tab. 16 Sperimentazioni per disegno dello studio | 25 |
| Tab. 17 Sperimentazioni per finalità | 26 |
| Tab. 18 Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase | 26 |
| Tab. 18 bis Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2017 verso 2016 | 27 |
| VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE - VHP | |
| Tab. 19 Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP | 31 |
| Tab. 20 Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase | 31 |
| Tab. 21 Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP | 31 |
| Fig. I Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP | 32 |
| Fig. L Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP | 32 |
| Fig. M Sperimentazioni seguite nell'anno 2017 come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP | 33 |
| RICERCA INDEPENDENTE - BANDO 2017 | |
| Tab. 22 Studi ricerca indipendente bando 2017 per area tematica | 36 |
| Tab. 23 Studi ricerca indipendente bando 2017 per area tematica e area geografica del richiedente | 36 |
| Tab. 24 Studi ricerca indipendente bando 2017 per tipologia | 37 |
| Tab. 25 Studi interventistici ricerca indipendente bando 2017 per fase | 37 |
| Tab. 26 Studi ricerca indipendente bando 2017 per tipologia e area geografica del richiedente | 37 |
| APPENDICE | |
| Normativa - Aggiornamenti | 39 |

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore Generale: M. Melazzini

Gruppo di lavoro AIFA – Area Pre-Autorizzazione
che ha redatto il Rapporto Nazionale 2018:

Coordinamento: S. Petraglia
Ufficio Sperimentazione Clinica: D. Gramaglia
Estrazione dati: F. Cruciani, S. de Gregori, A. Lo Faro, M. Sarra, M. Vicaretti
Elaborazione dati, grafici e tabelle: F. Cruciani

Grafica: I. Comessatti - Ufficio Stampa e della Comunicazione
Editing testi: C. D'Ambrosio, V. Tellini - Ufficio Stampa e della Comunicazione

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

17° Rapporto Nazionale 2018
dati 2017
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.

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 effettuo 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
17° Rapporto Nazionale
Anno 2018

Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali costituisce un aggiornamento periodico sull'andamento qualitativo e quantitativo della ricerca clinica in Italia.

Occorre innanzitutto menzionare l'arricchimento del quadro normativo, grazie alla pubblicazione del nuovo Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 sull'uso compassionevole, che ha affrontato in maniera proattiva le criticità rilevate negli ultimi anni in materia di accesso precoce e continuativo ai nuovi farmaci innovativi, anche in un'ottica di semplificazione delle procedure amministrative e possibilità di accesso a farmaci innovativi per le malattie rare, mantenendo tuttavia le garanzie a tutela della sicurezza dei pazienti.

Dal Rapporto emerge che nel 2017 il numero totale delle sperimentazioni presentate in Italia è diminuito; nonostante ciò, la percentuale delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa è rimasta sui livelli storici (18%). Questo potrebbe essere dovuto in parte a una contrazione delle sperimentazioni globali o europee; il dato potrebbe riflettere, inoltre, i nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci, con l'uso sempre più diffuso di trial "complessi", che racchiudono in una singola *application* due o anche più trial, che in passato sarebbero stati presentati come trial individuali, anche di fasi differenti. Quest'ultima ipotesi è supportata dal fatto che l'unica fase di trial in aumento è quella tradizionalmente ricondotta sotto la definizione di fase I, che però è rappresentata prevalentemente da trial complessi di fase I-II o I-III piuttosto che da trial tradizionali di fase I.

Circa la metà delle sperimentazioni condotte in Italia è in ambito oncologico ed emato-oncologico, confermando il dato degli anni precedenti; la diminuzione del numero totale di sperimentazioni osservata nel 2017 è distribuita in maniera abbastanza omogenea su tutte le altre aree terapeutiche. Continua, invece, il trend in rialzo dei trial in malattie rare, che rappresentano il 25.5% del totale (24.8% nel 2016), di cui l'80% sperimentazioni profit, con una distribuzione equilibrata fra le varie fasi di sperimentazione; occorre sottolineare che oltre il 31% delle sperimentazioni di fase I è su malattie rare.

Le sperimentazioni no profit continuano ad aumentare in percentuale sul totale delle sperimentazioni condotte in Italia, arrivando nel 2017 a quota 26,4%, anche se questo incremento corrisponde a una diminuzione in numero assoluto di sperimentazioni, sebbene più contenuta rispetto alle sperimentazioni profit.

Nel Rapporto anche quest'anno sono presentati i dati relativi alla partecipazione dell'Italia al progetto Voluntary Harmonization Procedure (VHP) per la valutazione congiunta dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'Unione Europea. Anche per queste si è osservata nel 2017 una flessione nel numero totale condotto in Europa (circa -10%), a cui ha corrisposto una lieve flessione nel numero assoluto di richieste di partecipazioni dell'Italia alle VHP (-5%). Per quanto riguarda le sperimentazioni multinazionali sembra che la riduzione globale abbia coinvolto l'Italia in percentuale minore rispetto al resto d'Europa; il nostro Paese si è confermato, infatti, tra i primissimi Reference Member States (dopo Regno Unito e Repubblica Ceca).

Nel Rapporto sono presentati anche i dati relativi alle domande di partecipazione al Bando AIFA per la Ricerca Indipendente 2017, che ha visto un cospicuo aumento del numero di domande rispetto al 2016, 428 rispetto alle 343 del 2016. La numerosità maggiore di studi presentati è stata riscontrata nell'area sulle malattie rare e in quella sulle popolazioni fragili e con polimorbidità; oltre la metà delle domande è relativa a studi interventistici, equamente distribuiti soprattutto fra le fasi II, III e IV; oltre un terzo sono studi osservazionali e meno del 10% sono revisioni o metanalisi. La sezione relativa alla Ricerca Indipendente sarà aggiornata nel corso del 2017 in seguito alla conclusione della valutazione dei protocolli e definizione della relativa graduatoria.

Quadro Generale



La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
17° Rapporto Nazionale
Anno 2018

Tabella 1

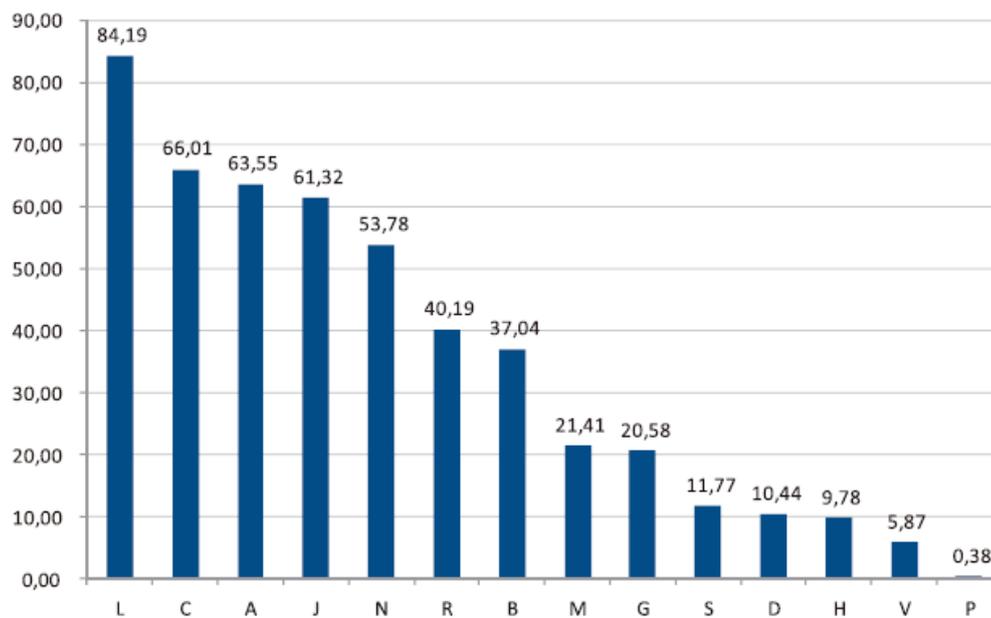
Spesa farmaceutica pubblica pro capite per ATC 1° livello – 2017 (€)

| Classificazione terapeutica ATC 1° livello | Spesa pro capite A-SSN Assistenza convenzionata (a) | Δ% 17-16 | Spesa pro capite Strutture sanitarie pubbliche (b) | Δ% 17-16 | Spesa SSN (a+b) | Δ% 17-16 |
|---|---|-------------|---|-------------|--------------------|-------------|
| L Farmaci antineoplastici e immunomodulatori | 3,93 | 0,0 | 79,64 | 12,9 | 83,57 | 12,2 |
| C Sistema cardiovascolare | 53,63 | -2,9 | 4,93 | 8,2 | 58,56 | -2,1 |
| J Antimicrobici per uso sistemico | 13,14 | -2,4 | 44,39 | -25,1 | 57,54 | -20,9 |
| A Apparato gastrointestinale e metabolismo | 32,80 | 2,0 | 12,58 | 2,8 | 45,38 | 2,2 |
| B Sangue e organi emopoietici | 8,08 | -2,6 | 26,05 | 3,7 | 34,13 | 2,2 |
| N Sistema nervoso centrale | 22,43 | -0,1 | 8,37 | 17,8 | 30,80 | 4,2 |
| R Sistema respiratorio | 16,36 | -1,9 | 2,04 | 30,2 | 18,40 | 0,9 |
| G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali | 6,60 | -7,6 | 1,90 | -10,3 | 8,50 | -8,2 |
| H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali | 3,79 | 15,6 | 4,59 | -4,2 | 8,38 | 3,9 |
| M Sistema muscolo-scheletrico | 6,08 | -7,7 | 1,51 | 35,2 | 7,58 | -1,5 |
| S Organi di senso | 3,81 | -0,3 | 3,06 | 35,0 | 6,87 | 12,9 |
| V Vari | 0,14 | -0,2 | 5,17 | 6,1 | 5,31 | 5,9 |
| D Dermatologici | 0,95 | 6,4 | 0,36 | 10,7 | 1,30 | 7,5 |
| P Antiparassitari | 0,21 | 2,1 | 0,03 | 19,0 | 0,24 | 3,7 |
| Totale | 171,96 | -1,3 | 194,61 | -0,7 | 366,57 | -1,0 |

Dati OsMed - Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali
("L'uso dei farmaci in Italia", Rapporto Nazionale anno 2017)

Figura A

Spesa farmaceutica totale pro capite per ATC 1° livello – 2017 (€)



Dati OsMed - Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali
 ("L'uso dei farmaci in Italia", Rapporto Nazionale anno 2017)

Sperimentazioni Cliniche



La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
17° Rapporto Nazionale
Anno 2018

Tabella 2

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 |
| 2017 | 564 |
| Totale | 11.907 |

Figura B

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente

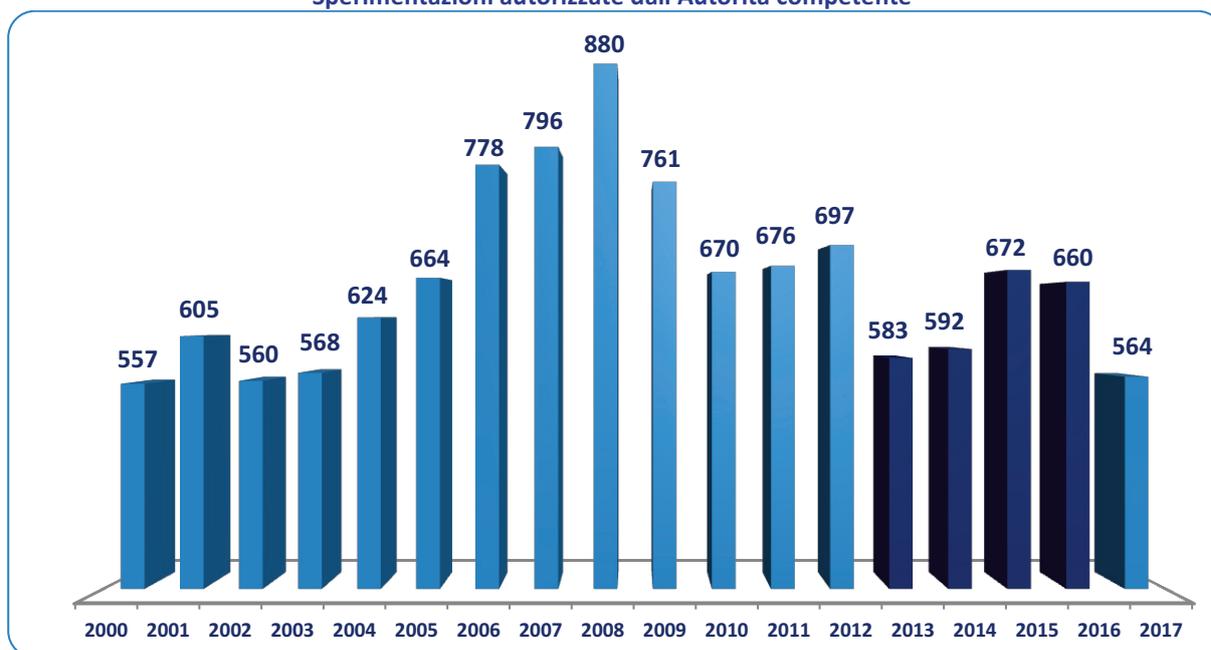


Tabella 3

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.071

| Anno | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale SC |
|---------------|------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | |
| 2013 | 68 | 11,7 | 192 | 32,9 | 267 | 45,8 | 55 | 9,4 | 1 | 0,2 | 583 |
| 2014 | 60 | 10,1 | 217 | 36,7 | 258 | 43,6 | 56 | 9,5 | 1 | 0,2 | 592 |
| 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 |
| Totale | 350 | 11,4 | 1.066 | 34,7 | 1.357 | 44,2 | 287 | 9,3 | 11 | 0,4 | 3.071 |

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

Figura C

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.071

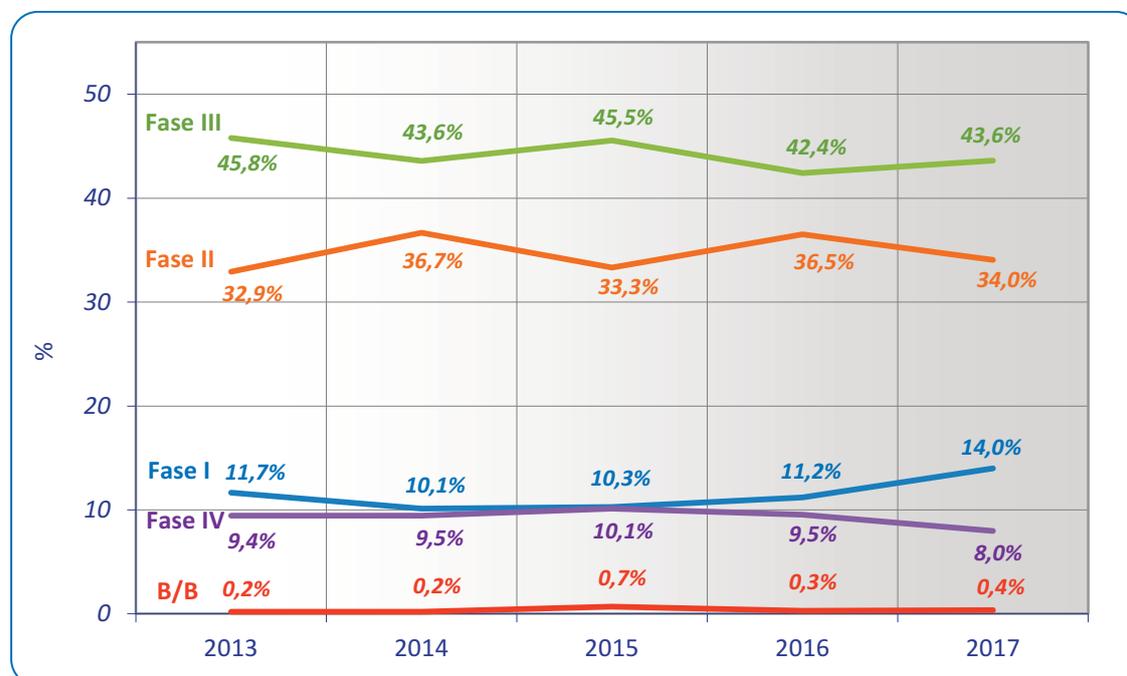


Tabella 4
Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
 (quinquennio)

| Anno | SC in UE * | SC presentate in Italia ** | % Italia / UE | SC autorizzate in Italia *** | % Italia / UE |
|------|------------|----------------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| 2013 | 3.383 | / | / | 583 | 17,2 |
| 2014 | 3.249 | 723 | 22,3 | 592 | 18,2 |
| 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 |

* Numero di studi caricati nel sistema europeo

** Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2017 è tratto dalla Tabella 7 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 Tabella 4.

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>). Questo numero potrebbe non corrispondere esattamente al n° di sperimentazioni avviate nel 2017 in considerazione delle tempistiche di approvazione non ricavabili nei vari Stati membri.

Il numero totale delle sperimentazioni presentate (e autorizzate) in Italia nel 2017 è diminuito; nonostante ciò, la percentuale delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa è rimasta sui livelli storici (18%). Il dato potrebbe essere spiegato in parte da una contrazione delle sperimentazioni globali; in parte potrebbe riflettere i nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci, con l'uso sempre più diffuso di trial "complessi", che racchiudono in una singola domanda due o anche più trial, che in passato sarebbero stati presentati come trial individuali, anche di fasi differenti. Quest'ultima ipotesi è supportata dal fatto che l'unica fase di trial in aumento è quella tradizionalmente ricondotta sotto la definizione di fase I, che però è rappresentata prevalentemente da trial complessi di fase I-II o I-III piuttosto che da trial tradizionali di fase I.

Tabella 5

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2017 per esito e fase
SC valutate nel 2017: 620

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|----------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 79 | 90,8 | 192 | 91,0 | 246 | 90,4 | 45 | 93,8 | 2 | 100 | 564 | 91,0 |
| Diniego | 4 | 4,6 | 14 | 6,6 | 18 | 6,6 | 2 | 4,2 | 0 | 0,0 | 38 | 6,1 |
| Ritiro | 4 | 4,6 | 5 | 2,4 | 8 | 2,9 | 1 | 2,1 | 0 | 0,0 | 18 | 2,9 |
| Totale | 88 | 14,0 | 211 | 34,0 | 272 | 43,9 | 48 | 7,7 | 2 | 0,3 | 620 | 100,0 |

Figura D

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2017 per esito
SC valutate nel 2017: 620

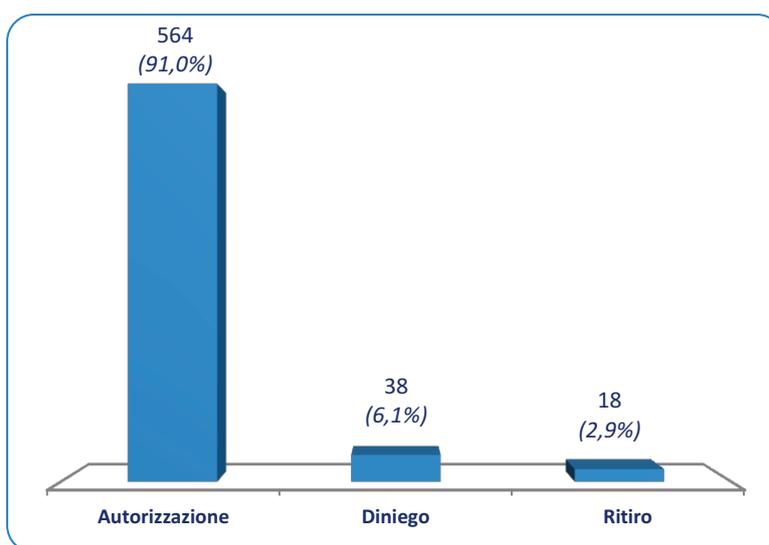


Tabella 5 bis

Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2017 verso 2016 per esito
SC valutate nel 2017: 620; SC valutate nel 2016: 747

| Esito | 2017 | | 2016 | | Δ 2017/2016 | |
|----------------|------------|--------------|------------|--------------|-------------|------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 564 | 91,0 | 660 | 88,4 | -96 | 2,6 |
| Diniego | 38 | 6,1 | 80 | 10,7 | -42 | -4,6 |
| Ritiro | 18 | 2,9 | 7 | 0,9 | 11 | 2,0 |
| Totale | 620 | 100,0 | 747 | 100,0 | -127 | 0,0 |

Nel confronto diretto con il 2016 si rileva la diminuzione nelle varie fasi.

Tabella 6
Sperimentazioni presentate nel 2017 per esito dell'iter autorizzativo e fase
SC presentate nel 2017: 669

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 62 | 14,2 | 161 | 36,8 | 188 | 42,9 | 25 | 5,7 | 2 | 0,5 | 438 | 65,5 |
| Diniego | 0 | 0,0 | 7 | 33,3 | 13 | 61,9 | 1 | 4,8 | 0 | 0,0 | 21 | 3,1 |
| Ritiro | 4 | 30,8 | 4 | 30,8 | 5 | 38,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 13 | 1,9 |
| In itinere | 37 | 18,8 | 68 | 34,5 | 70 | 35,5 | 22 | 11,2 | 0 | 0,0 | 197 | 29,4 |
| Totale | 103 | 15,4 | 240 | 35,9 | 276 | 41,3 | 48 | 7,2 | 2 | 0,3 | 669 | 100,0 |

Dati suddivisi in base alla fase di sperimentazione

Figura E
Sperimentazioni presentate nel 2017 per esito
SC presentate nel 2017: 669

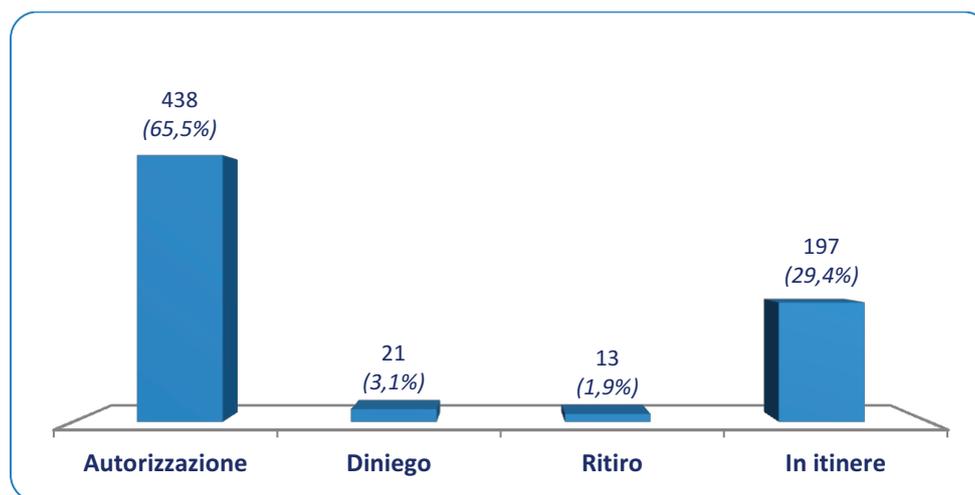
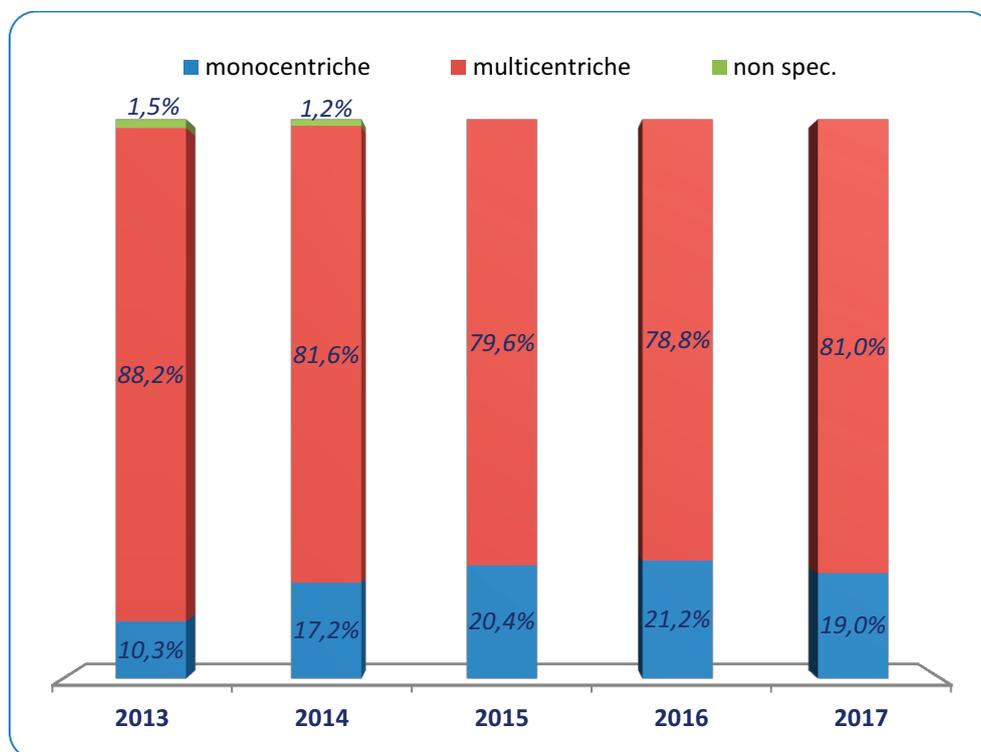


Tabella 6 bis
Scostamento sperimentazioni presentate nel 2017 verso 2016 per esito dell'iter autorizzativo
SC presentate nel 2017: 669; SC presentate nel 2016: 765

| Esito | 2017 | | 2016 | | Δ 2017/2016 | |
|----------------|------------|--------------|------------|--------------|-------------|------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 438 | 65,5 | 540 | 70,6 | -102 | -5,1 |
| Diniego | 21 | 3,1 | 60 | 7,8 | -39 | -4,7 |
| Ritiro | 13 | 1,9 | 8 | 1,0 | 5 | 0,9 |
| In itinere | 197 | 29,4 | 157 | 20,5 | 40 | 8,9 |
| Totale | 669 | 100,0 | 765 | 100,0 | -96 | 0,0 |

Figura F

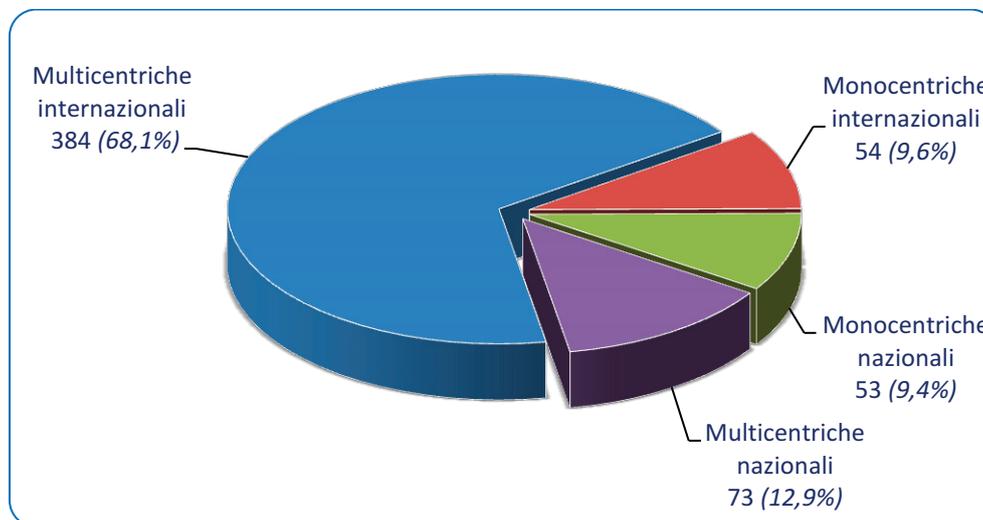
Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia
SC autorizzate nel quinquennio: 3.071



Dato relativo ai cinque anni. Nel 2017 si rileva un lieve trend in aumento delle sperimentazioni multicentriche (81%) rispetto alle sperimentazioni monocentriche (19%).

Figura G

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2017: 564 di cui 438 (77,7%) internazionali e 126 (22,3%) nazionali



Nel 2017 sono state autorizzate in totale 564 sperimentazioni cliniche, di cui 438 (77,7%) internazionali e 126 (22,3%) nazionali; 457 multicentriche e 107 monocentriche.

Le sperimentazioni monocentriche nazionali sono svolte in un solo sito italiano; le sperimentazioni monocentriche internazionali vengono svolte anche in altri siti al di fuori dell'Italia. Le sperimentazioni multicentriche si svolgono in più siti: sono nazionali se i siti sono tutti in Italia, internazionali se i siti si trovano anche all'estero.

Il dato del 77,7% delle sperimentazioni condotte in Italia nel 2017 quali sperimentazioni internazionali rimane pressoché costante rispetto agli anni precedenti.

Tabella 7

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase

SC autorizzate nel 2017: 564

| Tipologia | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|---------------------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Pazienti | 78 | 14,1 | 190 | 34,3 | 243 | 43,9 | 43 | 7,8 | 0 | 0,0 | 554 | 98,2 |
| Volontari sani | 0 | 0,0 | 1 | 12,5 | 3 | 37,5 | 2 | 25,0 | 2 | 25,0 | 8 | 1,4 |
| Pazienti e volontari sani | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 0,4 |
| Totale | 79 | 14,0 | 192 | 34,0 | 246 | 43,6 | 45 | 8,0 | 2 | 0,4 | 564 | 100,0 |

Le sperimentazioni possono essere anche su volontari sani, ma si tratta di una tipologia piuttosto rara in Italia: la maggior parte delle sperimentazioni, infatti, sono condotte su pazienti.

Tabella 8

Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase

SC autorizzate nel 2017: 564

| Sesso | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|------------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Femmine e maschi | 77 | 15,5 | 163 | 32,7 | 219 | 44,0 | 37 | 7,4 | 2 | 0,4 | 498 | 88,3 |
| Femmine | 2 | 6,5 | 11 | 35,5 | 13 | 41,9 | 5 | 16,1 | 0 | 0,0 | 31 | 5,5 |
| Maschi | 0 | 0,0 | 18 | 51,4 | 14 | 40,0 | 3 | 8,6 | 0 | 0,0 | 35 | 6,2 |
| Totale | 79 | 14,0 | 192 | 34,0 | 246 | 43,6 | 45 | 8,0 | 2 | 0,4 | 564 | 100,0 |

Il numero di sperimentazioni nel sesso femminile si mantiene sempre basso, 5.5% nel 2017, percentuale che non si scosta da quella agli anni precedenti.

Tabella 9
Sperimentazioni per età dei soggetti previsti
SC autorizzate nel 2017: 564

| Fasce di età | 2017 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 412 | 73,0 |
| Minori (< 18 anni) | 51 | 9,0 |
| Adulti (18-64 anni) | 47 | 8,3 |
| Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 25 | 4,4 |
| Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni) | 25 | 4,4 |
| Anziani (≥ 65 anni) | 4 | 0,7 |
| Totale | 564 | 100,0 |

Anche il numero di sperimentazioni in pediatria si attesta sempre su livelli bassi, 9%, in linea con gli anni precedenti.

Tabella 10
Sperimentazioni per area terapeutica
SC autorizzate nel 2017: 564

| Area terapeutica | 2017 | | | |
|---|------------|--------------|------------|-------------------------|
| | SC | % | % cumulata | Δ % 2017/2016 |
| Neoplasie | 238 | 42,2 | 42,2 | 6,2 |
| Malattie del sistema nervoso | 51 | 9,0 | 51,2 | 0,0 |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 36 | 6,4 | 57,6 | -0,4 |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 35 | 6,2 | 63,8 | -0,2 |
| Malattie dell'apparato digerente | 30 | 5,3 | 69,1 | 0,6 |
| Malattie del sistema immunitario | 24 | 4,3 | 73,4 | -0,8 |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 20 | 3,5 | 77,0 | 0,2 |
| Malattie virali | 19 | 3,4 | 80,3 | -0,8 |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 18 | 3,2 | 83,5 | -0,2 |
| Malattie delle vie respiratorie | 16 | 2,8 | 86,3 | -1,6 |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 12 | 2,1 | 88,5 | 1,2 |
| Malattie del sistema endocrino | 9 | 1,6 | 90,1 | -0,6 |
| Malattie e anomalie neonatali | 9 | 1,6 | 91,7 | -0,2 |
| Infezioni batteriche e micotiche | 8 | 1,4 | 93,1 | 0,0 |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 8 | 1,4 | 94,5 | -0,3 |
| Malattie dell'occhio | 8 | 1,4 | 95,9 | -0,7 |
| Anestesia e analgesia | 4 | 0,7 | 96,6 | 0,6 |
| Fenomeni genetici | 3 | 0,5 | 97,2 | 0,2 |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 3 | 0,5 | 97,7 | -0,1 |
| Fenomeni metabolici | 2 | 0,4 | 98,0 | 0,2 |
| Malattie otorinolaringoiatriche | 2 | 0,4 | 98,4 | 0,0 |
| Disturbi di origine ambientale | 1 | 0,2 | 98,6 | -0,1 |
| Disturbi mentali | 1 | 0,2 | 98,8 | -1,2 |
| Fenomeni del sistema immunitario | 1 | 0,2 | 98,9 | -0,4 |
| Fenomeni e processi psicologici | 1 | 0,2 | 99,1 | 0,2 |
| Fenomeni fisiologici | 1 | 0,2 | 99,3 | -0,4 |
| Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale | 1 | 0,2 | 99,5 | 0,2 |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 1 | 0,2 | 99,6 | -0,1 |
| Segni e sintomi di condizioni patologiche | 1 | 0,2 | 99,8 | 0,2 |
| Trattamenti terapeutici | 1 | 0,2 | 100,0 | 0,2 |
| Totale | 564 | 100,0 | | |

Circa la metà delle sperimentazioni cliniche condotte in Italia è in ambito oncologico ed emato-oncologico, confermando il dato degli anni precedenti; anche il numero assoluto delle sperimentazioni in questa area terapeutica rimane costante rispetto agli anni precedenti. La diminuzione del numero totale di sperimentazioni osservata per il 2017 è infatti distribuita in maniera abbastanza omogenea su tutte le altre aree terapeutiche.

Tabella 11
Sperimentazioni per tipologia di medicinale
SC autorizzate nel 2017: 564

| Tipologia | 2017 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 339 | 60,1 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 197 | 34,9 |
| ATIMP | 19 | 3,4 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 9 | 1,6 |
| Totale | 564 | 100,0 |

Rimane sostanzialmente invariata la distribuzione degli studi per tipo di farmaco sperimentale, con una percentuale di circa il 35% di sperimentazioni su farmaci biologici e 3,4% di sperimentazioni su farmaci di terapia avanzata.

Tabella 12
Sperimentazioni in malattie rare per fase
SC autorizzate nel 2017: 564 di cui 144 (25,5%) in malattie rare

| Fase | 2017 | | |
|---------------|------------|--------------------------|---|
| | SC | % su SC in malattie rare | % su fase analoga SC autorizzate (Tab. 4) |
| Fase I | 25 | 17,4 | 31,6 |
| Fase II | 52 | 36,1 | 27,1 |
| Fase III | 61 | 42,4 | 24,8 |
| Fase IV | 6 | 4,2 | 13,3 |
| Totale | 144 | 100,0 | |

Continua il trend in lieve rialzo relativo ai trial in malattie rare, che rappresentano il 25,5% del totale (24,8% nel 2016), di cui l'80% sperimentazioni profit, con una distribuzione equilibrata fra le varie fasi di sperimentazione. Oltre il 31% delle sperimentazioni di fase I è su malattie rare.

Tabella 12 bis

Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale
 SC autorizzate nel 2017: 564 di cui 144 (25,5%) in malattie rare

| Tipologia | 2017 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 74 | 51,4 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 54 | 37,5 |
| ATIMPs | 14 | 9,7 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 2 | 1,4 |
| Totale | 144 | 100,0 |

Tabella 13

Sperimentazioni in malattie rare per promotore profit / no profit, nazionali e internazionali
 SC autorizzate nel 2017: 564 di cui 144 (25,5%) in malattie rare

| Promotore | Nazionali | | Internazionali | | Totale | |
|---------------|-----------|-------------|----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 3 | 13,6 | 111 | 91,0 | 114 | 79,2 |
| No profit | 19 | 86,4 | 11 | 9,0 | 30 | 20,8 |
| Totale | 22 | 15,3 | 122 | 84,7 | 144 | 100,0 |

Rimane alta la percentuale di sperimentazioni per malattie rare profit e internazionali, a conferma dell'incremento della ricerca su nuovi farmaci potenzialmente disponibili in futuro per le malattie rare.

Tabella 13 bis

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

SC nazionali autorizzate nel 2017: 126 di cui 22 (17,5%) in malattie rare

| Promotore | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale nazionali | |
|---------------|----------|-------------|-----------|-------------|----------|-------------|----------|------------|------------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 0 | 0,0 | 2 | 9,1 | 1 | 4,5 | 0 | 0,0 | 3 | 13,6 |
| No profit | 4 | 18,2 | 12 | 54,5 | 2 | 9,1 | 1 | 4,5 | 19 | 86,4 |
| Totale | 4 | 18,2 | 14 | 63,6 | 3 | 13,6 | 1 | 4,5 | 22 | 100,0 |

La proporzione si inverte se si considerano solo le sperimentazioni nazionali, in cui prevalgono largamente le sperimentazioni no profit, a supporto del fatto che è più frequente che le sperimentazioni accademiche siano soltanto su base nazionale.

Tabella 13 ter

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

SC internazionali autorizzate nel 2017: 438 di cui 122 (27,9%) in malattie rare

| Promotore | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale internazionali | |
|---------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|-----------------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 17 | 13,9 | 33 | 27,0 | 56 | 45,9 | 5 | 4,1 | 111 | 91,0 |
| No profit | 4 | 3,3 | 5 | 4,1 | 2 | 1,6 | 0 | 0,0 | 11 | 9,0 |
| Totale | 21 | 17,2 | 38 | 31,1 | 58 | 47,5 | 5 | 4,1 | 122 | 100,0 |

Anche qui il rapporto risulta completamente invertito: la maggior parte delle sperimentazioni internazionali in malattie rare sono profit

Tabella 14

Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2017: 564 di cui 537 (95,2%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

| Classificazione terapeutica ATC 1° livello | SC 2017 | % | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | |
|---|------------|--------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-----------|------------|--------------|------------|
| | | | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| L Antineoplastici e immunomodulatori | 305 | 53,8 | 63 | 20,7 | 100 | 32,8 | 130 | 42,6 | 12 | 3,9 | 0 | 0,6 |
| A Apparato gastrointestinale e metabolismo | 48 | 8,5 | 5 | 10,4 | 16 | 33,3 | 23 | 47,9 | 4 | 8,3 | 0 | 0,0 |
| N Sistema nervoso | 40 | 7,1 | 3 | 7,5 | 18 | 45,0 | 14 | 35,0 | 5 | 12,5 | 0 | 0,0 |
| B Sangue e organi emopoietici | 33 | 5,8 | 0 | 0,0 | 14 | 42,4 | 13 | 39,4 | 6 | 18,2 | 0 | 0,0 |
| J Antimicrobici generali per uso sistemico | 29 | 5,1 | 2 | 6,9 | 6 | 20,7 | 14 | 48,3 | 7 | 24,1 | 0 | 0,0 |
| V Vari | 23 | 4,1 | 5 | 21,7 | 9 | 39,1 | 4 | 17,4 | 5 | 21,7 | 0 | 0,0 |
| M Sistema muscolo-scheletrico | 20 | 3,5 | 0 | 0,0 | 8 | 40,0 | 9 | 45,0 | 2 | 10,0 | 1 | 5,0 |
| C Sistema cardiovascolare | 17 | 3,0 | 0 | 0,0 | 9 | 52,9 | 7 | 41,2 | 1 | 5,9 | 0 | 0,0 |
| H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali | 14 | 2,5 | 1 | 7,1 | 5 | 35,7 | 8 | 57,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali | 12 | 2,1 | 1 | 8,3 | 3 | 25,0 | 7 | 58,3 | 1 | 8,3 | 0 | 0,0 |
| R Sistema respiratorio | 12 | 2,1 | 1 | 8,3 | 5 | 41,7 | 4 | 33,3 | 2 | 16,7 | 0 | 0,0 |
| S Organi di senso | 9 | 1,6 | 0 | 0,0 | 1 | 11,1 | 6 | 66,7 | 2 | 22,2 | 0 | 0,0 |
| D Dermatologici | 5 | 0,9 | 1 | 20,0 | 0 | 0,0 | 3 | 60,0 | 1 | 20,0 | 0 | 0,0 |
| Totale | 567 | 100,0 | 82 | 14,5 | 194 | 34,2 | 242 | 8,5 | 48 | 8,5 | 1 | 0,2 |

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

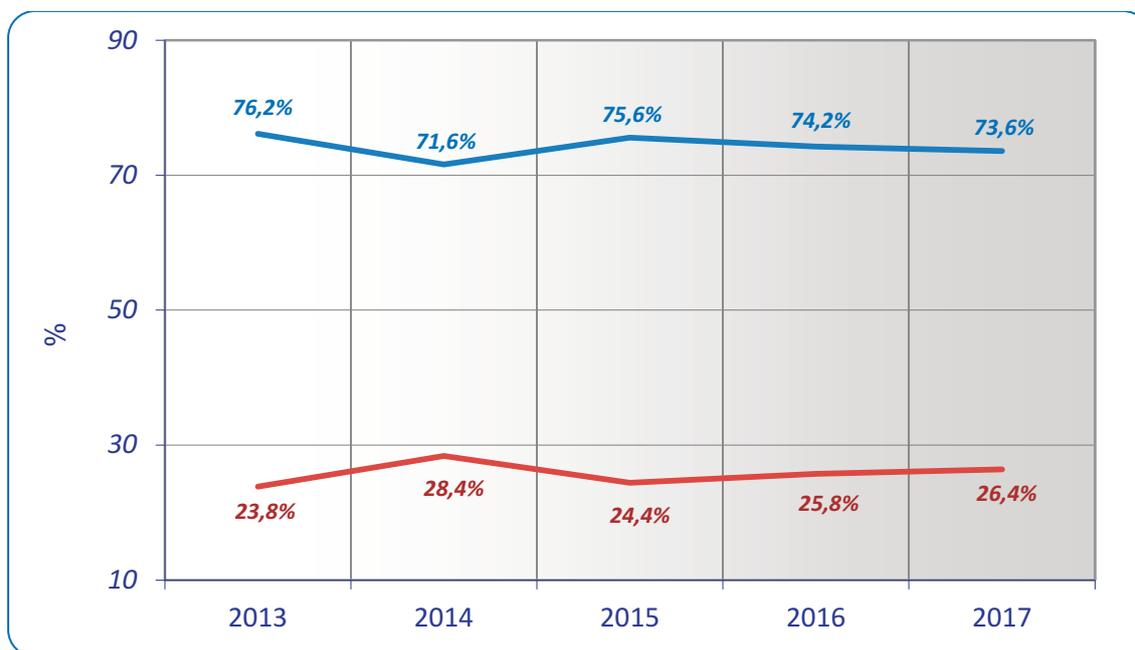
Tabella 15

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit
 SC autorizzate nel quinquennio: 3.071

| Anno | Profit | | No profit | | Totale |
|---------------|--------------|-------------|------------|-------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC |
| 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 |
| 2017 | 415 | 73,6 | 149 | 26,4 | 564 |
| Totale | 2.281 | 74,3 | 790 | 25,7 | 3.071 |

Figura H

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit
 SC autorizzate nel quinquennio: 3.071



Nonostante la diminuzione del numero assoluto delle sperimentazioni cliniche, le sperimentazioni no profit continuano ad aumentare in percentuale sul totale delle sperimentazioni condotte in Italia, arrivando nel 2017 a quota 26,4%.

Tabella 16

Sperimentazioni per disegno dello studio
SC autorizzate nel 2017: 564

Tipologia degli studi presentati suddivisi per categorie.

a) Per randomizzazione

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Randomizzato | 343 | 60,8 | 18 | 3,2 | 361 | 64,0 |
| Non randomizzato | 12 | 2,1 | 181 | 32,1 | 193 | 34,2 |
| Non spec.* | 0 | 0,0 | 10 | 1,8 | 10 | 1,8 |
| Totale | 355 | 62,9 | 209 | 37,1 | 564 | 100,0 |

b) Per blinding

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|---------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| In aperto | 145 | 25,7 | 168 | 29,8 | 313 | 55,5 |
| Doppio cieco | 204 | 36,2 | 0 | 0,0 | 204 | 36,2 |
| Singolo cieco | 6 | 1,1 | 0 | 0,0 | 6 | 1,1 |
| Non spec.* | 0 | 0,0 | 41 | 7,3 | 41 | 7,3 |
| Totale | 355 | 62,9 | 209 | 37,1 | 564 | 100,0 |

c) Per assegnazione del trattamento

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Gruppi paralleli | 259 | 45,9 | 1 | 0,2 | 260 | 46,1 |
| Cross over | 17 | 3,0 | 2 | 0,4 | 19 | 3,4 |
| Non spec.* | 79 | 14,0 | 206 | 36,5 | 285 | 50,5 |
| Totale | 355 | 62,9 | 209 | 37,1 | 564 | 100,0 |

* informazione non presente in CTA

Tabella 17

Sperimentazioni per finalità
SC autorizzate nel 2017: 564

Suddivisione per tipologia di obiettivo dello studio

| Finalità | 2017 | |
|----------------------|------|------|
| | SC | % |
| Sicurezza | 526 | 93,3 |
| Efficacia | 516 | 91,5 |
| Farmacocinetica | 298 | 52,8 |
| Terapia | 292 | 51,8 |
| Farmacodinamica | 179 | 31,7 |
| Farmacogenetica | 99 | 17,6 |
| Studio dose-risposta | 92 | 16,3 |
| Farmacogenomica | 81 | 14,4 |
| Profilassi | 25 | 4,4 |
| Farmacoeconomia | 21 | 3,7 |
| Diagnosi | 12 | 2,1 |
| Bioequivalenza | 1 | 0,2 |

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

Tabella 18

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase
SC valutate nel 2017: 620 di cui 168 (27,1%) con Scientific Advice

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|----------------|-----------|------------|-----------|-------------|------------|-------------|----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 11 | 6,8 | 28 | 17,3 | 119 | 73,5 | 4 | 2,5 | 162 | 96,4 |
| Diniego | 0 | 0,0 | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 0 | 0,0 | 6 | 3,6 |
| Totale | 11 | 6,5 | 30 | 17,9 | 123 | 73,2 | 4 | 2,4 | 168 | 100,0 |

Sperimentazioni presentate che avevano precedentemente ricevuto uno scientific advice nazionale o EMA e relativo esito ai fini autorizzativi

Tabella 18 bis

Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2017 verso 2016

SC con SA nel 2017: 168; SC con SA nel 2016: 198

| Esito | 2017 | | 2016 | | Δ 2016/2015 | |
|----------------|------------|--------------|------------|--------------|-------------|------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 162 | 96,4 | 181 | 91,4 | -19 | 5,0 |
| Diniego | 6 | 3,6 | 17 | 8,6 | -11 | -5,0 |
| Totale | 168 | 100,0 | 198 | 100,0 | -30 | |

Sperimentazioni presentate che avevano precedentemente ricevuto uno scientific advice nazionale o EMA e relativo esito ai fini autorizzativi con confronto rispetto all'anno precedente.

Voluntary Harmonisation Procedure VHP



La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
17° Rapporto Nazionale
Anno 2018

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 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.

Tuttavia, 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 - Paul-Ehrlich-Institut) 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 *VHP*. La lista degli stati membri che hanno aderito al progetto *VHP-plus* è visibile al 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; 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 procedura vengono condivisi tra le Agenzie attraverso il *VHP-database* al quale può accedere solo un numero limitato di addetti per ogni Agenzia e che è gestito dalla Germania (PEI).

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* relative alle 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 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

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).

Le altre Autorità competenti (partecipanti) possono fornire commenti ed eventualmente integrare con ulteriori obiezioni.

Le risposte del Promotore sono valutate dall'Autorità competente referente che fornisce la propria opinione sulla possibilità di considerare approvabile o meno la sperimentazione.

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.

Anche per le VHP si è osservata una flessione nel numero totale condotto in Europa nel 2017 (- 10% circa), alla quale ha corrisposto una lieve flessione nel numero assoluto di richieste di partecipazioni dell'Italia alle VHP (5%). Per quanto riguarda le sperimentazioni multinazionali sembra quindi che la riduzione globale abbia coinvolto l'Italia in percentuale minore rispetto al resto d'Europa. L'Italia, nonostante alcune difficoltà congiunturali, si è confermata tra i primissimi Stati membri per quanto riguarda il ruolo di reference MS nel corso del 2017 (terzo posto dopo UK e Repubblica Ceca).

Tabella 19

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP

SC presentate nel quinquennio: 957

| 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) |
|---------------|-------------------|---|-------------|--|-------------|---|-------------|
| 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 |
| 2017 | 191 | 117 | 61,3 | 106 | 90,6 | 22 | 20,8 |
| Totale | 957 | 564 | 58,9 | 436 | 77,3 | 69 | 15,8 |

Tabella 20

Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase

SC valutate nel 2017: 106

| Fase | 2017 | |
|---------------|------------|--------------|
| | SC | % |
| FIH | 2 | 1,9 |
| Fase I | 6 | 5,7 |
| Fase II | 29 | 27,4 |
| Fase III | 64 | 60,4 |
| Fase IV | 5 | 4,7 |
| Totale | 106 | 100,0 |

Tabella 21

Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP

ES valutati nel 2017: 242

| Anno | ES presentati con partecipazione dell'Italia | ES presentati con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento |
|------|--|---|
| 2017 | 242 | 61 |

Figura I

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP

SC presentate nel quinquennio: 957

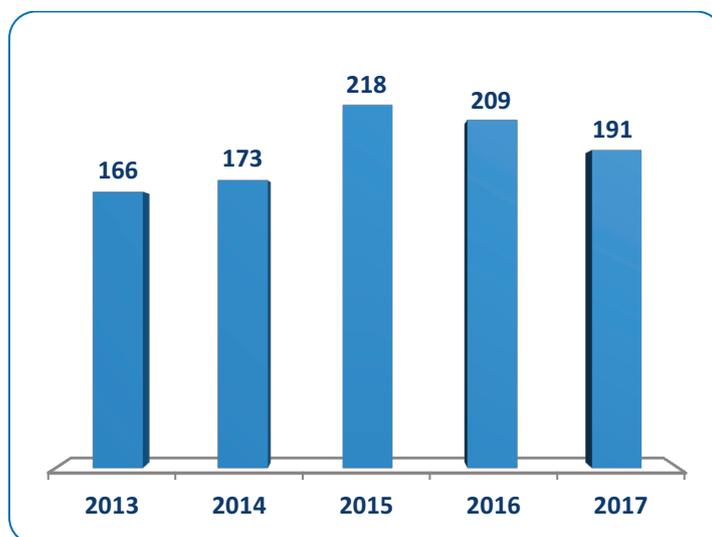
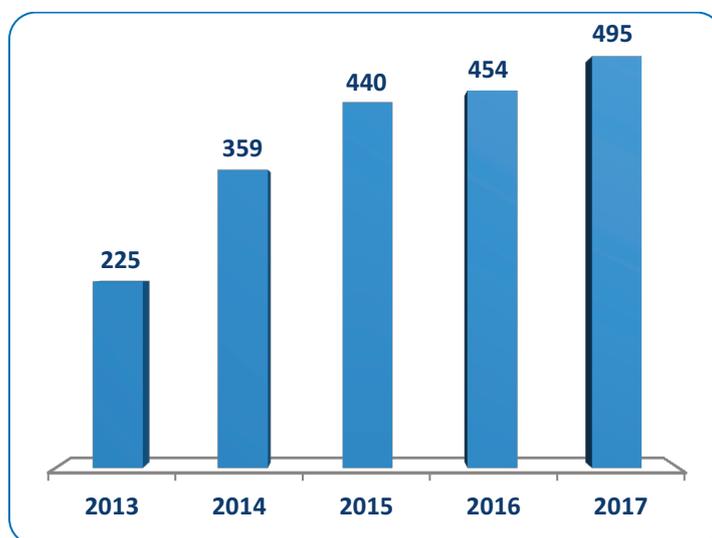


Figura L

Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP

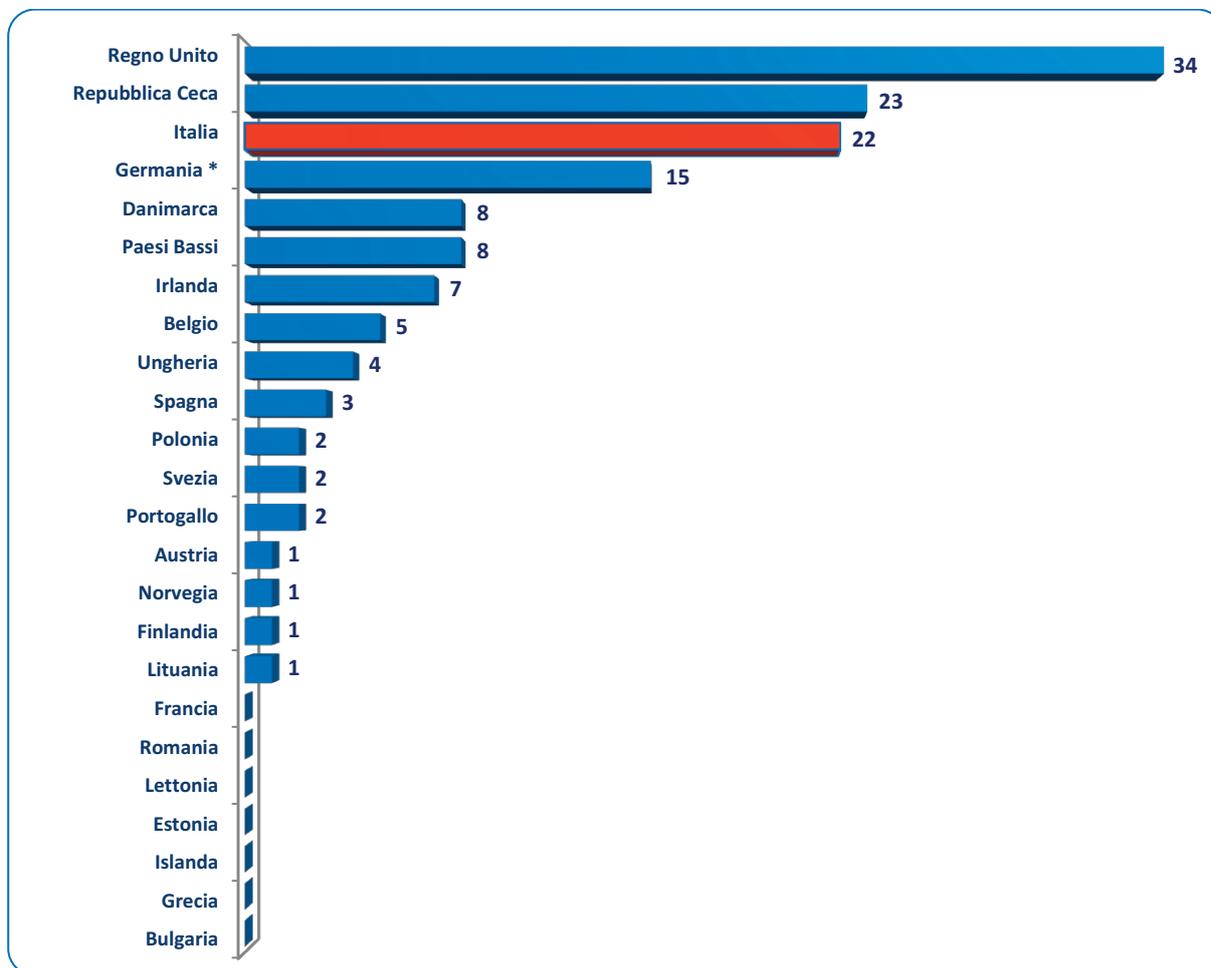
ES presentati nel quinquennio: 1.973



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 M

Sperimentazioni seguite nell'anno 2017 come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP



* Germania PEI (*Paul-Ehrlich-Institut*) 14 e Germania BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Federal Institute for Drugs and Medical Devices*) 1

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

Ricerca Indipendente Bando 2017

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
17° Rapporto Nazionale
Anno 2018

L'AIFA è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa a inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica di carattere pubblico sui settori strategici del farmaco, 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 AIFA 2017 sulla Ricerca Indipendente ha incluso tra le tematiche le malattie rare, le malattie pediatriche, la medicina di genere, la sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana e la resistenza agli antimicrobici. Sono state presentate 428 domande di partecipazione, in aumento rispetto al Bando 2016 (343 domande); oltre la metà delle domande è relativa a studi interventistici, equamente distribuiti soprattutto fra le fasi II, III e IV; oltre un terzo sono studi osservazionali e meno del 10% sono revisioni o metanalisi.

La numerosità maggiore di studi presentati è stata riscontrata nell'area sulle malattie rare e in quella sulle popolazioni fragili e con polimorbidity. Tutti gli studi sono stati sottoposti alla validazione preliminare per verificare la rispondenza dei protocolli ai requisiti previsti dal bando; tale fase è propedeutica alla valutazione che sarà effettuata da revisori internazionali.

La sezione sarà aggiornata nel corso del 2017 in seguito alla conclusione della valutazione dei protocolli e definizione della relativa graduatoria.

Tabella 22

Studi ricerca indipendente bando 2017 per area tematica

Studi partecipanti nel 2017: 428

| Area tematica | 2017 | |
|---|------------|--------------|
| | Studi | % |
| Malattie Rare | 155 | 36,2 |
| Malattie Pediatriche | 52 | 12,2 |
| Medicina di Genere | 60 | 14,0 |
| Sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana ed ultra-anziana | 126 | 29,4 |
| Resistenza agli antimicrobici | 35 | 8,2 |
| Totale | 428 | 100,0 |

Tabella 23

Studi ricerca indipendente bando 2017 per area tematica e area geografica del richiedente

Studi partecipanti nel 2017: 428

| Area tematica | Nord | | Centro | | Sud e isole | | Italia | |
|---|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| | Studi | % | Studi | % | Studi | % | Totale | % |
| Malattie rare | 83 | 53,5 | 51 | 33,0 | 21 | 13,5 | 155 | 36,2 |
| Malattie pediatriche | 19 | 36,5 | 26 | 50,0 | 7 | 13,5 | 52 | 12,2 |
| Medicina di genere | 33 | 55,0 | 15 | 25,0 | 12 | 20,0 | 60 | 14,0 |
| Sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana ed ultra-anziana | 68 | 54,0 | 33 | 26,2 | 25 | 19,8 | 126 | 29,4 |
| Resistenza agli antimicrobici | 15 | 42,9 | 13 | 37,1 | 7 | 20,0 | 35 | 8,2 |
| Totale | 218 | 50,9 | 138 | 32,3 | 72 | 16,8 | 428 | 100,0 |

Tabella 24

Studi ricerca indipendente bando 2017 per tipologia

Studi partecipanti nel 2017: 428

| Tipologia | 2017 | |
|------------------------|------------|--------------|
| | Studi | % |
| Interventistico | 236 | 55,1 |
| Osservazionale | 157 | 36,7 |
| Revisione/meta-analisi | 35 | 8,2 |
| Totale | 428 | 100,0 |

Tabella 25

Studi interventistici ricerca indipendente bando 2017 per fase

Studi partecipanti nel 2017: 428

| Fase | 2017 | |
|---------------------|------------|--------------|
| | SC | % |
| Fase I | 18 | 7,6 |
| Fase II | 75 | 31,8 |
| Fase III | 71 | 30,1 |
| Fase IV | 56 | 23,7 |
| <i>Non indicato</i> | 16 | 6,8 |
| Totale | 236 | 100,0 |

Tabella 26

Studi ricerca indipendente bando 2017 per tipologia e area geografica del richiedente

Studi partecipanti nel 2017: 428

| Tipologia | Nord | | Centro | | Sud e isole | | Italia | |
|------------------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| | Studi | % | Studi | % | Studi | % | Totale | % |
| Interventistico | 123 | 52,1 | 74 | 31,4 | 39 | 16,5 | 236 | 55,1 |
| Osservazionale | 73 | 46,5 | 59 | 37,6 | 25 | 15,9 | 157 | 36,7 |
| Revisione/meta-analisi | 22 | 62,9 | 5 | 14,3 | 8 | 22,9 | 35 | 8,2 |
| Totale | 218 | 50,9 | 138 | 32,2 | 72 | 16,8 | 428 | 100,0 |

Appendice



NORMATIVA - AGGIORNAMENTI

Elenco della normativa pubblicata nel 2017 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

D.M. 7 settembre 2017

G.U. n. 256 del 2 novembre 2017

Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.