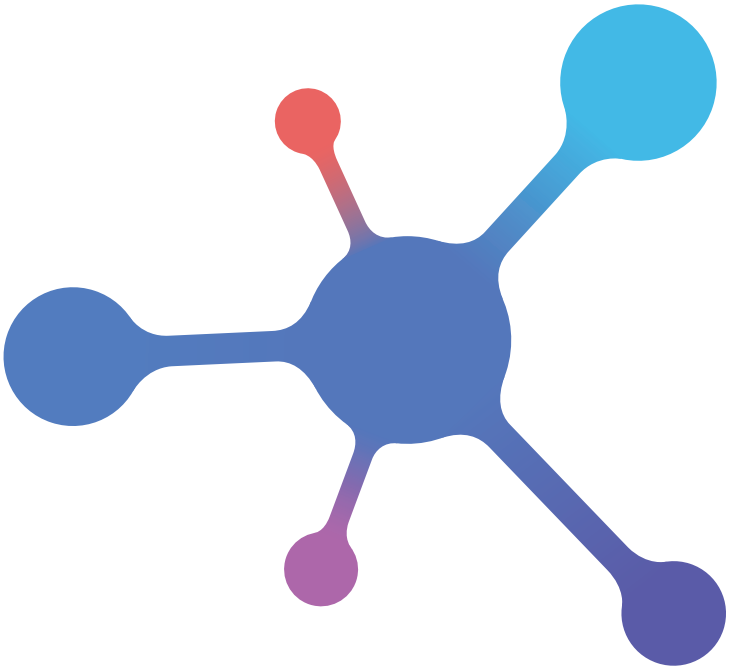
OsSC
Osservatorio Nazionale
Sperimentazione Clinica



La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia

15° Rapporto nazionale 2016

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA

15° Rapporto nazionale
Anno 2016

Roma, dicembre 2016

Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore Generale *M. Melazzini*

Gruppo di lavoro AIFA – Area Pre-Autorizzazione

Coordinamento: *S. Petraglia – A. Del Vecchio*

Estrazione dati: *F. Cruciani, S. de Gregori, C. Ponti, M. Sarra*

Elaborazione dati, editing, impaginazione e grafica: *F. Cruciani, S. de Gregori*

Fonti dei dati
Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica, AIFA
OsSC
EudraCT
Farmindustria
OsMed
Database europeo VHP

15° Rapporto nazionale
dati 2015
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

Tabella	*1*	Mercati farmaceutici mondiali – 2015		*15*
Tabella	*2*	Spesa farmaceutica pubblica per ATC 1° livello – 2015		*16*
Tabella	*3*	Investimenti e addetti in ricerca e sviluppo nell'industria farmaceutica		*17*

Sperimentazioni cliniche

Tabella	*4*	Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente		*21*
Tabella	*5*	Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia		*22*
Tabella	*6*	Sperimentazioni per anno e fase		*23*
Figura	*A*	Sperimentazioni per anno e fase		*23*
Tabella	*7*	Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 per esito e fase		*24*
Tabella	*7 bis*	Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 verso 2014 per esito e fase	*NEW*	*24*
Tabella	*8*	Sperimentazioni presentate nel 2015 per esito dell'iter autorizzativo e fase		*25*
Tabella	*8 bis*	Scostamento sperimentazioni presentate nel 2015 verso 2014 per esito dell'iter autorizzativo e fase	*NEW*	*25*
Figura	*B*	Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 per esito		*26*
Figura	*C*	Sperimentazioni presentate nel 2015 per esito	*NEW*	*26*
Figura	*D*	Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica		*27*
Figura	*E*	Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali		*28*
Figura	*F*	Sperimentazioni nazionali monocentriche e multicentriche		*28*
Tabella	*9*	Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase		*29*
Tabella	*10*	Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase		*29*
Tabella	*11*	Sperimentazioni per età dei soggetti previsti		*29*
Tabella	*12*	Sperimentazioni per area terapeutica		*30*
Tabella	*13*	Sperimentazioni per tipologia di medicinale		*31*
Tabella	*14*	Sperimentazioni in malattie rare per fase		*31*
Tabella	*15*	Sperimentazioni in malattie rare per Promotore profit / no profit, nazionali e internazionali		*31*
Tabella	*16*	Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase		*32*
Tabella	*17*	Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit		*33*
Figura	*G*	Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit		*33*
Tabella	*18*	Sperimentazioni per disegno dello studio		*34*
Tabella	*18 bis*	Sperimentazioni per disegno dello studio – dettaglio		*34*
Tabella	*19*	Sperimentazioni per finalità		*35*
Tabella	*20*	Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase		*35*
Tabella	*20 bis*	Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2015 verso 2014	*NEW*	*35*

Voluntary Harmonisation Procedure - VHP

Tabella	*21*	Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	*NEW*	*41*
Tabella	*22*	Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase	*NEW*	*41*
Tabella	*23*	Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP	*NEW*	*41*
Figura	*H*	Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	*NEW*	*42*
Figura	*I*	Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP	*NEW*	*42*
Figura	*L*	Sperimentazioni seguite come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP nell'anno 2015	*NEW*	*43*
APPENDICE		Normativa – *Aggiornamenti*		*47*

Presentazione

Il 2015 è stato un anno di riflessione e preparazione dopo l'emanazione del Regolamento 536/2014, che comporterà un cambiamento radicale nell'impalcatura organizzativa e nella prospettiva delle sperimentazioni cliniche in Europa. E' stato però anche il primo anno di rodaggio effettivo del nuovo Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica, una piattaforma che da semplice cruscotto di monitoraggio è ora un *workflow* gestionale e un database globale per le sperimentazioni cliniche svolte in Italia, nonchè di applicazione delle nuove modalità operative le quali hanno fatto emergere vantaggi, criticità, e potenzialità future dell'Osservatorio stesso. Un anno di lavoro intenso per tutti coloro che si sono dedicati al settore delle sperimentazioni cliniche e i cui dati sono stati riassunti ed analizzati in questo Rapporto nazionale alla luce del successivo lavoro e delle riflessioni maturate nel corso del 2016.

Durante l'anno 2014 si era visto un potenziale trend in aumento delle sperimentazioni cliniche in Italia che aveva portato a ipotizzare un futuro di primo piano nel settore delle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, il dato del 2015 ha rilevato una sostanziale stabilità rispetto al quadro europeo ricordandoci, pertanto, la necessaria attenzione da dover dedicare a questo settore per far raggiungere all'Italia il livello di competitività auspicato.

Da un esame generale, infatti, emerge che i dati del 2015 relativi alla distribuzione delle sperimentazioni cliniche per fascia, ATC e classe terapeutica, popolazione coinvolta, disegno sperimentale, Promotore profit o no profit, non si discostano in maniera significativa da quelli del 2014. Inoltre, poiché il numero di richieste di valutazione di sperimentazioni cliniche non è corrisposto a quello delle sperimentazioni cliniche valutate a causa del naturale prolungamento del processo di valutazione e autorizzazione dall'anno precedente a quello successivo, l'elaborazione statistica dei dati si è concentrata sul totale delle sperimentazioni concluse nell'anno 2015.

In numero assoluto, vi è stato un lieve aumento nel numero globale di sperimentazioni profit. E' continuato il trend in aumento delle sperimentazioni su farmaci biologici/biotecnologici (32,8% includendo i farmaci di combinazione) e su farmaci di terapia avanzata (passati dal 2%

al 2,7%) che mostra, tuttavia, una crescita meno esponenziale rispetto ai dati valutati per la prima metà del 2015. Si conferma il primato assoluto delle sperimentazioni in oncologia che presentano, per la prima volta in tanti anni, una lieve flessione come percentuale sulle sperimentazioni totali.

La distribuzione delle sperimentazioni per fase si mantiene nelle stesse proporzioni rispetto agli anni precedenti, con una buona rappresentatività delle sperimentazioni di fase I e I/II e un lieve aumento delle sperimentazioni di fase II.

Le sperimentazioni nelle malattie rare continuano ad aumentare, anche se di poco, rispetto all'anno precedente, con un ulteriore aumento delle sperimentazioni profit e delle sperimentazioni in fase più avanzata di sviluppo: questo segnale riflette l'evoluzione progressiva che sta vivendo lo scenario farmacologico attuale e che si intravede per il prossimo futuro, con l'arrivo in quantità crescente di farmaci innovativi e di risposte terapeutiche per patologie attualmente ancora prive di cura. Pur essendo invariato il numero totale delle sperimentazioni no profit rispetto all'anno precedente, risulta in calo quello nel settore delle malattie rare, sperando, tuttavia, che ciò non significhi un rallentamento nelle attività di ricerca che sono in genere propedeutiche all'individuazione di nuove strategie terapeutiche potenzialmente di scarso interesse per i promotori profit, ma di rilevante significatività per i pazienti ancora in attesa di risposte.

Poiché il sistema italiano non presenta azioni di natura strutturale diffuse a supporto della ricerca indipendente, è del tutto apprezzabile lo sforzo dei ricercatori italiani nel mantenere attivo questo settore. Proprio a tale scopo sono servite le attività di AIFA svolte durante il 2015 e mirate da una parte a chiudere il bando precedente ancora in itinere, dall'altra ad avviare i lavori per ridare slancio e supporto alla ricerca indipendente, quest'ultimo inteso non solo come semplice finanziamento, ma anche come formazione e *advice*, anche in prospettiva delle nuove regole europee. Il dato relativo alle sperimentazioni nella popolazione pediatrica e nella popolazione femminile, il cui numero costantemente basso ormai da anni si è riconfermato al ribasso anche nel 2015, ha rappresentato nel 2016 un elemento a supporto della scelta delle aree tematiche per il Bando AIFA sulla Ricerca Indipendente.

Un ulteriore passo importante fatto in previsione del nuovo sistema di "mutuo riconoscimento" introdotto dal Regolamento 536/2014, che imporrà una visione europea e non più nazionale della sperimentazione clinica, è stata l'adesione di AIFA al progetto europeo

delle *Voluntary Harmonisation Procedures* (VHP), che ha di fatto permesso di rafforzare l'interazione fra gli Stati membri nella valutazione coordinata e condivisa delle sperimentazioni cliniche. La rilevanza dell'Italia nel settore delle sperimentazioni cliniche di interesse internazionale è dimostrata dall'alto numero di sperimentazioni nelle quali AIFA è stata coinvolta nel 2015 quale autorità competente. Sia per le VHP, sia per le sperimentazioni puramente nazionali, fondamentale ed estremamente costruttivo è stato il rapporto di interazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la valutazione delle sperimentazioni di fase I, che ha visto la partecipazione collegiale e puntuale degli esperti dell'ISS in un costante dialogo con AIFA sulle peculiarità regolatorie e scientifiche di queste sperimentazioni. La fase di applicazione del DM 27 aprile 2015 tramite l'uso regolare dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) è stata anche l'occasione per servirsi di questo strumento come piattaforma di interazione fra più attori per la gestione delle fasi di valutazione e predisposizione di pareri in modalità telematica favorendo, nel contempo, l'identificazione delle criticità al fine della predisposizione del nuovo Osservatorio, in arrivo per i primi mesi del 2017. Particolarmente significativo, in questa collaborazione, è stato l'impatto dei nuovi modelli metodologici e scientifici per le sperimentazioni nelle fasi precoci di sviluppo dei farmaci, che hanno portato all'avvio di un dibattito a livello nazionale ed europeo ancora in corso e che richiedono una riflessione approfondita sui nuovi percorsi della ricerca clinica, affinché le sfide tecnologiche e scientifiche possano essere affrontate e gestite con successo, nell'ambito di un contesto regolatorio affidabile e, soprattutto, nel rispetto dei fondamentali valori etici che devono essere costantemente un punto di riferimento nella ricerca clinica.

Quadro generale

Tabella 1

Mercati farmaceutici mondiali – 2015

Paesi	Valori a ricavo industria (mln di euro)	%
USA	334.167	*40,3*
Giappone	65.853	*7,9*
Paesi Big UE	**129.964**	***15,7***
Germania	35.298	*4,3*
Francia	28.951	*3,5*
Italia	**24.290**	***2,9***
Regno Unito	23.144	*2,8*
Spagna	18.281	*2,2*
Paesi BRIC	**103.138**	***12,4***
Cina	66.294	*8,0*
Brasile	17.548	*2,1*
India	12.243	*1,5*
Russia	7.053	*0,8*
Canada	17.306	*2,1*
Australia	9.653	*1,2*
Corea	7.109	*0,9*
Turchia	6.301	*0,8*
Messico	6.070	*0,7*
Polonia	5.587	*0,7*
Argentina	5.236	*0,6*
Svizzera	4.972	*0,6*
Belgio	4.704	*0,6*
Svezia	3.590	*0,4*
Austria	3.551	*0,4*
Portogallo	3.270	*0,4*
Altri paesi	119.256	*14,4*
Totale Mondo	**829.727**	***100,0***

Elaborazione su dati Farmindustria ("Indicatori Farmaceutici", luglio 2016)

Tabella 2

Spesa farmaceutica pubblica per ATC 1° livello – 2015

Classificazione terapeutica ATC 1° livello		Fascia A SSN (mln di euro)	Acquisti strutture sanitarie pubbliche (mln di euro)	Totale spesa farmaceutica pubblica (mln di euro)	%
L	Antineoplastici e immunomodulatori	253	3.923	4.176	*18,9*
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	862	3.292	4.154	*18,8*
C	Sistema cardiovascolare	3.384	237	3.621	*16,4*
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	2.004	664	2.668	*12,1*
B	Sangue e organi emopoietici	527	1.393	1.920	*8,7*
N	Sistema nervoso	1.375	508	1.883	*8,5*
R	Sistema respiratorio	1.045	79	1.124	*5,1*
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	427	121	548	*2,5*
V	Vari	65	473	538	*2,4*
M	Sistema muscolo-scheletrico	423	63	486	*2,2*
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	177	304	481	*2,2*
S	Organi di senso	228	124	352	*1,6*
D	Dermatologici	57	21	78	*0,4*
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	12	2	14	*0,1*
	Totale	**10.840**	**11.203**	**22.043**	***100,0***

Elaborazione su dati OsMed - Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali
("L'uso dei farmaci in Italia", Rapporto Nazionale Anno 2016)

Tabella 3

Investimenti e addetti in ricerca e sviluppo nell'industria farmaceutica

Paesi		Investimenti (milioni di euro)	%	Addetti	%
Germania		5.813	*24,2*	19.259	*19,1*
Regno Unito		4.868	*20,3*	24.000	*23,8*
Francia		4.564	*19,0*	20.054	*19,9*
Italia	**2014**	**1.350**	***5,6***	**5.950**	***5,9***
	2015	**1.415**	***/ ****	**6.100**	***/ ****
Spagna		953	*4,0*	5.116	*5,1*
Paesi Big UE 5		**17.548**	***73,0***	**74.379**	***73,9***
Belgio		2.337	*9,7*	3.972	*3,9*
Danimarca		1.453	*6,0*	7.468	*7,4*
Svezia		765	*3,2*	2.439	*2,4*
Austria		650	*2,7*	1.075	*1,1*
Paesi Bassi		642	*2,7*	4.743	*4,7*
Irlanda		305	*1,3*	1.566	*1,6*
Finlandia		171	*0,7*	1.149	*1,1*
Portogallo		85	*0,4*	846	*0,8*
Grecia		80	*0,3*	3.000	*3,0*
Paesi UE		**24.036**	***100,0***	**100.637**	***100,0***
Svizzera		5.336	*/ **	9.863	*/ **
Norvegia		124	*/ **	414	*/ **

* dati non ancora disponibili alla data di pubblicazione del presente Rapporto

Gli ultimi dati EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) disponibili per i Paesi europei sono relativi all'anno 2014.

Elaborazione su dati Farmindustria ("Indicatori Farmaceutici" luglio 2016)

Sperimentazioni cliniche

Tabella 4

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, contenute in OsSC, 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
Totale	**10.683**

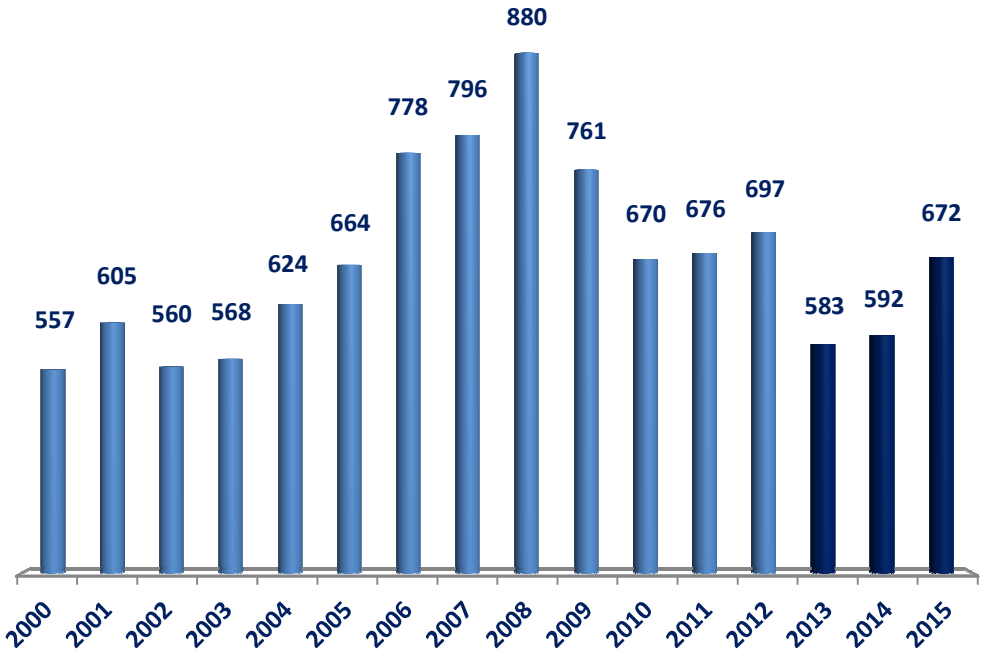


Tabella 5

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

Anno	SC in UE *	SC in Italia **	*% Italia / UE*
2011	4.127	676	*16,4*
2012	3.943	697	*17,7*
2013	3.383	583	*17,2*
2014	3.249	592	*18,2*
2015	3.918	672	*17,2*

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 4.

* numero di studi caricati nel sistema europeo
** numero di studi autorizzati dall'Autorità competente

Tabella 6

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.220

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2011	46	*6,8*	261	*38,6*	284	*42,0*	82	*12,1*	3	*0,4*	**676**	***21,0***
2012	41	*5,9*	258	*37,0*	308	*44,2*	87	*12,5*	3	*0,4*	**697**	***21,6***
2013	68	*11,7*	192	*32,9*	267	*45,8*	55	*9,4*	1	*0,2*	**583**	***18,1***
2014	60	*10,1*	217	*36,7*	258	*43,6*	56	*9,5*	1	*0,2*	**592**	***18,4***
2015	69	*10,3*	224	*33,3*	306	*45,5*	68	*10,1*	5	*0,7*	**672**	***20,9***
Totale	**284**	***8,8***	**1.152**	***35,8***	**1.423**	***44,2***	**348**	***10,8***	**13**	***0,4***	**3.220**	***100,0***

Figura A

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.220

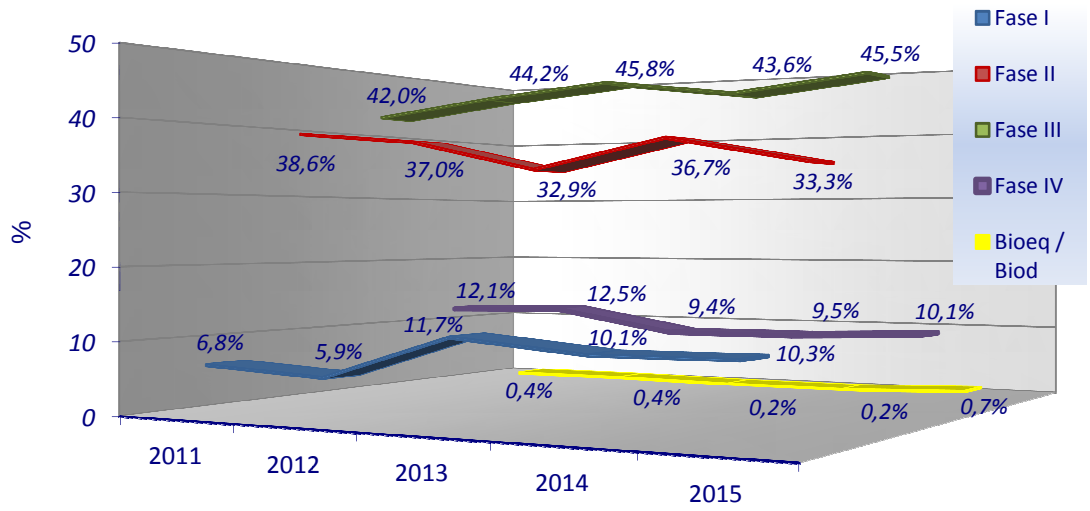


Tabella 7

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 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	69	*95,8*	224	*88,5*	306	*91,1*	68	*85,0*	5	*83,3*	**672**	***90,0***
Diniego	3	*4,2*	20	*27,8*	23	*6,8*	9	*11,3*	1	*16,7*	**56**	***7,5***
Ritiro	0	*0,0*	9	*12,5*	7	*2,1*	2	*2,5*	0	*0,0*	**18**	***2,4***
Decadimento termini	0	*0,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*1,3*	0	*0,0*	**1**	***0,1***
Totale	**72**	***9,6***	**253**	***33,9***	**336**	***45,0***	**80**	***10,7***	**6**	***0,8***	**747**	***100,0***

Tabella 7 bis

Scostamento sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 verso 2014 per esito e fase
SC valutate nel 2015: 747; SC valutate nel 2014: 682

Esito	2015		2014		Δ 2015/2014	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	672	*89,8*	592	*86,8*	**80**	***3,2***
Diniego	56	*7,5*	73	*10,7*	**-17**	***-3,2***
Ritiro	18	*2,5*	11	*1,6*	**7**	***0,8***
Decadimento termini	1	*0,1*	6	*0,9*	**-5**	***-0,7***
Totale	**747**	***100,0***	**682**	***100,0***	**65**	

Tabella 8

Sperimentazioni presentate nel 2015 per esito dell'iter autorizzativo e fase
SC presentate: 744

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	57	*10,6*	178	*33,2*	249	*46,5*	48	*9,0*	4	*0,7*	**536**	***72,0***
Diniego	3	*5,4*	20	*35,7*	23	*41,1*	9	*16,1*	1	*1,8*	**56**	***7,5***
Ritiro	0	*0,0*	9	*50,0*	7	*38,9*	2	*11,1*	0	*0,0*	**18**	***2,4***
Decadimento termini	0	*0,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*100,0*	0	*0,0*	**1**	***0,1***
Sospensione	0	*0,0*	1	*20,0*	2	*40,0*	2	*40,0*	0	*0,0*	**5**	***0,7***
In itinere	1	*0,8*	68	*53,1*	50	*39,1*	9	*7,0*	0	*0,0*	**128**	***17,2***
Totale	**61**	***8,2***	**276**	***37,1***	**331**	***44,5***	**71**	***9,5***	**5**	***0,7***	**744**	***100,0***

Tabella 8 bis

Scostamento sperimentazioni presentate nel 2015 verso 2014 per esito dell'iter autorizzativo e fase
SC presentate nel 2015: 744; SC presentate nel 2014: 723

Esito	2015		2014		Δ 2015/2014	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	536	*72,0*	494	*68,3*	**42**	***3,7***
Diniego	56	*7,5*	56	*7,7*	**0**	***-0,2***
Ritiro	18	*2,4*	9	*1,2*	**9**	***1,2***
Decadimento termini	1	*0,1*	4	*0,6*	**-3**	***-0,4***
Sospensione	5	*0,7*	3	*0,4*	**2**	***0,3***
In itinere	128	*17,2*	157	*21,7*	**-29**	***-4,5***
Totale	**744**	***100,0***	**723**	***100,0***	**21**	

Figura B

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 per esito
SC valutate: 747

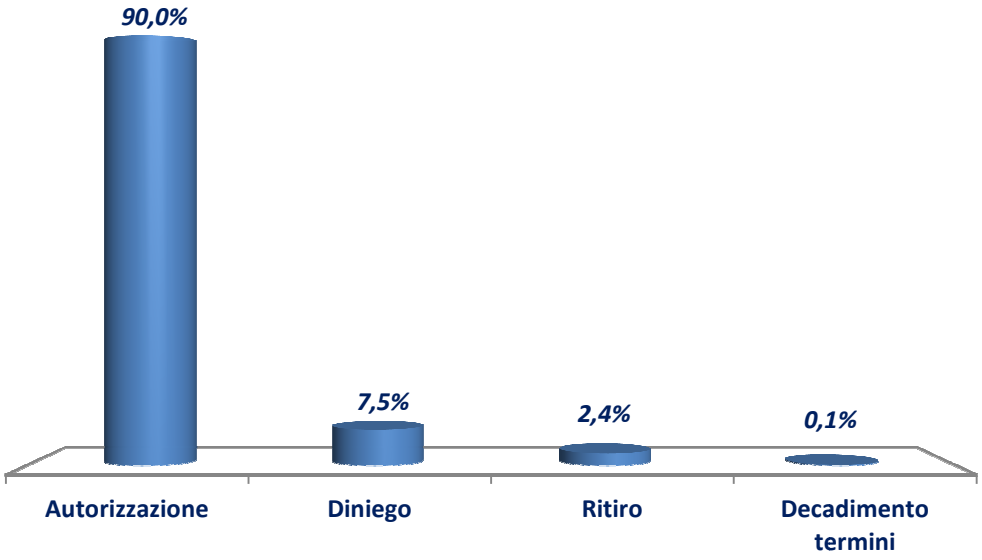


Figura C

Sperimentazioni presentate nel 2015 per esito
SC presentate: 744

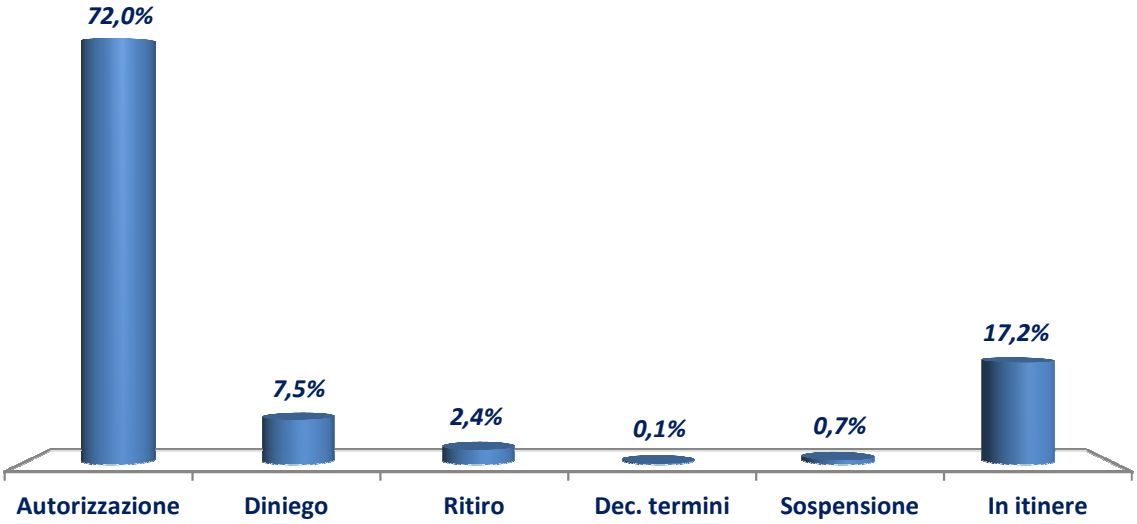


Figura D

Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica
SC autorizzate nel quinquennio: 3.220

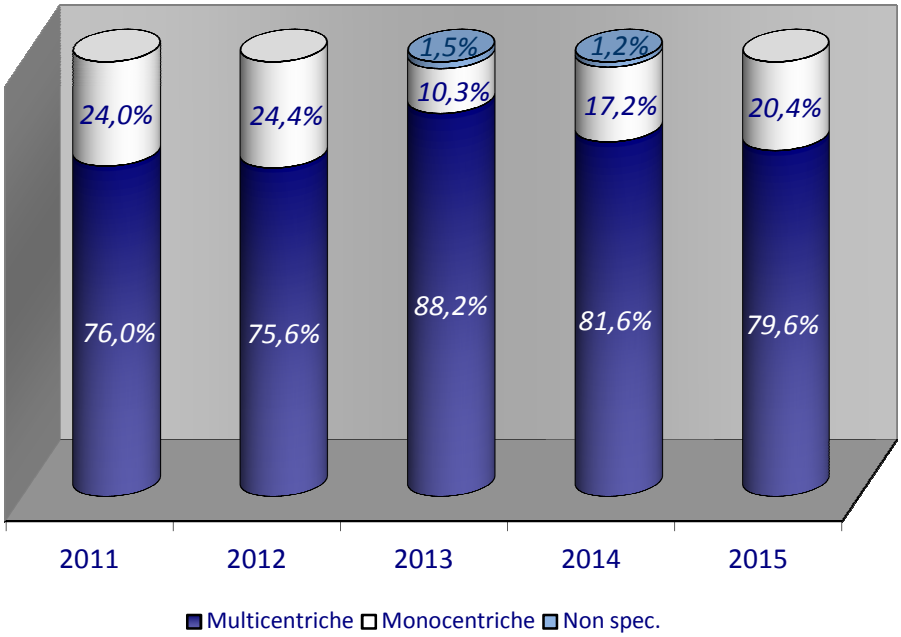


Figura E

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2015: 672

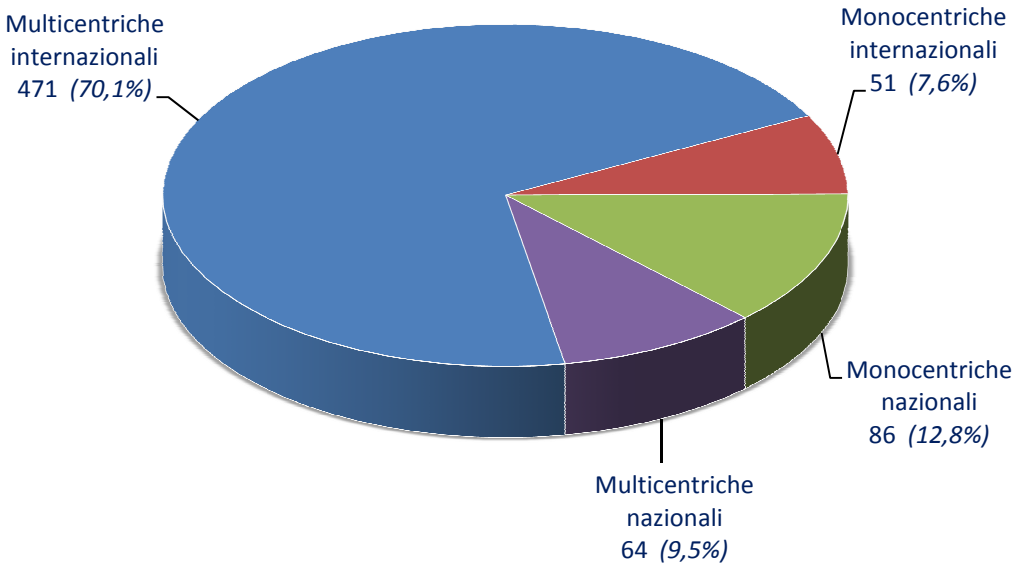


Figura F

Sperimentazioni nazionali monocentriche e multicentriche
SC autorizzate nel 2015: 672

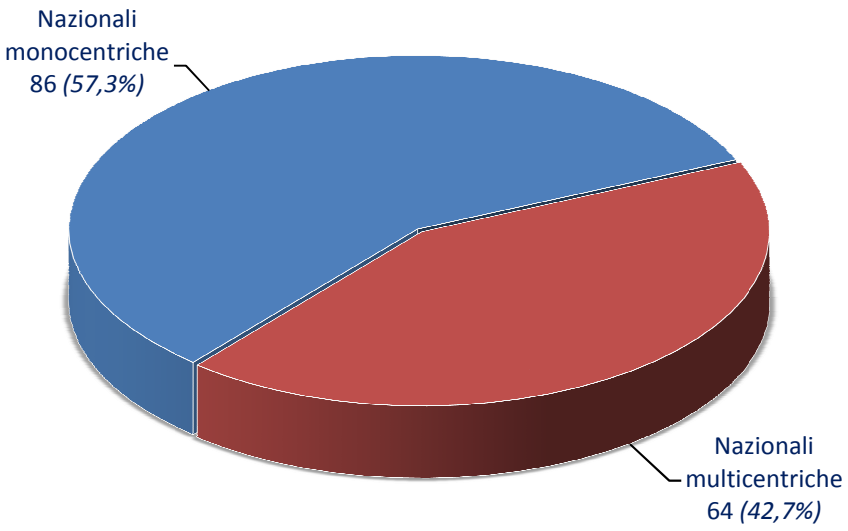


Tabella 9

Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2015: 672

Tipologia	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	67	*10,1*	223	*33,7*	303	*45,8*	68	*10,3*	1	*0,2*	**662**	***98,5***
Volontari sani	2	*22,2*	0	*0,0*	3	*33,3*	0	*0,0*	4	*44,4*	**9**	***1,3***
Pazienti e volontari sani	0	*0,0*	1	*100,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	**1**	***0,2***
Totale	**69**	***10,3***	**224**	***33,3***	**306**	***45,5***	**68**	***10,1***	**5**	***0,7***	**672**	***100,0***

Tabella 10

Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2015: 672

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	66	*10,8*	199	*32,6*	282	*46,2*	59	*9,7*	4	*0,7*	**610**	***90,8***
Femmine	1	*2,5*	18	*45,0*	16	*40,0*	5	*12,5*	0	*0,0*	**40**	***6,0***
Maschi	2	*9,1*	7	*31,8*	8	*36,4*	4	*18,2*	1	*4,5*	**22**	***3,3***
Totale	**69**	***10,3***	**224**	***33,3***	**306**	***45,5***	**68**	***10,1***	**5**	***0,7***	**672**	***100,0***

Tabella 11

Sperimentazioni per età dei soggetti previsti
SC autorizzate nel 2015: 672

Fasce di età	2015	
	SC	%
Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	505	*75,1*
Adulti (18-64 anni)	63	*9,4*
Minori (< 18 anni)	54	*8,0*
Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni)	27	*4,0*
Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (>= 65 anni)	17	*2,5*
Anziani (>= 65 anni)	6	*0,9*

I soggetti da arruolare possono ricadere in più fasce di età e quindi lo stesso studio può essere conteggiato più volte.

Tabella 12

Sperimentazioni per area terapeutica
SC autorizzate nel 2015: 672

Area terapeutica (classificazione MedDRA)	2015			
	SC	%	% cumulata	Δ % 2015/2014
Neoplasie	249	37,1	37,1	-1,8
Malattie del sistema nervoso	49	7,3	44,3	0,4
Malattie del sistema cardiovascolare	42	6,3	50,6	-0,2
Malattie virali	40	6,0	56,5	2,5
Malattie del sistema ematico e linfatico	35	5,2	61,8	-0,9
Malattie del metabolismo e della nutrizione	34	5,1	66,8	2,2
Malattie delle vie respiratorie	32	4,8	71,6	0,9
Malattie del sistema muscoloscheletrico	27	4,0	75,6	0,8
Malattie del sistema immunitario	26	3,9	79,5	0,4
Malattie dell'occhio	21	3,1	82,6	2,1
Malattie dell'apparato digerente	17	2,5	85,1	0,3
Malattie e anomalie neonatali	16	2,4	87,5	0,0
Infezioni batteriche e micotiche	14	2,1	89,6	-0,1
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	14	2,1	91,7	-0,3
Malattie del sistema endocrino	10	1,5	93,2	-0,2
Anestesia e analgesia	6	0,9	94,0	-0,5
Fenomeni del sistema immunitario	6	0,9	94,9	-0,5
Malattie dell'apparato urogenitale maschile	6	0,9	95,8	0,6
Diagnosi	5	0,7	96,6	0,7
Disturbi mentali	5	0,7	97,3	-0,7
Fenomeni metabolici	4	0,6	97,9	-0,2
Fisiologia dell'app. riproduttivo e delle vie urinarie	3	0,4	98,4	0,4
Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	3	0,4	98,8	-0,4
Trattamenti terapeutici	3	0,4	99,3	0,4
Fenomeni fisiologici oculari	2	0,3	99,6	0,0
Fenomeni fisiologici dell'app. circolatorio e resp.	1	0,1	99,7	-0,2
Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,1	99,9	-0,4
Malattie otorinolaringoiatriche	1	0,1	100,0	0,1
Totale	**672**	**100,0**		

Tabella 13

Sperimentazioni per tipologia di medicinale
SC autorizzate nel 2015: 672

Tipologia	2015	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	433	*64,4*
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	212	*31,5*
ATIMP	18	*2,7*
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	9	*1,3*
Totale	**672**	***100,0***

Tabella 14

Sperimentazioni in malattie rare per fase
SC autorizzate nel 2015: 672 di cui 167 (24,9%) in malattie rare

Fase	2015		
	SC	*% su SC in malattie rare*	*% su SC autorizzate per fase*
Fase III	73	*43,7*	*23,9*
Fase II	69	*41,3*	*30,8*
Fase I	20	*12,0*	*29,0*
Fase IV	5	*3,0*	*7,4*
Totale	**167**	***100,0***	

Tabella 15

Sperimentazioni in malattie rare per Promotore profit / no profit, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2015: 672 di cui 167 (24,9%) in malattie rare

Tipo Promotore	Nazionali		Internazionali		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	1	*4,8*	138	*94,5*	**139**	***83,2***
No profit	20	*95,2*	8	*5,5*	**28**	***16,8***
Totale	**21**	***12,6***	**146**	***87,4***	**167**	***100,0***

Tabella 16

Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2015: 672 di cui 563 (83,8%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello		SC 2015	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
				SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L	Antineoplastici e immunomodulatori	**283**	***47,6***	49	*17,3*	110	*38,9*	109	*38,5*	15	*5,3*	0	*0,0*
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	**51**	***8,6***	2	*3,9*	13	*25,5*	25	*49,0*	9	*17,6*	2	*3,9*
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	**46**	***7,7***	1	*2,2*	16	*34,8*	20	*43,5*	8	*17,4*	1	*2,2*
N	Sistema nervoso	**36**	***6,1***	2	*5,6*	10	*27,8*	20	*55,6*	4	*11,1*	0	*0,0*
B	Sangue e organi emopoietici	**34**	***5,7***	6	*17,6*	9	*26,5*	14	*41,2*	5	*14,7*	0	*0,0*
C	Sistema cardiovascolare	**27**	***4,5***	1	*3,7*	9	*33,3*	16	*59,3*	1	*3,7*	0	*0,0*
M	Sistema muscolo-scheletrico	**24**	***4,0***	5	*20,8*	3	*12,5*	12	*50,0*	3	*12,5*	1	*4,2*
V	Vari	**24**	***4,0***	0	*0,0*	8	*33,3*	11	*45,8*	5	*20,8*	0	*0,0*
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	**20**	***3,4***	3	*15,0*	8	*40,0*	6	*30,0*	3	*15,0*	0	*0,0*
R	Sistema respiratorio	**18**	***3,0***	1	*5,6*	3	*16,7*	11	*61,1*	3	*16,7*	0	*0,0*
S	Organi di senso	**15**	***2,5***	0	*0,0*	4	*26,7*	6	*40,0*	5	*33,3*	0	*0,0*
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	**8**	***1,3***	0	*0,0*	1	*12,5*	6	*75,0*	1	*12,5*	0	*0,0*
D	Dermatologici	**7**	***1,2***	2	*28,6*	0	*0,0*	5	*71,4*	0	*0,0*	0	*0,0*
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	**1**	***0,2***	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*100,0*	0	*0,0*	0	*0,0*
	Totale	**594**	***100,0***	**72**	***12,1***	**194**	***32,7***	**262**	***44,1***	**62**	***10,4***	**4**	***0,7***

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

Tabella 17

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC quinquennio: 3.220

Anno	Profit		No profit		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
2011	441	*65,2*	235	*34,8*	**676**	***100,0***
2012	472	*67,7*	225	*32,3*	**697**	***100,0***
2013	444	*76,2*	139	*23,8*	**583**	***100,0***
2014	424	*71,6*	168	*28,4*	**592**	***100,0***
2015	508	*75,6*	164	*24,4*	**672**	***100,0***
Totale	**2.289**	***71,1***	**931**	***28,9***	**3.220**	***100,0***

Figura G

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC quinquennio: 3.220

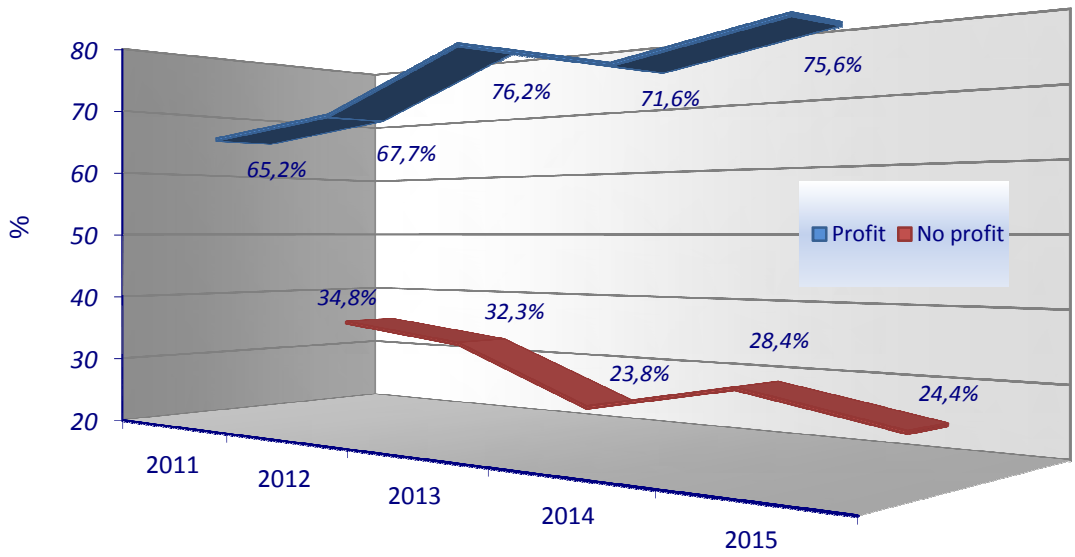


Tabella 18

Sperimentazioni per disegno dello studio
SC autorizzate nel 2015: 672

Disegno	2015	
	SC	%
Controllato	448	*66,7*
Non controllato	224	*33,3*
Totale	**672**	***100,0***

Tabella 18 bis

Sperimentazioni per disegno dello studio – dettaglio
SC autorizzate nel 2015: 672

Disegno – dettaglio	2015	
	SC	%
Randomizzato	457	*68,0*
Non randomizzato	177	*26,3*
*Non specificato **	38	*5,7*
In aperto	345	*51,3*
Doppio cieco	244	*36,3*
Singolo cieco	11	*1,6*
*Non specificato **	72	*10,7*
Gruppi paralleli	314	*46,7*
Cross over	26	*3,9*
*Non specificato **	332	*49,4*

L'informazione sul disegno dello studio non è un dato univoco; pertanto, a ciascuno studio possono essere associati diversi disegni.

* informazione non presente in CTA

Tabella 19

Sperimentazioni per finalità
SC autorizzate nel 2015: 672

Finalità	2015	
	SC	%
Sicurezza	622	*92,6*
Efficacia	606	*90,2*
Terapia	382	*56,8*
Farmacocinetica	340	*50,6*
Farmacodinamica	176	*26,2*
Farmacogenetica	118	*17,6*
Farmacogenomica	98	*14,6*
Studio dose-risposta	62	*9,2*
Profilassi	28	*4,2*
Farmacoeconomia	33	*4,9*
Diagnosi	18	*2,7*
Bioequivalenza	12	*1,8*

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

Tabella 20

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase
SC concluse nel 2015: 747 di cui 207 (27,7%) con Scientific Advice

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	11	*91,7*	36	*92,3*	140	*92,1*	3	*100,0*	1	*100,0*	**191**	***92,3***
Diniego	1	*8,3*	3	*7,7*	12	*7,9*	0	*0,0*	0	*0,0*	**16**	***7,7***
Totale	**12**	***100,0***	**39**	***100,0***	**152**	***100,0***	**3**	***100,0***	**1**	***100,0***	**207**	***100,0***

Tabella 20 bis

Scostamento sperimentazioni con Scientific Advice nel 2015 verso 2014
SC con SA nel 2015:207; SC con SA nel 2014: 168

Esito	2015		2014		Δ 2015/2014	
	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	191	*92,3*	155	*92,3*	**36**	***0,0***
Diniego	16	*7,7*	13	*7,7*	**3**	***0,0***
Totale	**207**	***100,0***	**168**	***100,0***	**39**	

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. La normativa vigente in materia di sperimentazione clinica prevede che ciascuno Stato membro valuti e autorizzi su base nazionale le domande di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche.Secondo il nuovo schema, che sarà applicato da ottobre 2018, la valutazione degli studi clinici sarà invece coordinata da una singola Autorità competente nazionale che farà da referente fornendo 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.
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 dell'UE, denominato *Voluntary Harmonization Procedure* (VHP). La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici svolti in diversi Stati membri 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 durante la VHP. Il modello valutativo della VHP riflette quindi quanto previsto dal Regolamento 536/2014, escludendo tuttavia il parere dei Comitati Etici, che viene recepito solo in fase nazionale.

Le caratteristiche principali della VHP sono: natura volontaria della partecipazione, sia per il Promotore, sia per le Autorità competenti coinvolte; 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 alle 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 - *Paul-Ehrlich-Institut*).

Il coordinamento delle procedure è stato affidato fino al 1 luglio 2016 alla 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.

Fasi della procedura

Fase europea

1. L'Autorità competente referente gestisce la Fase di valutazione, producendo un riassunto della documentazione inviata dal Promotore relativa alla parte di qualità, pre-clinica e clinica (*Draft Assessment Report* - DAR) 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 2015.

Tabella 21

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP
SC presentate nel quinquennio: 766

Anno	SC presentate	SC presentate con richiesta di coinvolgimento dell'Italia	SC presentate con partecipazione dell'Italia	SC presentate con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento
2011	85	34	3	0
2012	124	56	4	0
2013	166	99	83	1
2014	173	95	9	0
2015	218	131	116	19
Totale	**766**	**415**	**215**	**20**

Tabella 22

Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase
SC valutate nel 2015: 116

Fase	2015	
	SC	%
Fase III	75	*64,7*
Fase II	24	*20,7*
Fase I	9	*7,8*
Fase IV	8	*6,9*
Totale	**116**	***100,0***

Tabella 23

Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP
ES valutati nel 2015: 44

Anno	ES presentati con partecipazione dell'Italia	ES presentati con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento
2015	44	2

Figura H

Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP
SC presentate nel quinquennio: 766

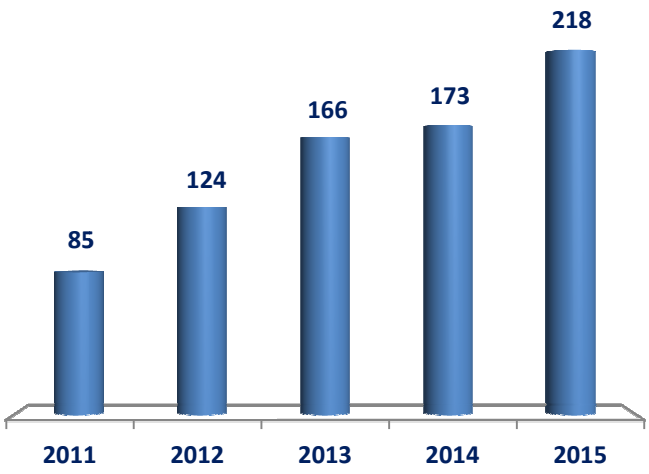
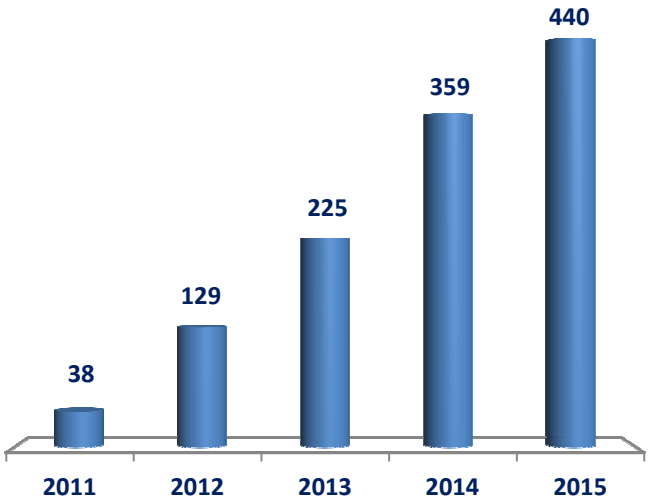


Figura I

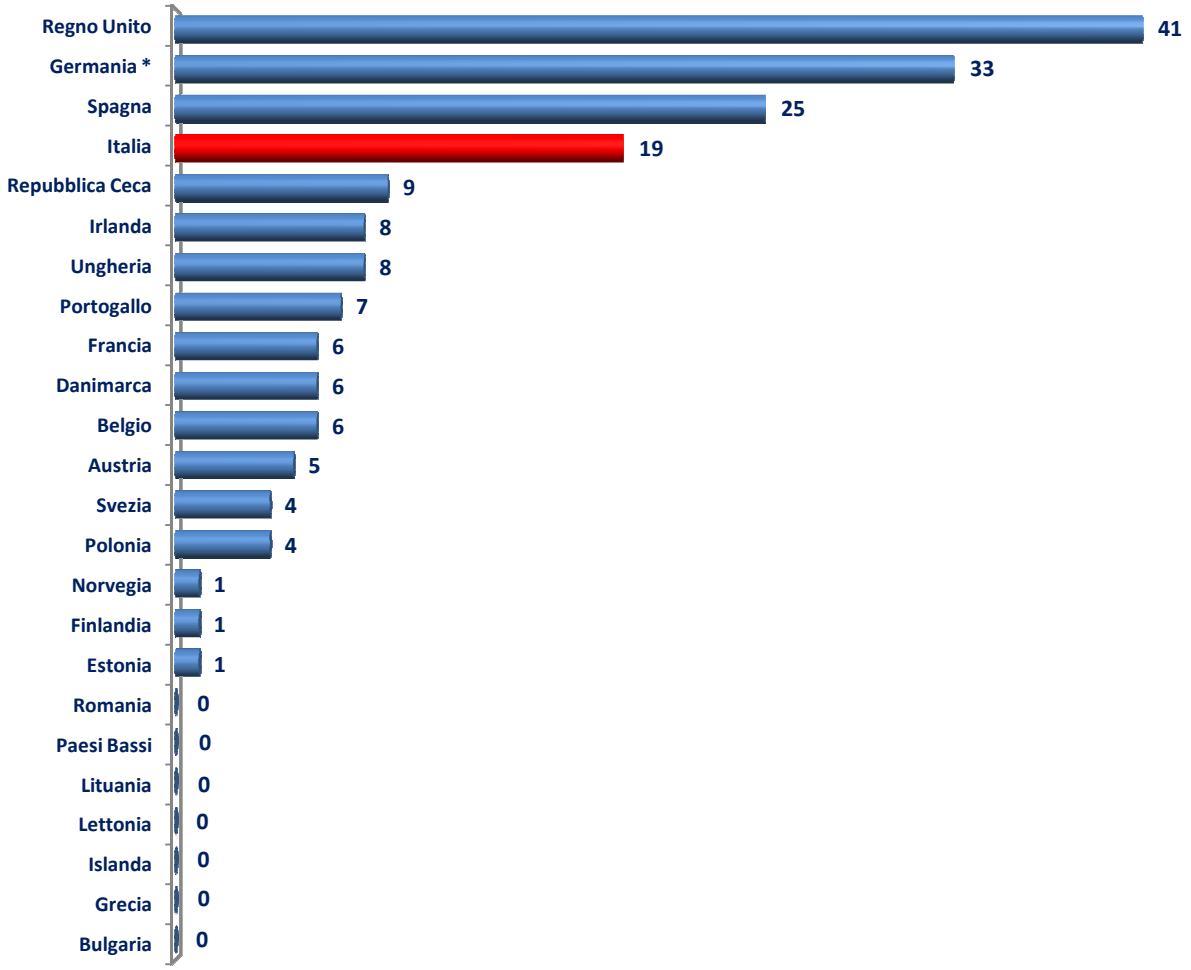
Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP
ES presentati nel quinquennio: 1.191



I dati relativi alle sperimentazioni e agli emendamenti sostanzialli 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 2015



* Germania PEI (*Paul-Ehrlich-Institut*) 28 e Germania BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Federal Institute for Drugs and Medical Devices*) 5

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

APPENDICE

Normativa

Aggiornamenti

Elenco della normativa pubblicata nel 2015 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

D.M. 16 gennaio 2015 *G.U. n. 56 del 9 marzo 2015*	Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva
D.M. 27 aprile 2015 *G.U. n. 131 del 9 giugno 2015*	Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco
Determina AIFA del 19 giugno 2015 (n. 809/2015) *G.U. n. 158 del 10 luglio 2015*	Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200
Determina AIFA del 28 dicembre 2015 (n. 1709/2015) *G.U. n. 6 del 9 gennaio 2016*	Aggiornamenti al decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007 recante: «Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico»