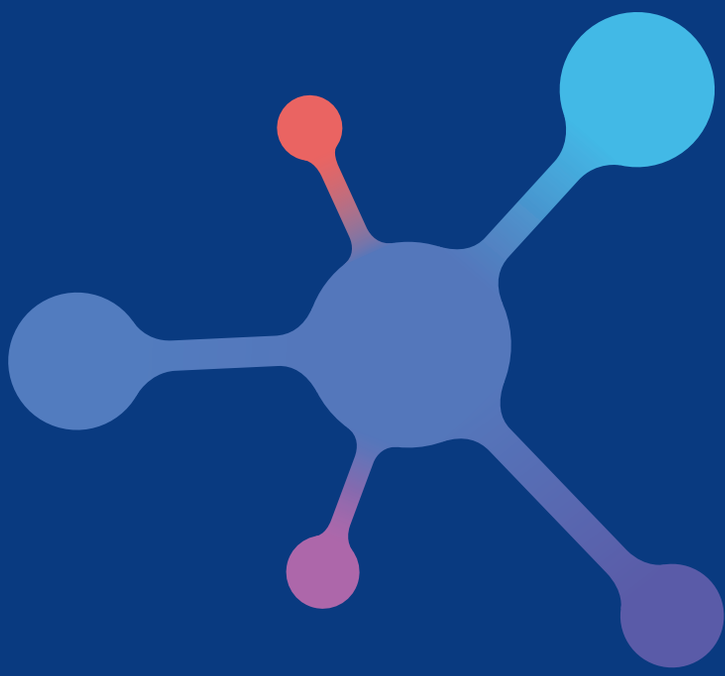
OsSC
Osservatorio Nazionale
Sperimentazione Clinica



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

Tabella	*1*	Mercati farmaceutici mondiali – 2016	*13*
Tabella	*2*	Spesa farmaceutica pubblica per ATC 1° livello – 2016	*14*

Sperimentazioni cliniche

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

Voluntary Harmonisation Procedure - VHP

Tabella	*20*	Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	*37*
Tabella	*21*	Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase	*37*
Tabella	*22*	Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP	*37*
Figura	*H*	Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP	*38*
Figura	*I*	Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP	*38*
Figura	*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

Tabella	*23*	Studi bando 2016 per età dei soggetti previsti	*45*
Tabella	*24*	Studi bando 2016 per area terapeutica	*45*
Tabella	*25*	Sperimentazioni bando 2016 per fase	*46*
Tabella	*26*	Sperimentazioni bando 2016 per sesso della popolazione in studio e fase	*46*
APPENDICE		Normativa – *Aggiornamenti*	*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

Paesi	Valori a ricavo industria (mln di euro)	%
USA	406.963	*46,3*
Giappone	72.368	*8,2*
Paesi Big UE	**132.900**	***15,1***
Germania	36.726	*4,2*
Francia	29.906	*3,4*
Italia	**25.869**	***2,9***
Regno Unito	21.491	*2,4*
Spagna	18.909	*2,2*
Paesi BRIC	**119.431**	***13,6***
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*
Altri paesi	67.769	*7,7*
Totale Mondo	**879.284**	***100,0***

Elaborazione su dati Farmindustria ("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*
	Totale	**10.548**	**11.870**	**22.418**	***100,0***

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
Totale	**11.343**

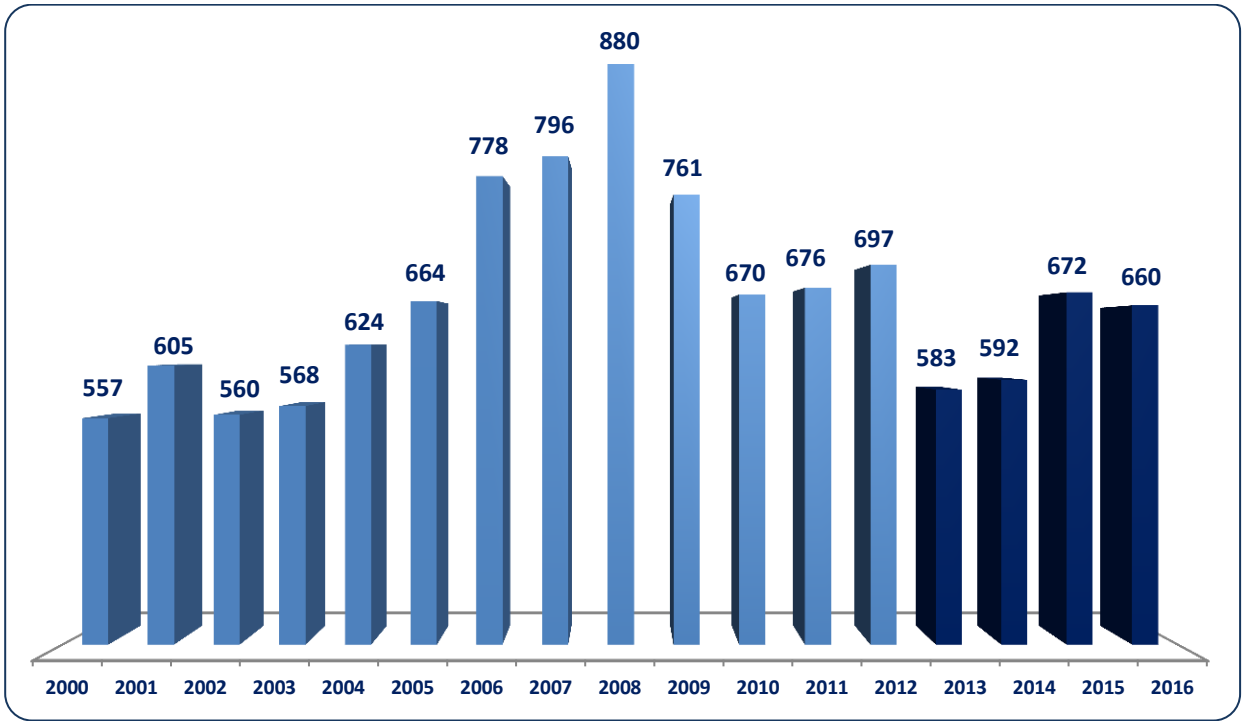


Tabella 4

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*	**697**
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	*9,6*	2	*0,3*	**660**
Totale	**312**	***9,7***	**1.132**	***35,3***	**1.419**	***44,3***	**329**	***10,3***	**12**	***0,4***	**3.204**

Figura A

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.204

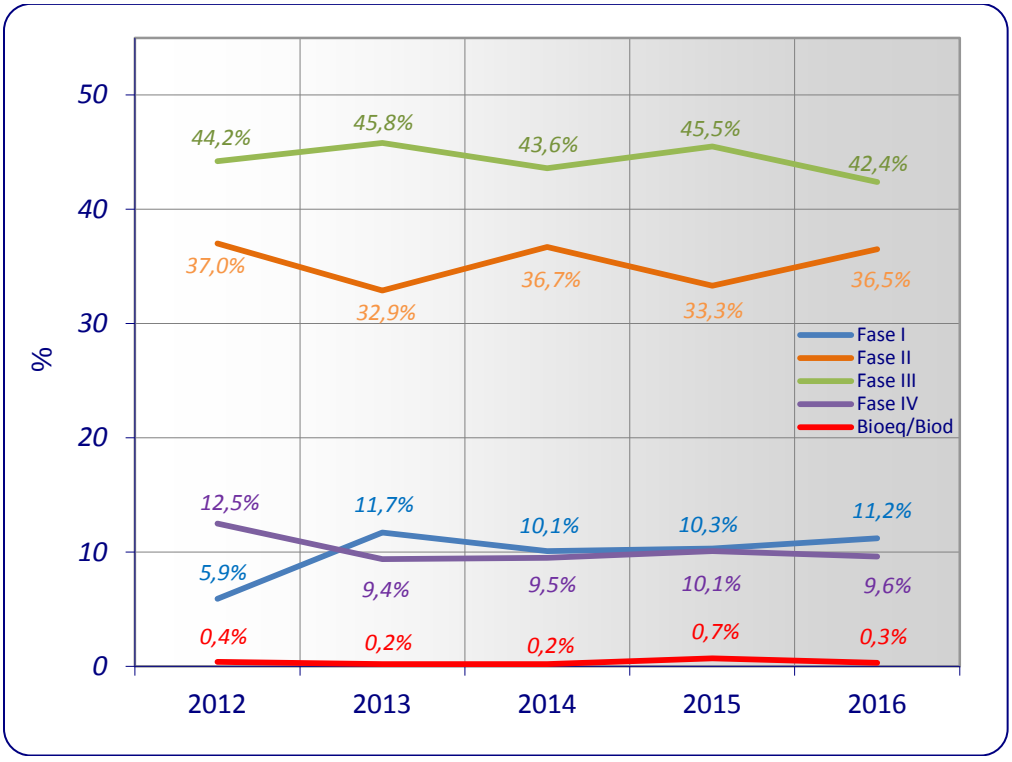


Tabella 5

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***
Totale	**83**	***11,1***	**268**	***35,9***	**320**	***42,8***	**74**	***9,9***	**2**	***0,3***	**747**	***100,0***

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***
Totale	**747**	***100,0***	**746**	***100,0***	**1**	***0,0***

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***
Totale	**89**	***11,6***	**253**	***33,0***	**340**	***44,3***	**83**	***10,8***	**2**	***0,3***	**767**	***100,0***

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***
Totale	**767**	***100,0***	**743**	***100,0***	**24**	***0,0***

Figura B

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

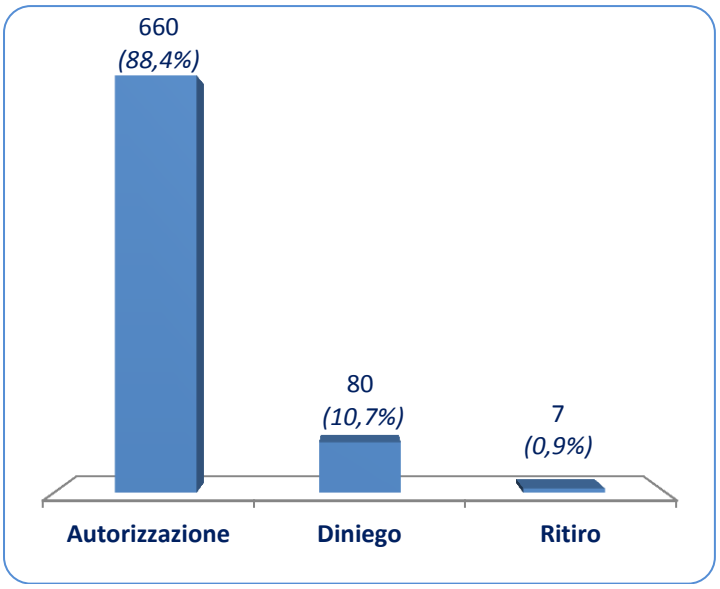


Figura C

Sperimentazioni presentate nel 2016 per esito
SC presentate: 767

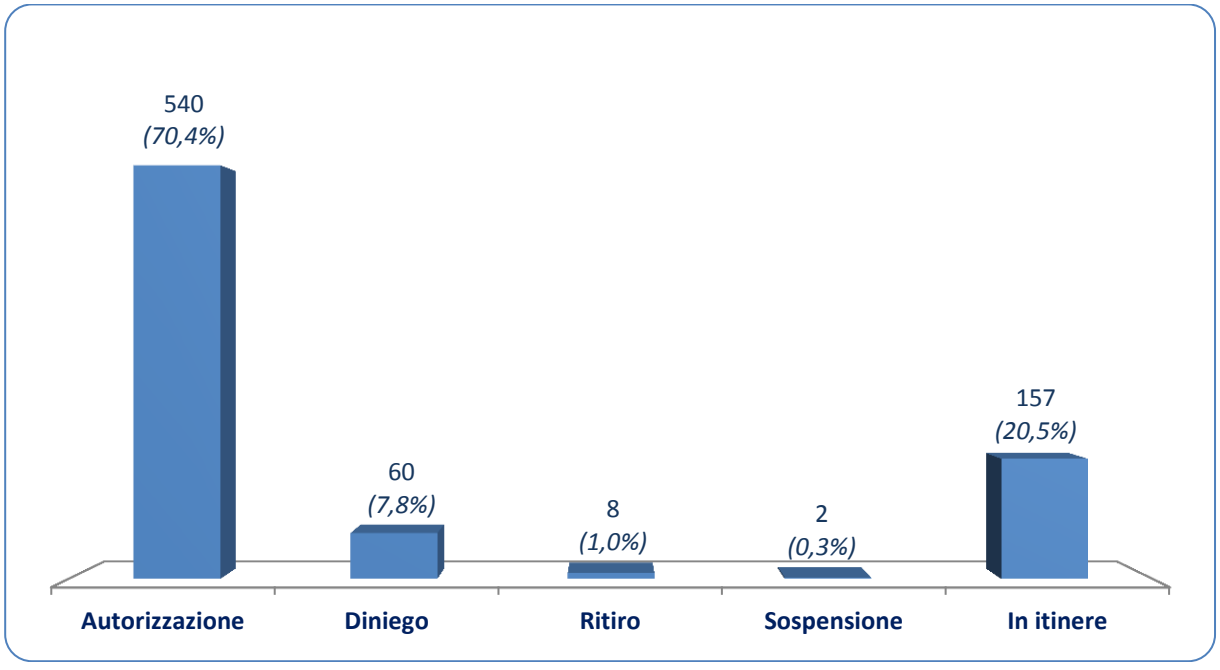


Figura D

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

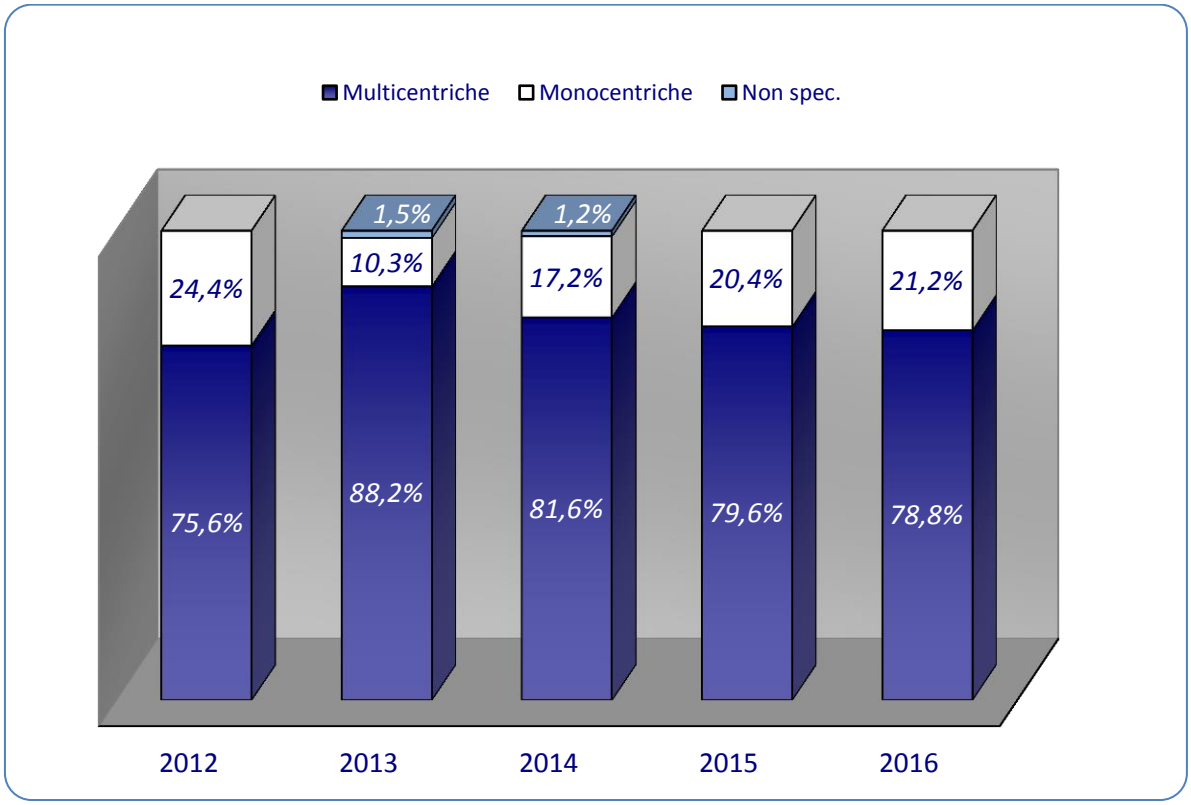


Figura E

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

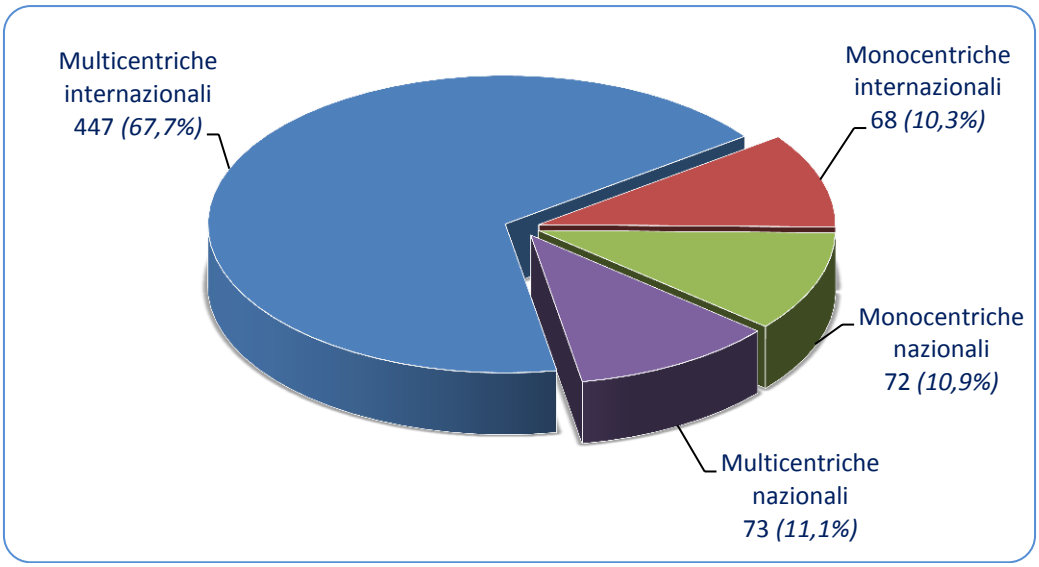


Figura F

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

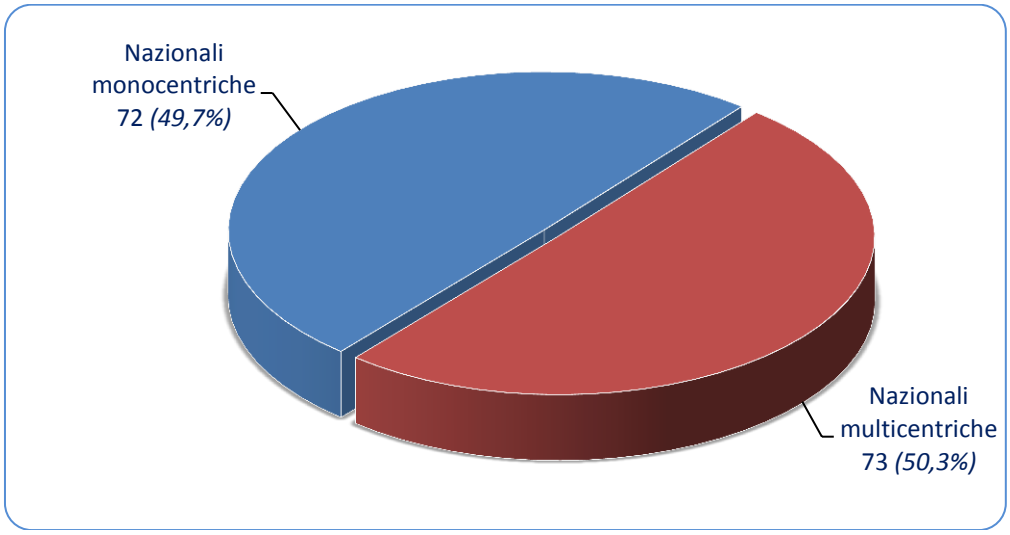


Tabella 8

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***
Totale	**74**	***11,2***	**241**	***36,5***	**280**	***42,4***	**63**	***9,6***	**2**	***0,3***	**660**	***100,0***

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***
Totale	**74**	***11,2***	**241**	***36,5***	**280**	***42,4***	**63**	***9,6***	**2**	***0,3***	**660**	***100,0***

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*
Totale	**660**	***100,0***

Tabella 11

Sperimentazioni per area terapeutica
SC autorizzate nel 2016: 660

Area terapeutica	2016			
	SC	%	% cumulata	Δ % 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
Totale	**660**	***100,0***		

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*
Totale	**660**	***100,0***

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*
Totale	**164**	***100,0***	

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***
Totale	**18**	***11,0***	**146**	***89,0***	**164**	***100,0***

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*
	Totale	**623**	***100,0***	**65**	***10,4***	**228**	***36,6***	**268**	***43,0***	**60**	***9,6***	**2**	***0,3***

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**
Totale	**2.338**	***73,0***	**866**	***27,0***	**3.204**

Figura G

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

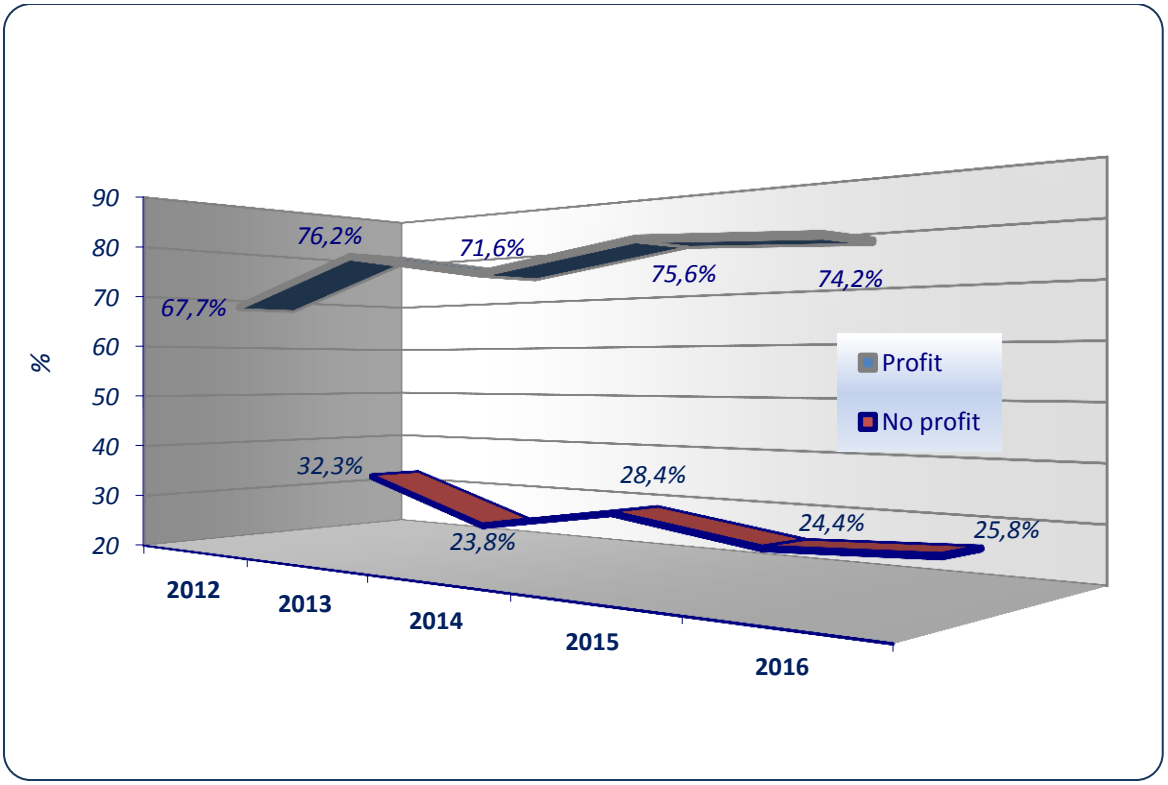


Tabella 17

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***
Totale	**442**	***67,0***	**218**	***33,0***	**660**	***100,0***

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***
Totale	**442**	***67,0***	**218**	***33,0***	**660**	***100,0***

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***
Totale	**442**	***67,0***	**218**	***33,0***	**660**	***100,0***

* 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***
Totale	**10**	***5,5***	**42**	***23,2***	**144**	***79,6***	**1**	***0,6***	**1**	***0,6***	**198**	***100,0***

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***
Totale	**198**	***100,0***	**207**	***100,0***	**9**	

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 Autotità 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*
Totale	**890**	**503**	***56,5***	**334**	***66,4***	**47**	***14,1***

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*
Totale	**122**	***100,0***

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

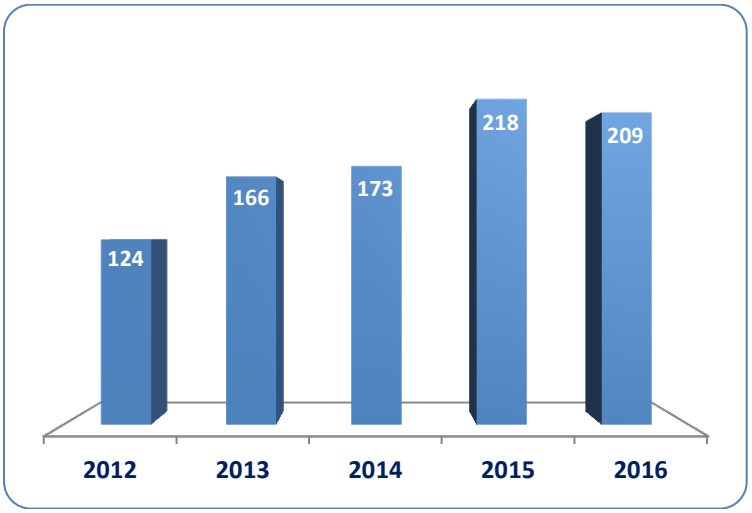
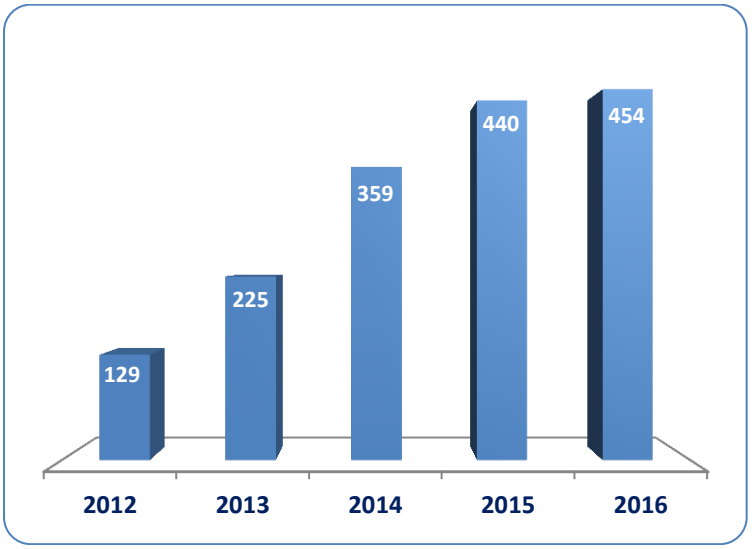


Figura I

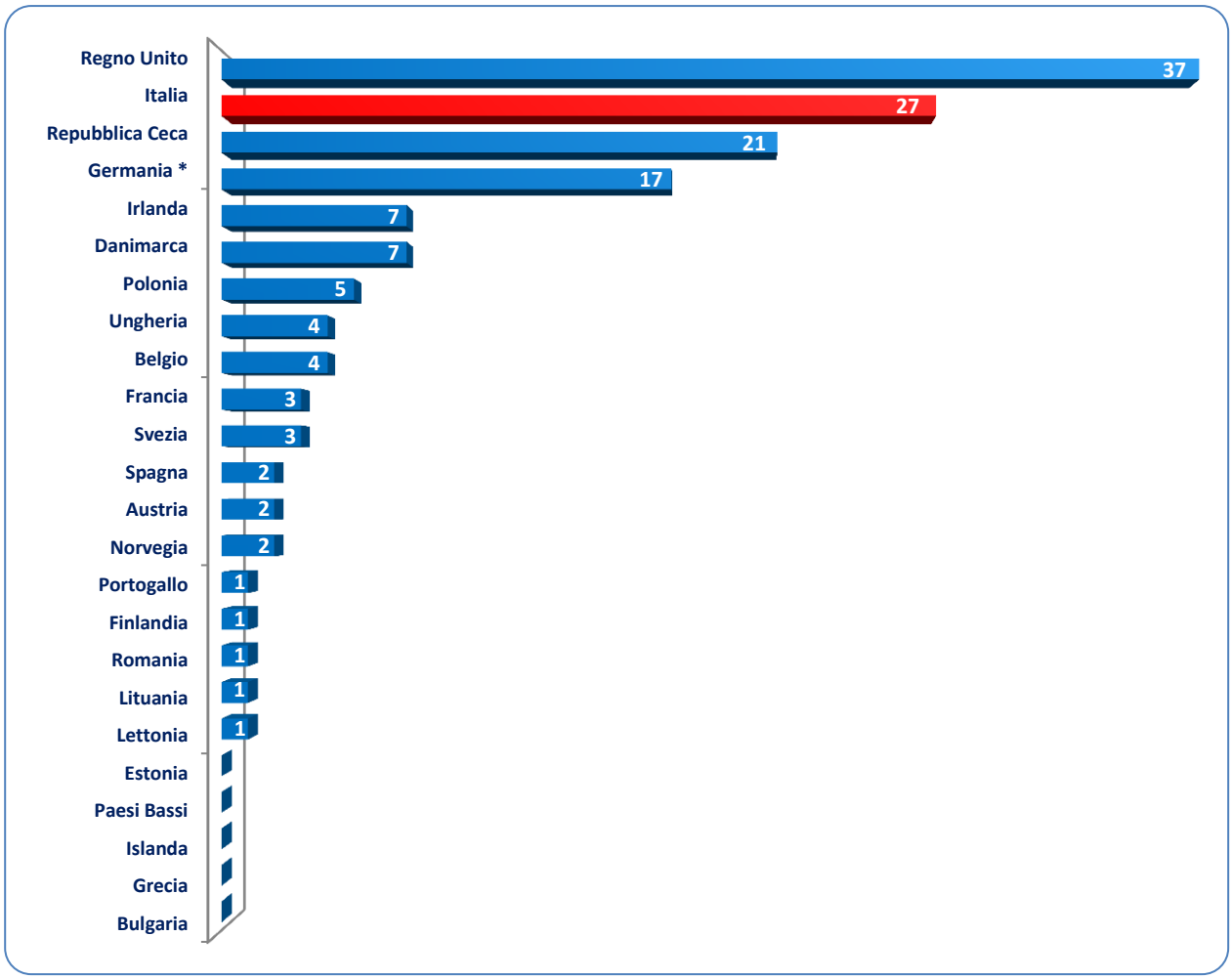
Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP
ES presentati nel quinquennio: 1.607



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*
Totale	**40**	***100,0***

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*
Totale	**40**	***100,0***	

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*	**34**	***100,0***

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*	**31**	***91,2***
Femmine	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*33,3*	1	*33,3*	1	*33,3*	**3**	***8,8***
Totale	**3**	***8,8***	**7**	***20,6***	**17**	***50,0***	**6**	***17,6***	**1**	***2,9***	**34**	***100,0***

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