

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia

21° Rapporto Nazionale
Anno 2024



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO



ISBN 979-12-80335-38-8

Citare il presente Rapporto come segue:

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale Anno 2024
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024

Clinical Trials of Medicines in Italy
21 National Report Year 2024
Rome: Italian Medicines Agency, 2024

Il Rapporto è disponibile consultando il sito web
www.aifa.gov.it

	PREFAZIONE	5
	INTRODUZIONE	8
	SPERIMENTAZIONI CLINICHE PARTE 1: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA. ANDAMENTO TEMPORALE	11
	SPERIMENTAZIONI CLINICHE PARTE 2: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA 2023	16
	SPERIMENTAZIONI CLINICHE PARTE 3: PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA	43
	APPENDICE NORMATIVA - AGGIORNAMENTI	47
	ALLEGATI	49
	GLOSSARIO	60

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco

Presidente: Robert Giovanni Nisticò
Direttore Tecnico-Scientifico: Pierluigi Russo

**Gruppo di lavoro Area Pre-Autorizzazione e Ufficio Sperimentazione Clinica
che ha redatto il Rapporto Nazionale 2024**

Coordinamento: Sandra Petraglia
Elaborazione dati, grafici e tabelle: Fausto Cruciani
Testi: Sandra Petraglia, Fausto Cruciani

Programmi di uso compassionevole: Alice De Corato, Cristiano Niccolini
Dati sui CE gestiti sotto Regolamento (UE) N. 536/2014: Eleonora De Paola
Tipologia di medicinale: Alessandra Pietraforte
Normativa: Paola Aita

Si ringraziano tutti i colleghi dell'Ufficio Sperimentazione Clinica per il contributo alla gestione delle sperimentazioni cliniche in Italia ed alla generazione dei dati del presente Rapporto

Grafica: Corinna Guercini
Editing testi: Adelisa Maio, Bruna Galante,
Filippo Pomponi, Valeria Tellini – Ufficio Stampa e della Comunicazione

Fonti dei dati:
Area Pre-Autorizzazione, AIFA
Ufficio Sperimentazione Clinica, AIFA
Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica, OsSC
Clinical Trial Information System, CTIS
European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database, EudraCT

21° Rapporto Nazionale 2024 Dati 2023

Disponibile sul Portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco
<https://www.aifa.gov.it/rapporto-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-in-italia>

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.

Prefazione

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale
Anno 2024

Le sperimentazioni cliniche sono un fattore di sviluppo del Paese, attraverso la generazione di valore per il SSN, per il sistema industriale e per la società nel suo complesso. Per questo motivo l'efficientamento dell'assetto regolatorio delle sperimentazioni cliniche è un obiettivo prioritario, sia per incrementare l'attrattività dei centri di eccellenza nella ricerca clinica presenti in Italia, sia appunto per favorire i processi che compongono la catena del valore della ricerca e sviluppo. Dal presente Rapporto emerge un andamento delle sperimentazioni cliniche in Italia che è complessivamente stabile. Tuttavia, muovendo l'attenzione dai numeri del monitoraggio verso la prospettiva più ampia della competizione europea e internazionale, il quadro che emerge evidenzia ampi spazi di miglioramento che in parte rientrano nelle nostre possibilità e, in altra parte, dipendono dalla nostra capacità di adattamento alle tendenze determinate dalla competizione su scala globale. Al riguardo, la crescente attrattività dei mercati in Paesi non europei (Asia e America latina), l'articolata struttura regolatoria europea e la pressione economica sui sistemi di welfare dei Paesi europei sono i principali fattori che hanno modificato l'andamento tendenziale delle sperimentazioni cliniche (1,2), seppur interrotto dalla finestra temporale durante la pandemia da COVID-19.

Nella valutazione specifica del contesto nazionale, l'andamento degli studi clinici di fase I, ovvero il primo step della ricerca e sviluppo in ambito farmacologico, esprime la capacità della ricerca di base italiana di individuare nuovi target biologici, di tradurli in progetti concreti di ricerca e successivamente di accompagnarli in percorsi di sviluppo industriale e commerciale. Al riguardo, il Rapporto evidenzia una frequenza stabile tra l'11-18% degli studi di fase I, con un numero di sperimentazioni negli ultimi 10 anni di gran lunga inferiore a quello registrato in Germania, Francia, UK e Spagna (3). Questo è un ambito su cui recuperare una visione ampia di sviluppo del Paese, sulla base della quale il contesto regolatorio può contribuire a creare le condizioni affinché le potenzialità dei nostri centri di ricerca possano entrare in contatto con il contesto industriale, consentendo di scalare paradigmi della ricerca biomedica fino al livello di sviluppo economico e sociale.

Nella competizione globale ed europea è necessario continuare a lavorare per recuperare attrattività e performance; tuttavia, l'esperienza del primo anno di piena implementazione del Regolamento europeo (CTR) 536/2014 ha evidenziato una serie di criticità nel sistema, a cui non si è stato in grado di reagire in modo tempestivo sfruttando i punti di forza delle nuove disposizioni. L'Europa si è trovata a fare i conti con la difficoltà del passaggio da regole, ormai stabilizzate da circa 20 anni, ad una nuova modalità operativa, che ha richiesto riassetto organizzativi anche importanti a livello nazionale per ciascuno Stato Membro e la creazione di nuovi modelli organizzativi coordinati a livello europeo. Inevitabilmente, questo primo anno ha risentito della necessità di testare le nuove soluzioni, per individuarne i punti di forza e i punti di debolezza,

che, già nel corso del 2024, sono state oggetto di revisioni, semplificazioni e miglioramenti. L'Italia, nonostante le proprie debolezze legate a un'eccessiva frammentazione della propria riorganizzazione nell'implementazione del Regolamento, è riuscita ad emanare i necessari decreti attuativi in tempo all'inizio del 2023, anno oggetto del presente Rapporto. Sebbene ciò lasciasse temere un impatto negativo sulle sperimentazioni in Italia nel 2023, i dati sembrano sostenere una relativa tenuta del sistema. Vedremo se questa tendenza sarà confermata o meno anche nei prossimi anni.

Certamente il contesto richiede un cambio sostanziale di approccio che si muova verso una modalità proattiva in grado di creare e favorire le condizioni che deriveranno dall'evoluzione dello sviluppo tecnologico e dei modelli di sperimentazione clinica, come anche dalle raccomandazioni che emergeranno dalla prossima emanazione delle nuove Linee Guida GCP ICH E6. Per questo motivo nel 2024 l'AIFA ha emanato due linee guida dedicate alla ricerca e alle sperimentazioni cliniche: la "*Linea guida sugli studi osservazionali*" e la "*Linea guida in materia di semplificazione ed elementi di decentralizzazione*". Questi due documenti da un lato vanno ad aggiornare le precedenti linee guida, al fine di renderle coerenti con il panorama attuale, dall'altro rispondono all'esigenza di fornire indicazioni in tutta una serie di ambiti legati in particolare all'impatto delle sperimentazioni cliniche sui pazienti. L'obiettivo è proprio quello di semplificare e rendere meno onerosa la gestione e la partecipazione alle sperimentazioni cliniche, anticipando inoltre l'impostazione e le indicazioni delle future Linee Guida GCP. Gli elementi di novità introdotti dalla Linea guida AIFA riguardano, infatti, aspetti quali la partecipazione dei pazienti in modalità decentrata, l'uso di wearables e la raccolta dei Patient Reported Outcomes (PRO), la consegna del farmaco sperimentale, il rimborso dei costi e il ricorso a provider esterni.

Con la consapevolezza che questi documenti rappresentino per l'Italia un supporto e un rafforzamento delle sperimentazioni cliniche e della ricerca clinica, l'AIFA continuerà a svolgere la sua parte in collaborazione con tutti i diversi stakeholder coinvolti per dare un nuovo slancio alle sperimentazioni cliniche in Italia.

Pierluigi Russo

1. FA Thiers; AJ Sinskey; ER Berndt. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008
2. Dombernowsky T; Hædersdal M, Lassen U, et al. Development in the number of clinical trial applications in Western Europe from 2007 to 2015: retrospective study of data from national competent authorities. *BMJ Open* 2017;7:e015579. doi:10.1136/bmjopen-2016-015579
3. Di Tonno, D.; Perlin, C.; Loiacono, A.C.; Giordano, L.; Martena, L.; Lagravinese, S.; Rossi, F.; Marsigliante, S.; Maffia, M.; Falco, A.; et al. Trends of Phase I Clinical Trials in the Latest Ten Years across Five European Countries. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 14023. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114023>

Introduzione

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale
Anno 2024

Il 21° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2024 raccoglie e illustra i dati relativi alle sperimentazioni cliniche in Italia nel 2023, fornendo anche una visione generale delle attività di AIFA in materia.

Il 2023 è stato il primo anno della piena applicazione del Regolamento europeo 536/2014 e ha rappresentato il banco di prova per l'Europa del nuovo sistema di valutazione. I dati ci forniscono nell'insieme un quadro di luci e ombre, dal quale emerge chiara una prevedibile difficoltà iniziale nell'applicazione di modalità organizzative diverse e più complesse, ma anche un progressivo impatto positivo della gestione coordinata sia a livello nazionale, sia a livello europeo, senza grosse variazioni rispetto ai dati storici per quanto riguarda l'analisi di dettaglio delle tipologie di sperimentazioni approvate. Sicuramente i numeri del primo anno sono quelli attesi, con un arretramento delle sperimentazioni in quasi tutti gli Stati Membri, ma l'analisi progressiva dei trend mostra che l'Italia è riuscita a garantire quella che possiamo considerare una buona tenuta del sistema, anche se non in maniera omogenea per le varie tipologie di sperimentazioni.

In particolare, le sperimentazioni profit non sembrano aver subito un impatto importante e probabilmente questo settore ha maggiormente beneficiato delle semplificazioni amministrative, come per esempio la tariffa unica e il singolo comitato etico che hanno contribuito a semplificare la gestione a livello nazionale, soprattutto per le sperimentazioni multicentriche, che rappresentano infatti la larga maggioranza degli studi in Italia. La ricerca no profit, d'altro canto, ha dimostrato una tenuta meno solida, non solo in Italia, ma in tutta l'Unione europea. Questa crisi non è però arrivata in maniera improvvisa: già nel corso del 2022 si era registrato un calo importante di queste sperimentazioni ed era evidente come i promotori no profit avrebbero subito i maggiori contraccolpi dalla necessità di operare in un sistema più complesso e articolato, che richiede anche risorse più consistenti, non sempre adeguate e disponibili nel settore della ricerca no profit.

Anche per fare fronte a queste criticità, nel corso del 2023 sono state attivate dal network delle Agenzie europee, insieme alla Commissione Europea e all'EMA, una serie di iniziative volte a supportare e semplificare il sistema, in modo da andare incontro in particolare alle esigenze del settore no profit e ascoltando anche la voce degli stakeholder, pazienti per primi, in modo da contribuire a rendere lo scenario europeo più attrattivo.

A livello nazionale il 2023 è stato l'anno dell'emanazione e dell'implementazione delle nuove norme nazionali di riordino del sistema dei comitati etici e di adeguamento amministrativo, fondamentali per una corretta applicazione del Regolamento. Possiamo quindi considerare di aver raggiunto un assetto nazionale definitivo solo a partire dal mese di luglio, con l'istituzione dei 40 comitati etici territoriali al fianco dei 3 comitati etici nazionali già costituiti l'anno precedente. Di conseguenza, pur essendo il primo anno di piena implementazione del Regolamento, il 2023 è stato ancora, per l'Italia, un anno di transizione e trasformazione e, in quanto tale, i dati sono inevitabilmente influenzati dalle varie fasi di assetto che si sono succedute.

In particolare, la prima metà dell'anno è stata caratterizzata da un numero importante di autorizzazioni relative alle domande di sperimentazione presentate in maniera concentrata negli ultimi mesi di appli-

cazione della Direttiva, mentre la seconda metà dell'anno ha visto la progressiva attivazione dei nuovi comitati etici, insieme al trend progressivo di aumento delle domande di sperimentazione nel nuovo portale europeo. A maggior ragione, quindi, l'assenza del temuto crollo delle sperimentazioni dopo la piena applicazione del Regolamento può essere un segnale incoraggiante dal quale partire e sul quale lavorare per migliorare ulteriormente lo scenario nazionale. L'unico dato da interpretare con cautela è quello relativo all'incremento delle sperimentazioni no profit rispetto al 2022, perché riflette anche, in parte, l'approvazione delle domande presentate in grande numero tra la fine del 2022 e l'inizio del 2023, probabilmente per il timore di potenziali inadeguatezze rispetto ai nuovi requisiti e la maggiore tranquillità nell'operare secondo quelli ben noti.

Le esperienze raccolte nel 2023 sono state preziose per dare indicazioni su quali fossero i settori su cui intervenire con azioni mirate e provvedimenti efficaci e, infatti, nel corso del 2024 sono stati pubblicati i primi documenti di guidance per le sperimentazioni secondo Regolamento. L'applicazione quotidiana del Regolamento ha inoltre rafforzato l'interazione e la collaborazione tra l'AIFA e i comitati etici nella valutazione congiunta e coordinata delle sperimentazioni cliniche; questo dialogo è fonte continua di spunti per individuare ambiti di miglioramento a livello nazionale che possano andare a beneficio di tutti gli stakeholder, sempre però con un'attenzione prevalente per le esigenze dei pazienti che partecipano alle sperimentazioni. L'analisi preliminare dei primi dati del 2024 sembra confermare come una corretta interpretazione del Regolamento possa favorire un continuo miglioramento per l'Italia, contribuendo a individuare i punti di forza e quelli su cui occorre ancora lavorare a livello nazionale.

Il Rapporto presenta anche i dati relativi ai programmi di uso compassionevole attivati in Italia nel 2023. Questo strumento regolatorio sta registrando un interesse crescente, per le potenzialità che offre sia per quanto riguarda le implicazioni in termini di innovazione e sviluppo, sia per la capacità di generare dati che possono integrare in maniera efficace quelli generati dalle sperimentazioni cliniche. AIFA è attenta alle potenzialità che lo sviluppo tecnologico offre e continua a monitorare con attenzione anche l'impiego degli strumenti di accesso straordinario a medicinali non ancora autorizzati, per valutarne le potenziali applicazioni ai fini sia della generazione di dati, sia dell'accelerazione nell'accesso a opzioni terapeutiche innovative, soprattutto per le condizioni di *unmet need*.

Il Rapporto si conclude con la sintesi della normativa emanata in materia di sperimentazioni cliniche nel corso del 2023, anno in cui sono stati emanati 4 decreti ministeriali cardine per la riorganizzazione del sistema nazionale dei comitati etici e dei documenti di riferimento, ai quali dal 2024 l'AIFA ha affiancato un'attività di revisione completa dei documenti di guidance, nell'ottica di fornire risposte adeguate alle esigenze dello scenario attuale, grazie anche alla partecipazione al Tavolo di lavoro sulla ricerca clinica del ministero della Salute e all'opportunità offerta dal dialogo costante con tutti gli stakeholder.

Sperimentazioni Cliniche

Parte 1:

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
ANDAMENTO TEMPORALE

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale
Anno 2024

L'andamento delle sperimentazioni cliniche autorizzate da AIFA negli ultimi anni riflette l'impatto dell'applicazione del Regolamento 536/2014 con il go-live del Clinical Trial Information System (CTIS) dal 31 gennaio 2022, diventato unica piattaforma dedicata dal 31 gennaio 2023. I dati in questo Rapporto sono quindi relativi a un solo mese di gestione transitoria e a 11 mesi di piena applicazione del Regolamento 536/2014 per tutte le nuove domande di sperimentazione.

Tabella 1

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno

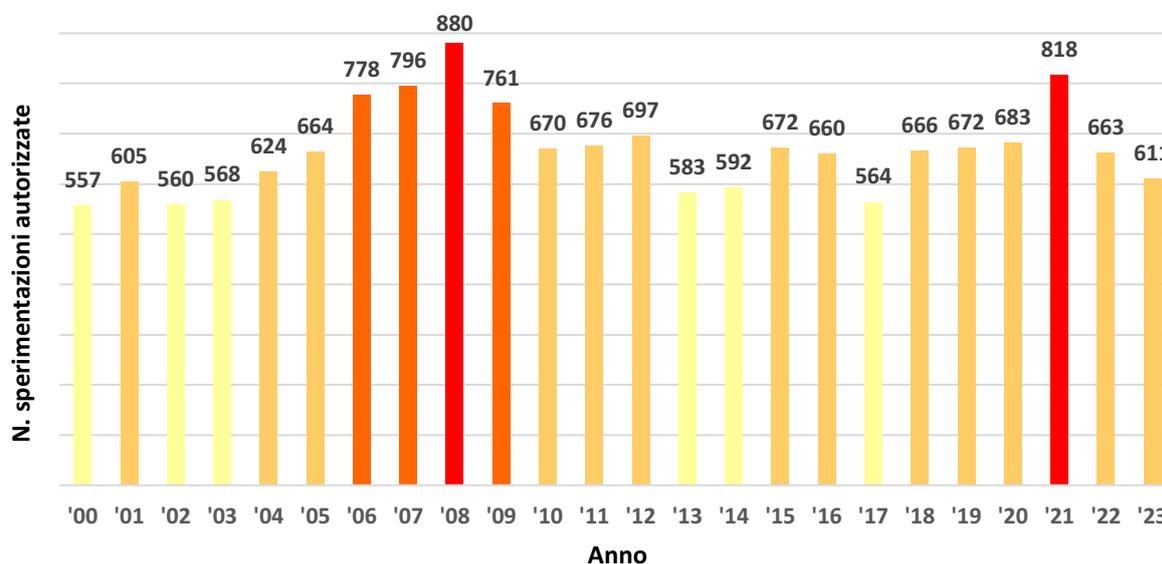
(tra il 1° gennaio 2000 - 31 dicembre 2012: parere unico favorevole rilasciato dal comitato etico del centro coordinatore; a partire dal 2013: autorizzazione rilasciata da AIFA)

Anno	SC
2000	557
2001	605
2002	560
2003	568
2004	624
2005	664
2006	778
2007	796
2008	880
2009	761
2010	670
2011	676
2012	697
2013	583
2014	592
2015	672
2016	660
2017	564
2018	666
2019	672
2020	683
2021	818
2022	663
2023	611
Totale	16.020

Figura A

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno

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



La figura A mostra l'intera serie storica dell'andamento delle autorizzazioni alla conduzione di sperimentazioni cliniche dal 2000 al 2023. Dopo il quadriennio 2006-2009, nel quale il numero di autorizzazioni si è attestato costantemente sopra le 750, con il picco delle 880 del 2008 che rimane a oggi il livello più alto mai raggiunto, nel decennio seguente il volume di autorizzazioni si attesta stabilmente nella fascia 600-700, con due soli arretramenti. Il primo nel biennio 2013-2014, probabilmente in seguito ai cambiamenti normativi intervenuti, come per esempio l'entrata in vigore della Legge n. 189/2012, che ha comportato il passaggio ad AIFA come Autorità Competente e la conseguente riorganizzazione dei comitati etici (CE) in base al DM 8.2.2013, con un potenziale impatto negativo sulla messa a punto della nuova operatività quotidiana dei vari attori della sperimentazione clinica. Il secondo nel 2017, con un calo di circa 100 studi autorizzati rispetto all'anno precedente, parallelo a una diminuzione generale delle sperimentazioni in Europa, sul quale potrebbero aver inciso la diffusione dei nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci e altri fattori di difficile identificazione. L'uso sempre più diffuso di *trial* "complessi", che racchiudono in una singola sperimentazione due o più *trial* che in passato sarebbero stati presentati come individuali, anche di fasi differenti, probabilmente ha fatto sì che si verificasse una diminuzione del numero totale di studi presentati. In ambito europeo il trend negativo è proseguito, mentre per quanto riguarda l'Italia, nel triennio 2018-20 si è osservato un ritorno ai valori precedenti, con il 2020 che ha presentato il valore più alto dal 2013. Il dato, che comprendeva circa il 10% di studi su SARS-CoV-2, risultava particolarmente significativo proprio considerando l'impatto negativo della pandemia sulla gestione in generale delle sperimentazioni cliniche in altri ambiti, fatto che in teoria avrebbe dovuto condurre inevitabilmente a una contrazione generale delle domande di sperimentazione. Il dato del 2021 è stato ancora più significativo, perché ha segnato un ritorno del volume della ricerca (818) a livelli che non si registravano da più di 10 anni, indicando probabilmente anche la volontà del mondo della ricerca clinica di recuperare il tempo perduto a causa della pandemia. Nell'ultimo biennio si assiste infine al ritorno al livello medio degli studi autorizzati e avviati negli anni compresi tra i due massimi del 2008 e del 2021, con il dato del 2023 che fa registrare un arretramento rispetto al 2022 del 7,8%. Molto probabilmente questa diminuzione, comune a quasi tutti i MS (Member State – Stati Membri UE), è il riflesso del nuovo modello gestionale secondo il Regolamento 536/2014, che ha richiesto un necessario periodo di adattamento.

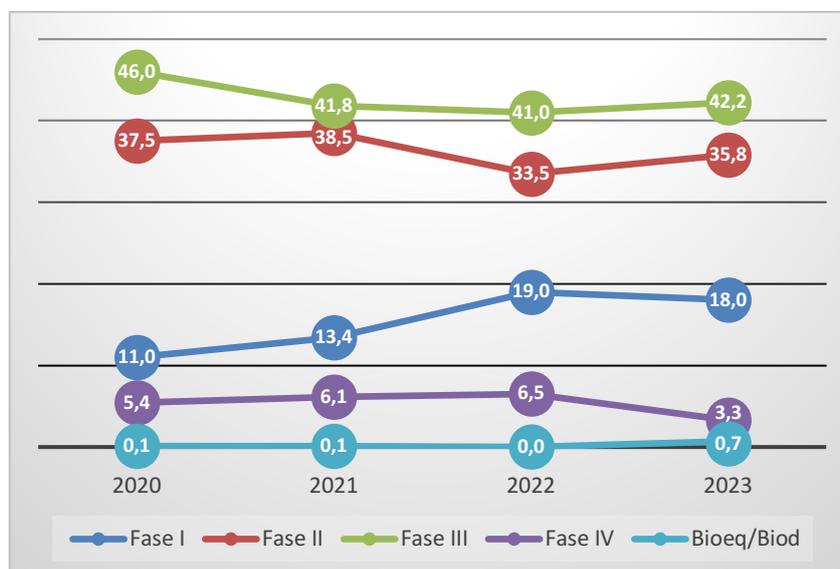
Tabella 2
Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quadriennio: 2.775

Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2020	75	11,0	256	37,5	314	46,0	37	5,4	1	0,1	683
2021	110	13,4	315	38,5	342	41,8	50	6,1	1	0,1	818
2022	126	19,0	222	33,5	272	41,0	43	6,5	0	0,0	663
2023	110	18,0	219	35,8	258	42,2	20	3,3	4	0,7	611
Totale	421	15,2	1.012	36,5	1.186	42,7	150	5,4	6	0,2	2.775

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

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

Figura B
Sperimentazioni autorizzate per anno e fase (%)
SC autorizzate nel quadriennio: 2.775



Nella tabella 2 e nella figura B sono riportate le sperimentazioni cliniche autorizzate nel quadriennio 2021-24, suddivise per fase dello sviluppo clinico, ovvero:

- **Fase I:** sono gli studi in cui ha inizio la sperimentazione del principio attivo sull'uomo, con lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale. Questi studi sono condotti in pochi centri clinici selezionati su un numero limitato di volontari sani, per i quali è documentata l'assenza e la non predisposizione a malattie, oppure, per patologie particolarmente gravi, quali quelle oncologiche, su piccoli numeri di pazienti che non hanno ulteriori alternative terapeutiche. Ai fini del presente Rapporto, sotto la definizione fase I ricadono però anche disegni di studio complessi, con approccio adattativo, anche classificati come fase I-II, indipendentemente dal fatto che la fase I dello studio sia condotta o meno in Italia.

- **Fase II:** sono gli studi in cui viene indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, ovvero la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati e se ne studia anche la farmacocinetica, oltre a perfezionare le conoscenze sul profilo di sicurezza e sul dosaggio ottimale.
- **Fase III:** sono gli studi volti a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha benefici in più rispetto a medicinali simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio nell'indicazione e popolazione di pazienti definitivi. In questo caso i pazienti coinvolti sono centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo, con altri farmaci già in uso o con nessun trattamento.
- **Fase VI:** include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); è detta della "sorveglianza post marketing", perché attuata dopo l'immissione in commercio.
- **Bioequivalenza:** sono studi di farmacocinetica effettuati per confrontare la biodisponibilità di due medicinali, ovvero la quantità di medicinale che passa nella circolazione sanguigna dopo somministrazione, in relazione alla velocità con cui questo avviene, con la finalità di dimostrare che un medicinale è equivalente al medicinale di riferimento.

Per quanto riguarda la distribuzione degli studi autorizzati tra le varie fasi, anche nel 2023 si assiste a variazioni contenute, che non alterano di molto la classica ripartizione: le fasi 4 calano del 3,2%, le fasi 1 dell'1%, mentre le altre fasi compensano aumentando lievemente, le fasi 2 con +2,3% segnano l'aumento più alto.

Nella tabella 3 è riportato, per il periodo 2020-2023, il numero delle sperimentazioni cliniche registrate nella banca dati EudraCT da parte di tutti gli Stati Membri e il numero delle sperimentazioni presentate e autorizzate in Italia. L'inserimento delle sperimentazioni in EudraCT è stato possibile fino al 30 gennaio 2023, data a partire dalla quale è diventata obbligatoria la sottomissione delle sperimentazioni tramite Clinical Trials Information System (CTIS). L'informazione che ne deriva, quindi, con il passaggio dalla dicitura EudraCT number alla codifica Clinical Trial number, descrive l'interruzione di un flusso e di conseguenza i valori riportati vanno letti integrandoli con le nuove sottomissioni in CTIS, di cui si parlerà più avanti.

Tabella 3
Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia (Eudra-CT, CTIS)

Anno	SC registrate in EudraCT o CTIS *	SC presentate in Italia **	% SC presentate Italia / EudraCT	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2020	3.671	815	22,2	683	18,6
2021	3.732	965	25,9	818	21,9
2022	2.169	790	36,4	663	30,6
2023	498	102	20,5	263*	52,8*
2023 (CTIS)	/	595	/	348 [∇]	58,4 ^{∇∇}

* Numero di studi caricati nel database europeo EudraCT

** Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2023 è tratto dalla Tab. 5, mentre per gli altri anni è tratto dalle edizioni precedenti di questo Rapporto Nazionale

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

∇ Numero di sperimentazioni autorizzate sottomesse in CTIS

∇∇ Rapporto tra il numero di sperimentazioni autorizzate sottomesse in CTIS e sperimentazioni totali autorizzate nell'anno

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>).

Sperimentazioni Cliniche Parte 2:

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
2023

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale
Anno 2024

2.1 Esito dell'iter autorizzativo

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

Tabella 4

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2023 per esito e fase

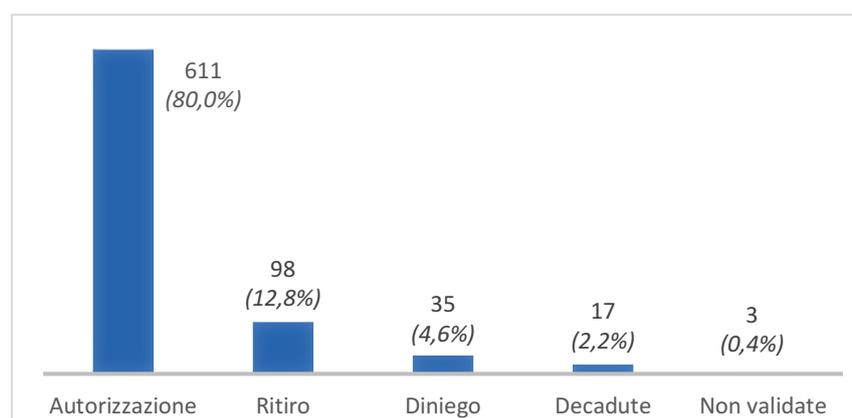
SC valutate nel 2023: 764

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	110	18,0	219	35,8	258	42,2	20	3,3	4	0,7	611	80,0
Ritiro	22	22,4	29	29,6	38	38,8	7	7,1	2	2,0	98	12,8
Diniego	1	2,9	14	40,0	18	51,4	2	5,7	0	0,0	35	4,6
Decadute	4	23,5	2	11,8	8	47,1	3	17,6	0	0,0	17	2,2
Non validate	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0,0	0	0,0	3	0,4
Totale	138	18,1	265	34,7	323	42,3	32	4,2	6	0,8	764	100,0

Figura C

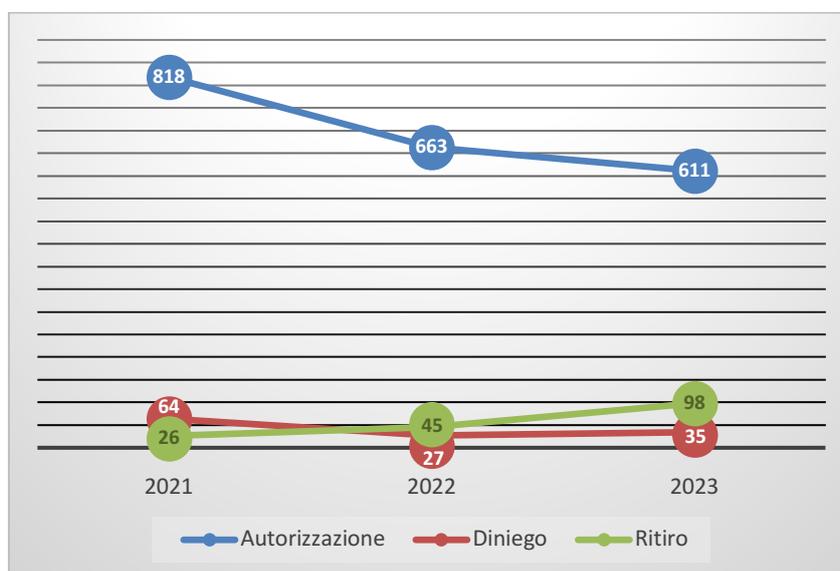
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2023 per esito

SC valutate nel 2023: 764



Nella tabella 4 e nella figura C sono riportati gli studi con iter autorizzativo concluso nel 2023, suddivisi per fase di sviluppo clinico. L'iter autorizzativo termina con l'autorizzazione o il diniego della richiesta di avvio dello studio o, in alcuni casi, con il ritiro volontario dello studio da parte del promotore. Vi sono inoltre altri due tipi di conclusione che si verificano quando il richiedente o non fornisce tutti gli elementi necessari alla corretta sottomissione della domanda di autorizzazione (domande non validate) o non fornisce gli ulteriori elementi richiesti durante la fase di valutazione (domande decadute). Nella figura D si ha un riepilogo dei dati dell'ultimo triennio relativo alle conclusioni più rilevanti appena descritte.

Figura D
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso
 SC valutate nel triennio: 2.387



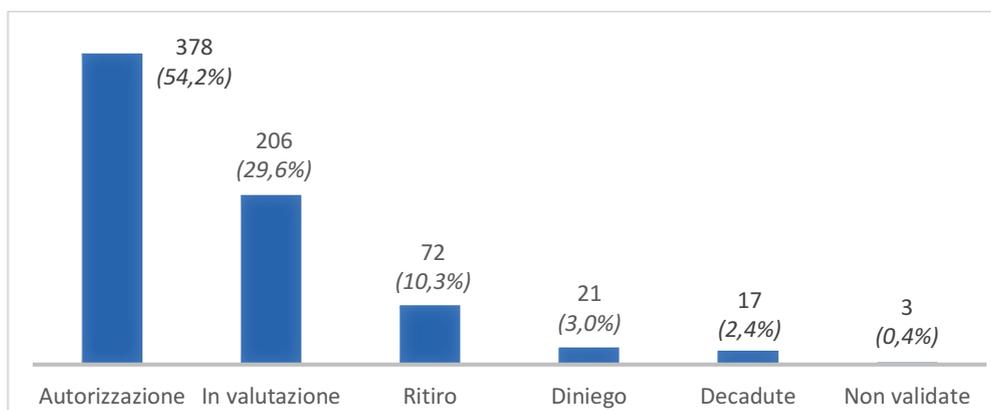
Nel 2023 la quantità di domande di autorizzazione valutate da AIFA rimane simile rispetto al 2022 (744 vs 735, al netto delle ultime due tipologie di esito che l'anno scorso non venivano censite). Considerando solamente le procedure relative a una valutazione completa - ossia *autorizzazione* e *diniego* - da parte di AIFA (690 nel 2022, 646 nel 2023), vediamo che il rapporto tra autorizzazioni e totale delle valutazioni scende lievemente, dal 96,1% al 94,6%.

In tabella 5 e nella figura E sono riportate invece le sperimentazioni, suddivise per fase, la cui richiesta di autorizzazione è stata presentata in corso d'anno; questa grandezza misura il "volume" di ricerca clinica che AIFA ha valutato nel 2023. Oltre gli esiti già descritti per la tabella 4 ora si aggiungono anche le sperimentazioni che al 31 dicembre risultavano ancora in fase di valutazione. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di sperimentazioni la cui domanda, essendo stata presentata negli ultimi mesi dell'anno, vedranno la conclusione della procedura di valutazione nell'anno solare successivo.

Tabella 5
Sperimentazioni presentate nel 2023 per esito dell'iter autorizzativo e fase
SC presentate nel 2023: 697

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	54	14,3	131	34,7	181	47,9	10	2,6	2	0,5	378	54,2
In valutazione	36	17,5	55	26,7	105	51,0	7	3,4	3	1,5	206	29,6
Ritiro	16	22,2	19	26,4	29	40,3	6	8,3	2	2,8	72	10,3
Diniego	1	4,8	7	33,3	11	52,4	2	9,5	0	0,0	21	3,0
Decadute	4	23,5	2	11,8	8	47,1	3	17,6	0	0,0	17	2,4
Non validate	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0,0	0	0,0	3	0,4
Totale	112	16,1	215	30,8	335	48,1	28	4,0	7	1,0	697	100,0

Figura E
Sperimentazioni presentate nel 2023 per esito
SC presentate nel 2023: 697



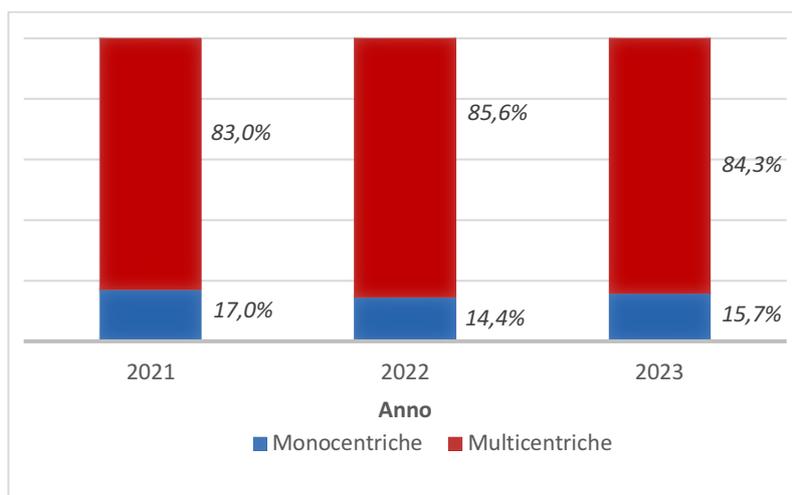
Dal 31 gennaio 2023 la sottomissione delle richieste di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche transita obbligatoriamente per il Clinical Trials Information System (CTIS). In virtù di ciò si è realizzata una notevole concentrazione delle domande tramite il portale dell'Osservatorio Nazionale nel solo mese di gennaio 2023, il 14,6% del totale (102). Ricordiamo che nel 2022, anno di prima applicazione del Regolamento europeo n. 536/2014, la ripartizione fu speculare al 2023, con una quota di sperimentazioni presentata in Italia attraverso il nuovo sistema pari al 17,8% del totale delle sottomissioni (141).

Il dato generale, tuttavia, mostra un calo delle sottomissioni rispetto all'anno precedente pari all'11,8% (-93), molto probabilmente legato alle difficoltà della prima fase di adeguamento ai nuovi requisiti organizzativi.

2.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

L'informazione sulla caratteristica monocentrica o multicentrica delle sperimentazioni autorizzate in Italia nel triennio 2021-23 è riportata in figura F, dove si osserva che nel 2023 sono state autorizzate 96 sperimentazioni monocentriche (15,7%) e 515 multicentriche (84,3%), con un leggero spostamento verso le monocentriche rispetto al 2022 (+1,3%).

Figura F
Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia
SC autorizzate nel triennio: 2.092

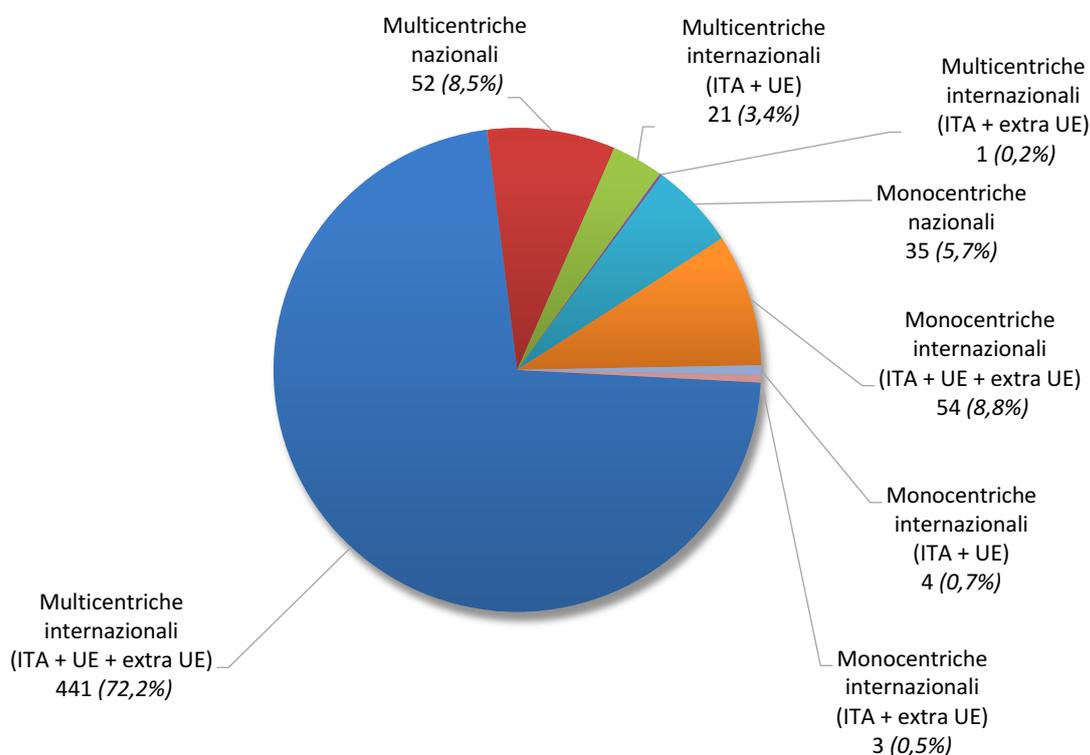


La figura G distingue le sperimentazioni in base alla tipologia nazionale o internazionale. Si osserva che delle 611 sperimentazioni autorizzate in Italia nel 2023, 524 (85,8%, era l'88,7% nel 2022) appartengono alla tipologia delle *internazionali* e 87 (14,2%, era l'11,3% nel 2022) a quella delle *nazionali*; si assiste quindi a un leggero recupero delle sperimentazioni nazionali (+2,9%), pur rimanendo tuttavia ancora al di sotto del livello pre-pandemico, quando si attestavano intorno al 20%. Nella figura la ripartizione delle internazionali è ulteriormente dettagliata in base alla dislocazione geografica dei centri sperimentali, distinguendo tra internazionali Italia + Paesi dell'Unione europea, internazionali Italia + Paesi extra europei e internazionali pure, Italia + Paesi UE + Paesi extra UE.

Figura G

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche in Italia, nazionali e internazionali

SC autorizzate nel 2023: 611 di cui 524 internazionali (85,8%), 87 nazionali (14,2%)



2.3 Popolazione in studio

In questa sezione è presa in esame la popolazione coinvolta nelle sperimentazioni cliniche. Nella tabella 6 è riportata la distribuzione per tipologia (volontari sani e pazienti), nella tabella 7 la distribuzione per sesso e infine nella tabella 8 quella per età della popolazione in studio nelle sperimentazioni autorizzate nel 2023. In tutti e tre i casi i dati mostrano delle variazioni minime, con una sostanziale similitudine agli anni precedenti.

Tabella 6
Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2023: 611

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Pazienti	107	17,7	219	36,3	257	42,5	19	3,1	2	0,3	604	98,9
Volontari sani	2	33,3	0	0,0	1	16,7	1	16,7	2	33,3	6	1,0
Pazienti e volontari sani	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Totale	110	18,0	219	35,8	258	42,2	20	3,3	4	0,7	611	100,0

Per quanto riguarda la tipologia di popolazione in studio, le 611 sperimentazioni autorizzate coinvolgono per la quasi totalità pazienti (98,9%), mentre le tipologie volontari sani e miste hanno quote contenutissime (1,0% e 0,2%).

Tabella 7
Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2023: 611

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	104	18,5	203	36,1	234	41,6	18	3,2	4	0,7	563	92,1
Femmine	3	12,5	7	29,2	13	54,2	1	4,2	0	0,0	24	3,9
Maschi	3	12,5	9	37,5	11	45,8	1	4,2	0	0,0	24	3,9
Totale	110	18,0	219	35,8	258	42,2	20	3,3	4	0,7	611	100,0

Per quanto riguarda l'analisi per sesso, la variazione degna di nota è l'aumento degli studi che interessano i soli maschi, che passano dai 9 del 2022 ai 24 del 2023 (+2,4%).

Tabella 8
Sperimentazioni per età dei soggetti previsti
SC autorizzate nel 2023: 611

Fasce di età	2023	
	SC	%
Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni)	417	68,2
Minori (< 18 anni)	54	8,8
Adulti (18-64 anni)	51	8,3
Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni)	46	7,5
Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni)	36	5,9
Anziani (≥ 65 anni)	7	1,1
Totale	611	100,0

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

Anche rispetto all'età dei soggetti coinvolti nello studio si osserva una sostanziale stabilità rispetto agli anni precedenti, con oltre i due terzi degli studi che riguardano gli adulti (18-64 anni) e gli anziani (≥65 anni); tutte le altre fasce di età hanno variazioni contenute, non superiori al 2% (minori, adulti e anziani insieme).

2.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale

Nella tabella 9 viene riportata la distribuzione per area terapeutica delle sperimentazioni autorizzate nel 2023.

Tabella 9
Sperimentazioni per area terapeutica
SC autorizzate nel 2023: 611

Area terapeutica		2023				
		SC	%	% cum.	Δ assoluta 2023/2022	Δ % 2023/2022
1	Neoplasie	212	34,7	34,7	-52	-5,2
2	Malattie del sistema nervoso	68	11,1	45,8	9	2,2
3	Malattie del sistema immunitario	52	8,5	54,3	5	1,4
4	Malattie del sistema cardiovascolare	38	6,2	60,6	3	1,2
5	Malattie del sistema ematico e linfatico	37	6,1	66,6	2	0,8
6	Malattie delle vie respiratorie	25	4,1	70,7	-4	-0,3
7	Malattie dell'apparato digerente	25	4,1	74,8	6	1,2
8	Malattie e anomalie neonatali	24	3,9	78,7	3	0,7
9	Malattie del metabolismo e della nutrizione	20	3,3	82,0	4	0,9
10	Malattie del sistema muscoloscheletrico	17	2,8	84,8	-5	-0,5
11	Malattie dell'occhio	14	2,3	87,1	0	0,2
12	Malattie virali	12	2,0	89,0	-16	-2,2
13	Malattie della pelle e del tessuto connettivo	11	1,8	90,8	-4	-0,5
14	Malattie del sistema endocrino	8	1,3	92,1	5	0,8
15	Infezioni batteriche e micotiche	8	1,3	93,5	0	0,1
16	Malattie dell'apparato urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	6	1,0	94,4	0	0,1
17	Segni e sintomi di condizioni patologiche	6	1,0	95,4	1	0,2
18	Disturbi mentali	5	0,8	96,2	0	0,0
19	Fenomeni del sistema immunitario	4	0,7	96,9	3	0,5
20	Diagnosi	4	0,7	97,5	4	0,7
21	Fenomeni metabolici	3	0,5	98,0	0	0,0
22	Malattie dell'apparato urogenitale maschile	3	0,5	98,5	-1	-0,1
23	Non specificato	2	0,3	98,9	2	0,3
24	Fenomeni fisiologici cellulari	1	0,2	99,0	1	0,2
25	Tecniche investigative	1	0,2	99,2	1	0,2
26	Malattie otorinolaringoiatriche	1	0,2	99,3	1	0,2
27	Fenomeni fisiologici	1	0,2	99,5	-1	-0,1
28	Trattamenti terapeutici	1	0,2	99,7	0	0,0
29	Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale	1	0,2	99,8	-1	-0,1
30	Discipline e attività comportamentali	1	0,2	100,0	1	0,2
Totale		611	100,0			

L'area delle *neoplasie* (oncologiche ed emato-oncologiche) si conferma quella con più sperimentazioni autorizzate, con il 34,7% del totale (39,9% nel 2022). Seguono poi le sperimentazioni effettuate nell'area delle *malattie del sistema nervoso*, con l'11,1% (+2,8% sul 2022), le *malattie del sistema immunitario, cardiovascolare, ematico e linfatico*, tutte e quattro in lieve aumento. Prosegue anche nel 2023 la diminuzione degli studi sulle *malattie virali*, in costante calo dal 2021. Seguono man mano tutte le altre aree terapeutiche, con variazioni nell'ordine di decimali rispetto all'anno precedente.

Nella tabella 10 le sperimentazioni autorizzate nel 2023 sono suddivise per classificazione terapeutica ATC¹ (categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica) 1° livello e fase di sviluppo clinico. In base a questa classificazione, similmente a quanto avvenuto nel 2022, più della metà dei farmaci in test (55,5%) appartengono alla categoria degli *Antineoplastici e immunomodulatori (L)*; per questa categoria le fasi I e II, con 289 farmaci, costituiscono circa il 70% del totale di categoria. Seguono poi i farmaci della categoria *Sistema nervoso (N)*, con il 10,1%, distribuiti equamente tra le fasi I, II e III, quelli della classe *Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)*, con il 6,8% e dei quali più di un quarto testati in studi di fase IV, e infine quelli della classe *Sangue e organi emopoietici (B)*, con il 6,2% del totale e con maggioranza negli studi di fase IV. Tutte le altre categorie hanno una quota inferiore al 4% e tutte insieme esprimono circa il 20% dei farmaci test.

Tabella 10

Studi clinici per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2023: 611 di cui 493 (80,7%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2023	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	418	55,5	148	73,6	141	52,6	106	46,7	21	41,2	2	33,3
N Sistema nervoso	76	10,1	18	9,0	34	12,7	22	9,7	2	3,9	0	0,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	51	6,8	4	2,0	22	8,2	17	7,5	7	13,7	1	16,7
B Sangue e organi emopoietici	47	6,2	2	1,0	12	4,5	18	7,9	15	29,4	0	0,0
V Vari	29	3,9	5	2,5	12	4,5	11	4,8	0	0,0	1	16,7
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	28	3,7	5	2,5	7	2,6	14	6,2	2	3,9	0	0,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	24	3,2	2	1,0	6	2,2	15	6,6	1	2,0	0	0,0
R Sistema respiratorio	23	3,1	5	2,5	15	5,6	3	1,3	0	0,0	0	0,0
M Sistema muscolo-scheletrico	18	2,4	5	2,5	7	2,6	4	1,8	2	3,9	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	17	2,3	2	1,0	9	3,4	4	1,8	0	0,0	2	33,3
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	10	1,3	0	0,0	1	0,4	8	3,5	1	2,0	0	0,0
D Dermatologici	7	0,9	3	1,5	2	0,7	2	0,9	0	0,0	0	0,0
S Organi di senso	5	0,7	2	1,0	0	0,0	3	1,3	0	0,0	0	0,0
Totale	753	100,0	201	26,7	268	35,6	227	30,1	51	6,8	6	0,8

¹ In base al sistema di classificazione dei farmaci, sviluppato dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), l'ATC rappresenta un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci, raggruppandoli in differenti categorie sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato a un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.

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

- Principio attivo di natura chimica
- Principio attivo di natura biologica/biotecnologica
- ATMP (*Advanced therapy Medicinal Product*)
- Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica

Nel 2023 non cambia rispetto all'anno precedente la quota delle sperimentazioni con tipologia di principio attivo di natura chimica, pari al 55,5% del totale. Lo spostamento maggiore si osserva nella quota con tipologia di principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica, che raddoppia il valore percentuale passando dal 2,6% al 5,1%, mentre gli ATMP segnano un aumento dell'1%, entrambi compensati dalla diminuzione delle sperimentazioni su un principio attivo di natura biologica/biotecnologica, in calo dal 38,1% al 34,7%.

Tabella 11
Sperimentazioni per tipologia di medicinale
SC autorizzate nel 2023: 611

Tipologia	2023	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	339	55,5
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	212	34,7
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	31	5,1
ATMP	29	4,7
Totale	611	100,0

2.5 Malattie rare

In questa sezione sono analizzate le sperimentazioni cliniche nell'ambito delle malattie rare. Una malattia si definisce "rara" quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. Nell'Unione Europea la soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, ovvero 5 casi su 10.000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate non è definito in maniera univoca ma si può stimare siano oltre 6.000, con una tendenza a crescere grazie all'avanzare della scienza, in particolare con i progressi della ricerca genetica. Nella tabella 12 è riportato il numero delle sperimentazioni in malattie rare autorizzate nel 2023, pari a 187 (30,6% del totale), suddivise per fase di sviluppo clinico. Rispetto al 2022 vi è un arretramento del 7%, dovuto a un calo di 43 studi in malattie rare. Per quanto riguarda la suddivisione per fasi si osserva una sostanziale coincidenza con quella dell'anno precedente, con variazioni dell'ordine del punto percentuale. Anche rispetto al peso sulle corrispettive fasi, in generale si osserva un equilibrio quasi perfetto: per le fasi I, II e III gli studi su malattie rare pesano per circa un terzo, mentre per le fasi IV si ha un impatto inferiore a un sesto; nel 2022 invece si aveva una quota per le fasi I e II di oltre il 40%.

Tabella 12

Sperimentazioni in malattie rare per fase

SC autorizzate nel 2023: 611 di cui 187 (30,6%) in malattie rare

Fase	2023		
	SC	% su SC in malattie rare	% su fase analoga SC autorizzate
Fase I	38	20,3	34,5
Fase II	67	35,8	30,6
Fase III	79	42,2	30,6
Fase IV	3	1,6	15,0
Totale	187	100,0	30,6

Tabella 13

Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2023: 611 di cui 187 (30,6%) in malattie rare

Tipologia	2023	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	99	52,9
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	66	35,3
ATMP	16	8,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	6	3,2
Totale	187	100,0

Per quanto attiene alla distribuzione delle sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale, riportata nella tabella 13, si osserva una ripartizione sovrapponibile a quella generale con l'unica differenza di rilievo riscontrabile solo nell'aumento della quota delle sperimentazioni con medicinali di terapia avanzata (ATMP), che passano dal 4,7% del totale generale all'8,6% di quelle su malattie rare, praticamente identico al valore riscontrato nel 2022 (8,7%).

Tabella 14

Sperimentazioni in malattie rare per promotore profit / no profit, nazionali e internazionali

SC autorizzate nel 2023: 611 di cui 187 (30,6%) in malattie rare

Promotore	Nazionali		Internazionali		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	1	0,5	152	81,3	153	81,8
No profit	20	10,7	14	7,5	34	18,2
Totale	21	11,2	166	88,8	187	100,0

Nella tabella 14 le sperimentazioni in malattie rare autorizzate nell'anno preso in esame sono suddivise in base alla tipologia di promotore, profit o no profit, e al carattere nazionale o internazionale. Nel 2023 l'unico spostamento rilevante nelle quote rispetto al 2022 si registra nella percentuale delle sperimentazioni no profit internazionali, che crescono dall'unico studio del 2022 ai 14 studi del 2023, passando così dallo 0,4% al 7,5%; le profit internazionali rimangono ad un livello percentuale superiore all'80%, mentre le nazionali no profit calano dal 15,2% all'10,7%

Tabella 15

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

SC nazionali autorizzate nel 2023: 87 di cui 21 (24,1%) in malattie rare

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale nazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,8
No profit	1	4,8	17	81,0	2	9,5	0	0,0	20	95,2
Totale	2	9,5	17	81,5	2	9,5	0	0,0	21	100,0

Nelle tabelle 15 e 16 sono riportate rispettivamente le sperimentazioni nazionali e internazionali nell'ambito delle malattie rare, suddivise in base al promotore e alla fase di sviluppo clinico. Per le sperimentazioni nazionali, questa tipologia si dimezza quasi, passando dalle 39 del 2022 (56,5%) alle 21 del 2023 (24,1%), con prevalenza di studi di fase II (81,5%). Per quanto riguarda invece le sperimentazioni internazionali, come già detto, nel 2023 si è registrato un aumento delle sperimentazioni senza scopo di lucro, che passano dallo 0,5% all'8,4% in questo sottogruppo.

Tabella 16

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

SC internazionali autorizzate nel 2023: 524 di cui 166 (31,7%) in malattie rare

Promotore	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale internazionali	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	33	19,9	43	25,9	73	44,0	3	1,8	152	91,6
No profit	3	1,8	7	4,2	4	2,4	0	0	14	8,4
Totale	34	20,5	50	30,1	77	46,4	3	1,8	166	100,0

2.6 Promotore della sperimentazione clinica

Il promotore della sperimentazione, come definito nel Regolamento (UE) 536/2014, è “una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento”. Nella tabella 17 e figura H sono riportati i dati delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel quadriennio 2020-23 in funzione del promotore profit (azienda farmaceutica) o no profit (azienda ospedaliera, università, IRCCS, associazione scientifica, fondazione, ASL, casa di cura privata). Dopo il marcato divaricamento delle due quote avvenuto nel corso del 2022, che ha visto la crescita della quota relativa alle sperimentazioni con promotori profit e la parallela diminuzione di quella relativa agli studi no profit, nel 2023 la tendenza si inverte grazie a un recupero delle sperimentazioni con promotore no profit di 2,3 punti percentuali.

Tabella 17

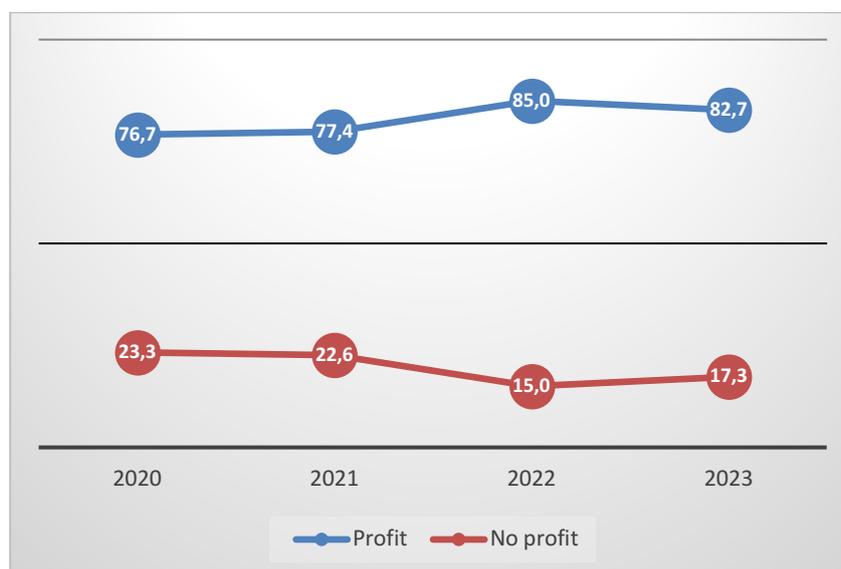
Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit
SC autorizzate nel quadriennio: 2.764

Anno	Profit		No profit		Totale
	SC	%	SC	%	SC
2020	524	76,7	159	23,3	683
2021	633	77,4	185	22,6	818
2022	554	85,0	98	15,0	652
2023	505	82,7	106	17,3	611

* Il dato è riferito a 652 sperimentazioni autorizzate anziché 663, in quanto per 11 di esse la procedura di valutazione non telematica non ha consentito l'estrazione di tutti i dati.

Figura H

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit (%)
SC autorizzate nel quadriennio: 2.764



Nelle tabelle successive le sperimentazioni autorizzate, sempre suddivise tra commerciali e non commerciali, sono ripartite per semestre di autorizzazione nella tabella 17a e per sistema di sottomissione nella tabella 17b. Si osserva come le autorizzazioni delle sperimentazioni profit siano suddivise esattamente a metà nei due semestri, mentre quelle con promotori no profit si concentrano per i due terzi nel primo semestre.

Tabella 17a

Sperimentazioni per promotore profit / no profit e per semestre di autorizzazione

SC autorizzate nel 1° semestre 2023: 327 (53,5%); SC autorizzate nel 2° semestre 2023: 284 (46,5%)

Semestre	Profit		No profit		Totale
	SC	%	SC	%	SC
1° semestre	252	77,1	75	22,9	327
2° semestre	253	89,1	31	10,9	284
Totale	505	82,7	106	17,3	611

Per quanto riguarda il sistema di sottomissione si vede che i promotori no profit confermano la ripartizione precedente, con due terzi delle autorizzazioni ricevute in OsSC, mentre i promotori profit hanno ricevuto autorizzazioni prevalentemente su sperimentazioni presentate in CTIS.

Tabella 17b

Sperimentazioni per promotore profit / no profit e sistema di sottomissione

SC autorizzate in OsSC: 263; SC autorizzate in CTIS: 348

Sistema di sottomissione	Profit		No profit		Totale
	SC	%	SC	%	SC
OsSC	190	72,2	73	27,8	263
CTIS	315	90,5	33	9,5	348
Totale	505	82,7	106	17,3	611

Nelle tabelle 18 e 19 vengono elencati i promotori profit e no profit, che cumulativamente hanno presentato fino al 50% delle sperimentazioni totali; le liste complete sono riportate nell'Allegato 1. Per quanto riguarda i promotori profit, si osserva che nel 2023 i primi 9 promotori hanno presentato più del 25% del volume totale delle sperimentazioni autorizzate profit (130 su 505) e che pesano per il 21,3% sul totale di tutti gli studi autorizzati (130 su 611); i primi 32 promotori totalizzano più della metà degli studi profit autorizzati in Italia (253 su 505), con una distribuzione leggermente maggiore rispetto al 2022, quando tale soglia veniva raggiunta da soli 24 promotori. Per quanto attiene invece alle sperimentazioni promosse dai promotori non commerciali, si vede come i primi 6 promotori rappresentano poco meno del 25% del volume totale delle sperimentazioni autorizzate no profit (26 su

106), mentre i primi 17 promotori totalizzano esattamente la metà degli studi no profit autorizzati in Italia (53 su 106) con una concentrazione maggiore rispetto al 2022, quando le due quote furono raggiunte rispettivamente con il contributo di 10 e 28 promotori.

Tabella 18
Sperimentazioni per promotore profit
SC autorizzate nel 2023: 505 di 611 (82,7%)

Promotore profit	2023		
	SC	%	% cum.
1 Novartis Pharma AG	24	4,8	4,8
2 F. Hoffmann-La Roche AG	19	3,8	8,5
3 Astrazeneca AB	18	3,6	12,1
4 Abbvie Deutschland Gmbh & Co. Kg	16	3,2	15,2
5 Janssen - Cilag International	12	2,4	17,6
6 Pfizer Inc	11	2,2	19,8
7 Sanofi-Aventis Research & Development	11	2,2	22,0
8 Amgen Inc.	10	2,0	24,0
9 Eli Lilly & Co.	9	1,8	25,7
10 Merck Sharp & Dohme LLC	9	1,8	27,5
11 Regeneron Pharmaceuticals Inc.	9	1,8	29,3
12 Bayer AG	8	1,6	30,9
13 Boehringer Ingelheim International GmbH	8	1,6	32,5
14 Beigene Ltd.	7	1,4	33,9
15 Novo Nordisk A/S	7	1,4	35,2
16 Takeda Development Center Americas Inc.	7	1,4	36,6
17 Biogen Idec Research Limited	6	1,2	37,8
18 Celgene Corp.	5	1,0	38,8
19 Genmab A/S	5	1,0	39,8
20 Gilead Sciences Inc.	5	1,0	40,8
21 Incyte Corp.	5	1,0	41,8
22 Kite Pharma Inc.	5	1,0	42,8
23 Ionis Pharmaceuticals Inc.	4	0,8	43,6
24 Octapharma AG	4	0,8	44,4
25 Taiho Oncology Inc.	4	0,8	45,1
26 UCB Biopharma	4	0,8	45,9
27 Vertex Pharmaceuticals Inc.	4	0,8	46,7
28 Viiv Healthcare UK Limited	4	0,8	47,5
29 Xenon Pharmaceuticals Inc.	4	0,8	48,3
30 Abivax	3	0,6	48,9
31 Alexion Pharmaceuticals Inc.	3	0,6	49,5
32 Argenx	3	0,6	50,1
Totale	253	50,1	

Tabella 19
Sperimentazioni per promotore no profit
SC autorizzate nel 2023: 106 di 611 (17,3%)

Promotore no profit		2023		
		SC	%	cum.
1	Ospedale San Raffaele	6	5,7	5,7
2	AOU di Modena	4	3,8	9,4
3	Etop IbcsG Partners Foundation	4	3,8	13,2
4	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori	4	3,8	17,0
5	Fond.ne Policlinico Univ. Agostino Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore	4	3,8	20,8
6	IRCCS Istituto Romagnolo per lo studio dei tumori "Dino Amadori" - IRST S.R.L.	4	3,8	24,5
7	AOU Integrata Verona	3	2,8	27,4
8	ASST degli Spedali Civili di Brescia	3	2,8	30,2
9	Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	3	2,8	33,0
10	Gruppo Oncologico del Nord Ovest	3	2,8	35,8
11	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	3	2,8	38,7
12	Azienda USL Di Bologna	2	1,9	40,6
13	Dipartimento di scienze chirurgiche - Università degli studi di Torino	2	1,9	42,5
14	European organisation for research and treatment of cancer	2	1,9	44,3
15	Fond.ne Gimema (Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto) F. Mandelli Onlus	2	1,9	46,2
16	Fondazione Italiana Linfomi Onlus	2	1,9	48,1
17	Fondazione Santa Lucia IRCCS	2	1,9	50,0
Totale		53	50,0	

2.7 Disegno della sperimentazione clinica

In questo paragrafo le sperimentazioni autorizzate nel 2023 sono analizzate in funzione:

- della *randomizzazione*², ovvero in base al metodo utilizzato per assegnare in modo casuale i partecipanti dello studio ai differenti bracci della sperimentazione, ad esempio nel gruppo di trattamento per ricevere il farmaco dello studio o nel gruppo di controllo per ricevere il placebo o il farmaco comparatore.
- del *blinding*, ovvero in base alla consapevolezza dei partecipanti o degli sperimentatori o di entrambi rispetto al gruppo cui i partecipanti sono assegnati (studio in aperto, in singolo cieco, in doppio cieco o in triplo cieco).
- dell'*assegnazione* al trattamento, che può essere:
 - *a gruppi paralleli*, in cui dopo la randomizzazione ogni partecipante resterà, per tutta la durata dello studio, nel braccio di trattamento cui è stato assegnato. Il disegno a gruppi paralleli può essere applicato a molte malattie, consente di eseguire esperimenti simultaneamente in un certo numero di gruppi e i gruppi possono trovarsi in luoghi separati.
 - *cross over*, in cui i partecipanti sono sottoposti a una sequenza di trattamenti diversi, ad esempio il farmaco sperimentale nella prima fase dello studio e il comparatore/controllo nella seconda fase, con un intervallo di tempo sufficiente tra le diverse fasi del trattamento (detto periodo di *wash-out*).

La tipologia più frequente tra le sperimentazioni autorizzate è quella definita dagli RCT, ovvero i Randomized Controlled Trials o studi clinici randomizzati controllati, che rappresentano il “gold standard” della pratica clinica in quanto la loro struttura permette di ridurre i bias e fornisce uno strumento rigoroso per esaminare le relazioni di causa-effetto tra un intervento e l’esito. Ciò avviene in quanto la randomizzazione bilancia le caratteristiche dei partecipanti (sia note che non note) tra i gruppi consentendo l’attribuzione di eventuali differenze di risultato all’intervento dello studio, entro certi limiti: questo non è possibile con nessun altro disegno di studio.

² Con tecniche di “randomizzazione” si indicano quelle procedure che garantiscono che ogni soggetto partecipante ad uno studio clinico abbia le stesse possibilità di ricevere uno qualsiasi dei trattamenti in studio, generando in tal modo gruppi di intervento comparabili, del tutto simili dal punto di vista delle caratteristiche dei soggetti e che quindi si differenziano solamente per l’intervento che ciascun gruppo riceve. In tal modo si elimina il bias di selezione, si bilanciano i gruppi rispetto a molte variabili confondenti o prognostiche note e sconosciute, realizzando la base per la corretta applicazione dei test statistici.

Nella tabella 20 è riportato il numero di RCT negli ultimi 4 anni (con il dato 2023 riferito a circa il 43% del totale degli studi autorizzati, 263 su 611).

Tabella 20
RCT (Studi Randomizzati controllati)
SC autorizzate nel quadriennio: 2.416 di cui 1.443 (59,7%) studi randomizzati controllati

Anno	RCT (Studi Randomizzati controllati)		
	SC	SC Autorizzate	% su totale autorizzate nell'anno
2020	429	683	62,8
2021	499	818	61,0
2022	379	652*	58,1
2023**	136	263	51,7
Totale	1.443	2.416	59,7

* Il dato è riferito a 652 sperimentazioni autorizzate anziché 663, in quanto per 11 di esse la procedura di valutazione non telematica non ha consentito l'estrazione di tutti i dati.

** Il dato 2023 è riferito alle sole sperimentazioni autorizzate tramite sottomissione in OsSC

Nella tabella 21 invece le sperimentazioni vengono suddivise per alcune caratteristiche salienti del disegno di studio: randomizzazione, blinding e assegnazione del trattamento. I movimenti rilevanti rispetto al 2022 sono il calo di oltre 6 punti della percentuale degli studi randomizzati e controllati rispetto al totale e la crescita al 43,3% dal 26,8% degli studi "in aperto". Questi dati non sono tuttavia indicativi, non avendo la rispettiva indicazione in CTIS ed essendo quindi relativi solo alla percentuale ridotta di studi presentati in OsSC.

Tabella 21
Sperimentazioni per disegno dello studio
SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2023: 263

a) Per randomizzazione

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Randomizzato	136	51,7	0	0,0	136	51,7
Non randomizzato	21	8,0	106	40,3	127	48,3
Totale	157	59,7	106	40,3	263	100,0

b) Per blinding

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Doppio cieco	78	29,7	0	0,0	78	29,7
In aperto	75	28,5	39	14,8	114	43,3
Singolo cieco	4	1,5	0	0,0	4	1,5
Altro*	0	0,0	67	25,5	67	25,5
Totale	157	59,7	106	40,3	263	100,0

c) Per assegnazione del trattamento

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Gruppi paralleli	84	31,9	0	0,0	84	31,9
Cross over	14	5,3	0	0,0	14	5,3
Gr. paralleli/crossover	4	1,5	0	0,0	4	1,5
Altro*	55	20,9	106	40,3	161	61,2
Totale	157	59,7	106	40,3	263	100,0

* La voce include disegni a braccio singolo, cross-over non correttamente inseriti nella voce appropriata, studi adattivi, proof of concept, rolling-arm, dose-escalation o assenza di definizione.

2.8 Scientific Advice

Il progresso scientifico e tecnologico applicato allo sviluppo dei prodotti medicinali pone nuove sfide al mondo regolatorio, rendendo necessari approcci che consentano di rispondere a queste rinnovate esigenze. Il fine ultimo è quello di garantire ai pazienti un accesso tempestivo alle innovazioni tecnologiche, nel rispetto dei compiti regolatori a tutela della salute pubblica attraverso i farmaci. In questo contesto, il network europeo delle Agenzie Regolatorie sta promuovendo nuove modalità di interazione al fine di promuovere un confronto precoce con i soggetti pubblici o privati impegnati in ricerca e sviluppo di nuove metodologie e tecnologie applicate allo sviluppo di prodotti farmaceutici, con lo scopo di fornire un supporto scientifico e regolatorio che integri gli elementi a supporto di una definizione ottimale delle sperimentazioni cliniche con i requisiti regolatori necessari per uno sviluppo di successo.

Considerando l'insieme delle sperimentazioni valutate nel 2023, la tabella 22 riporta l'esito delle sperimentazioni, distinte per fase, che avevano precedentemente ricevuto uno *scientific advice* (SA) nazionale da parte di un qualsiasi Stato Membro o dall'EMA. La quota di studi con SA cala leggermente rispetto all'anno precedente, passando dal 27,6% al 23,9%; rimane ovviamente prevalente l'esito positivo della procedura di valutazione, con oltre l'85% di autorizzazioni, anche se si assiste ad una notevole diminuzione rispetto al 2022, quando tale valore era pari al 97,6%. Non è chiaro se tale diminuzione dipenda da criticità nella documentazione effettivamente presentata a supporto della domanda, o se sia invece legata prevalentemente a motivi di natura tecnica nel CTIS, considerando l'elevata percentuale di sperimentazioni ritirate o decadute, superiore al 10%.

Tabella 22

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase

SC valutate nel 2023: 761 di cui 182 (23,9%) con Scientific Advice

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq.		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	9	5,8	38	24,5	107	69,0	0	0,0	1	0,6	155	85,2
Ritiro	3	1,9	3	1,9	11	7,1	0	0,0	0	0,0	17	9,3
Diniego	0	0,0	0	0,0	7	4,5	0	0,0	0	0,0	7	3,8
Decadute	0	0,0	1	0,6	2	1,3	0	0,0	0	0,0	3	1,6
Totale	12	7,7	42	27,1	127	81,9	0	0,0	0	0,0	182	100,0

2.9 I comitati etici

Con il decreto 26 gennaio 2023 del Ministero della Salute, recante “Individuazione di quaranta comitati etici territoriali”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 31 del 7 febbraio 2023, è stato definito l’elenco dei 40 Comitati Etici Territoriali (CET) competenti in via esclusiva per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV, i quali hanno sostituito i comitati etici locali precedentemente in attività. Oltre ai quaranta di nuova costituzione, operano anche i due Comitati Etici a valenza Nazionale (CEN): il *Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate* (“ATMP”) e il *Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico*, istituiti il 1° febbraio 2022 con decreto del Ministro della Salute, in attuazione della legge n. 3 del 11 gennaio 2018 “Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica”. Si è reso quindi necessario, vista la transizione in atto, distinguere i dati del 2023 a seconda della fonte di provenienza, ovvero da OsSC oppure da CTIS. Nella tabella 23 e nella figura L è riportato il numero di pareri unici emessi dai CE prima della ridefinizione secondo il decreto citato, ai sensi della normativa in vigore in modalità transitoria fino al 30 gennaio 2023 (D.lgs. 211/2003). Nella tabella 24 e nella figura I sono invece riportate le valutazioni dei CET così come definiti dalla norma vigente. In entrambe le tabelle i pareri sono anche suddivisi fra PU emessi su sperimentazioni con promotore profit o no profit. Per quanto riguarda l’attività dei CE precedente al decreto 26 gennaio 2023, si osserva che 49 CE hanno rilasciato almeno un parere unico in corso d’anno; che i primi 10 CE per attività hanno rilasciato oltre il 50% del totale dei pareri; che oltre la metà dei CE operanti hanno rilasciato meno di 5 pareri unici. La figura L illustra la loro distribuzione sul territorio nazionale.

Tabella 23

Sperimentazioni cliniche valutate per comitato etico coordinatore

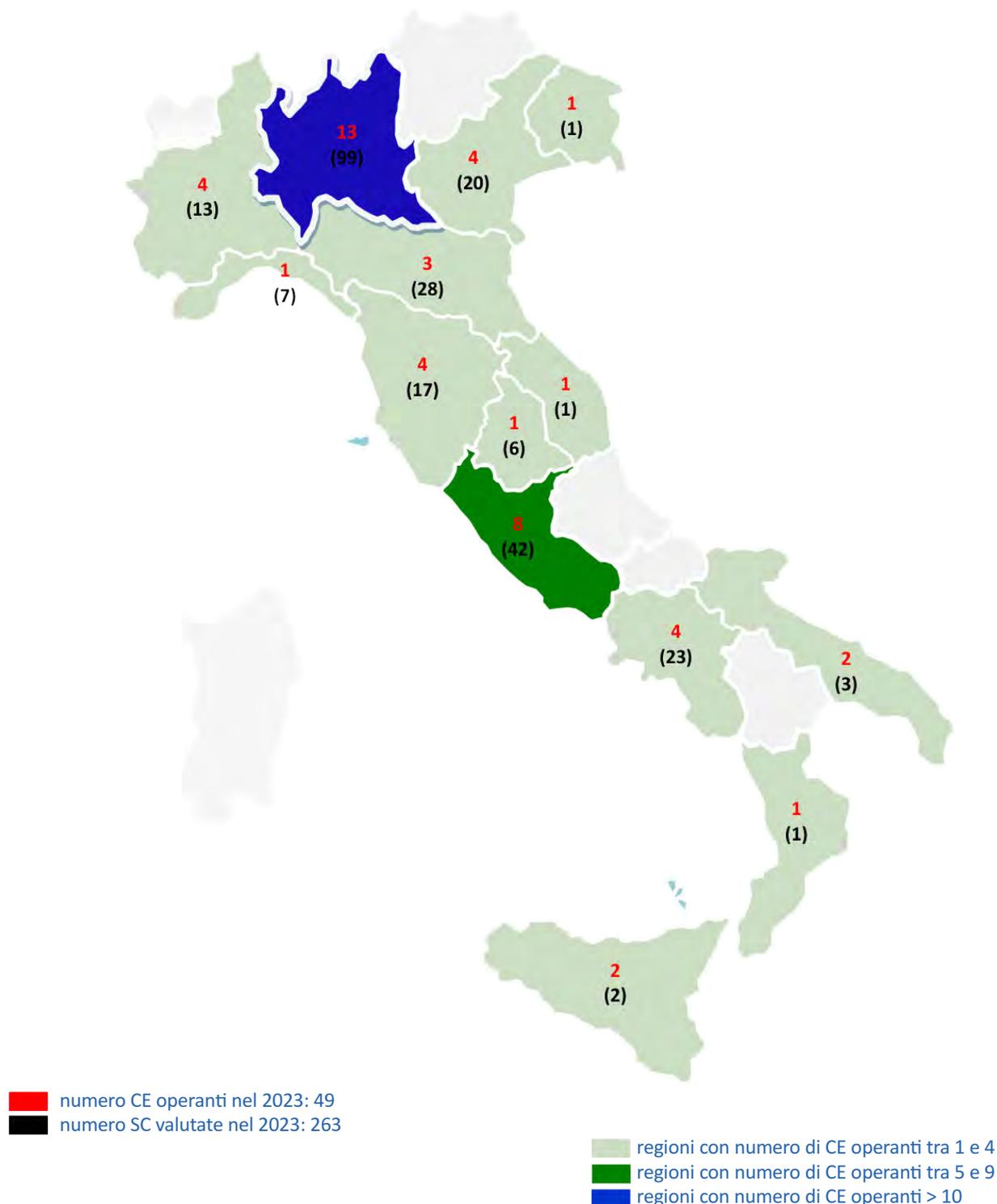
Pareri unici presenti in OsSC nel 2023: 263

Comitato etico coordinatore		2023				
		SC	%	% cum.	Profit	No profit
1	CE della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore	21	8,0	8,0	15	6
2	CE IRCCS Ospedale San Raffaele	20	7,6	15,6	12	8
3	CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino	17	6,5	22,1	16	1
4	CE IRCCS Pascale AORN Santobono-Pausilipon	15	5,7	27,8	11	4
5	CE di Brescia	12	4,6	32,3	9	3
6	CE Indipendente di Area Vasta Emilia Centro	12	4,6	36,9	8	4
7	CE Milano Area 2	11	4,2	41,1	9	2
8	CE per la sperimentazione clinica delle province di Verona e Rovigo	10	3,8	44,9	6	4
9	CE della Romagna – CEROM	9	3,4	48,3	5	4
10	CE indipendente Istituto Clinico Humanitas	9	3,4	51,7	8	1
11	CE interaziendale AOU città della Salute e della Scienza di Torino	9	3,4	55,1	5	4
12	CE dell’Area Vasta Emilia Nord	7	2,7	57,8	3	4
13	CE regionale della Liguria	7	2,7	60,5	3	4
14	CE Regione Toscana - Area Vasta Centro	7	2,7	63,1	4	3
15	CER Umbria - CE regionale Umbria	6	2,3	65,4	5	1
16	CE della Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”- Milano	6	2,3	67,7	6	0

Comitato etico coordinatore		2023				
		SC	%	% cum.	Profit	No profit
17	CE per la sperimentazione clinica della provincia di Padova	6	2,3	70,0	5	1
18	CE Bergamo	5	1,9	71,9	5	0
19	CE dell'IRCCS ospedale pediatrico Bambino Gesù	5	1,9	73,8	3	2
20	CE dell'Università "Sapienza"	5	1,9	75,7	3	2
21	CE IRCCS Regione Lombardia - sezione Fondazione IRCCS Ist. Neurologico Carlo Besta	5	1,9	77,6	5	0
22	CE Pavia	5	1,9	79,5	4	1
23	CE Regione Toscana - Area Vasta Nord Ovest	5	1,9	81,4	3	2
24	CE dell'Università Federico II – A.O.R.N. Cardarelli	5	1,9	83,3	2	3
25	CE Milano Area 3	4	1,5	84,8	3	1
26	CE IRCCS San Raffaele Roma	4	1,5	86,3	4	0
27	CESC dell'IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV)	3	1,1	87,5	3	0
28	CE centrale IRCCS - sezione IFO - Fondazione Bietti	3	1,1	88,6	2	1
29	CE Regione Toscana – Pediatrico	3	1,1	89,7	3	0
30	CE Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA – IRCCS	2	0,8	90,5	1	1
31	CE Brianza	2	0,8	91,3	2	0
32	CE indipendente dell'I.R.C.C.S. Fondazione S. Lucia	2	0,8	92,0	2	0
33	CE IRCCS di Candiolo	2	0,8	92,8	2	0
34	CE Università Vanvitelli di Napoli, AOU Vanvitelli - AORN Ospedali dei Colli	2	0,8	93,5	1	1
35	CE Regione Toscana - Area Vasta Sud Est	2	0,8	94,3	2	0
36	CE IRCCS Istituto tumori "Giovanni Paolo II" di Bari	2	0,8	95,1	2	0
37	CE Campania Nord	1	0,4	95,4	1	0
38	CE dell'IDI-IRCCS	1	0,4	95,8	1	0
39	CE dell'Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS	1	0,4	96,2	1	0
40	CE interaziendale AO "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria	1	0,4	96,6		1
41	CE interaziendale San Luigi Gonzaga di Orbassano e AA.SS.LL. To 3-To 4-To 5	1	0,4	97,0	1	0
42	CE IRCCS Istituto Auxologico Italiano	1	0,4	97,3	1	0
43	CE Messina	1	0,4	97,7		1
44	CE Palermo 1	1	0,4	98,1	1	0
45	CE per la sperimentazione clinica della provincia di Treviso e Belluno	1	0,4	98,5	0	1
46	CE regionale (C.E.R.) delle Marche	1	0,4	98,9	0	1
47	CE Regione Calabria sezione Area Centro	1	0,4	99,2	1	0
48	CE Unico Regionale FVG	1	0,4	99,6	0	1
49	Sezione del CE IRCCS Ist. Tumori G. Paolo II BA c/o Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza SG Rotondo	1	0,4	100,0	1	0
Totale		263	100,0		190	73

Nella figura I è riportata la distribuzione su base regionale dei pareri unici e del numero dei comitati etici che hanno emesso i pareri; sono presi in considerazione solo i pareri associati alle sperimentazioni cliniche autorizzate da AIFA nel 2023, pertanto i relativi PU possono essere stati emessi anche nell'anno precedente.

Figura I
Sperimentazioni cliniche valutate per comitato etico coordinatore
Pareri unici presenti in OsSC nel 2023: 263



Nella tabella 24 sono riportate le attività di valutazione dei CET relative alle sperimentazioni presenti in CTIS e autorizzate da AIFA nel corso del 2023. Risultano operanti 33 CET più i due CEN. La distribuzione delle valutazioni è abbastanza concentrata, con i primi 7 CET che hanno svolto oltre il 50% delle attività di valutazione totali.

Tabella 24

Sperimentazioni cliniche valutate per comitato etico coordinatore

Pareri unici presenti in CTIS nel 2023: 348

Comitato etico coordinatore		2023				
		SC	%	% cum.	Profit	No profit
1	CET - Comitato etico territoriale Area sud-ovest Veneto	34	9,8	9,8	32	2
2	CEN - Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico	30	8,6	18,4	29	1
3	CET - Lombardia 4	27	7,8	26,1	26	1
4	CET - Comitato etico area vasta Romagna (CEROM)	24	6,9	33,0	24	0
5	CET - Lombardia 2	24	6,9	39,9	19	5
6	CET - Comitato etico territoriale – Liguria	21	6,0	46,0	20	1
7	CET - Lombardia 6	21	6,0	52,0	18	3
8	CET - Comitato etico territoriale della regione siciliana	12	3,4	55,5	12	0
9	CET - Lombardia 5	11	3,2	58,6	10	1
10	CEN - Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (Advanced Medicinal Therapeutical Products “Atmps”)	10	2,9	61,5	8	2
11	CET - Comitato etico Lazio area 1	10	2,9	64,4	9	1
12	CET - Comitato etico interaziendale AOU Maggiore della carità di Novara	9	2,6	67,0	8	1
13	CET - Comitato etico regione Toscana - Area vasta nord ovest	9	2,6	69,5	9	0
14	CET - Comitato etico regione Toscana - Area vasta sud est	9	2,6	72,1	7	2
15	CET - Comitato etico Lazio Area 3	9	2,6	74,7	8	1
16	CET - Comitato etico interaziendale AOU Città della salute e della scienza di Torino	8	2,3	77,0	7	1
17	CET - Comitato etico Area vasta Emilia centro (AVEC)	8	2,3	79,3	6	2
18	CET - Comitato etico regione Toscana – Pediatrico	8	2,3	81,6	8	0
19	CET - Comitato etico Area vasta Emilia nord (AVEN)	7	2,0	83,6	6	1
20	CET - Comitato etico Regione Toscana - Area Vasta Centro	7	2,0	85,6	6	1
21	CET - Lombardia 3	7	2,0	87,6	6	1
22	CET - Comitato etico Campania 1	6	1,7	89,4	5	1
23	CET - Comitato etico Lazio Area 5	6	1,7	91,1	5	1
24	CET - Comitato etico Unico Regionale (CERU) Friuli Venezia Giulia	5	1,4	92,5	5	0
25	CET - Comitato etico territoriale Regione Calabria	5	1,4	94,0	5	0
26	CET - Lombardia 1	5	1,4	95,4	5	0
27	CET - Comitato etico territoriale Area Centro-Est Veneto	3	0,9	96,3	1	2
28	CET - Comitato etico Regionale dell’Umbria	3	0,9	97,1	3	0
29	CET - Comitato etico Campania 2	2	0,6	97,7	2	0
30	CET - Comitato etico Lazio Area 2	2	0,6	98,3	2	0
31	CET - Comitato etico Lazio Area 4	2	0,6	98,9	1	1
32	CET - CE territoriale della provincia autonoma di Trento per le sper.ni cliniche	1	0,3	99,1	0	1
33	CET - Comitato etico territoriale Area nord Veneto	1	0,3	99,4	1	0
34	CET - A.O.U. Consorziale Policlinico di Bari	1	0,3	99,7	1	0
35	CET - Comitato etico della Regione Marche	1	0,3	100,0	1	0
	Totale	348	100,0		315	33

Nella figura L sono prese in considerazione le valutazioni associate alle sperimentazioni cliniche sottomesse in CTIS e autorizzate da AIFA nel 2023. È riportata la distribuzione su base regionale delle valutazioni e del numero dei comitati etici che hanno emesso i pareri.

Figura L
Sperimentazioni cliniche valutate per Comitato etico coordinatore
Valutazioni presenti in CTIS nel 2023: 348



Sperimentazioni Cliniche

Parte 3:

PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO DI
MEDICINALE SOTTOPOSTO
A SPERIMENTAZIONE CLINICA

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale
Anno 2024

3.1 Programmi di uso compassionevole

Durante il 2023 sono stati aperti 19 programmi di uso compassionevole. Rispetto agli anni precedenti, la particolarità più evidente è il fatto che le indicazioni oncologiche riguardano una parte esigua (4) di quelle per cui sono stati presentati i programmi: Repotrectinib per il carcinoma polmonare non a piccole cellule; Olaparib per due indicazioni diverse, ovvero il carcinoma della mammella HER2 negativo e, in combinazione con abiraterone e prednisone, il carcinoma della prostata metastatico; Talquetamab per il mieloma multiplo. Particolarmente degni di nota risultano essere 2 programmi, che hanno avuto un grande numero di pazienti arruolati, confermando il dato che era risultato già nel 2022, anno della loro apertura: si tratta del programma di Pembrolizumab per il trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario triplo negativo, che ha raggiunto le 1.638 pazienti, e di quello di Durvalumab per il trattamento del carcinoma delle vie biliari in associazione a gemcitabina e cisplatino, che ha arruolato 1.368 pazienti. In aggiunta, si sottolinea che i due già citati programmi di Olaparib, aperti solo a novembre 2023, hanno già registrato 275 pazienti arruolati nell'indicazione carcinoma della mammella HER2 negativo e 85 in quella in associazione ad abiraterone e prednisone per il carcinoma prostatico metastatico.

Analogamente al 2022, non sono stati presentati programmi relativi a farmaci di terapia avanzata e si sottolinea come, nel mese di dicembre 2023, siano stati presentati altri 4 programmi di uso compassionevole, dei quali però non si dispone ancora dei dati di arruolamento.

Nella tabella 25 è riportato l'elenco completo dei programmi presentati, comprensivo dei dati aggiornati dei programmi aperti nel 2023 e di quelli aperti precedentemente, risultati ancora attivi al 31 dicembre 2023 o che sono stati chiusi nel corso dell'anno.

Tabella 25

Programmi di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
(DM 7 settembre 2017)

Principio attivo	Indicazione	Pazienti trattati nel programma	Data apertura	Data chiusura
Efgartigimod	Trattamento dei pazienti con Miastenia Gravis generalizzata (gMG), che non traggono beneficio dalle terapie attualmente disponibili	116	settembre 2021	agosto 2023
Avacopan	In associazione ad un regime a base di rituximab o ciclofosfamide, per il trattamento di pazienti adulti con granulomatosi con poliangioite (GPA) o poliangioite microscopica (MPA) in fase attiva e severa	47	gennaio 2022	in corso
Pembrolizumab	Trattamento neoadiuvante (in combinazione con chemioterapia), e successivamente trattamento adiuvante dopo chirurgia (in monoterapia), di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva.	1.638	marzo 2022	luglio 2023
Capmatinib	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico (NSCLC) con mutazione c-MET	57	marzo 2022	marzo 2023
Glofitamab	Trattamento di pazienti con diagnosi di linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario (R/R DLBCL), linfoma ad alto grado recidivato/refrattario (R/R HGL), linfoma follicolare trasformato recidivato/refrattario (R/R trFL), linfoma primitivo del mediastino recidivato/refrattario (R/R PMBCL).	115	marzo 2022	in corso
Odevixibat	Trattamento della Sindrome di Alagille	11	aprile 2022	in corso
Durvalumab	In associazione a gemcitabina e cisplatino per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma delle vie biliari metastatico o localmente avanzato	1.368	aprile 2022	in corso

Principio attivo	Indicazione	Pazienti trattati nel programma	Data apertura	Data chiusura
Mosunetuzumab	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare recidivato/refrattario	32	aprile 2022	luglio 2023
Niraparib / Abiraterone	Trattamento in prima linea in pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione e con alterazione dei geni HRR (Homologous Recombination Repair)	4	luglio 2022	in corso
Polihexanide	Trattamento della cheratite da acanthamoeba	58	luglio 2022	in corso
Atezolizumab	In monoterapia come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK	119	settembre 2022	agosto 2023
Pembrolizumab	In associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS \geq 1.	174	ottobre 2022	luglio 2023
Zanubrutinib	Trattamento della Leucemia Linfatica Cronica (LLC) in pazienti non candidabili al trattamento con alternative terapeutiche autorizzate	55	novembre 2022	ottobre 2023
Spesolimab	Trattamento della psoriasi pustolosa generalizzata (GPP) in fase di ricutizzazione	13	novembre 2022	luglio 2023
Rezafungin	Trattamento della candidemia e/o della candidosi invasiva	7	dicembre 2022	in corso
Sutimlimab	Trattamento di pazienti adulti (> 18 anni) affetti da anemia da agglutinine fredde primaria (Cold Agglutinin Disease - CAD), limitatamente al trattamento dell'anemia emolitica di grado da moderato a grave, unfit, non-responder o ricaduti dopo un precedente trattamento con rituximab.	9	gennaio 2023	in corso
Pegunigalsidase alfa	Trattamento della malattia di Fabry	3	febbraio 2023	in corso
Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor	Trattamento di pazienti dai 2 ai 5 anni di età affetti da fibrosi cistica che hanno almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)	18	febbraio 2023	in corso
Ravulizumab	Terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti affetti da miastenia gravis generalizzata (MGg), positivi per gli anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina (AChR+) e per i quali non sussistano alternative terapeutiche approvate	66 (37)	marzo 2023	in corso
Talquetamab	Trattamento del mieloma multiplo recidivante o refrattario in pazienti per i quali non sussistano alternative terapeutiche approvate	91	aprile 2023	in corso
TAK-755 (rADAMTS13)	Trattamento e profilassi della Porpora trombocitopenica trombotica grave, ereditaria o congenita	1	aprile 2023	in corso
Bertralstat	Prevenzione degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (AEE) in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età.	9	giugno 2023	in corso
Sparsentan	Trattamento di pazienti adulti affetti da nefropatia da Immunoglobulina A	1	giugno 2023	in corso
Ritlecitinib	Trattamento dell'alopecia areata grave in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che hanno esaurito le alternative terapeutiche autorizzate.	0	giugno 2023	in corso
Dupilumab	Trattamento dell'esofagite eosinofila in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con un peso di almeno 40 kg, non adeguatamente controllati da, intolleranti a, o che non sono candidati per la terapia farmacologica convenzionale (TCS da ingerire o PPI).	35	giugno 2023	in corso

Principio attivo	Indicazione	Pazienti trattati nel programma	Data apertura	Data chiusura
Dupilumab	Trattamento della dermatite atopica severa in bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni con malattia non adeguatamente controllata dal trattamento con le terapie approvate ed eleggibili alla terapia con farmaci sistemici	19	giugno 2023	in corso
Zilucoplan	Terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti sintomatici affetti da miastenia gravis generalizzata (MGg) positivi per gli anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina (AChR+) che non rispondono, sono intolleranti o non eleggibili alle alternative terapeutiche autorizzate.	2	luglio 2023	in corso
Iptacopan	Trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (PNH) per i quali non sussistano alternative terapeutiche autorizzate	2	luglio 2023	in corso
Iptacopan	Trattamento di pazienti adulti affetti da glomerulopatia da C3 (C3G), trapiantati e non trapiantati, per i quali non sussistano alternative terapeutiche autorizzate	0	settembre 2023	in corso
Mavacamten	Trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO) sintomatica (classe II-III secondo la classificazione della New York Heart Association, NYHA) in pazienti adulti che hanno esaurito le alternative terapeutiche autorizzate	0	ottobre 2023	in corso
Secukinumab	Pazienti adulti con idrosiadenite suppurativa, per i quali non sussistano alternative terapeutiche autorizzate	0	ottobre 2023	in corso
Olaparib	Trattamento di pazienti adulte affette da cancro della mammella HER2 negativo, portatrici di mutazioni BRCA1/2 patogenetiche o ad alto rischio di patogenicità, e con fattori ad alto rischio clinico-patologico, che abbiano ricevuto trattamento locale e chemioterapia adiuvante o neoadiuvante	275	novembre 2023	in corso
Olaparib	Trattamento in associazione con abiraterone e prednisone o prednisolone per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) in cui la chemioterapia non è clinicamente indicata	86	novembre 2023	chiuso all'inclusione di nuovi pazienti
Reprotrectinib	Trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti ROS1: in pazienti pretrattati con TKI che non hanno riscontrato benefici o hanno mostrato evidenze di progressione della patologia oppure in pazienti non eleggibili ai trattamenti autorizzati.	29	novembre 2023	in corso

Appendice Normativa

Aggiornamenti

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale
Anno 2024

Elenco della normativa e della documentazione di riferimento pubblicata nel 2023 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

D.M. 26 gennaio 2023

G.U. n. 31 del 7 febbraio 2023

Individuazione di quaranta comitati etici territoriali

D.M. 27 gennaio 2023

G.U. n. 31 del 7 febbraio 2023

Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia Italiana del Farmaco

D.M. 30 gennaio 2023

G.U. n. 31 del 7 febbraio 2023

Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale

D.M. 30 gennaio 2023

G.U. n. 31 del 7 febbraio 2023

Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali

Allegati

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
21° Rapporto Nazionale
Anno 2024

Allegato 1
Promotori profit delle sperimentazioni autorizzate nel 2023

Tabella 26
Sperimentazioni per promotore profit
SC autorizzate nel 2023: 505 di 611 (82,7%)

Promotore profit		2023		
		SC	%	cum.
1	Novartis Pharma AG	24	4,8	4,8
2	F. Hoffmann-La Roche AG	19	3,8	8,5
3	Astrazeneca AB	18	3,6	12,1
4	Abbvie Deutschland Gmbh & Co. Kg	16	3,2	15,2
5	Janssen - Cilag International	12	2,4	17,6
6	Pfizer Inc	11	2,2	19,8
7	Sanofi-Aventis Research & Development	11	2,2	22,0
8	Amgen Inc.	10	2,0	24,0
9	Eli Lilly & Co.	9	1,8	25,7
10	Merck Sharp & Dohme LLC	9	1,8	27,5
11	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	9	1,8	29,3
12	Bayer AG	8	1,6	30,9
13	Boehringer Ingelheim International GmbH	8	1,6	32,5
14	Beigene Ltd.	7	1,4	33,9
15	Novo Nordisk A/S	7	1,4	35,2
16	Takeda Development Center Americas Inc.	7	1,4	36,6
17	Biogen Idec Research Limited	6	1,2	37,8
18	Celgene Corp.	5	1,0	38,8
19	Genmab A/S	5	1,0	39,8
20	Gilead Sciences Inc.	5	1,0	40,8
21	Incyte Corp.	5	1,0	41,8
22	Kite Pharma Inc.	5	1,0	42,8
23	Ionis Pharmaceuticals Inc.	4	0,8	43,6
24	Octapharma AG	4	0,8	44,4
31	Alexion Pharmaceuticals Inc.	3	0,6	49,5
32	Argenx	3	0,6	50,1
33	Bristol-Myers Squibb International Corporation	3	0,6	50,7
34	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company	3	0,6	51,3
35	Curis Inc.	3	0,6	51,9
36	Immunovant Sciences Gmbh	3	0,6	52,5
37	Marinus Pharmaceuticals Inc.	3	0,6	53,1

Promotore profit		2023		
		SC	%	cum.
38	Alentis Therapeutics AG	2	0,4	53,5
39	Amicus Therapeutics Inc.	2	0,4	53,9
40	Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company	2	0,4	54,3
41	Aop Orphan Pharmaceuticals GmbH	2	0,4	54,7
42	Apcintex Limited	2	0,4	55,0
43	Arrivent Biopharma, Inc.	2	0,4	55,4
44	Biohaven Pharmaceuticals, Inc.	2	0,4	55,8
45	Catalym GmbH	2	0,4	56,2
46	Cytokinetics Inc.	2	0,4	56,6
47	Daiichi Sankyo Inc.	2	0,4	57,0
48	Deciphera Pharmaceuticals Inc.	2	0,4	57,4
49	Denali Therapeutics Inc.	2	0,4	57,8
50	Dr. Falk Pharma GmbH	2	0,4	58,2
51	Dyne Therapeutics	2	0,4	58,6
52	Emalex Biosciences Inc.	2	0,4	59,0
53	Enliven Therapeutics Inc.	2	0,4	59,4
54	Exelixis Inc.	2	0,4	59,8
55	Galapagos	2	0,4	60,2
56	Genentech Inc.	2	0,4	60,6
57	GlaxoSmithKline Biologicals	2	0,4	61,0
58	Glaxosmithkline Research & Development Limited	2	0,4	61,4
59	Glaxosmithkline Research And Development	2	0,4	61,8
60	Horizon Therapeutics Ireland Designated Activity Co.	2	0,4	62,2
61	Insmid Incorporated	2	0,4	62,6
62	Italfarmaco S.p.A.	2	0,4	63,0
63	Kinnate Biopharma Inc.	2	0,4	63,4
64	Merck Healthcare KGaA	2	0,4	63,8
65	Neurocrine Biosciences Inc.	2	0,4	64,2
66	Nuvalent Inc.	2	0,4	64,6
67	Pharma Mar S.A.	2	0,4	65,0
68	Ptc Therapeutics Inc.	2	0,4	65,3
69	Ryvu Therapeutics S.A.	2	0,4	65,7
70	Sarepta Therapeutics, Inc.	2	0,4	66,1
71	Seagen Inc.	2	0,4	66,5
72	Servier Affaires Medicales	2	0,4	66,9
73	Stemline Therapeutics Inc.	2	0,4	67,3
74	Sumitomo Pharma America Inc.	2	0,4	67,7

Promotore profit		2023		
		SC	%	cum.
75	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc	2	0,4	68,1
76	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	2	0,4	68,5
77	Zenas Biopharma (USA) LLC	2	0,4	68,9
78	Ab Science	1	0,2	69,1
79	Abbisko Therapeutics Co. Ltd.	1	0,2	69,3
80	ADC Therapeutics S.A.	1	0,2	69,5
81	Aeglea Biotherapeutics, Inc	1	0,2	69,7
82	Agenus Inc.	1	0,2	69,9
83	Agios Pharmaceuticals Inc.	1	0,2	70,1
84	Agomab Spain S.L.	1	0,2	70,3
85	Airway Therapeutics, Inc.	1	0,2	70,5
86	Akero Therapeutics Inc.	1	0,2	70,7
87	Akroswiss AG	1	0,2	70,9
88	Alector Inc.	1	0,2	71,1
89	Allarity Therapeutics	1	0,2	71,3
90	Allogene Therapeutics Inc.	1	0,2	71,5
91	Almirall S.A.	1	0,2	71,7
92	Ammax Bio, Inc.	1	0,2	71,9
93	Amolyt Pharma	1	0,2	72,1
94	Annovis Bio, Inc.	1	0,2	72,3
95	Anthos Therapeutics Inc.	1	0,2	72,5
96	Apellis Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	72,7
97	Apogenix AG	1	0,2	72,9
98	Arcturus Therapeutics, Inc.	1	0,2	73,1
99	Arrowhead Pharmaceuticals Inc.	1	0,2	73,3
100	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S	1	0,2	73,5
101	Astellas Pharma Global Development Inc.	1	0,2	73,7
102	Aurealis Oy	1	0,2	73,9
103	Aviadobio Ltd	1	0,2	74,1
104	Avidity Biosciences Inc.	1	0,2	74,3
105	Bergenbio Asa	1	0,2	74,5
106	Bial R&D Investments S.A.	1	0,2	74,7
107	Bioatla Inc.	1	0,2	74,9
108	Biomarin Pharmaceutical Inc.	1	0,2	75,0
109	Biomea Fusion, Inc.	1	0,2	75,2
110	Bioprojet Pharma	1	0,2	75,4
111	Blueprint Medicines Corp.	1	0,2	75,6

Promotore profit		2023		
		SC	%	cum.
112	Boehringer-Ingelheim Italia S.P.A.	1	0,2	75,8
113	Bolt Biotherapeutics, Inc.	1	0,2	76,0
114	Byondis B.V.	1	0,2	76,2
115	Calcilytix Therapeutics Inc.	1	0,2	76,4
116	Cara Therapeutics, Inc,	1	0,2	76,6
117	Carthera	1	0,2	76,8
118	Celcuity Inc.	1	0,2	77,0
119	Celldex Therapeutics, Inc	1	0,2	77,2
120	Cellerys AG	1	0,2	77,4
121	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	1	0,2	77,6
122	Chimerix Inc.	1	0,2	77,8
123	Chinook Therapeutics Inc.	1	0,2	78,0
124	Cogent Biosciences Inc.	1	0,2	78,2
125	Contera Pharma	1	0,2	78,4
126	Corcept Therapeutics	1	0,2	78,6
127	Crinetics Pharmaceuticals Inc.	1	0,2	78,8
128	CSL Behring LLC	1	0,2	79,0
129	Cullinan Oncology, Inc	1	0,2	79,2
130	Day One Biopharmaceuticals, Inc.	1	0,2	79,4
131	Dicofarm S.P.A.	1	0,2	79,6
132	Dizal (Jiangsu) Pharmaceutical Co. Ltd.	1	0,2	79,8
133	Ente Ospedaliero Cantonale	1	0,2	80,0
134	Equilibre Biopharmaceuticals B.V.	1	0,2	80,2
135	Evotec (Modena) Srl	1	0,2	80,4
136	Exo Biologics	1	0,2	80,6
137	F2g Ltd.	1	0,2	80,8
138	Ferrer Internacional S.A.	1	0,2	81,0
139	Fore Biotherapeutics	1	0,2	81,2
140	GB002 Inc.	1	0,2	81,4
141	Gb005 Inc.	1	0,2	81,6
142	Genetic S.p.A.	1	0,2	81,8
143	Grin Therapeutics Inc	1	0,2	82,0
144	Guerbet	1	0,2	82,2
145	Gw Research Limited	1	0,2	82,4
146	H. Lundbeck A/S	1	0,2	82,6
147	Hansa Biopharma AB	1	0,2	82,8
148	Hemavant Sciences, Gmbh	1	0,2	83,0

Promotore profit		2023		
		SC	%	cum.
149	Hifibio Inc.	1	0,2	83,2
150	Iama Therapeutics S.r.l.	1	0,2	83,4
151	Ideaya Biosciences Inc.	1	0,2	83,6
152	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	1	0,2	83,8
153	Idrx, Inc.	1	0,2	84,0
154	Immunocore Limited	1	0,2	84,2
155	Immunogen Biopharma (Ireland) Limited	1	0,2	84,4
156	InflaRx GmbH	1	0,2	84,6
157	Iovance Biotherapeutics Inc.	1	0,2	84,8
158	Iperboreal Pharma S.R.L.	1	0,2	85,0
159	Ipsen Bioscience, Inc.	1	0,2	85,1
160	Ipsen Innovation	1	0,2	85,3
161	Ipsen Pharma Sas	1	0,2	85,5
162	Iteos Belgium SA	1	0,2	85,7
163	IVERIC Bio, Inc.	1	0,2	85,9
164	Jazz Pharmaceuticals PLC	1	0,2	86,1
165	Jcr Pharmaceutical Co., Ltd.	1	0,2	86,3
166	Kartos Therapeutics Inc.	1	0,2	86,5
167	Karuna Therapeutics, Inc.	1	0,2	86,7
168	Karyopharm Therapeutics, Inc.	1	0,2	86,9
169	Kezar Life Sciences Inc.	1	0,2	87,1
170	K-Group Beta Inc.	1	0,2	87,3
171	Landos Biopharma Inc.	1	0,2	87,5
172	LG Chem Ltd.	1	0,2	87,7
173	Loxo Oncology Incorporated	1	0,2	87,9
174	Lumosa Therapeutics Co. Ltd.	1	0,2	88,1
175	Macrogenics Inc.	1	0,2	88,3
176	Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialprapaerate	1	0,2	88,5
177	Menarini Ricerche Spa	1	0,2	88,7
178	Mirati Therapeutics Inc.	1	0,2	88,9
179	Moberg Pharma Ab	1	0,2	89,1
180	Modern Biosciences Limited	1	0,2	89,3
181	Navire Pharma Inc.	1	0,2	89,5
182	Ngm Biopharmaceuticals Inc.	1	0,2	89,7
183	Nmd Pharma A/S	1	0,2	89,9
184	Noema Pharma Ag	1	0,2	90,1
185	Nouscom Srl	1	0,2	90,3

Promotore profit		2023		
		SC	%	cum.
186	Ns Pharma, Inc	1	0,2	90,5
187	Nucana Plc	1	0,2	90,7
188	OMEICOS Therapeutics GmbH	1	0,2	90,9
189	Omikron Italia S.r.l.	1	0,2	91,1
190	Organon LLC	1	0,2	91,3
191	Othair Prothema Limited	1	0,2	91,5
192	Pharmacosmos A/S	1	0,2	91,7
193	Philogen S.P.A.	1	0,2	91,9
194	Pliant Therapeutics Inc.	1	0,2	92,1
195	Prelude Therapeutics Inc.	1	0,2	92,3
196	Principia Biopharma Inc.	1	0,2	92,5
197	Prinnovation GmbH	1	0,2	92,7
198	Prokidney	1	0,2	92,9
199	Reata Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	93,1
200	Regentree LLC	1	0,2	93,3
201	Reveragen Biopharma Inc.	1	0,2	93,5
202	Revolution Medicines, Inc.	1	0,2	93,7
203	River 2 Renal Corp.	1	0,2	93,9
204	Salix Pharmaceuticals Inc.	1	0,2	94,1
205	Scholar Rock, Inc.	1	0,2	94,3
206	Schrodinger Inc.	1	0,2	94,5
207	Scorpion Therapeutics Inc.	1	0,2	94,7
208	Seqirus UK Limited	1	0,2	94,9
209	Sermonix Pharmaceuticals Inc.	1	0,2	95,0
210	Shanghai Henlius Biotech, Inc.	1	0,2	95,2
211	Sk Life Science Inc.	1	0,2	95,4
212	Sling Therapeutics Inc.	1	0,2	95,6
213	Smart Immune	1	0,2	95,8
214	Sotio Biotech Ag	1	0,2	96,0
215	Spa-Società Prodotti Antibiotici S.P.A.	1	0,2	96,2
216	Special Product's Line Spa	1	0,2	96,4
217	Summit Therapeutics Sub Inc.	1	0,2	96,6
218	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	1	0,2	96,8
219	Syndax Pharmaceuticals, Inc.	1	0,2	97,0
220	Telavant Inc.	1	0,2	97,2
221	Theradex (Europe) Ltd.	1	0,2	97,4
222	Theravance Biopharma Ireland Limited	1	0,2	97,6

Promotore profit		2023		
		SC	%	cum.
223	Trevi Therapeutics Inc.	1	0,2	97,8
224	Turning Point Therapeutics, Inc.	1	0,2	98,0
225	Umecrine Cognition Ab	1	0,2	98,2
226	United Therapeutics Corp.	1	0,2	98,4
227	Urogen Pharma LTD	1	0,2	98,6
228	Vectivbio AG	1	0,2	98,8
229	Ventyx Biosciences, Inc.	1	0,2	99,0
230	Vico Therapeutics B.V.	1	0,2	99,2
231	Vifor (International) Inc.	1	0,2	99,4
232	Vir Biotechnology, Inc.	1	0,2	99,6
233	Zhejiang Genfleet Therapeutics Co. Ltd.	1	0,2	99,8
234	Zydus Therapeutics Inc.	1	0,2	100,0
	Totale	505	100,0	

Allegato 2
Promotori no profit delle sperimentazioni autorizzate nel 2023

Tabella 27
Sperimentazioni per promotore no profit (2023)
SC autorizzate nel 2023: 106 di 611 (17,3%)

Promotore no profit		2023		
		SC	%	% cum.
1	Ospedale San Raffaele	6	5,7	5,7
2	AOU di Modena	4	3,8	9,4
3	Etop IbcsG Partners Foundation	4	3,8	13,2
4	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori	4	3,8	17,0
5	Fond.ne Policlinico Univ. Agostino Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore	4	3,8	20,8
6	IRCCS Istituto Romagnolo per lo studio dei tumori "Dino Amadori" - IRST S.R.L.	4	3,8	24,5
7	AOU Integrata Verona	3	2,8	27,4
8	ASST degli Spedali Civili di Brescia	3	2,8	30,2
9	Fondazione Toscana Gabriele Monasterio	3	2,8	33,0
10	Gruppo Oncologico del Nord Ovest	3	2,8	35,8
11	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	3	2,8	38,7
12	Azienda USL Di Bologna	2	1,9	40,6
13	Dipartimento di scienze chirurgiche - Università degli studi di Torino	2	1,9	42,5
14	European organisation for research and treatment of cancer	2	1,9	44,3
15	Fond.ne Gimema (Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto) F. Mandelli Onlus	2	1,9	46,2
16	Fondazione Italiana Linfomi Onlus	2	1,9	48,1
17	Fondazione Santa Lucia IRCCS	2	1,9	50,0
18	Istituti Clinici Scientifici Maugeri	2	1,9	51,9
19	Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale	2	1,9	53,8
20	Mario Negri Institute for Pharmacological Research IRCCS	2	1,9	55,7
21	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	1	0,9	56,6
22	AOU di Ferrara	1	0,9	57,5
23	AOU Federico II	1	0,9	58,5
24	AOU Gaetano Martino Messina	1	0,9	59,4
25	AOU Meyer IRCCS	1	0,9	60,4
26	AOU Ospedale Niguarda Ca' Granda	1	0,9	61,3
27	AOU Ospedali Riuniti di Ancona	1	0,9	62,3
28	Arcagy-Gineco	1	0,9	63,2

	Promotore no profit	2023		
		SC	%	% cum.
29	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	1	0,9	64,2
30	Centro Cardiologico Spa Fondazione Monzino	1	0,9	65,1
31	Centro Ricerche Cliniche di Verona	1	0,9	66,0
32	City of Stuttgart, represented by Klinikum Stuttgart	1	0,9	67,0
33	Dipartimento di Medicina, Università di Perugia	1	0,9	67,9
34	Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova	1	0,9	68,9
35	Dip. di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche - Univ. degli studi di Napoli Federico II	1	0,9	69,8
36	Dipartimento di scienze della Salute dell'Università degli studi di Firenze	1	0,9	70,8
37	Eortc Aisbl/Ivzw	1	0,9	71,7
38	European Institute of Oncology S.R.L.	1	0,9	72,6
39	FISEVI - Fundación para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	1	0,9	73,6
40	Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo	1	0,9	74,5
41	Fondazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus	1	0,9	75,5
42	Fondazione per la ricerca sulle anemie ed emoglobinopatie in Italia - For Anemia	1	0,9	76,4
43	Fondazione Radioterapia Oncologica Onlus	1	0,9	77,4
44	Fondazione Telethon	1	0,9	78,3
45	Fondazione Tettamanti	1	0,9	79,2
46	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)	1	0,9	80,2
47	GEICAM - Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama	1	0,9	81,1
48	GOIRC Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica	1	0,9	82,1
49	Grupo Espanol De Tumores Neuroendocrinos	1	0,9	83,0
50	Hellenic Institute for the study of sepsis	1	0,9	84,0
51	IRCCS Istituto Clinico Humanitas	1	0,9	84,9
52	IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma	1	0,9	85,8
53	Istituti Fisioterapici Ospitalieri	1	0,9	86,8
54	Karolinska Institutet - Department of Medicine, Solna	1	0,9	87,7
55	Monash University	1	0,9	88,7
56	Pentixapharm GmbH	1	0,9	89,6
57	Prinses Maxima Centrum Voor Kinderoncologie	1	0,9	90,6
58	Queen Mary University of London	1	0,9	91,5
59	Research Maatschap Cardiologen Rotterdam Zuid	1	0,9	92,5
60	Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG)	1	0,9	93,4
61	St. Antonius Hospital	1	0,9	94,3

Promotore no profit		2023		
		SC	%	% cum.
62	Stichting European Myeloma Network	1	0,9	95,3
63	The Netherlands Cancer Institute	1	0,9	96,2
64	Thoraxklinik Heidelberg Ggmbh	1	0,9	97,2
65	Translational Research in Oncology	1	0,9	98,1
66	Università degli studi Milano Bicocca	1	0,9	99,1
67	University Of Nottingham	1	0,9	100,0
	Totale	106	100,0	

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.