

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia









20° Rapporto Nazionale
Anno 2023



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO



| | | |
|---|---|-----|
|  | INTRODUZIONE | 4 |
|  | SPERIMENTAZIONI CLINICHE PARTE I: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA. ANDAMENTO TEMPORALE | 6 |
|  | SPERIMENTAZIONI CLINICHE PARTE II: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA. ANNI 2020-2022 | 11 |
|  | VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE - VHP | 63 |
|  | SPERIMENTAZIONI CLINICHE E PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO DI MEDICINALE SOTTOPOSTO A SPERIMENTAZIONE CLINICA SU COVID-19 | 69 |
|  | APPENDICE NORMATIVA - AGGIORNAMENTI | 85 |
|  | ALLEGATO 1 LISTA COMPLETA DEI PROMOTORI PROFIT DELLE SPERIMENTAZIONI AUTORIZZATE NEL TRIENNIO 2020-2022 | 88 |
|  | ALLEGATO 2 LISTA COMPLETA DEI PROMOTORI NO PROFIT DELLE SPERIMENTAZIONI AUTORIZZATE NEL TRIENNIO 2020-2022 | 104 |

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

Gruppo di lavoro AIFA – Area Pre-Autorizzazione che ha redatto il 20° Rapporto Nazionale 2023:

Coordinamento: Sandra Petraglia
Ufficio Sperimentazione Clinica: Donatella Gramaglia
Estrazione dati: Fausto Cruciani
Elaborazione dati, grafici e tabelle: Fausto Cruciani
Testi: Sandra Petraglia, Fausto Cruciani

Grafica: Ivano Comessatti - Ufficio Stampa e della Comunicazione
Editing testi: Filippo Pomponi, Saverio Antonio Vasta - Ufficio Stampa e della Comunicazione

Fonti dei dati:

Ufficio Sperimentazione Clinica (AIFA)
Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica (OsSC)
Clinical Trial Information System (CTIS)
European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT)
Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed)
Voluntary Harmonization Procedure (VHP, Database europeo)

20° Rapporto Nazionale 2023

dati 2020-2022

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.

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 effetto residuo del primo trattamento somministrato.

Doppio cieco

È uno studio in cui né lo staff dei ricercatori, né i pazienti sono a conoscenza di quale, tra i trattamenti in studio, viene somministrato al singolo paziente.

Fase I

È la fase della sperimentazione clinica che prevede la prima somministrazione del farmaco all'uomo (volontari sani o pazienti) con lo scopo di ottenere indicazioni circa la sicurezza e tollerabilità del

farmaco in un ampio spettro di dosi e studiare la farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco nell'uomo.

Fase II

È la fase della sperimentazione clinica condotta su pazienti interessati dalla patologia in esame con obiettivi riguardanti end-point farmacodinamici rilevanti, selezione delle dosi e frequenza della somministrazione, sicurezza e tollerabilità.

Fase III

È la fase della sperimentazione clinica tesa a dimostrare l'efficacia terapeutica, la sicurezza e tollerabilità del farmaco in un campione di pazienti il più possibile rappresentativo della popolazione che si intende trattare nell'indicazione individuata, avente una durata adeguata rispetto all'uso futuro del farmaco nella pratica clinica.

Fase IV

È la fase della sperimentazione clinica che include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Gruppi paralleli

Nella randomizzazione a gruppi paralleli, dopo la randomizzazione ogni partecipante resterà nel braccio di trattamento a cui è stato assegnato, per tutta la durata dello studio.

Singolo cieco

È uno studio in cui solo i pazienti non sono a conoscenza di quale, tra i trattamenti in studio, viene somministrato al singolo paziente.

Randomizzazione

È il processo attraverso il quale i soggetti partecipanti ad una sperimentazione vengono assegnati ai diversi trattamenti in maniera casuale, e secondo schemi di probabilità predefinita che consentono l'assegnazione casuale di un numero proporzionale di pazienti a ciascun gruppo.

Introduzione

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
20° Rapporto Nazionale
Anno 2023

Il Rapporto Nazionale 2023 raccoglie e illustra i dati relativi alle sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel triennio 2020-2022, suddivise per anno. Questo può essere considerato un periodo straordinario per le sperimentazioni cliniche, in quanto caratterizzato da due eventi eccezionali, emersi quasi contemporaneamente: uno di portata mondiale, la pandemia da COVID-19, e l'altro di portata solo europea, l'applicazione del Regolamento (UE) 536/2014. La parziale coincidenza temporale dei due eventi ha amplificato l'impatto di entrambi, integrandone gli effetti e le conseguenti influenze sulle sperimentazioni cliniche, accelerando e condizionando forse anche il cambio di paradigma.

Se è vero che il sistema europeo delle sperimentazioni cliniche era infatti in attesa già da alcuni anni delle modifiche importanti che il Regolamento europeo avrebbe comportato, nessuno poteva prevedere quanto incisiva sarebbe stata la pandemia nel condizionare gli approcci regolatori volti a gestire la trasformazione in arrivo.

L'evoluzione metodologica e dei supporti tecnologici alle sperimentazioni cliniche era un argomento attuale già prima della pandemia, ma la necessità di applicare modalità transitorie, semplificazioni e misure di flessibilità ha comportato un'accelerazione nel modo di pensare e disegnare le sperimentazioni cliniche impensabile in passato. Soprattutto, l'urgenza di applicare le misure di flessibilità regolatoria richieste dal periodo contingente ha aiutato a superare in alcuni casi le naturali perplessità del mondo regolatorio, portando in tempi rapidi all'introduzione e all'affermarsi di alcune di queste misure quali prassi consolidate nella normale consuetudine delle sperimentazioni cliniche.

La successiva fase di piena applicazione del Regolamento, dal 2022, ha trovato l'Italia ancora non pienamente pronta per quanto riguardava l'assetto normativo a livello nazionale, ma, nonostante ciò, sempre reattiva nel far fronte alle esigenze, facendo tesoro anche dell'esperienza vissuta nei due anni precedenti, così fortemente caratterizzati dalla pandemia. Infatti, il primo anno di coesistenza del regime della Direttiva con quello del Regolamento non ha mostrato particolari criticità, nonostante l'applicazione di una modalità temporanea per la gestione delle sperimentazioni secondo Regolamento. La contrazione del numero di nuove domande nel 2022 rispetto al 2021 era prevedibile, alla luce delle incertezze che qualsiasi nuovo ordinamento porta, ma il confronto con il resto d'Europa mostra comunque una tenuta dell'Italia. Dovremo attendere i dati dei prossimi anni per poter valutare se la riduzione del numero di sperimentazioni nel 2022 è di natura strutturale e quindi differente dalle prevedibili esitazioni causate dall'introduzione di un nuovo assetto normativo, regolatorio e gestionale.

Il 2021 ha anche visto, naturalmente, la fine del progetto "Voluntary Harmonisation Procedure" (VHP), propedeutico all'applicazione del Regolamento. L'Italia ha partecipato a questo progetto in maniera molto attiva, posizionandosi sempre tra i primi Paesi come numerosità di procedure e rapporteurship. Nel Rapporto presentiamo, a conclusione del progetto che dal 2016 ha coinvolto anche i comitati etici, i dati cumulativi relativi agli ultimi due anni, che dimostrano la capacità del nostro tessuto nazionale di operare con successo in maniera congiunta, come poi richiesto dal Regolamento a partire dal 2022.

In questa edizione del Rapporto sono inoltre presentati, in una sezione dedicata, anche i dati relativi alle sperimentazioni e ai programmi di uso compassionevole per il COVID-19. Sono dati già pubblicati in tempo reale sul sito dell'Agenzia, qui raccolti in maniera sistematica per offrire un quadro d'insieme delle attività poste in essere in Italia in questo triennio sul fronte della ricerca sul COVID-19.

Infine, la sezione sulla normativa è particolarmente ricca di nuove voci, in relazione proprio al fermento che il mondo della ricerca e della sperimentazione clinica ha vissuto in questi anni, che ne hanno confermato la centralità nei percorsi volti a fornire in tempi rapidi risposte a bisogni di cura ancora insoddisfatti all'inizio del 2020.

Sperimentazioni Cliniche Parte 1:

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
ANDAMENTO TEMPORALE

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
20° Rapporto Nazionale
Anno 2023

L'andamento delle sperimentazioni cliniche autorizzate da AIFA negli ultimi tre anni è stato fortemente condizionato da due fattori estremamente importanti. Il primo è stato la necessità di testare trattamenti utili a contrastare l'avanzata della pandemia da SARS-CoV-2 e la conseguente concentrazione degli sforzi in questa direzione, con l'avvio dei primi studi già a partire dal marzo 2020; il secondo è stato l'inizio dell'applicazione del Regolamento 536/2014 con il go-live del Clinical Trial Information System (CTIS) dal 31 gennaio 2022. In entrambi gli anni il livello degli studi autorizzati - 683 nel 2020 e 663 nel 2022 - è sostanzialmente in linea con il valore medio registrato nel decennio 2010-2019; nel mezzo, invece, si osserva il picco, con gli 818 studi autorizzati del 2021, anno nel quale al recupero delle sperimentazioni inizialmente programmate nel 2020, ma non avviate a causa delle difficoltà legate alla gestione della pandemia, può essersi aggiunta la volontà da parte dei promotori di avviare gli studi usufruendo ancora dell'impostazione prevista dalla Direttiva 2001/20, cercando di ovviare in tal modo alle potenziali difficoltà o incertezze legate al cambio di modalità per la sottomissione degli studi stessi.

Il valore registrato nel 2020, già in lieve aumento rispetto a quello dell'anno precedente, è stato il più alto dei precedenti 7 anni; il dato, che comprende per circa il 10% studi su Sars-Cov-2 (61), risulta particolarmente significativo proprio se si considera l'impatto negativo della pandemia sulla gestione in generale delle sperimentazioni cliniche in altri ambiti, che in teoria avrebbe dovuto portare a una contrazione delle domande di sperimentazione. Il dato del 2021 è ancora più significativo, perché segna un ritorno del volume della ricerca a livelli che non si registravano da oltre 10 anni, indicando probabilmente anche la volontà del mondo della ricerca clinica di recuperare il tempo perduto a causa della pandemia. Nel 2022, infine, si assiste al ritorno al livello "modale" degli studi autorizzati e avviati nel decennio precedente, mentre progressivamente è andato assestandosi il modello gestionale del portale europeo, ormai consolidato.

Tabella 1

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno

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

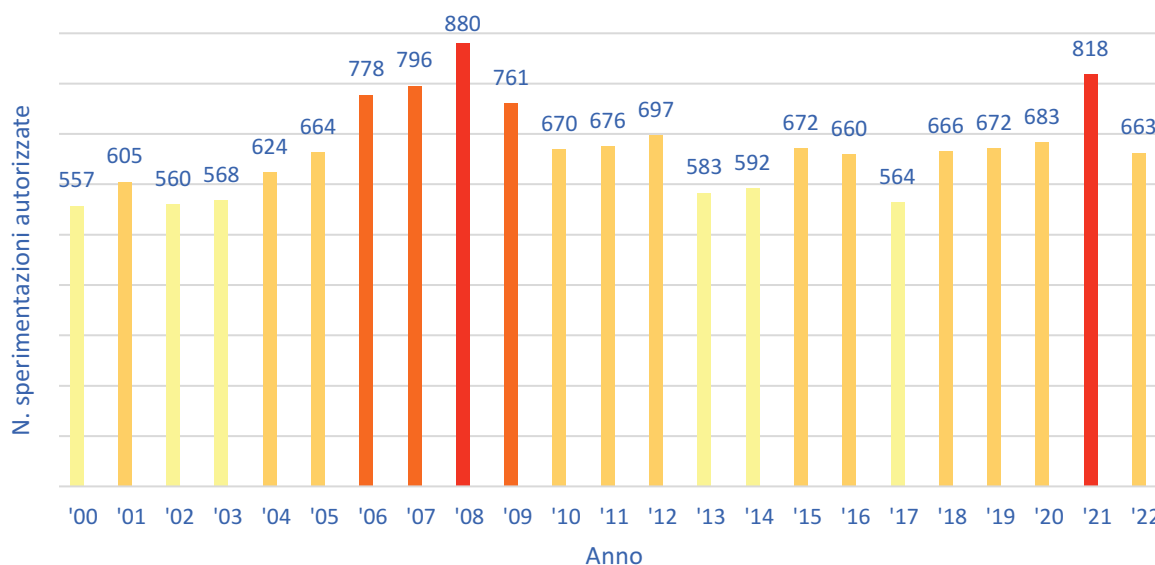
| Anno | SC |
|---------------|---------------|
| 2000 | 557 |
| 2001 | 605 |
| 2002 | 560 |
| 2003 | 568 |
| 2004 | 624 |
| 2005 | 664 |
| 2006 | 778 |
| 2007 | 796 |
| 2008 | 880 |
| 2009 | 761 |
| 2010 | 670 |
| 2011 | 676 |
| 2012 | 697 |
| 2013 | 583 |
| 2014 | 592 |
| 2015 | 672 |
| 2016 | 660 |
| 2017 | 564 |
| 2018 | 666 |
| 2019 | 672 |
| 2020 | 683 |
| 2021 | 818 |
| 2022 | 663 |
| Totale | 15.409 |

La figura 1 mostra l'intera serie storica dell'andamento delle autorizzazioni alla conduzione di sperimentazioni cliniche a partire dal 2000. 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, ad oggi il livello massimo mai raggiunto, il volume 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 ad esempio l'entrata in vigore della Legge n. 189/2012, che ha portato al passaggio ad AIFA come Autorità Competente e alla conseguente "riorganizzazione" dei comitati etici (CE) in base al DM 8.2.2013, con un potenziale impatto negativo sull'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 potrebbe aver inciso la diffusione dei nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci. 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 *trial* 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, a partire dal 2018 si è osservato un ritorno ai valori precedenti, con un lieve incremento del numero di sperimentazioni cliniche presentate costante negli anni successivi.

Figura 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)



Nella tabella 2 e figura 2 sono riportate le sperimentazioni cliniche autorizzate nel triennio 2020-2022, suddivise per ciascun anno e 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.
- **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.

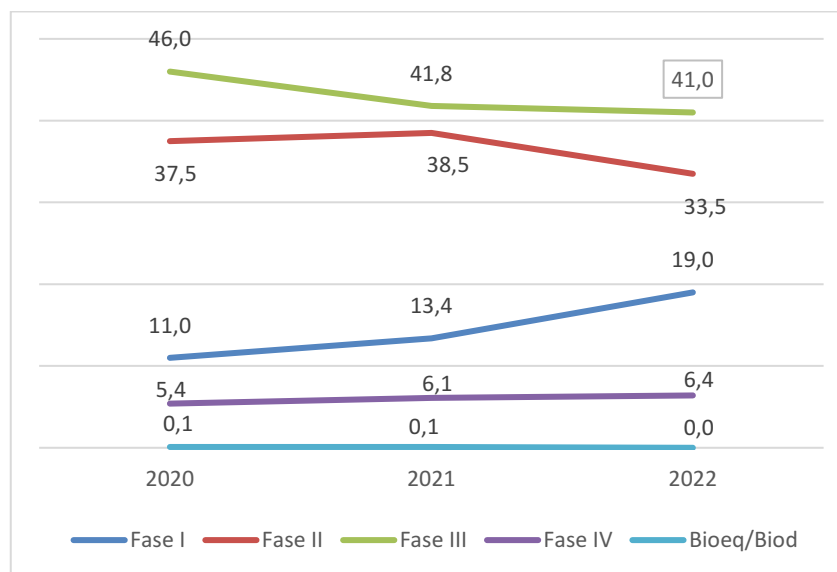
- **Fase III:** sono gli studi volti a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha benefici in più rispetto a medicinali simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio nell'indicazione e popolazione di pazienti definitivi. In questo caso i pazienti coinvolti sono centinaia o 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 IV:** 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.

I movimenti più rilevanti si registrano nelle fasi III (-4,2% tra il 2020 e il 2021), nelle fasi II (-5% tra il 2021 e il 2022) e nelle fasi I (che passano dall'11% del 2020 al 13,4% del 2021, fino al 19% del 2022).

Tabella 2
Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel triennio: 2.164

| 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 | 6,4 | 0 | 0,0 | 663 |
| Totale | 311 | 14,4 | 793 | 36,6 | 928 | 42,9 | 130 | 6,0 | 2 | 0,1 | 2.164 |

Figura 2
Sperimentazioni autorizzate per anno e fase (%)
SC autorizzate nel triennio: 2.164



Nella tabella 3 è riportato il numero delle sperimentazioni cliniche caricate nel database europeo EudraCT (e in CTIS per il solo 2022) da parte di tutti gli Stati Membri e il numero delle sperimentazioni presentate e autorizzate in Italia nel triennio 2010-2022, dati utili a valutare il peso delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto a quelle registrate nel database europeo. Dal confronto tra i vari anni emerge che, a fronte di un aumento di circa l'1,7% delle sperimentazioni presentate in Europa tra il 2020 e il 2021 (+61 sperimentazioni), ma crollato del 41,9% nel 2022 (-1.563 sperimentazioni), negli stessi anni le variazioni delle sperimentazioni presentate in Italia sono state rispettivamente del +18,4% (+150) e del -18,1% (-175 studi) nel 2022, con una decrescita inferiore di più della metà rispetto a quella registrata in ambito europeo nel suo complesso. In forza di questi dati, si osserva come il rapporto Italia/UE delle sperimentazioni presentate guadagni 3,7 punti percentuali tra il 2020 e il 2021 (dal 22,2% al 25,9%) e oltre 10 punti tra il 2021 e il 2022 (36,4%). Se invece si considerano le sperimentazioni autorizzate, a fronte del consistente aumento in ambito nazionale tra il 2020 e il 2021 (+19,8%), vediamo che la loro quota in rapporto alle sperimentazioni presentate in UE nel 2020 guadagna il 3,3% nel 2021 (21,9%) e 8,7 punti percentuali nel 2022 (30,6%).

Queste oscillazioni nel corso degli anni sembrano indicare trend precisi, legati come già detto alla pandemia e al lancio del CTIS, sebbene non sia chiaramente identificabile quanto su questi dati abbia inciso il numero elevato di sperimentazioni su COVID-19 presentate, in numerosità variabile nei vari Stati Membri. In conclusione, i dati del triennio analizzato sono probabilmente da considerarsi poco indicativi da un punto di vista generale, sia per l'impatto della pandemia, sia per un consolidamento non costante del database EudraCT in previsione dell'applicazione del Regolamento europeo, con aggiustamenti progressivi del numero delle sperimentazioni totali caricate dai vari Stati Membri fino a tutto il 2022.

Tabella 3
Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia

| Anno | SC in UE * | SC presentate in Italia ** | % Italia / UE | 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 |

* Numero di studi caricati nei database europei EudraCT/CTIS

** Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2022 è tratto dalla Tabella 5c, mentre per gli altri anni è tratto dalle edizioni precedenti di questo Rapporto Nazionale

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

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>). Questo numero potrebbe non corrispondere esattamente a quello delle sperimentazioni avviate nel 2020, nel 2021 e nel 2022, in considerazione delle tempistiche di approvazione e della conferma sulla completezza di inserimento delle nuove sperimentazioni non disponibili per tutti gli Stati Membri. Per il solo 2022, il numero complessivo è integrato con quello delle sperimentazioni inserite nel CTIS.

Sperimentazioni Cliniche Parte 2:

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA
ANNI 2020-2022

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
20° Rapporto Nazionale
Anno 2023

2.1 Esito dell'iter autorizzativo

Una sperimentazione clinica può essere avviata solo dopo aver ottenuto sia l'autorizzazione da parte dell'Autorità competente nazionale, in Italia l'AIFA, sia il parere favorevole del comitato etico coordinatore 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.

Nella figura 3 e nelle tabelle 4a, 4b e 4c e figure associate sono riportati gli studi, suddivisi per fase di sviluppo clinico, con iter autorizzativo concluso nel 2020, 2021 e 2022. 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 (o sponsor).

Nel 2020 le sperimentazioni valutate da AIFA (tabella 4a) sono state 777, con un aumento del 7,4% (+54 richieste) rispetto al 2019. Alle 683 autorizzazioni all'avvio rilasciate vanno sommati 54 dinieghi alla conduzione e 40 procedure interrotte a causa del ritiro, da parte del promotore, della richiesta di avvio, a vari stadi del percorso autorizzativo; in totale le due tipologie di conclusione non favorevole dell'iter autorizzativo hanno riguardato il 12,1% delle sperimentazioni, con un aumento del 5,1% sull'anno precedente, mentre le autorizzazioni costituiscono l'87,9% del totale delle valutazioni effettuate.

Nel 2021 il volume degli studi valutati aumenta del 16,9%, con 131 valutazioni concluse in più rispetto all'anno precedente (908 vs 777). Se nel complesso i dinieghi e i ritiri rimangono stabili (90 vs 94), le autorizzazioni rilasciate da AIFA nel 2021 rispetto al 2020 sono 135 in più.

Nel 2022 si assiste a una consistente diminuzione delle domande di autorizzazione valutate da AIFA rispetto al 2021, pari al 19% (-173 richieste); le quote di autorizzazioni e di mancato accoglimento delle domande rimangono pressoché identiche al 2021, pari rispettivamente al 90,1% e al 9,9%; fra quest'ultime divengono prevalenti i ritiri delle domande sui dinieghi delle richieste.

Figura 3
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso
 SC valutate nel triennio: 2.164

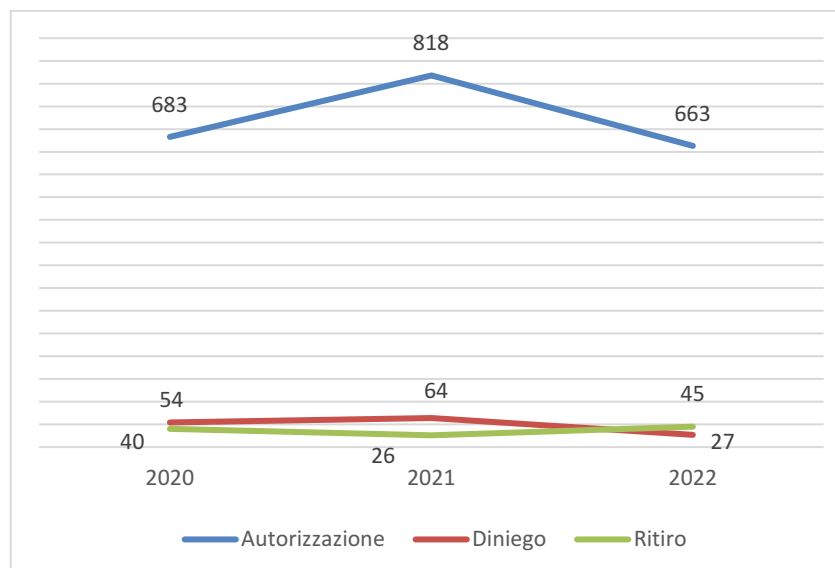


Tabella 4a
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2020 per esito e fase
SC valutate nel 2020: 777

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|----------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 75 | 11,0 | 256 | 37,5 | 314 | 46,0 | 37 | 5,4 | 1 | 0,1 | 683 | 87,9 |
| Diniego | 2 | 3,7 | 32 | 59,3 | 19 | 35,2 | 1 | 1,9 | 0 | 0,0 | 54 | 6,9 |
| Ritiro | 4 | 10,0 | 17 | 42,5 | 18 | 45,0 | 1 | 2,5 | 0 | 0,0 | 40 | 5,2 |
| Totale | 81 | 10,4 | 305 | 39,3 | 351 | 45,2 | 39 | 5,0 | 1 | 0,1 | 777 | 100,0 |

Tabella 4b
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2021 per esito e fase
SC valutate nel 2021: 908

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 110 | 13,4 | 315 | 38,5 | 342 | 41,8 | 50 | 6,1 | 1 | 0,1 | 818 | 90,1 |
| Diniego | 9 | 14,1 | 31 | 48,4 | 19 | 29,7 | 4 | 6,3 | 1 | 1,6 | 64 | 7,0 |
| Ritiro | 2 | 7,7 | 15 | 57,7 | 8 | 30,8 | 0 | 0,0 | 1 | 3,8 | 26 | 2,9 |
| Totale | 121 | 13,3 | 361 | 39,8 | 369 | 40,6 | 54 | 5,9 | 3 | 0,3 | 908 | 100,0 |

Tabella 4c
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2022 per esito e fase
SC valutate nel 2022: 735

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 126 | 19,0 | 222 | 33,5 | 272 | 41,0 | 43 | 6,5 | 663 | 90,2 |
| Diniego | 1 | 3,7 | 6 | 22,2 | 15 | 55,6 | 5 | 18,5 | 27 | 3,7 |
| Ritiro | 11 | 24,4 | 18 | 40,0 | 13 | 28,9 | 3 | 6,7 | 45 | 6,1 |
| Totale | 136 | 18,8 | 242 | 33,4 | 296 | 40,9 | 50 | 6,9 | 735 | 100,0 |

Figura 4a
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2020 per esito
SC valutate nel 2020: 777

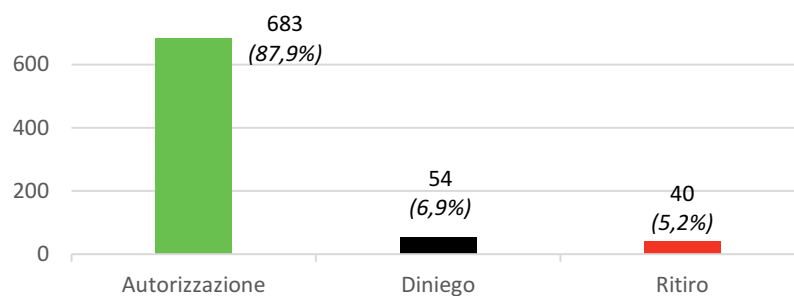


Figura 4b
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2021 per esito
SC valutate nel 2021: 908

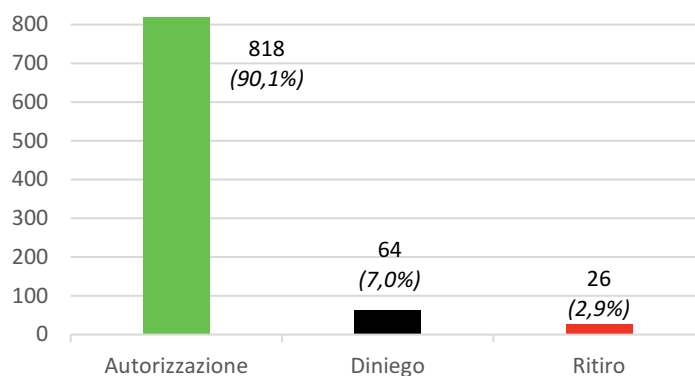
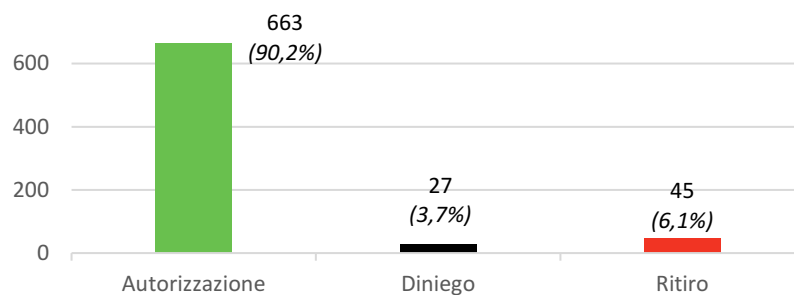


Figura 4c
Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2022 per esito
SC valutate nel 2022: 735



Le tabelle 5a, 5b e 5c e le figure associate riportano invece le sperimentazioni, suddivise per fase, la cui richiesta di autorizzazione è stata presentata negli anni presi in esame. Questi dati danno la misura del “volume” di ricerca clinica sottoposta ad AIFA nel corso di un anno solare. Oltre alle sperimentazioni che hanno avuto come esito l’autorizzazione, il diniego o il ritiro, sono riportate anche quelle che al 31 dicembre dell’anno considerato non avevano ancora visto la conclusione dell’iter autorizzativo (*in itinere*). Si tratta delle sperimentazioni la cui domanda è stata generalmente presentata tra i primi di novembre e la fine di dicembre, con la relativa autorizzazione nell’anno solare successivo.

Il 2022 è stato però anche l’anno di prima applicazione del Regolamento europeo n. 536/2014 e una quota di sperimentazioni, pari al 17,8% del totale delle sottomissioni (141), è stata presentata in Italia attraverso il nuovo sistema, direttamente nel portale europeo Clinical Trials Information System (CTIS).

I valori percentuali, a fronte di volumi diversi di procedure da valutare, mostrano una consolidata stabilità dovuta sia alla simile distribuzione temporale delle domande pervenute sia alla capacità di risposta di AIFA in termini di gestione delle procedure in tutti i loro molteplici aspetti.

Tabella 5a
Sperimentazioni presentate nel 2020 per esito dell’iter autorizzativo e fase

SC presentate nel 2020: 815

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|----------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 48 | 8,9 | 206 | 38,4 | 254 | 47,3 | 29 | 5,4 | 537 | 65,9 |
| In itinere | 46 | 21,9 | 74 | 35,2 | 75 | 35,7 | 15 | 7,1 | 210 | 25,8 |
| Diniego | 1 | 2,6 | 26 | 66,7 | 12 | 30,8 | 0 | 0,0 | 39 | 4,8 |
| Ritiro | 3 | 10,3 | 14 | 48,3 | 11 | 37,9 | 1 | 3,4 | 29 | 3,6 |
| Totale | 98 | 12,0 | 320 | 39,3 | 352 | 43,2 | 45 | 5,5 | 815 | 100,0 |

Tabella 5b
Sperimentazioni presentate nel 2021 per esito dell’iter autorizzativo e fase

SC presentate nel 2021: 893

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 72 | 11,9 | 237 | 39,1 | 264 | 43,6 | 32 | 5,3 | 1 | 0,2 | 606 | 67,9 |
| In itinere | 61 | 26,1 | 66 | 28,2 | 85 | 36,3 | 22 | 9,4 | 0 | 0,0 | 234 | 26,2 |
| Diniego | 1 | 6,7 | 11 | 73,3 | 3 | 20,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 15 | 1,7 |
| Ritiro | 4 | 0,7 | 21 | 55,3 | 10 | 26,3 | 3 | 7,9 | 0 | 0,0 | 38 | 4,3 |
| Totale | 138 | 15,5 | 335 | 37,5 | 362 | 40,5 | 57 | 6,4 | 1 | 0,1 | 893 | 100,0 |

Tabella 5c
Sperimentazioni presentate nel 2022 per esito dell'iter autorizzativo e fase
SC presentate nel 2022: 790

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 81 | 14,9 | 199 | 36,6 | 228 | 41,9 | 33 | 6,1 | 3 | 0,6 | 544 | 68,9 |
| In itinere | 42 | 23,3 | 64 | 35,6 | 64 | 35,6 | 10 | 5,6 | 0 | 0,0 | 180 | 22,8 |
| Diniego | 1 | 4,5 | 8 | 36,4 | 13 | 59,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 22 | 2,8 |
| Ritiro | 8 | 18,2 | 16 | 36,4 | 17 | 38,6 | 3 | 6,8 | 0 | 0,0 | 44 | 5,6 |
| Totale | 132 | 16,7 | 287 | 36,3 | 322 | 40,8 | 46 | 5,8 | 3 | 0,4 | 790 | 100,0 |

Figura 5a
Sperimentazioni presentate nel 2020 per esito
SC presentate nel 2020: 815

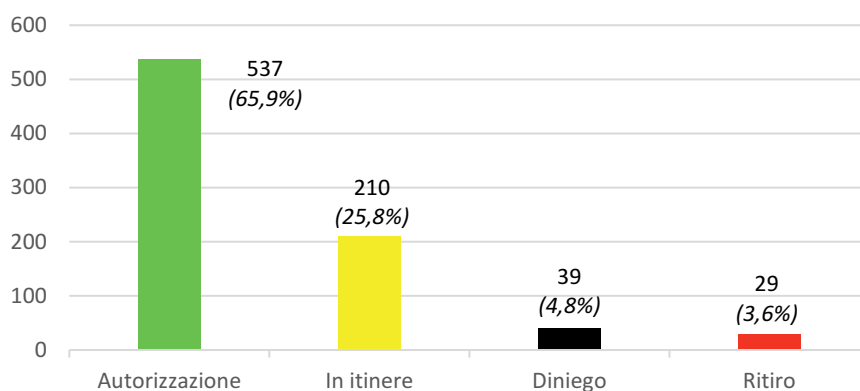


Figura 5b
Sperimentazioni presentate nel 2021 per esito
SC presentate nel 2021: 893

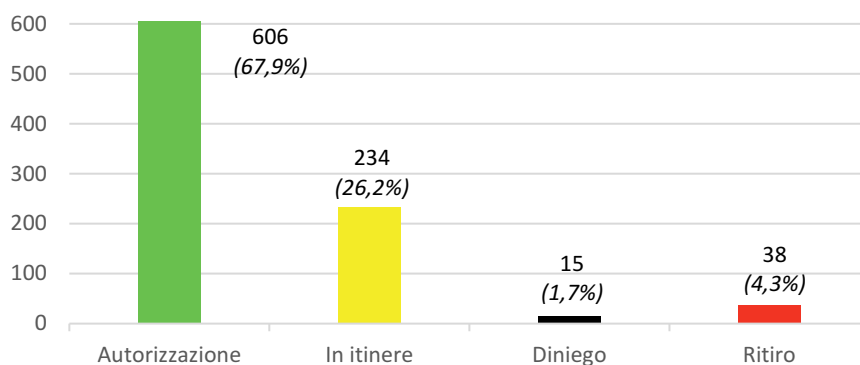
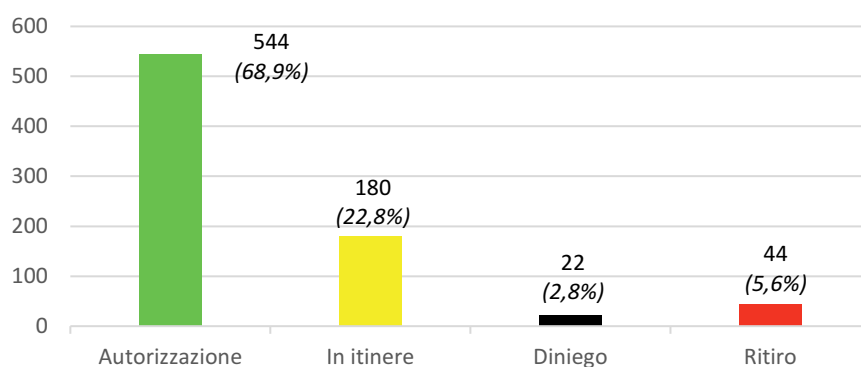
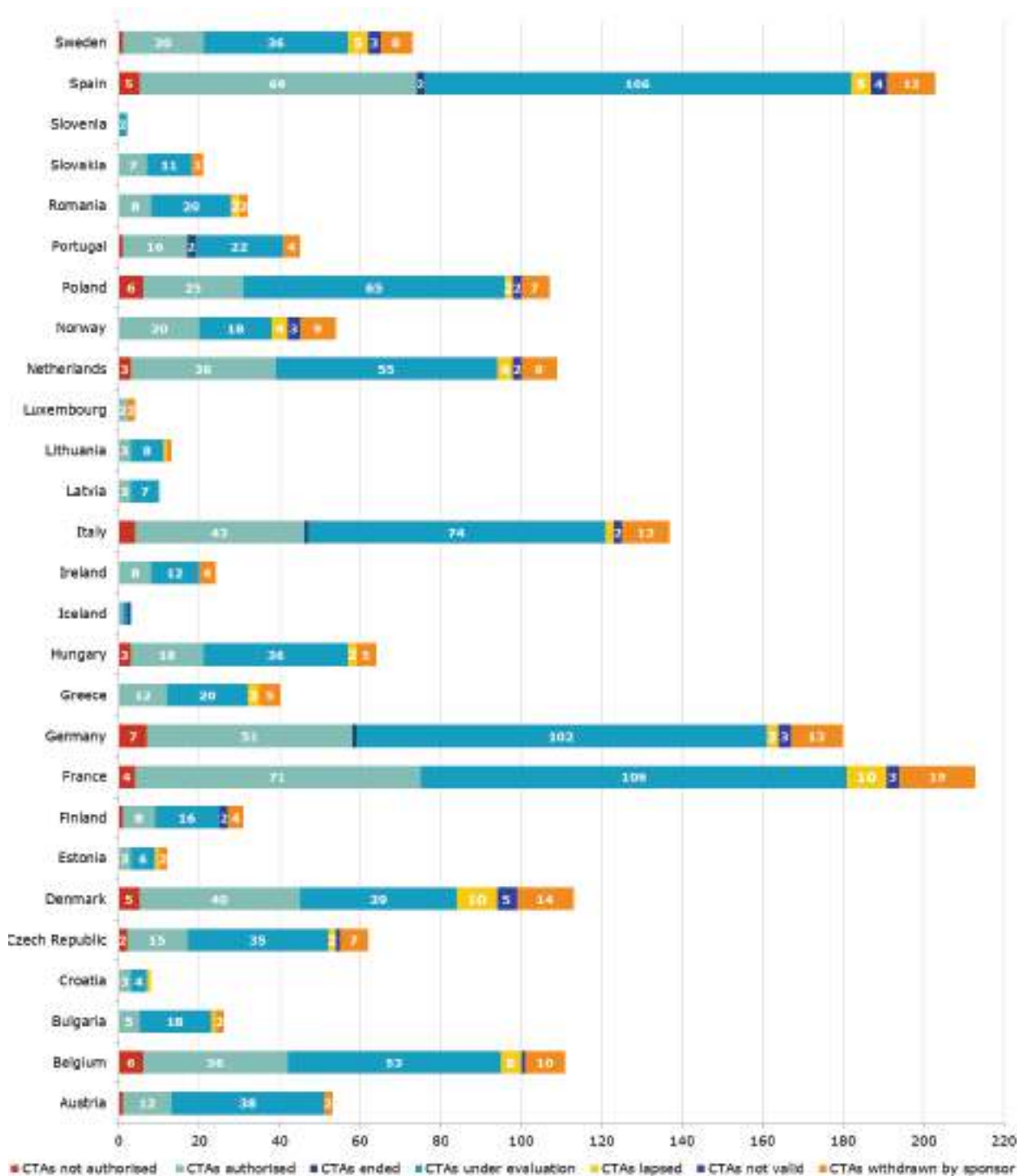


Figura 5c
Sperimentazioni presentate nel 2022 per esito
SC presentate nel 2022: 790



Nella figura 5d è riportato un grafico che mostra il numero di domande iniziali di sperimentazione clinica con fascicolo completo, presentate in conformità all'articolo 5 del Clinical Trial Regulation (EU) No 536/2014 dal 31 gennaio 2022, suddivise per esito e Stati interessati.

Figura 5d
Sperimentazioni presentate secondo Regolamento (UE) N. 536/2014 per esito e Stati interessati
SC presentate al 31/1/2022: 552



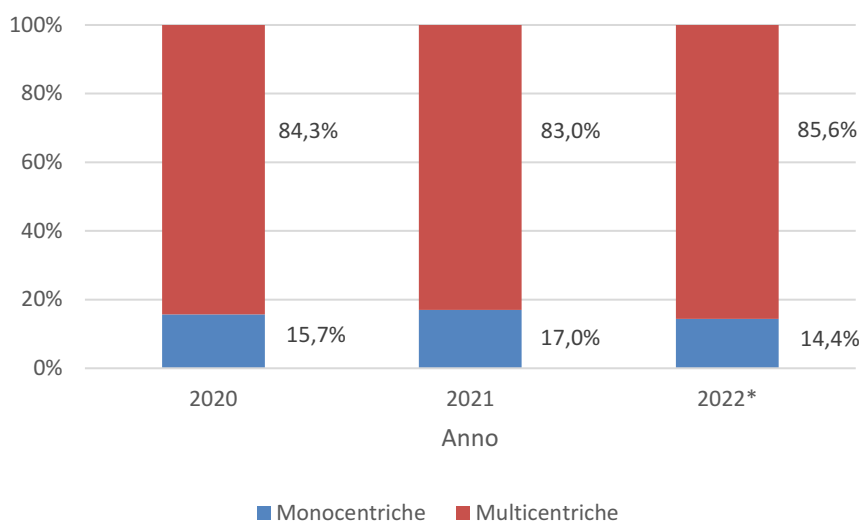
* Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment, 1-31 December 2022, Edition 9 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/key-performance-indicators-kpis-monitor-european-clinical-trials-environment-1-31-december-2022_en.pdf)

2.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

A partire da questo paragrafo si farà riferimento a un numero di sperimentazioni autorizzate lievemente inferiore, 652 anziché le 663 trattate finora in quanto, per un piccolo numero di esse (11), è stato necessario adottare una procedura di valutazione e autorizzazione non telematica, comportando quindi l'assenza delle stesse dall'Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica (OsSC), il database da cui vengono estratte tutte le informazioni caratterizzanti le sperimentazioni. Inoltre, in alcune delle tabelle seguenti, dove specificato, vengono riportati i dati relativi alle sole sperimentazioni caricate sotto Direttiva 2001/20/CE, estratti dall'OsSC, pari a 611.

La figura 6 riporta le sperimentazioni cliniche monocentriche e multicentriche condotte in Italia nel triennio 2020-2022; si osserva una sostanziale stabilità con un aumento pari al 2,6% nel 2022 delle sperimentazioni multicentriche che si attestano all'85,6% del totale.

Figura 6
Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia
 SC autorizzate nel triennio: 2.153



* Le percentuali relative al 2022 sono calcolate sulle sperimentazioni autorizzate di cui si dispone del dato in esame, pari 611.

Distinguendo invece le sperimentazioni in base alla tipologia nazionale o internazionale, si osserva che delle 683 sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia nel 2020 (figura 7a), 540 (79,1%) appartengono alla tipologia delle *internazionali* e 143 (20,9%) a quella delle *nazionali* (129 nel 2019): si assiste quindi a una consistente ripresa delle nazionali (+10,9%), probabilmente in relazione alle sperimentazioni su COVID-19. Sia le 143 nazionali che le 540 internazionali vedono la prevalenza delle sperimentazioni multicentriche rispetto alle monocentriche.

Nel 2021 (figura 7b) l'aumento del volume di autorizzazioni non altera la ripartizione fra le tipologie citate: si conferma la ripartizione tra nazionali (19,4%) e internazionali (80,6%) e anche le varie tipologie sottostanti non registrano variazioni degne di nota. Nel 2022 (figura 7c) la differenza si acuisce ulteriormente, con le sperimentazioni internazionali che sfiorano il 90% (la maggioranza delle quali multicentriche), mentre le sperimentazioni nazionali sono ripartite sempre a vantaggio delle multicentriche ma con una differenza più contenuta rispetto alle monocentriche (57% vs 43%).

Figura 7a

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali (2020)

SC autorizzate nel 2020: 683 di cui 540 internazionali (79,1%) e 143 nazionali (20,9%)

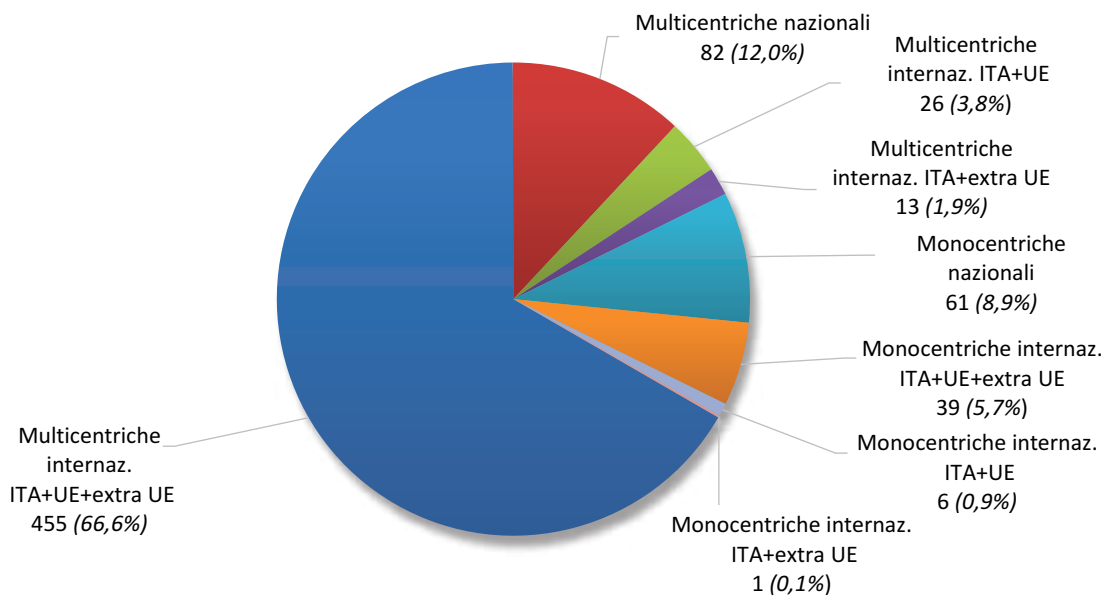


Figura 7b

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818 di cui 659 internazionali (80,6%) e 159 nazionali (19,4%)

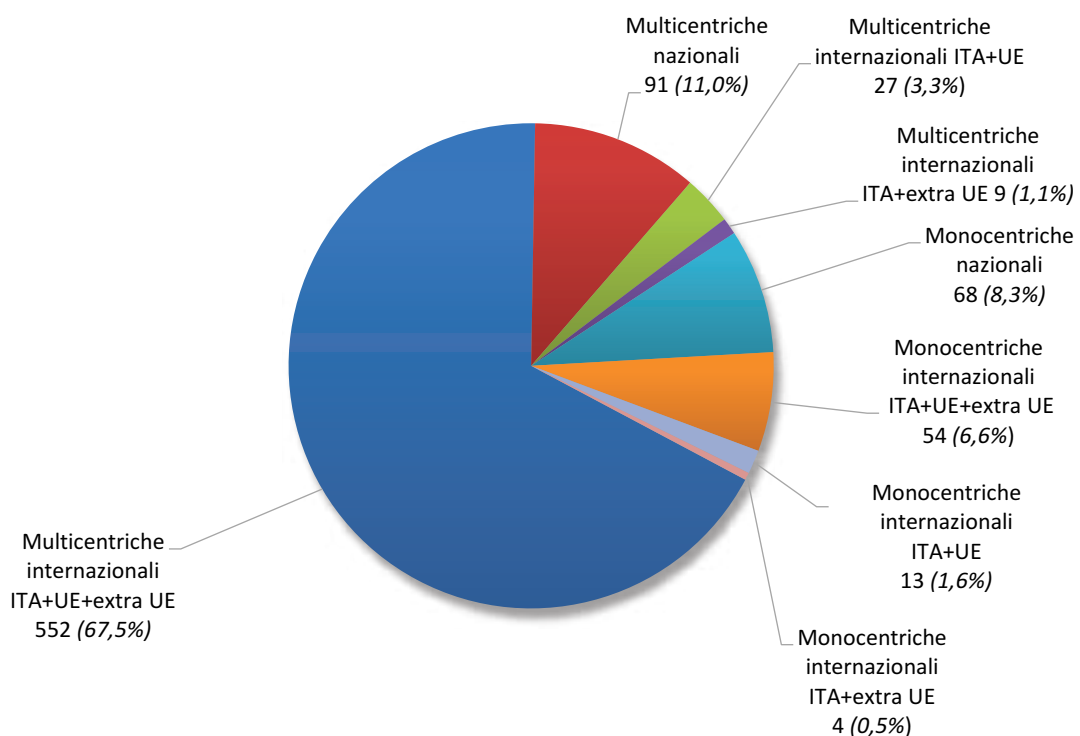
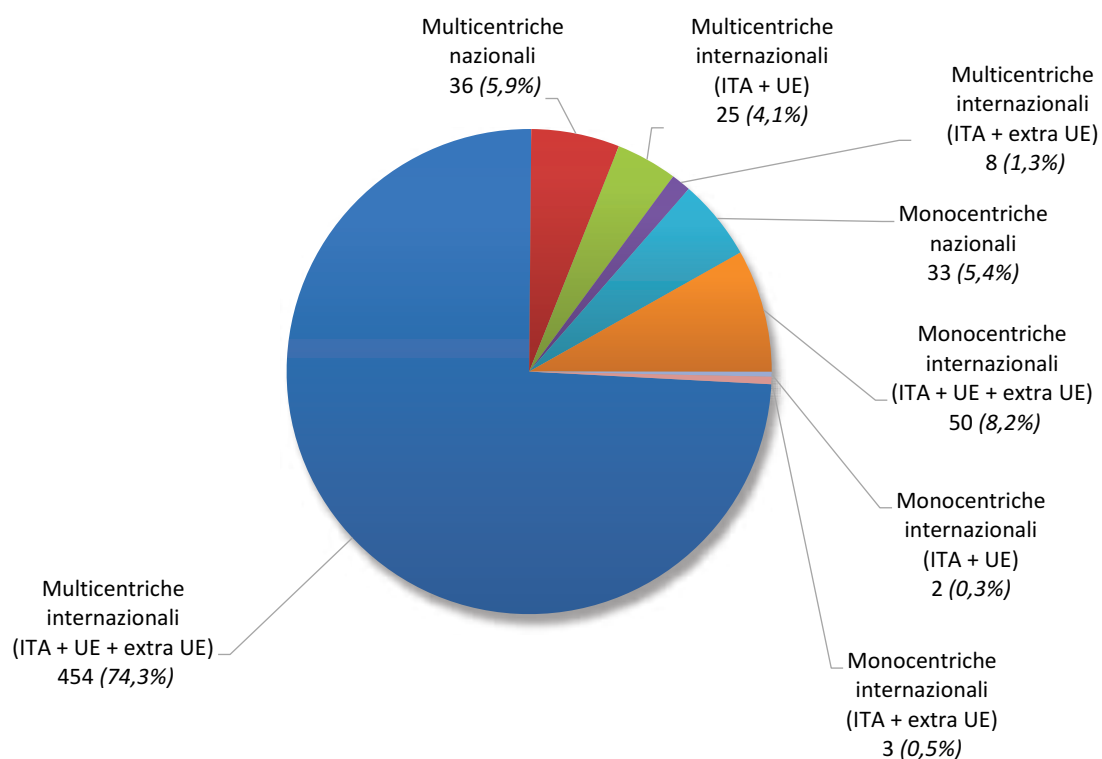


Figura 7c

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali (2022)

SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022:

611 di cui 542 internazionali (88,7%), 69 nazionali (11,3%)



2.3 Popolazione in studio

In questa sezione è presa in esame la popolazione coinvolta nelle sperimentazioni cliniche. Nelle tabelle 6, 7 e 8 è riportata la distribuzione per tipologia (volontari sani e pazienti), per sesso e per età della popolazione in studio nelle sperimentazioni autorizzate nei tre anni considerati.

Per quanto riguarda la tipologia di popolazione in studio le 683 sperimentazioni autorizzate interessano per la quasi totalità pazienti (97,8%), mentre le tipologie volontari sani e miste hanno quote contenutissime (1,6% e 0,6%). Identiche distribuzioni si osservano negli anni successivi.

Tabella 6a
Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase (2020)

SC autorizzate nel 2020: 683

| Tipologia | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|---------------------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Pazienti | 72 | 10,8 | 253 | 37,9 | 308 | 46,1 | 35 | 5,2 | 0 | 0,0 | 668 | 97,8 |
| Volontari sani | 1 | 9,1 | 1 | 9,1 | 6 | 54,5 | 2 | 18,2 | 1 | 9,1 | 11 | 1,6 |
| Pazienti e volontari sani | 2 | 50,0 | 2 | 50,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 4 | 0,6 |
| Totale | 75 | 11,0 | 256 | 37,5 | 314 | 46,0 | 37 | 5,4 | 1 | 0,1 | 683 | 100,0 |

Tabella 6b
Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818

| Tipologia | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|---------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Pazienti | 105 | 13,1 | 313 | 39,0 | 336 | 41,9 | 48 | 6,0 | 0 | 0,0 | 802 | 98,0 |
| Volontari sani | 5 | 38,5 | 2 | 15,4 | 5 | 38,5 | 0 | 0,0 | 1 | 7,7 | 13 | 1,6 |
| Pazienti e volontari sani | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 33,3 | 2 | 66,7 | 0 | 0,0 | 3 | 0,4 |
| Totale | 110 | 13,4 | 315 | 38,5 | 342 | 41,8 | 50 | 6,1 | 1 | 0,1 | 818 | 100,0 |

Tabella 6c
Sperimentazioni per tipologia della popolazione in studio e fase (2022)

SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611

| Tipologia | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|---------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Pazienti | 115 | 19,2 | 206 | 34,3 | 243 | 40,5 | 36 | 6,0 | 600 | 98,2 |
| Volontari sani | 0 | 0,0 | 2 | 33,3 | 3 | 50,0 | 1 | 16,7 | 6 | 1,0 |
| Pazienti e volontari sani | 2 | 40,0 | 0 | 0,0 | 2 | 40,0 | 1 | 20,0 | 5 | 0,8 |
| Totale | 117 | 19,1 | 208 | 34,0 | 248 | 40,6 | 38 | 6,2 | 611 | 100,0 |

Per quanto riguarda l'analisi per sesso, riportata nelle tabelle 7a, 7b e 7c, in tutti e tre gli anni le sperimentazioni riguardanti entrambi i generi superano il 90% del totale, con il picco del 2022 (95,4%), mentre le sperimentazioni che coinvolgono esclusivamente la popolazione femminile o quella maschile hanno quote percentuali non superiori al 5% in ciascun anno.

Tabella 7a
Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase (2020)

SC autorizzate nel 2020: 683

| Sesso | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|------------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Femmine e maschi | 71 | 11,3 | 237 | 37,6 | 287 | 45,6 | 34 | 5,4 | 1 | 0,2 | 630 | 92,2 |
| Femmine | 0 | 0,0 | 14 | 50,0 | 13 | 46,4 | 1 | 3,6 | 0 | 0,0 | 28 | 4,1 |
| Maschi | 3 | 12,0 | 6 | 24,0 | 14 | 56,0 | 2 | 8,0 | 0 | 0,0 | 25 | 3,7 |
| Totale | 74 | 10,8 | 257 | 37,6 | 314 | 46,0 | 37 | 5,4 | 1 | 0,1 | 683 | 100,0 |

Tabella 7b
Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818

| Sesso | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Femmine e maschi | 103 | 13,5 | 296 | 38,8 | 315 | 41,3 | 47 | 6,2 | 1 | 0,1 | 762 | 93,2 |
| Femmine | 1 | 3,0 | 11 | 33,3 | 18 | 54,5 | 3 | 9,1 | 0 | 0,0 | 33 | 4,0 |
| Maschi | 6 | 26,1 | 8 | 34,8 | 9 | 39,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 23 | 2,8 |
| Totale | 110 | 13,4 | 315 | 38,5 | 342 | 41,8 | 50 | 6,1 | 1 | 0,1 | 818 | 100,0 |

Tabella 7c
Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase (2022)

SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611

| Sesso | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Femmine e maschi | 115 | 19,7 | 199 | 34,1 | 234 | 40,1 | 35 | 6,0 | 583 | 95,4 |
| Femmine | 1 | 5,3 | 5 | 26,3 | 10 | 52,6 | 3 | 15,8 | 19 | 3,1 |
| Maschi | 1 | 11,1 | 4 | 44,4 | 4 | 44,4 | 0 | 0,0 | 9 | 1,5 |
| Totale | 117 | 19,1 | 208 | 34,0 | 248 | 40,6 | 38 | 6,2 | 611 | 100,0 |

Nelle tabelle 8a, 8b e 8c 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), che 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. Ad 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 tra farmaci.

Anche rispetto all'età dei soggetti coinvolti nello studio si osserva una sostanziale stabilità nelle distribuzioni. In tutti e tre gli anni la fascia di età a maggior prevalenza nelle sperimentazioni autorizzate è quella che vede insieme gli adulti (18-64 anni) e gli anziani (≥65 anni), con più del 75% nel biennio 2020-2021 e quasi il 70% del totale delle sperimentazioni autorizzate nel 2022. Tutte le altre fasce d'età, in tutti gli anni analizzati, raggiungono quote tra il 5% e l'8%, con minime differenze.

Tabella 8a
Sperimentazioni per età dei soggetti previsti (2020)

SC autorizzate nel 2020: 683

| Fasce di età | 2020 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 512 | 75,0 |
| Minori (< 18 anni) | 53 | 7,8 |
| Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 45 | 6,6 |
| Adulti (18-64 anni) | 41 | 6,0 |
| Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni) | 25 | 3,7 |
| Anziani (≥ 65 anni) | 7 | 1,0 |
| Totale | 683 | 100,0 |

Tabella 8b
Sperimentazioni per età dei soggetti previsti (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818

| Fasce di età | 2021 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 619 | 75,7 |
| Adulti (18-64 anni) | 53 | 6,5 |
| Minori (< 18 anni) | 53 | 6,5 |
| Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 47 | 5,7 |
| Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni) | 40 | 4,9 |
| Anziani (≥ 65 anni) | 6 | 0,7 |
| Totale | 818 | 100,0 |

Tabella 8c
Sperimentazioni per età dei soggetti previsti (2022)
SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611

| Fasce di età | 2022 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 424 | 69,4 |
| Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 48 | 7,9 |
| Adulti (18-64 anni) | 47 | 7,7 |
| Minori (< 18 anni) | 47 | 7,7 |
| Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni) | 40 | 6,5 |
| Anziani (≥ 65 anni) | 5 | 0,8 |
| Totale | 611 | 100,0 |

2.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale

Nelle tabelle 9a, 9b e 9c viene riportata la distribuzione per area terapeutica delle sperimentazioni autorizzate nel triennio. L'area delle *neoplasie* (oncologiche ed emato-oncologiche) si conferma in ciascun anno quella con più sperimentazioni autorizzate, circa il 40% del totale. Nel 2020, con il COVID-19, si è registrato un prevedibile avanzamento delle sperimentazioni autorizzate nell'area delle *malattie virali* (9,2%), che da 22 del 2019 salgono a 63, per poi arretrare a 45 nel 2021 (5,5%) e a 28 nel 2022 (4,2%), man mano che il rischio pandemico si faceva più contenuto. Gli studi dell'area virale e delle malattie delle vie respiratorie, considerate congiuntamente, esprimono l'aumento dovuto alla presentazione degli studi su COVID-19, dato che per essi è stata indicata o l'una o l'altra categoria; considerate complessivamente, passano dalle 45 del 2019 alle 106 del 2020 (+ 61 studi), con un incremento del 142%. Seguono poi le sperimentazioni effettuate nell'area delle *malattie del sistema nervoso*, ogni anno circa il 9% del totale e al secondo posto delle aree sperimentate sia nel 2021 che nel 2022, con 57 sperimentazioni nel 2020, 72 nel 2021 e 59 nel 2022.

Nel 2022, al terzo posto delle aree terapeutiche indagate, dopo neoplasie e malattie del sistema nervoso, si trova l'area delle malattie del sistema immunitario, con un modesto aumento della quota percentuale (+0,5%), dimostrando un ritorno ai valori precedenti alla pandemia e una progressiva diminuzione dell'impatto degli studi sul COVID-19 a partire dal 2022. Le variazioni che riguardano le altre aree sono contenute, tutte con variazioni percentuali non superiori all'1% e con quote sul totale inferiori al 5%. Nel complesso le prime 10 aree terapeutiche oggetto di sperimentazione coprono circa l'85% dell'intero volume di ricerca.

Tabella 9a
Sperimentazioni per area terapeutica (2020)
SC autorizzate nel 2020: 683

| Area terapeutica | | 2020 | | | | |
|------------------|---|------------|--------------|--------|--------------------------------|-------------------------|
| | | SC | % | % cum. | Δ assoluta 2020/2019 | Δ % 2020/2019 |
| 1 | Neoplasie | 257 | 37,6 | 37,6 | -11 | -2,3 |
| 2 | Malattie virali | 63 | 9,2 | 46,9 | 41 | 6,0 |
| 3 | Malattie del sistema nervoso | 57 | 8,3 | 55,2 | 0 | -0,1 |
| 4 | Malattie delle vie respiratorie | 43 | 6,3 | 61,5 | 20 | 2,9 |
| 5 | Malattie del sistema ematico e linfatico | 33 | 4,8 | 66,3 | -7 | -1,1 |
| 6 | Malattie del sistema cardiovascolare | 30 | 4,4 | 70,7 | 3 | 0,4 |
| 7 | Malattie del sistema immunitario | 28 | 4,1 | 74,8 | -18 | -2,7 |
| 8 | Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 25 | 3,7 | 78,5 | 2 | 0,2 |
| 9 | Malattie dell'apparato digerente | 24 | 3,5 | 82,0 | -6 | -1,0 |
| 10 | Malattie dell'occhio | 17 | 2,5 | 84,5 | 0 | 0,0 |
| 11 | Malattie del sistema muscoloscheletrico | 14 | 2,0 | 86,5 | -8 | -1,2 |
| 12 | Malattie e anomalie neonatali | 13 | 1,9 | 88,4 | -2 | -0,3 |
| 13 | Malattie del metabolismo e della nutrizione | 12 | 1,8 | 90,2 | -10 | -1,5 |
| 14 | Infezioni batteriche e micotiche | 11 | 1,6 | 91,8 | 5 | 0,7 |
| 15 | Malattie del sistema endocrino | 10 | 1,5 | 93,3 | -6 | -0,9 |
| 16 | Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 8 | 1,2 | 94,4 | 7 | 1,0 |
| 17 | Disturbi mentali | 5 | 0,7 | 95,2 | -1 | -0,2 |
| 18 | Fenomeni del sistema immunitario | 5 | 0,7 | 95,9 | 1 | 0,1 |
| 19 | Anestesia e analgesia | 4 | 0,6 | 96,5 | 1 | 0,1 |
| 20 | Fenomeni genetici | 4 | 0,6 | 97,1 | -1 | -0,2 |
| 21 | Fenomeni metabolici | 3 | 0,4 | 97,5 | 1 | 0,1 |
| 22 | Segni e sintomi di condizioni patologiche | 3 | 0,4 | 98,0 | 1 | 0,1 |
| 23 | Comportamento e meccanismi comportamentali | 2 | 0,3 | 98,2 | 1 | 0,1 |
| 24 | Malattie dell'apparato urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 2 | 0,3 | 98,5 | -2 | -0,3 |
| 25 | Procedure chirurgiche operative | 2 | 0,3 | 98,8 | 2 | 0,3 |
| 26 | Tecniche investigative | 2 | 0,3 | 99,1 | 2 | 0,3 |
| 27 | Diagnosi | 1 | 0,1 | 99,3 | -2 | -0,3 |
| 28 | Fenomeni biologici | 1 | 0,1 | 99,4 | 1 | 0,1 |
| 29 | Fenomeni fisiologici | 1 | 0,1 | 99,6 | 0 | 0,0 |
| 30 | Fenomeni fisiologici dell'apparato circolatorio e respiratorio | 1 | 0,1 | 99,7 | -2 | -0,3 |
| 31 | Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 1 | 0,1 | 99,9 | 0 | 0,0 |
| 32 | Fenomeni fisiologici oculari | 1 | 0,1 | 100,0 | 1 | 0,1 |
| | Totale | 683 | 100,0 | | | |

Tabella 9b
Sperimentazioni per area terapeutica (2021)
SC autorizzate nel 2021: 818

| | Area terapeutica | 2021 | | | | |
|----|---|------------|--------------|--------|--------------------------------|-------------------------|
| | | SC | % | % cum. | Δ assoluta 2021/2020 | Δ % 2021/2020 |
| 1 | Neoplasie | 330 | 40,3 | 40,3 | 73 | 2,7 |
| 2 | Malattie del sistema nervoso | 72 | 8,8 | 49,1 | 15 | 0,5 |
| 3 | Malattie del sistema ematico e linfatico | 60 | 7,3 | 56,5 | 27 | 2,5 |
| 4 | Malattie del sistema immunitario | 54 | 6,6 | 63,1 | 26 | 2,5 |
| 5 | Malattie virali | 45 | 5,5 | 68,6 | -18 | -3,7 |
| 6 | Malattie del sistema cardiovascolare | 36 | 4,4 | 73,0 | 6 | 0,0 |
| 7 | Malattie dell'apparato digerente | 33 | 4,0 | 77,0 | 9 | 0,5 |
| 8 | Malattie delle vie respiratorie | 27 | 3,3 | 80,3 | -16 | -3,0 |
| 9 | Malattie e anomalie neonatali | 23 | 2,8 | 83,1 | 10 | 0,9 |
| 10 | Malattie dell'occhio | 18 | 2,2 | 85,3 | 1 | -0,3 |
| 11 | Malattie del metabolismo e della nutrizione | 17 | 2,1 | 87,4 | 5 | 0,3 |
| 12 | Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 17 | 2,1 | 89,5 | -8 | -1,6 |
| 13 | Malattie del sistema muscoloscheletrico | 16 | 2,0 | 91,4 | 2 | -0,1 |
| 14 | Fenomeni del sistema immunitario | 12 | 1,5 | 92,9 | 7 | 0,7 |
| 15 | Malattie dell'apparato urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 10 | 1,2 | 94,1 | 8 | 0,9 |
| 16 | Malattie del sistema endocrino | 9 | 1,1 | 95,2 | -1 | -0,4 |
| 17 | Disturbi mentali | 8 | 1,0 | 96,2 | 3 | 0,2 |
| 18 | Diagnosi | 4 | 0,5 | 96,7 | 3 | 0,3 |
| 19 | Infezioni batteriche e micotiche | 4 | 0,5 | 97,2 | -7 | -1,1 |
| 20 | Fenomeni metabolici | 3 | 0,4 | 97,6 | 0 | -0,1 |
| 21 | Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 3 | 0,4 | 97,9 | -5 | -0,8 |
| 22 | Discipline e attività comportamentali | 2 | 0,2 | 98,2 | 2 | 0,2 |
| 23 | Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 2 | 0,2 | 98,4 | 1 | 0,1 |
| 24 | Fenomeni genetici | 2 | 0,2 | 98,7 | -2 | -0,3 |
| 25 | Fisiologia dell'apparato riproduttivo e delle vie urinarie | 2 | 0,2 | 98,9 | 2 | 0,2 |
| 26 | Segni e sintomi di condizioni patologiche | 2 | 0,2 | 99,1 | -1 | -0,2 |
| 27 | Anestesia e analgesia | 1 | 0,1 | 99,3 | -3 | -0,5 |
| 28 | Fenomeni fisiologici | 1 | 0,1 | 99,4 | 0 | 0,0 |
| 29 | Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale | 1 | 0,1 | 99,5 | 1 | 0,1 |
| 30 | Fenomeni fisiologici oculari | 1 | 0,1 | 99,6 | 0 | 0,0 |
| 31 | Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 1 | 0,1 | 99,8 | 1 | 0,1 |
| 32 | Procedure chirurgiche operative | 1 | 0,1 | 99,9 | -1 | -0,2 |
| 33 | Trattamenti terapeutici | 1 | 0,1 | 100,0 | 1 | 0,1 |
| | Totale | 818 | 100,0 | | | |

Tabella 9c
Sperimentazioni per area terapeutica (2022)
SC autorizzate nel 2022: 652

| | Area terapeutica | 2022 | | | | |
|----|---|------------|--------------|--------|--------------------------------|-------------------------|
| | | SC | % | % cum. | Δ assoluta 2022/2021 | Δ % 2022/2021 |
| 1 | Neoplasie | 264 | 39,9 | 39,9 | -66 | -0,4 |
| 2 | Malattie del sistema nervoso | 59 | 8,9 | 48,8 | -13 | 0,1 |
| 3 | Malattie del sistema immunitario | 47 | 7,1 | 55,9 | -7 | 0,5 |
| 4 | Malattie del sistema ematico e linfatico | 35 | 5,3 | 61,2 | -25 | -2,0 |
| 5 | Malattie del sistema cardiovascolare | 35 | 5,0 | 66,2 | -3 | 0,6 |
| 6 | Malattie delle vie respiratorie | 29 | 4,4 | 70,5 | 2 | 1,1 |
| 7 | Malattie virali | 28 | 4,2 | 74,8 | -17 | -1,3 |
| 8 | Malattie del sistema muscoloscheletrico | 22 | 3,3 | 78,1 | 6 | 1,3 |
| 9 | Malattie e anomalie neonatali | 21 | 3,2 | 81,3 | -2 | 0,4 |
| 10 | Malattie dell'apparato digerente | 19 | 2,9 | 84,1 | -14 | -1,1 |
| 11 | Malattie del metabolismo e della nutrizione | 16 | 2,4 | 86,6 | -1 | 0,3 |
| 12 | Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 15 | 2,3 | 88,8 | -2 | 0,2 |
| 13 | Malattie dell'occhio | 14 | 2,1 | 90,9 | -4 | -0,1 |
| 14 | Infezioni batteriche e micotiche | 8 | 1,2 | 92,1 | 4 | 0,7 |
| 15 | Fenomeni genetici | 8 | 1,2 | 93,4 | 6 | 1,0 |
| 16 | Fenomeni del sistema immunitario | 7 | 1,1 | 94,4 | -5 | -0,4 |
| 17 | Malattie dell'apparato urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 6 | 0,9 | 95,3 | -4 | -0,3 |
| 18 | Disturbi mentali | 5 | 0,8 | 96,1 | -3 | -0,2 |
| 19 | Segni e sintomi di condizioni patologiche | 5 | 0,8 | 96,8 | 3 | 0,6 |
| 20 | Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 4 | 0,6 | 97,4 | 1 | 0,2 |
| 21 | Fenomeni metabolici | 3 | 0,5 | 97,9 | 0 | 0,1 |
| 22 | Malattie del sistema endocrino | 3 | 0,5 | 98,3 | -6 | -1,1 |
| 23 | Disturbi di origine ambientale | 2 | 0,3 | 98,6 | 2 | 0,3 |
| 24 | Fenomeni fisiologici | 2 | 0,3 | 98,9 | 1 | 0,2 |
| 25 | Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale | 2 | 0,3 | 99,2 | 1 | 0,2 |
| 26 | Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 2 | 0,3 | 99,5 | 0 | 0,1 |
| 27 | Malattie ormonali | 1 | 0,2 | 99,7 | 1 | 0,2 |
| 28 | Processi del sistema immunitario | 1 | 0,2 | 99,8 | 1 | 0,2 |
| 29 | Trattamenti terapeutici | 1 | 0,2 | 100,0 | 1 | 0,2 |
| | Totale | 662 | 100,0 | | | |

Il totale di Area terapeutica è maggiore del numero di sperimentazioni autorizzate in quanto per alcune di esse sono state indicate due o più aree terapeutiche di intervento.

Nelle tabelle 10a, 10b e 10c le sperimentazioni autorizzate nel triennio 2020-22 sono suddivise per classificazione terapeutica ATC¹ (categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica) 1° livello e fase di sviluppo clinico. In base a questa classificazione, in più della metà delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel 2020, ossia in 351 (51,5%, -3,4% rispetto al 2019), il farmaco testato appartiene alla categoria degli *Antineoplastici e immunomodulatori (L)*. Per questa categoria la fase I, con 59 studi, costituisce il valore percentuale più alto rispetto alle altre classificazioni (16,8%), insieme a quella dei farmaci per il *Sistema genito-urinario e ormoni sessuali*. Seguono i farmaci sperimentali *Antimicrobici generali per uso sistemico (J)* e quelli del *Sistema nervoso (N)*, utilizzati in 53 sperimentazioni cliniche (7,8%); con una quota pari al 6,6% vi è poi la classe *Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)*, con 45 sperimentazioni. Tutte le restanti ATC sono distribuite con una percentuale inferiore al 5%.

Nel 2021 la classificazione *Antineoplastici e immunomodulatori (L)* si conferma al primo posto, aumentando la propria quota del 3,3% con 97 studi in più; seguono i farmaci del *Sistema nervoso (N)* (+0,4%), quelli della classe *Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)*, stabili al 6,8%, mentre diminuisce del 2,4% il gruppo di studi relativi alla classe *Antimicrobici generali per uso sistemico (J)*, che passa dal 7,8% al 5,4% del 2021. Tutte le altre classi sono rappresentate con valori pari o inferiori al 5%, con variazioni modeste rispetto all'anno precedente.

Anche nel 2022 il maggior numero di sperimentazioni (55,6%) riguarda farmaci appartenenti alla classificazione *Antineoplastici e immunomodulatori (L)*, con quota leggermente in aumento rispetto al 2021. Al secondo e terzo posto si trovano appaiati i farmaci della categoria *Sangue e organi emopoietici (B)* e *Sistema nervoso (N)*, con quota pari al 6,7%. Anche per il 2022 seguono le rimanenti classi, con valori inferiori al 6% e variazioni modeste rispetto all'anno precedente.

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.

Tabella 10a
Studi clinici per classificazione terapeutica e fase (2020)
SC autorizzate nel 2020: 682 (99,9%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

| Classificazione terapeutica ATC 1° livello | SC 2020 | % | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq/Biod | |
|--|------------|--------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|
| | | | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| L Antineoplastici e immunomodulatori | 351 | 51,5 | 59 | 16,8 | 124 | 35,3 | 154 | 43,9 | 14 | 4,0 | 0 | 0,0 |
| J Antimicrobici generali per uso sistemico | 53 | 7,8 | 2 | 3,8 | 16 | 30,2 | 32 | 60,4 | 3 | 5,7 | 0 | 0,0 |
| N Sistema nervoso | 53 | 7,8 | 0 | 0,0 | 20 | 37,7 | 28 | 52,8 | 5 | 9,4 | 0 | 0,0 |
| A Apparato gastrointestinale e metabolismo | 45 | 6,6 | 1 | 2,2 | 17 | 37,8 | 20 | 44,4 | 6 | 13,3 | 1 | 2,2 |
| B Sangue e organi emopoietici | 33 | 4,8 | 3 | 9,1 | 10 | 30,3 | 17 | 51,5 | 3 | 9,1 | 0 | 0,0 |
| V Vari | 32 | 4,7 | 4 | 12,5 | 17 | 53,1 | 10 | 31,3 | 1 | 3,1 | 0 | 0,0 |
| S Organi di senso | 24 | 3,5 | 1 | 4,2 | 9 | 37,5 | 12 | 50,0 | 2 | 8,3 | 0 | 0,0 |
| R Sistema respiratorio | 22 | 3,2 | 2 | 9,1 | 11 | 50,0 | 8 | 36,4 | 1 | 4,5 | 0 | 0,0 |
| C Sistema cardiovascolare | 20 | 2,9 | 0 | 0,0 | 7 | 35,0 | 12 | 60,0 | 1 | 5,0 | 0 | 0,0 |
| M Sistema muscolo-scheletrico | 14 | 2,0 | 2 | 14,3 | 8 | 57,1 | 4 | 28,6 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali | 13 | 1,9 | 0 | 0,0 | 5 | 38,5 | 8 | 61,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| D Dermatologici | 10 | 1,5 | 0 | 0,0 | 6 | 60,0 | 3 | 30,0 | 1 | 10,0 | 0 | 0,0 |
| G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali | 6 | 0,9 | 1 | 16,7 | 3 | 50,0 | 2 | 33,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti | 6 | 0,9 | 0 | 0,0 | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Totale | 682 | 100,0 | 75 | 11,0 | 255 | 37,4 | 314 | 46,0 | 37 | 5,4 | 1 | 0,1 |

Tabella 10b
Studi clinici per classificazione terapeutica e fase (2021)
SC autorizzate nel 2021: 818 di cui 818 (100%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

| Classificazione terapeutica ATC 1° livello | SC 2021 | % | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq/Biod | |
|--|------------|--------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|
| | | | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| L Antineoplastici e immunomodulatori | 448 | 54,8 | 82 | 18,3 | 183 | 40,8 | 169 | 37,7 | 14 | 3,1 | 0 | 0,0 |
| N Sistema nervoso | 67 | 8,2 | 5 | 7,5 | 18 | 26,9 | 36 | 53,7 | 8 | 11,9 | 0 | 0,0 |
| A Apparato gastrointestinale e metabolismo | 56 | 6,8 | 6 | 10,7 | 20 | 35,7 | 24 | 42,9 | 6 | 10,7 | 0 | 0,0 |
| B Sangue e organi emopoietici | 45 | 5,5 | 5 | 11,1 | 9 | 20,0 | 23 | 51,1 | 8 | 17,8 | 0 | 0,0 |
| J Antimicrobici generali per uso sistemico | 44 | 5,4 | 4 | 9,1 | 17 | 38,6 | 20 | 45,5 | 3 | 6,8 | 0 | 0,0 |
| V Vari | 32 | 3,9 | 4 | 12,5 | 19 | 59,4 | 7 | 21,9 | 2 | 6,3 | 0 | 0,0 |
| C Sistema cardiovascolare | 30 | 3,7 | 0 | 0,0 | 14 | 46,7 | 13 | 43,3 | 2 | 6,7 | 1 | 3,3 |
| S Organi di senso | 24 | 2,9 | 2 | 8,3 | 7 | 29,2 | 13 | 54,2 | 2 | 8,3 | 0 | 0,0 |
| H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali | 19 | 2,3 | 1 | 5,3 | 2 | 10,5 | 16 | 84,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| R Sistema respiratorio | 18 | 2,2 | 0 | 0,0 | 7 | 38,9 | 10 | 55,6 | 1 | 5,6 | 1 | 3,3 |
| M Sistema muscolo-scheletrico | 14 | 1,7 | 0 | 0,0 | 7 | 50,0 | 5 | 35,7 | 2 | 14,3 | 0 | 0,0 |
| D Dermatologici | 11 | 1,3 | 1 | 9,1 | 7 | 63,6 | 3 | 27,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali | 9 | 1,1 | 0 | 0,0 | 5 | 55,6 | 2 | 22,2 | 2 | 22,2 | 0 | 0,0 |
| P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti | 1 | 0,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Totale | 818 | 100,0 | 110 | 13,4 | 315 | 38,5 | 342 | 41,8 | 50 | 6,1 | 1 | 0,1 |

Tabella 10c
Studi clinici per classificazione terapeutica e fase (2022)
SC autorizzate nel 2022: 611 (93,7%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

| Classificazione terapeutica ATC 1° livello | SC 2022 | % | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | |
|---|------------|--------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|
| | | | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| L Antineoplastici e immunomodulatori | 340 | 55,6 | 98 | 83,8 | 108 | 51,9 | 121 | 48,8 | 13 | 34,2 |
| B Sangue e organi emopoietici | 41 | 6,7 | 1 | 0,9 | 13 | 6,3 | 24 | 9,7 | 3 | 7,9 |
| N Sistema nervoso | 41 | 6,7 | 3 | 2,6 | 19 | 9,1 | 14 | 5,6 | 5 | 13,2 |
| A Apparato gastrointestinale e metabolismo | 37 | 6,1 | 1 | 0,9 | 19 | 9,1 | 15 | 6,0 | 2 | 5,3 |
| J Antimicrobici generali per uso sistemico | 31 | 5,1 | 4 | 3,4 | 8 | 3,8 | 18 | 7,3 | 1 | 2,6 |
| M Sistema muscolo-scheletrico | 29 | 4,7 | 1 | 0,9 | 9 | 4,3 | 16 | 6,5 | 3 | 7,9 |
| C Sistema cardiovascolare | 27 | 4,4 | 1 | 0,9 | 9 | 4,3 | 12 | 4,8 | 5 | 13,2 |
| R Sistema respiratorio | 19 | 3,1 | 1 | 0,9 | 5 | 2,4 | 11 | 4,4 | 2 | 5,3 |
| D Dermatologici | 11 | 1,8 | 3 | 2,6 | 4 | 1,9 | 2 | 0,8 | 2 | 5,3 |
| S Organi di senso | 11 | 1,8 | 2 | 1,7 | 2 | 1,0 | 7 | 2,8 | 0 | 0,0 |
| H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali | 9 | 1,5 | 1 | 0,9 | 3 | 1,4 | 4 | 1,6 | 1 | 2,6 |
| V Vari | 9 | 1,5 | 1 | 0,9 | 6 | 2,9 | 1 | 0,4 | 1 | 2,6 |
| G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali | 5 | 0,8 | 0 | 0,0 | 2 | 1,0 | 3 | 1,2 | 0 | 0,0 |
| P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Totale | 611 | 100,0 | 117 | 19,1 | 208 | 34,0 | 248 | 40,6 | 38 | 6,2 |

Nelle tabelle 11a, 11b e 11c le sperimentazioni 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 2020, rispetto al 2019, cresce la quota delle sperimentazioni autorizzate con tipologia di principio attivo di natura chimica, passate dal 57,3% al 60,5%, interessando 413 studi. Tale quota si conferma anche nel 2021, mentre nel 2022 si assiste a un lieve arretramento al 55,5%. Le sperimentazioni su un principio attivo di natura biologica/biotecnologica, invece, nei tre anni considerati ammontano a 245 (2020), 303 (2021) e 233 (2022), una quota in leggero ma costante aumento, fino al 38,1% del 2022. Gli ATMP scendono dai 19 del 2020 ai 15 del 2021 per poi risalire ai 23 del 2022. Gli studi riguardanti un principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica registrano nell'ultimo anno un lieve aumento, pur continuando a rappresentare una quota minima del totale (2,6%). Anche in questo caso nel biennio 2020-21 ha probabilmente pesato la presenza consistente di sperimentazioni con farmaci per il trattamento del COVID-19 e la difficoltà di condurre sperimentazioni in particolari setting clinici.

Tabella 11a
Sperimentazioni per tipologia di medicinale (2020)

SC autorizzate nel 2020: 683

| Tipologia | 2020 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 413 | 60,5 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 245 | 35,9 |
| ATMP | 19 | 2,8 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 6 | 0,9 |
| Totale | 683 | 100,0 |

Tabella 11b
Sperimentazioni per tipologia di medicinale (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818

| Tipologia | 2021 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 490 | 59,9 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 303 | 37,0 |
| ATMP | 15 | 1,8 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 10 | 1,2 |
| Totale | 818 | 100,0 |

Tabella 11c
Sperimentazioni per tipologia di medicinale (2022)
SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611

| Tipologia | 2022 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 339 | 55,5 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 233 | 38,1 |
| ATMP | 23 | 3,8 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 16 | 2,6 |
| Totale | 611 | 100,0 |

2.5 Malattie rare

In questo paragrafo 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.

Nelle tabelle 12a, 12b e 12c è riportato il numero delle sperimentazioni su malattie rare, suddivise per fase di sviluppo clinico, autorizzate nel 2020, 2021 e 2022, pari a 194 nel 2020 (28,4% del totale), a 265 nel 2021 (32,4% del totale) e a 230 nel 2022 (37,6% del totale).

Nel 2022 si osserva un netto avanzamento delle fasi I, che salgono al 20,4% (+7,9% su 2021), mentre si riduce la divergenza fra le fasi II e III, che l'anno precedente esprimevano delle quote distanti circa 12 punti percentuali, posizionandosi rispettivamente al 36,5% e al 40,9%. Rapportando le sperimentazioni su malattie rare suddivise per fase alle corrispondenti fasi delle sperimentazioni totali, aumenta il peso degli studi su malattie rare specialmente nelle fasi I e II, entrambe dal 30% al 40%. Anche nel caso delle sperimentazioni su malattie rare è da tenere in considerazione i problemi di natura organizzativa dovuti alla pandemia. Con il loro progressivo superamento si è assistito al ritorno alla quota "fisiologica" e a un successivo ulteriore incremento delle sperimentazioni su patologie rare.

Tabella 12a
Sperimentazioni in malattie rare per fase (2020)
SC autorizzate nel 2020: 684 di cui 194 (28,4%) in malattie rare

| Fase | 2020 | | |
|---------------|------------|--------------------------|--|
| | SC | % su SC in malattie rare | % su fase analoga SC autorizzate (Tab. 4a) |
| Fase I | 27 | 13,9 | 36,0 |
| Fase II | 57 | 29,4 | 22,2 |
| Fase III | 109 | 56,2 | 34,7 |
| Fase IV | 1 | 0,5 | 2,7 |
| Totale | 194 | 100,0 | |

Tabella 12b

Sperimentazioni in malattie rare per fase (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818 di cui 265 (32,4%) in malattie rare

| Fase | 2021 | | |
|---------------|------------|--------------------------|--|
| | SC | % su SC in malattie rare | % su fase analoga SC autorizzate (Tab. 4b) |
| Fase I | 33 | 12,5 | 30,0 |
| Fase II | 98 | 37,0 | 31,1 |
| Fase III | 130 | 49,1 | 38,0 |
| Fase IV | 4 | 1,5 | 8,0 |
| Totale | 265 | 100,0 | |

Tabella 12c

Sperimentazioni in malattie rare per fase (2022)

SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611 di cui 230 (37,6%) in malattie rare

| Fase | 2022 | | |
|---------------|------------|--------------------------|----------------------------------|
| | SC | % su SC in malattie rare | % su fase analoga SC autorizzate |
| Fase I | 47 | 20,4 | 40,2 |
| Fase II | 84 | 36,5 | 40,4 |
| Fase III | 94 | 40,9 | 37,9 |
| Fase IV | 5 | 2,2 | 13,2 |
| Totale | 230 | 100,0 | |

Per quanto attiene alla distribuzione delle sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale, riportata nelle tabelle 13a, 13b e 13c, si osserva una ripartizione sovrapponibile a quella generale; rispetto alle percentuali del 2021 si nota una leggera diminuzione dei principi attivi di natura chimica e la conferma di quelli di natura biologica/biotecnologica; aumenta invece la quota degli ATMP, che sale all'8,7%.

Tabella 13a

Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale (2020)

SC autorizzate nel 2020: 684 di cui 194 (28,4%) in malattie rare

| Tipologia | 2020 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 123 | 63,4 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 56 | 28,9 |
| ATMP | 13 | 6,7 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 2 | 1,0 |
| Totale | 194 | 100,0 |

Tabella 13b

Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818 di cui 265 (32,4%) in malattie rare

| Tipologia | 2021 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 161 | 60,8 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 88 | 33,3 |
| ATMP | 10 | 3,8 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 6 | 2,3 |
| Totale | 265 | 100,0 |

Tabella 13c

Sperimentazioni in malattie rare per tipologia di medicinale (2022)

SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611 di cui 230 (37,6%) in malattie rare

| Tipologia | 2022 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 130 | 56,5 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 77 | 33,5 |
| ATMP | 20 | 8,7 |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 3 | 1,3 |
| Totale | 230 | 100,0 |

Nelle tabelle 14a, 14b e 14c le sperimentazioni in malattie rare autorizzate nel triennio sono suddivise in base alla tipologia di promotore, profit o no profit, e al carattere, nazionale o internazionale. Nel 2022 l'unico spostamento nelle quote si registra nella percentuale delle sperimentazioni no profit internazionali, che con un solo studio autorizzato si approssima allo zero. Le sperimentazioni a carattere internazionale diventano dunque esclusivamente di natura commerciale. Rimangono stabili tutte le altre quote.

Tabella 14a

Sperimentazioni in malattie rare per promotore profit / no profit, nazionali e internazionali (2020)

SC autorizzate nel 2020: 684 di cui 194 (28,4%) in malattie rare

| Promotore | Nazionali | | Internazionali | | Totale | |
|---------------|-----------|-------------|----------------|-------------|------------|------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 2 | 1,0 | 167 | 86,1 | 169 | 87,1 |
| No profit | 19 | 9,8 | 6 | 3,1 | 25 | 12,9 |
| Totale | 21 | 10,8 | 173 | 89,2 | 194 | 100 |

Tabella 14b

Sperimentazioni in malattie rare per promotore profit / no profit, nazionali e internazionali (2021)

SC autorizzate nel 2021: 818 di cui 265 (32,4%) in malattie rare

| Promotore | Nazionali | | Internazionali | | Totale | |
|---------------|-----------|-------------|----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 3 | 1,1 | 220 | 83,0 | 223 | 84,2 |
| No profit | 27 | 10,2 | 15 | 5,7 | 42 | 15,8 |
| Totale | 30 | 11,3 | 235 | 88,7 | 265 | 100,0 |

Tabella 14c

Sperimentazioni in malattie rare per promotore profit / no profit, nazionali e internazionali (2022)

SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611 di cui 230 (37,6%) in malattie rare

| Promotore | Nazionali | | Internazionali | | Totale | |
|---------------|-----------|-------------|----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 4 | 1,7 | 190 | 82,6 | 194 | 84,3 |
| No profit | 35 | 15,2 | 1 | 0,4 | 36 | 15,7 |
| Totale | 39 | 17,0 | 191 | 83,0 | 230 | 100,0 |

Nelle tabelle 15a, 15b e 15c sono riportate esclusivamente le sperimentazioni nazionali nell'ambito delle malattie rare, suddivise in base al promotore e alla fase di sviluppo clinico. Si osserva la loro diminuzione, dalle 144 del 2020 alle 69 del 2022, e la prevalenza di quelle no profit, con quota vicina al 90%, in tutti e tre gli anni. Per quanto riguarda la distribuzione tra le varie fasi vi è un consistente aumento della fase III a scapito della fase II. Anche la fase I registra una quota percentuale in aumento, dal 6,7% del 2021 al 12,8% del 2022.

Tabella 15a

Sperimentazioni nazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase (2020)

SC nazionali autorizzate nel 2020: 144 di cui 21 (14,6%) 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 | 1 | 4,8 | 0 | 0,0 | 2 | 9,5 |
| No profit | 2 | 9,5 | 14 | 66,7 | 3 | 14,3 | 0 | 0,0 | 19 | 90,5 |
| Totale | 3 | 14,3 | 14 | 66,7 | 4 | 19,0 | 0 | 0,0 | 21 | 100,0 |

Tabella 15b

Sperimentazioni nazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase (2021)

SC nazionali autorizzate nel 2021: 159 di cui 30 (18,9%) in malattie rare

| Promotore | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale nazionali | |
|---------------|----------|------------|-----------|-------------|----------|-------------|----------|------------|------------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 1 | 3,3 | 2 | 6,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 10,0 |
| No profit | 1 | 3,3 | 20 | 66,7 | 5 | 16,7 | 1 | 3,3 | 27 | 90,0 |
| Totale | 2 | 6,7 | 22 | 73,3 | 5 | 16,7 | 1 | 3,3 | 30 | 100,0 |

Tabella 15c

Sperimentazioni nazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase (2022)

SC nazionali autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 69 di cui 39 (56,5%) in malattie rare

| Promotore | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale nazionali | |
|---------------|----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|------------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 0 | 0,0 | 3 | 7,7 | 1 | 2,6 | 0 | 0,0 | 4 | 10,3 |
| No profit | 5 | 12,8 | 15 | 38,5 | 14 | 35,9 | 1 | 2,6 | 35 | 89,7 |
| Totale | 5 | 12,8 | 18 | 46,2 | 15 | 38,5 | 1 | 2,6 | 39 | 100,0 |

Analogamente alle precedenti, nelle tabelle 16a, 16b e 16c sono riportate le sperimentazioni internazionali in malattie rare suddivise in base al promotore e alla fase di sviluppo clinico. Appare rilevante, per l'anno 2022, l'aumento delle fasi I profit, la cui quota quasi raddoppia, passando al 22% dall'11,9% del 2021.

Tabella 16a

Sperimentazioni internazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase (2020)

SC internazionali autorizzate nel 2020: 540 di cui 173 (32,0%) in malattie rare

| Promotore | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale internazionali | |
|---------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|----------|------------|-----------------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 24 | 13,9 | 42 | 24,3 | 100 | 57,8 | 1 | 0,6 | 167 | 96,5 |
| No profit | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 5 | 2,9 | 0 | 0,0 | 6 | 3,5 |
| Totale | 24 | 13,9 | 43 | 24,9 | 105 | 60,7 | 1 | 0,6 | 173 | 100,0 |

Tabella 16b

Sperimentazioni internazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase (2021)

SC internazionali autorizzate nel 2021: 659 di cui 235 (35,7%) in malattie rare

| Promotore | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale internazionali | |
|---------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|----------|------------|-----------------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 28 | 11,9 | 71 | 30,2 | 118 | 50,2 | 3 | 1,3 | 220 | 93,6 |
| No profit | 3 | 1,3 | 5 | 2,1 | 7 | 3,0 | 0 | 0,0 | 15 | 6,4 |
| Totale | 31 | 13,2 | 76 | 32,3 | 125 | 53,2 | 3 | 1,3 | 235 | 100,0 |

Tabella 16c

Sperimentazioni internazionali in malattie rare per promotore profit / no profit e fase (2022)

SC internaz.li autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 542 di cui 191 (35,2%) in malattie rare

| Promotore | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale internazionali | |
|---------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|-----------------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Profit | 42 | 22,0 | 66 | 34,6 | 78 | 40,8 | 4 | 2,1 | 190 | 99,5 |
| No profit | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 |
| Totale | 42 | 22,2 | 66 | 34,6 | 79 | 41,4 | 4 | 2,1 | 191 | 100,0 |

2.6 Promotore della sperimentazione clinica

Il promotore della sperimentazione, come definito nel Decreto Legislativo n. 211/2003, "è una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica". Nella tabella 17 e nella figura 8 sono riportati i dati delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel triennio considerato in funzione del promotore profit (Azienda farmaceutica) o no profit (Azienda Ospedaliera, Università, IRCCS, Associazione scientifica, Fondazione, ASL, casa di cura privata). Si osserva un marcato divaricamento tra le due quote rappresentate, con la crescita della quota relativa alle sperimentazioni con promotori profit e la parallela diminuzione di quella relativa a quelle no profit.

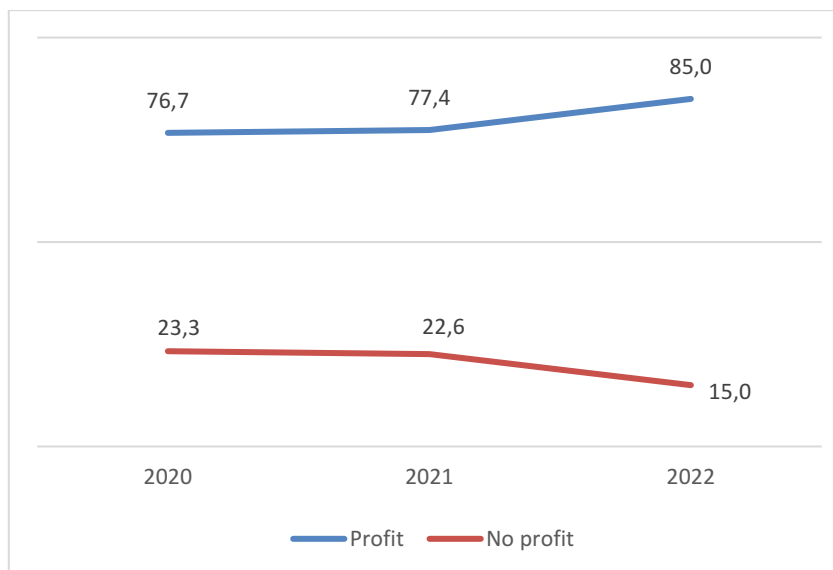
Tabella 17

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit

SC autorizzate nel triennio: 2.153

| 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 |

Figura 8
Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit (%)
 SC autorizzate nel triennio: 2.153



Nelle tabelle seguenti vengono elencati i promotori profit (tabelle 18a, 18b e 18c) e no profit (tabelle 19a, 19b e 19c), che cumulativamente hanno gestito il 50% delle sperimentazioni totali. Le liste complete sono riportate nell'Allegato 1.

Nel 2020 i primi 5 promotori commerciali rappresentano poco meno del 25% del volume totale di sperimentazioni autorizzate profit (130 su 524) e circa il 19% del totale di studi autorizzati (130 su 683), mentre i primi 19 promotori totalizzano più della metà degli studi no profit autorizzati in Italia (265 su 524).

Nel 2021, similmente al 2020, la quota cumulata dei primi 5 promotori commerciali rappresenta oltre un quarto del volume totale di sperimentazioni profit autorizzate (173 su 633) e circa il 27% del totale di studi autorizzati (173 su 818). I primi 20 promotori totalizzano il 50,6% degli studi profit autorizzati in Italia (320 su 633).

Tabella 18a
Sperimentazioni per promotore profit (2020)
 SC autorizzate nel 2020: 524 di 683 (76,7%)

| Promotore profit | | 2020 | | |
|------------------|------------------|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | Roche* | 36 | 6,9 | 6,9 |
| 2 | Merck* | 31 | 5,9 | 12,8 |
| 3 | Novartis Pharma* | 26 | 5,0 | 17,7 |
| 4 | Astrazeneca | 21 | 4,0 | 21,8 |
| 5 | Janssen* | 16 | 3,1 | 24,8 |
| 6 | Bayer* | 13 | 2,5 | 27,3 |
| 7 | Glaxosmithkline* | 13 | 2,5 | 29,8 |
| 8 | Sanofi* | 13 | 2,5 | 32,3 |
| 9 | Pfizer | 12 | 2,3 | 34,5 |
| 10 | Abbvie | 10 | 1,9 | 36,5 |
| 11 | Eli lilly* | 10 | 1,9 | 38,4 |
| 12 | Amgen | 9 | 1,7 | 40,1 |

| Promotore profit | | 2020 | | |
|------------------|-------------------------|------------|-------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 13 | Boehringer Ingelheim* | 9 | 1,7 | 41,8 |
| 14 | Gilead | 9 | 1,7 | 43,5 |
| 15 | Seagen | 9 | 1,7 | 45,2 |
| 16 | Bristol-Myers Squibb | 8 | 1,5 | 46,8 |
| 17 | Ucb Biopharma | 8 | 1,5 | 48,3 |
| 18 | Alexion Pharmaceuticals | 6 | 1,1 | 49,4 |
| 19 | Argenx | 6 | 1,1 | 50,6 |
| | Totale | 265 | 50,6 | |

* Per queste società sono state indicate sotto la denominazione generale le varie sussidiarie.

Tabella 18b
Sperimentazioni per promotore profit (2021)
SC autorizzate nel 2021: 633 di 818 (77,4%)

| Promotore profit | | 2021 | | |
|------------------|--|------------|-------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | F. Hoffman-La Roche Ltd | 41 | 6,5 | 6,5 |
| 2 | Novartis Farma | 41 | 6,5 | 13,0 |
| 3 | MSD Italia S.r.l. | 37 | 5,8 | 18,8 |
| 4 | Astrazeneca | 34 | 5,4 | 24,2 |
| 5 | Sanofi S.P.A. | 20 | 3,2 | 27,3 |
| 6 | Glaxosmithkline | 17 | 2,7 | 30,0 |
| 7 | Incyte Corporation | 14 | 2,2 | 32,2 |
| 8 | Bristol-Myers Squibb International Corporation | 13 | 2,1 | 34,3 |
| 9 | Novo Nordisk A/S | 12 | 1,9 | 36,2 |
| 10 | Janssen-Cilag International N.V. | 12 | 1,9 | 38,1 |
| 11 | Amgen S.r.l. | 10 | 1,6 | 39,7 |
| 12 | Bayer | 9 | 1,4 | 41,1 |
| 13 | UCB Biosciences GmbH | 9 | 1,4 | 42,5 |
| 14 | Daiichi Sankyo | 8 | 1,3 | 43,8 |
| 15 | Takeda | 8 | 1,3 | 45,0 |
| 16 | AbbVie Ltd | 7 | 1,1 | 46,1 |
| 17 | Alexion Europe SAS | 7 | 1,1 | 47,2 |
| 18 | Boehringer Ingelheim International GmbH | 7 | 1,1 | 48,3 |
| 19 | Eli Lilly | 7 | 1,1 | 49,4 |
| 20 | Genentech Inc. c/o F. Hoffmann-La Roche Ltd | 7 | 1,1 | 50,6 |
| | Totale | 320 | 50,6 | |

Tabella 18c
Sperimentazioni per promotore profit (2022)
SC autorizzate nel 2022: 554 di 652 (85,0%)

| Promotore profit | | 2022 | | |
|------------------|--|------------|-------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | Novartis Pharma Ag | 31 | 5,6 | 5,6 |
| 2 | Merck Sharp & Dohme* | 27 | 4,9 | 10,5 |
| 3 | Astrazeneca Ab | 26 | 4,7 | 15,2 |
| 4 | F. Hoffmann - La Roche Ltd.* | 24 | 4,3 | 19,5 |
| 5 | Janssen Cilag* | 23 | 4,2 | 23,6 |
| 6 | Glaxosmithkline* | 14 | 2,5 | 26,2 |
| 7 | Boehringer Ingelheim* | 13 | 2,3 | 28,5 |
| 8 | Pfizer Inc. | 12 | 2,2 | 30,7 |
| 9 | Gilead Sciences Inc. | 10 | 1,8 | 32,5 |
| 10 | Sanofi-Aventis Recherche E Developpement | 10 | 1,8 | 34,3 |
| 11 | Bayer Ag* | 8 | 1,4 | 35,7 |
| 12 | Eli Lilly & Co.* | 8 | 1,4 | 37,2 |
| 13 | Bristol-Myers Squibb International Corporation | 7 | 1,3 | 38,4 |
| 14 | Celgene Corp. | 7 | 1,3 | 39,7 |
| 15 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. | 7 | 1,3 | 41,0 |
| 16 | Novo Nordisk. S.P.A. | 7 | 1,3 | 42,2 |
| 17 | Abbvie Deutschland Gmbh & Co. Kg | 6 | 1,1 | 43,3 |
| 18 | Amgen Inc. | 6 | 1,1 | 44,4 |
| 19 | Argenx Bv | 6 | 1,1 | 45,5 |
| 20 | Alexion Pharmaceuticals Incorporated | 5 | 0,9 | 46,4 |
| 21 | Biogen Idec Research Limited | 5 | 0,9 | 47,3 |
| 22 | Ptc Therapeutics Inc. | 5 | 0,9 | 48,2 |
| 23 | Regeneron Pharmaceuticals, Inc | 5 | 0,9 | 49,1 |
| 24 | Takeda Development Center Americas Inc. | 5 | 0,9 | 50,0 |
| | Totale | 277 | 50,0 | |

* Per queste società sono state indicate sotto la denominazione generale le varie sussidiarie.

Per quanto riguarda i promotori no profit, nel 2020 solo due realizzano più di 10 sperimentazioni e i primi 5 sono responsabili di poco meno di un quarto dell'intero volume no profit.

Per l'anno successivo si osserva come i primi 9 promotori promuovano un terzo esatto dell'intero volume di sperimentazione non commerciale in Italia.

Nel 2022, invece, la distribuzione dei promotori no profit è meno concentrata: nessun promotore ha più di 3 sperimentazioni e solo 16 più di una. I primi 10 promotori no profit sono responsabili di un quarto dell'intero volume no profit. La quota cumulata dei primi 5 promotori commerciali rappresenta il 23,6% del volume totale di sperimentazioni profit autorizzate (131 su 554) e il 21% del totale di studi autorizzati (131 su 652) con quote sovrapponibili a quelle degli anni precedenti. I primi 24 promotori totalizzano il 50% esatto degli studi profit autorizzati in Italia (277 su 554).

Tabella 19a
Sperimentazioni per promotore no profit (2020)
SC autorizzate nel 2020: 159 di 683 (23,3%)

| Promotore No profit | | 2020 | | |
|---------------------|---|-----------|-------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | Fondazione Pol. Univ. A. Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore | 14 | 8,8 | 8,8 |
| 2 | Ospedale San Raffaele | 11 | 6,9 | 15,7 |
| 3 | G.O.N.O. - Gruppo Oncologico del Nord Ovest | 5 | 3,1 | 18,9 |
| 4 | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena | 4 | 2,5 | 21,4 |
| 5 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana | 4 | 2,5 | 23,9 |
| 6 | Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) | 4 | 2,5 | 26,4 |
| 7 | Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo | 4 | 2,5 | 28,9 |
| 8 | Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale Dei Tumori" | 4 | 2,5 | 31,4 |
| 9 | Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale | 4 | 2,5 | 34,0 |
| 10 | ASST Fatebenefratelli Sacco | 3 | 1,9 | 35,8 |
| 11 | AO Sant'Andrea | 3 | 1,9 | 37,7 |
| 12 | Fondazione Italiana Linfomi Onlus | 3 | 1,9 | 39,6 |
| 13 | Fondazione Melanoma Onlus | 3 | 1,9 | 41,5 |
| 14 | Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) | 3 | 1,9 | 43,4 |
| 15 | IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma | 3 | 1,9 | 45,3 |
| 16 | Università Campus Bio-Medico di Roma | 3 | 1,9 | 47,2 |
| 17 | Alma Mater Studiorum Università di Bologna | 2 | 1,3 | 48,4 |
| 18 | AOU Città della Salute e della Scienza di Torino | 2 | 1,3 | 49,7 |
| 19 | AOU Federico II | 2 | 1,3 | 50,9 |
| | Totale | 81 | 50,9 | |

Tabella 19b
Sperimentazioni per promotore no profit (2021)

SC autorizzate nel 2021: 185 di 818 (22,6%)

| Promotore no profit | | 2021 | | |
|---------------------|---|-----------|-------------|------|
| | | SC | % | cum. |
| 1 | Fondazione Pol. Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore | 18 | 9,7 | 9,7 |
| 2 | Ospedale San Raffaele | 11 | 5,9 | 15,7 |
| 3 | IRCCS - Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri | 6 | 3,2 | 18,9 |
| 4 | Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona | 5 | 2,7 | 21,6 |
| 5 | Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico | 5 | 2,7 | 24,3 |
| 6 | Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Franco Mandelkern Onlus | 4 | 2,2 | 26,5 |
| 7 | Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" | 4 | 2,2 | 28,6 |
| 8 | Fondazione Ricerca Traslazionale (FORT) | 4 | 2,2 | 30,8 |
| 9 | IRCCS Istituto Clinico Humanitas | 4 | 2,2 | 33,0 |
| 10 | IRCCS-A.O.U. San Martino-IST | 4 | 2,2 | 35,1 |
| 11 | Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova/IRCCS Di Reggio Emilia | 3 | 1,6 | 36,8 |
| 12 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Udine | 3 | 1,6 | 38,4 |
| 13 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili di Brescia | 3 | 1,6 | 40,0 |
| 14 | Fondazione GONO | 3 | 1,6 | 41,6 |
| 15 | Fondazione Italiana Linfomi Onlus | 3 | 1,6 | 43,2 |
| 16 | Istituti Fisioterapici Ospitalieri | 3 | 1,6 | 44,9 |
| 17 | University of Birmingham | 3 | 1,6 | 46,5 |
| 18 | AOU Federico II | 2 | 1,1 | 47,6 |
| 19 | Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità Di Novara | 2 | 1,1 | 48,6 |
| 20 | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena | 2 | 1,1 | 49,7 |
| 21 | Centro di Riferimento Oncologico | 2 | 1,1 | 50,8 |
| | Totale | 94 | 50,8 | |

Tabella 19c
Sperimentazioni per promotore no profit (2022)
SC autorizzate nel 2022: 98 di 652 (15%)

| Promotore no profit | | 2022 | | |
|---------------------|---|-----------|-------------|------|
| | | SC | % | cum. |
| 1 | Assistance Publique des Hopitaux de Paris | 3 | 3,1 | 3,1 |
| 2 | EORTC AISBL/IVZW | 3 | 3,1 | 6,1 |
| 3 | Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) | 3 | 3,1 | 9,2 |
| 4 | Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" | 3 | 3,1 | 12,2 |
| 5 | Ospedale San Raffaele | 3 | 3,1 | 15,3 |
| 6 | AOU Di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi | 2 | 2,0 | 17,3 |
| 7 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Modena | 2 | 2,0 | 19,4 |
| 8 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana | 2 | 2,0 | 21,4 |
| 9 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale Degli Spedali Civili Di Brescia | 2 | 2,0 | 23,5 |
| 10 | Consorzio Oncotech | 2 | 2,0 | 25,5 |
| 11 | Fondazione GONO | 2 | 2,0 | 27,6 |
| 12 | Irccs- Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri | 2 | 2,0 | 29,6 |
| 13 | Irccs Materno Infantile Burlo Garofolo | 2 | 2,0 | 31,6 |
| 14 | Istituto Scientifico Romagnolo Per Lo Studio E La Cura Dei Tumori (Irst) S.R.L. Irccs | 2 | 2,0 | 33,7 |
| 15 | Prinses Maxima Centrum Voor Kinderoncologie | 2 | 2,0 | 35,7 |
| 16 | University Medical Center Utrecht (Umcu) | 2 | 2,0 | 37,8 |
| 17 | A.S.L. To 2 | 1 | 1,0 | 38,8 |
| 18 | AOU Materdomini | 1 | 1,0 | 39,8 |
| 19 | ARCAGY-GINECO | 1 | 1,0 | 40,8 |
| 20 | Associazione QOL-One | 1 | 1,0 | 41,8 |
| 21 | Azienda Ospedaliera "S. Maria" | 1 | 1,0 | 42,9 |
| 22 | Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Di Torino | 1 | 1,0 | 43,9 |
| 23 | Azienda Ospedaliera Universitaria Senese | 1 | 1,0 | 44,9 |
| 24 | Azienda Ospedaliero Universitaria Di Ferrara | 1 | 1,0 | 45,9 |
| 25 | Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità Di Novara | 1 | 1,0 | 46,9 |
| 26 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi | 1 | 1,0 | 48,0 |
| 27 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Udine | 1 | 1,0 | 49,0 |
| 28 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale Dei Sette Laghi | 1 | 1,0 | 50,0 |
| Totale | | 49 | 50,0 | |

2.7 Disegno e finalità della sperimentazione clinica

In questo paragrafo le sperimentazioni autorizzate nel triennio 2020-22 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 nel braccio di trattamento cui è stato assegnato per tutta la durata dello studio. 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.

Nei tre anni analizzati, la percentuale degli studi randomizzati e controllati supera il 60% nel 2020 e nel 2021, mentre rimane lievemente sotto tale soglia nel 2022.

Tabella 20

RCT (Studi Randomizzati controllati)

SC autorizzate nel triennio: 2.153 di cui 1.307 (60,7%) 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 |
| Totale | 1.307 | 2.153 | 60,7 |

² La randomizzazione è un metodo per l’assegnazione o la selezione dei partecipanti senza l’utilizzo di alcun sistema. È puramente casuale. Negli studi clinici, i partecipanti sono di solito assegnati a differenti bracci della sperimentazione (ad esempio, per ricevere il farmaco dello studio o il placebo) in modo casuale. Questa è una parte fondamentale dello studio randomizzato controllato (randomised controlled trial, RCT) e significa che ciascun partecipante ha la stessa possibilità di essere in uno dei bracci della sperimentazione. È un metodo importante per ridurre il rischio di distorsione nei risultati dello studio.

Tabella 21a
Sperimentazioni per disegno dello studio (2020)
SC autorizzate nel 2020: 683

a) Per randomizzazione

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Randomizzato | 429 | 62,8 | 0 | 0,0 | 429 | 62,8 |
| Non randomizzato | 39 | 5,7 | 215 | 31,5 | 254 | 37,2 |
| Totale | 468 | 68,5 | 215 | 31,5 | 683 | 100,0 |

b) Per blinding

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|---------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Doppio cieco | 270 | 39,5 | 0 | 0,0 | 270 | 39,5 |
| In aperto | 187 | 27,4 | 5 | 0,7 | 192 | 28,1 |
| Singolo cieco | 11 | 1,6 | 0 | 0,0 | 11 | 1,6 |
| Non spec.* | 0 | 0,0 | 210 | 30,7 | 210 | 30,7 |
| Totale | 468 | 68,5 | 215 | 31,5 | 683 | 100,0 |

c) Per assegnazione del trattamento

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|--------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Gruppi paralleli | 300 | 43,9 | 0 | 0,0 | 300 | 43,9 |
| Cross over | 15 | 2,2 | 0 | 0,0 | 15 | 2,2 |
| Gr. parall. / cross-over | 11 | 1,6 | 0 | 0,0 | 11 | 1,6 |
| Non spec.* | 142 | 20,8 | 215 | 31,5 | 357 | 52,3 |
| Totale | 468 | 68,5 | 215 | 31,5 | 683 | 100,0 |

* informazione non definita o non presente in CTA

Tabella 21b
Sperimentazioni per disegno dello studio (2021)
SC autorizzate nel 2021: 818

a) Per randomizzazione

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Randomizzato | 499 | 61,0 | 0 | 0,0 | 499 | 61,0 |
| Non randomizzato | 35 | 4,3 | 284 | 34,7 | 319 | 39,0 |
| Totale | 534 | 65,3 | 284 | 34,7 | 818 | 100,0 |

b) Per blinding

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|---------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Doppio cieco | 308 | 37,7 | 0 | 0,0 | 308 | 37,7 |
| In aperto | 207 | 25,3 | 1 | 0,1 | 208 | 25,4 |
| Singolo cieco | 18 | 2,2 | 0 | 0,0 | 18 | 2,2 |
| Non spec.* | 1 | 0,1 | 283 | 34,6 | 284 | 34,7 |
| Totale | 534 | 65,3 | 284 | 34,7 | 818 | 100,0 |

c) Per assegnazione del trattamento

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|--------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Gruppi paralleli | 345 | 42,2 | 0 | 0,0 | 345 | 42,2 |
| Cross over | 30 | 3,7 | 0 | 0,0 | 30 | 3,7 |
| Gr. parall. / cross-over | 16 | 2,0 | 0 | 0,0 | 16 | 2,0 |
| Non spec.* | 143 | 17,5 | 284 | 34,7 | 427 | 52,2 |
| Totale | 534 | 65,3 | 284 | 34,7 | 818 | 100,0 |

* informazione non definita o non presente in CTA

Tabella 21c
Sperimentazioni per disegno dello studio (2022)
SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611

a) Per randomizzazione

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Randomizzato | 357 | 58,4 | 0 | 0,0 | 357 | 58,4 |
| Non randomizzato | 41 | 6,7 | 213 | 34,9 | 254 | 41,6 |
| Totale | 398 | 65,1 | 213 | 34,9 | 611 | 100,0 |

b) Per blinding

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|---------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Doppio cieco | 233 | 38,1 | 0 | 0,0 | 233 | 38,1 |
| In aperto | 164 | 26,8 | 0 | 0,0 | 164 | 26,8 |
| Singolo cieco | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 1 | 0,2 |
| Non spec.* | 0 | 0,0 | 213 | 34,9 | 213 | 34,9 |
| Totale | 398 | 65,1 | 213 | 34,9 | 611 | 100,0 |

* informazione non definita o non presente in CTA

c) Per assegnazione del trattamento

| Disegno | Controllato | | Non controllato | | Totale | |
|-------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % |
| Gruppi paralleli | 233 | 38,1 | 0 | 0,0 | 233 | 38,1 |
| Cross over | 164 | 26,8 | 0 | 0,0 | 164 | 26,8 |
| Gr. parall. / crossover | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 1 | 0,2 |
| Non spec.* | 0 | 0,0 | 213 | 34,9 | 213 | 34,9 |
| Totale | 398 | 65,1 | 213 | 34,9 | 611 | 100,0 |

Lo scopo di una sperimentazione clinica è da un lato accertarsi della sicurezza del trattamento che si desidera testare, dall'altro dimostrare l'efficacia terapeutica per un'indicazione precisa. Ciò risulta evidente dai dati riportati nelle tabelle 22a, 22b e 22c, in cui le sperimentazioni autorizzate nei tre anni considerati sono state suddivise in base alla finalità. Bisogna precisare che la stessa sperimentazione può comprendere più finalità e quindi essere conteggiata più volte. Nel triennio analizzato, efficacia e sicurezza si confermano le valutazioni maggiormente indagate e sono presenti, rispettivamente, nel 2020 in 617 (90,3%) e 599 (87,7%) studi, nel 2021 in 724 (88,5%) e 714 (87,3%) studi, nel 2022 in 561 (86%), e 553 (84,8%) studi. La valutazione della farmacocinetica, il cui obiettivo è determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano ossia come il farmaco viene assorbito, metabolizzato ed escreto è stata indicata in 369 studi (54,0%) nel 2020, in 463 (56,6%) nel 2021 e in 394 (60,4%) nel 2022. L'obiettivo è invece la terapia in 325 studi del 2020 (47,6%), in 422 (51,6%) del 2021 e in 308 (47,2%) del 2022. Seguono via via tutte le altre finalità: la farmacodinamica, che ha l'obiettivo di determinare un range approssimato di dosi attive del farmaco sperimentale, evitando la somministrazione di dosaggi insufficienti o troppo elevati, la farmacogenetica, la farmacogenomica e lo studio dose-risposta, tutte con quote similari nei tre anni considerati. Le restanti finalità - farmacoeconomia, profilassi, diagnosi e bioequivalenza - hanno tutte percentuali di presenza inferiori al 5%.

Tabella 22a
Sperimentazioni per finalità (2020)

SC autorizzate nel 2020: 683

| Finalità | 2020 | |
|----------------------|------|------|
| | SC | % |
| Efficacia | 617 | 90,3 |
| Sicurezza | 599 | 87,7 |
| Farmacocinetica | 369 | 54,0 |
| Terapia | 325 | 47,6 |
| Farmacodinamica | 230 | 33,7 |
| Farmacogenetica | 106 | 15,5 |
| Farmacogenomica | 87 | 12,7 |
| Studio dose-risposta | 83 | 12,2 |
| Farmacoeconomia | 30 | 4,4 |
| Profilassi | 30 | 4,4 |
| Diagnosi | 20 | 2,9 |
| Bioequivalenza | 3 | 0,4 |

Tabella 22b
Sperimentazioni per finalità (2021)
SC autorizzate nel 2021: 818

| Finalità | 2021 | |
|----------------------|------|------|
| | SC | % |
| Efficacia | 724 | 88,5 |
| Sicurezza | 714 | 87,3 |
| Farmacocinetica | 463 | 56,6 |
| Terapia | 422 | 51,6 |
| Farmacodinamica | 295 | 36,1 |
| Farmacogenetica | 119 | 14,5 |
| Farmacogenomica | 111 | 13,6 |
| Studio dose-risposta | 98 | 12,0 |
| Farmacoeconomia | 32 | 3,9 |
| Profilassi | 19 | 2,3 |
| Diagnosi | 19 | 2,3 |
| Bioequivalenza | 2 | 0,2 |

Tabella 22c
Sperimentazioni per finalità (2022)
SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611

| Finalità | 2022 | |
|----------------------|------|------|
| | SC | % |
| Sicurezza | 561 | 86,0 |
| Efficacia | 553 | 84,8 |
| Farmacocinetica | 394 | 60,4 |
| Terapia | 308 | 47,2 |
| Farmacodinamica | 245 | 37,6 |
| Studio dose-risposta | 120 | 18,4 |
| Farmacogenetica | 84 | 12,9 |
| Farmacogenomica | 63 | 9,7 |
| Profilassi | 21 | 3,2 |
| Farmacoeconomia | 15 | 2,3 |
| Diagnosi | 10 | 1,5 |
| Bioequivalenza | 3 | 0,5 |

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 2020, 2021 e 2022, nelle tabelle 23a, 23b e 23c viene riportato l'esito delle sperimentazioni, distinte per fase, che avevano precedentemente ricevuto uno *scientific advice* nazionale da parte di un qualsiasi Stato Membro o dall'EMA: si osserva come tra il 2020 e il 2021 la quota diminuisca di un punto percentuale (dal 24,3% al 23,3%), pur aumentando in valore assoluto di circa 30 studi, con un lieve aumento percentuale nel 2022, a fronte di una diminuzione assoluta da 212 a 205 studi con *scientific advice*.

Tabella 23a

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase (2020)

SC valutate nel 2020: 737 di cui 179 (24,3%) con Scientific Advice

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Bioeq / Biod | | Totale | |
|----------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|-------------|----------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 8 | 4,7 | 43 | 25,3 | 117 | 68,8 | 1 | 0,6 | 1 | 0,6 | 170 | 95,0 |
| Diniego | 0 | 0,0 | 4 | 44,4 | 5 | 55,6 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 9 | 5,0 |
| Totale | 8 | 4,5 | 47 | 26,3 | 122 | 68,2 | 1 | 0,6 | 0 | 0,6 | 179 | 100,0 |

Tabella 23b

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase (2021)

SC valutate nel 2021: 908 di cui 212 (23,3%) con Scientific Advice

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|----------------|-----------|------------|-----------|-------------|------------|-------------|----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 16 | 7,8 | 45 | 22,1 | 141 | 69,1 | 2 | 1,0 | 204 | 96,2 |
| Diniego | 1 | 12,5 | 2 | 25,0 | 5 | 62,5 | 0 | 0,0 | 8 | 3,8 |
| Totale | 17 | 8,0 | 47 | 22,2 | 146 | 68,9 | 2 | 0,9 | 212 | 100,0 |

Tabella 23c

Sperimentazioni con Scientific Advice per esito e fase (2022)

SC valutate nel 2022: 724 di cui 200 (27,6%) con Scientific Advice

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|----------------|-----------|------------|-----------|-------------|------------|-------------|----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Autorizzazione | 13 | 6,5 | 52 | 26,0 | 133 | 66,5 | 2 | 1,0 | 200 | 97,6 |
| Diniego | 1 | 20,0 | 0 | 0,0 | 4 | 80,0 | 0 | 0,0 | 5 | 2,4 |
| Totale | 14 | 6,8 | 52 | 25,4 | 137 | 66,8 | 2 | 1,0 | 205 | 100,0 |

2.9 I comitati etici coordinatori

Come emerso nella sezione 2.1, è necessario che le sperimentazioni cliniche ottengano il parere favorevole da parte del comitato etico coordinatore (denominato *parere unico - PU*), che di norma è quello di riferimento per il centro coordinatore della sperimentazione. Nel caso di più centri italiani coinvolti, i comitati etici di questi centri dovranno solo esprimere l'accettazione o meno del parere unico del comitato etico coordinatore, al fine di far partire la sperimentazione presso il proprio centro. Hanno fatto eccezione le sperimentazioni per COVID-19, per le quali la normativa straordinaria introdotta da marzo 2020 ha previsto il solo parere favorevole del comitato etico dell'INMI L. Spallanzani, che infatti risulta il comitato etico più attivo nel 2020.

I dati del 2022 comprendono anche gli effetti dell'avvio del Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche sui pareri dei comitati etici coordinatori, che ha previsto per l'Italia una modalità temporanea di gestione delle sperimentazioni con l'individuazione di un solo comitato etico per sperimentazione, diverso per collocazione rispetto ai siti sperimentali coinvolti.

Nelle tabelle 24a, 24b e 24c sono riportati i pareri unici rilasciati dai comitati etici coordinatori relativi alle sperimentazioni autorizzate da AIFA nel corso del 2020, del 2021 e del 2022. Ne risulta che nel triennio hanno rilasciato almeno un PU 63, 64 e 66 comitati etici coordinatori ma che, tuttavia, in tutti e tre gli anni, oltre il 93% dei PU è stato rilasciato dai primi 40 comitati etici in elenco. Di questi, 19, 29 e 24 comitati etici hanno rilasciato 10 o più PU nei tre anni mentre i primi 11 comitati etici coinvolti nella valutazione delle sperimentazioni cliniche hanno valutato circa la metà delle sperimentazioni totali (54,9% nel 2020, 50,1% nel 2021 e 51,8% nel 2022).

Le figure 9a, 9b e 9c illustrano la loro distribuzione sul territorio nazionale.

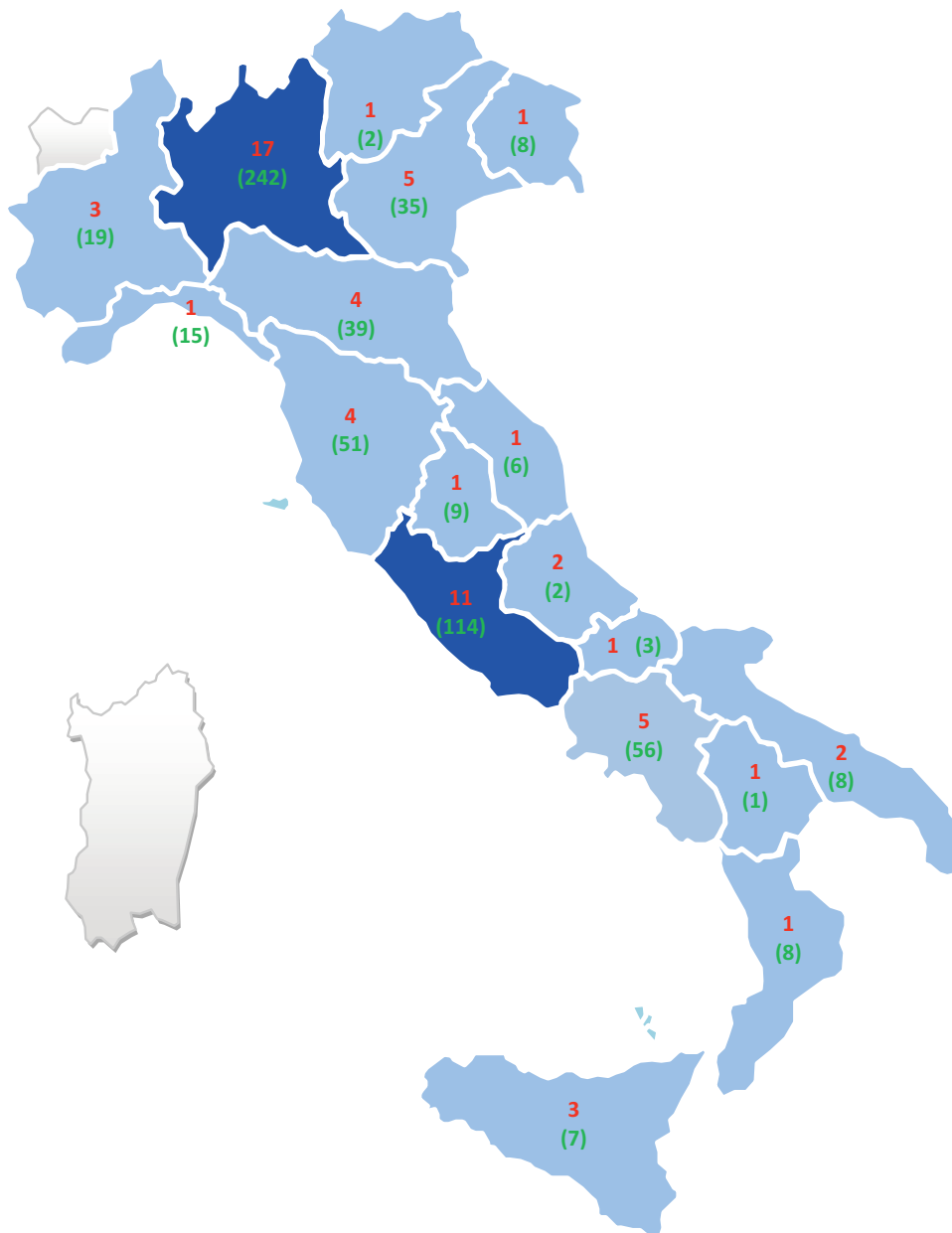
Tabella 24a
Sperimentazioni valutate per comitato etico coordinatore (2020)
 Pareri unici emessi nel 2020: 683

| Comitato etico coordinatore | | 2020 | | |
|-----------------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | CE dell'Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS | 62 | 9,1 | 9,1 |
| 2 | CE della Fondazione Agostino Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore | 53 | 7,8 | 16,8 |
| 3 | CE IRCCS Pascale | 38 | 5,6 | 22,4 |
| 4 | IRCCS Ospedale San Raffaele | 38 | 5,6 | 28,0 |
| 5 | CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino | 35 | 5,1 | 33,1 |
| 6 | CE Milano AREA 2 | 35 | 5,1 | 38,2 |
| 7 | CE della Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" - Milano | 34 | 5,0 | 43,2 |
| 8 | CE dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù | 22 | 3,2 | 46,4 |
| 9 | CE Indipendente Istituto Clinico Humanitas | 21 | 3,1 | 49,5 |
| 10 | CE REG. Toscana - Area Vasta Centro | 19 | 2,8 | 52,3 |
| 11 | CE Indipendente di Area Vasta Emilia Centro | 18 | 2,6 | 54,9 |
| 12 | CE per la sper. clinica delle province di Verona e Rovigo | 17 | 2,5 | 57,4 |
| 13 | CE REG. Toscana - Area Vasta Nord Ovest | 17 | 2,5 | 59,9 |
| 14 | CE regionale della Liguria | 15 | 2,2 | 62,1 |
| 15 | CE di Brescia | 13 | 1,9 | 64,0 |
| 16 | CE Bergamo | 11 | 1,6 | 65,6 |
| 17 | CE della Romagna - CEROM | 11 | 1,6 | 67,2 |
| 18 | MI Area 1 - ASST Sacco Fatebenefratelli | 11 | 1,6 | 68,8 |
| 19 | CE Pavia | 10 | 1,5 | 70,3 |
| 20 | CE Milano Area 3 | 9 | 1,3 | 71,6 |
| 21 | CER Umbria | 9 | 1,3 | 72,9 |
| 22 | CE dell'Area Vasta Emilia Nord | 9 | 1,3 | 74,2 |

| Comitato etico coordinatore | | 2020 | | |
|-----------------------------|---|------------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 23 | CE interaziendale AOU Citta' della salute e della scienza di Torino | 9 | 1,3 | 75,5 |
| 24 | CESC dell'IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV) | 8 | 1,2 | 76,7 |
| 25 | CE dell'Università "Sapienza" | 8 | 1,2 | 77,9 |
| 26 | CE dell'Università Federico II | 8 | 1,2 | 79,1 |
| 27 | CE Interaziendale San Luigi Gonzaga di Orbassano AA.SS.LL. TO3-TO4-TO5 | 8 | 1,2 | 80,2 |
| 28 | CE REG. Calabria Sezione Area Centro | 8 | 1,2 | 81,4 |
| 29 | CE REG. Toscana - Area Vasta Sud Est | 8 | 1,2 | 82,6 |
| 30 | CE Unico Regionale (CEUR) | 8 | 1,2 | 83,7 |
| 31 | CE IRCCS reg. Lombardia Sez. Fondazione IRCCS Istituto Neur. Carlo Besta | 7 | 1,0 | 84,8 |
| 32 | CE IRCCS San Raffaele Pisana | 7 | 1,0 | 85,8 |
| 33 | CE REG. Toscana - Pediatrico | 7 | 1,0 | 86,8 |
| 34 | CE Università Vanvitelli di Napoli, AOU Vanvitelli - Aorn Ospedali dei Colli | 7 | 1,0 | 87,8 |
| 35 | CE Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA - IRCCS | 6 | 0,9 | 88,7 |
| 36 | CE Centrale IRCCS - Sezione IFO-Fond.ne Bietti | 6 | 0,9 | 89,6 |
| 37 | CE dell'Università Campus Bio Medico di Roma | 6 | 0,9 | 90,5 |
| 38 | CE Regionale (C.E.R.) delle Marche | 6 | 0,9 | 91,4 |
| 39 | CE Brianza | 5 | 0,7 | 92,1 |
| 40 | CE per la sperimentazione clinica della provincia di Padova | 5 | 0,7 | 92,8 |
| 41 | A.O.U. Consorziato Policlinico di Bari | 4 | 0,6 | 93,4 |
| 42 | CE indipendente presso la Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata | 4 | 0,6 | 94,0 |
| 43 | CE per le sper.ni cliniche (CESC) della provincia di Vicenza | 4 | 0,6 | 94,6 |
| 44 | Sez. del CE IRCCS Istituto Tumori G. Paolo II BA c/o Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo | 4 | 0,6 | 95,2 |
| 45 | CE Catania 1 | 3 | 0,4 | 95,6 |
| 46 | IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed | 3 | 0,4 | 96,0 |
| 47 | CE Cardarelli - Santobono | 2 | 0,3 | 96,3 |
| 48 | CE dell'IDI IRCCS | 2 | 0,3 | 96,6 |
| 49 | CE Indipendente dell'IRCCS Fond. S. Lucia | 2 | 0,3 | 96,9 |
| 50 | CE Interaziendale AOU Maggiore della Carità Novara | 2 | 0,3 | 97,2 |
| 51 | CE IRCCS di Candiolo | 2 | 0,3 | 97,5 |
| 52 | CE IRCCS Istituto Auxologico italiano | 2 | 0,3 | 97,8 |
| 53 | CE Messina | 2 | 0,3 | 98,1 |
| 54 | CE Palermo 1 | 2 | 0,3 | 98,4 |
| 55 | CESC dell'az. prov.le per i servizi sanitari della provincia autonoma di Trento | 2 | 0,3 | 98,7 |
| 56 | CE Val Padana | 2 | 0,3 | 99,0 |
| 57 | CE AVEC Bologna | 1 | 0,1 | 99,1 |
| 58 | CE Campania Nord | 1 | 0,1 | 99,3 |
| 59 | CE delle province di Chieti e Pescara | 1 | 0,1 | 99,4 |
| 60 | CE dell'Insubria | 1 | 0,1 | 99,6 |
| 61 | CE Lazio 1 | 1 | 0,1 | 99,7 |
| 62 | CESC della provincia di Treviso e Belluno | 1 | 0,1 | 99,9 |
| 63 | CE per le province di L' Aquila e Teramo | 1 | 0,1 | 100,0 |
| | Totale | 683 | 100,0 | |

Nella figura 9a è riportata una distribuzione su base geografica dei pareri unici insieme al numero dei comitati etici responsabili di questi pareri e alla numerosità dei comitati etici su base regionale.

Figura 9a
Sperimentazioni cliniche valutate per comitato etico coordinatore (2020)
PU espressi per le SC valutate da AIFA nel 2020: 683



■ numero CE operanti nel 2020: 63
■ numero SC valutate nel 2020: 683

■ regioni con numero di CE operanti tra 1 e 5
■ regioni con numero di CE operanti tra 6 e 9
■ regioni con numero di CE operanti > 10

Tabella 24b
Sperimentazioni valutate per comitato etico coordinatore (2021)
Pareri unici emessi nel 2021: 804

| Comitato etico coordinatore | | 2021 | | |
|-----------------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | CE della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore | 64 | 8,0 | 8,0 |
| 2 | IRCCS Ospedale San Raffaele | 48 | 6,0 | 13,9 |
| 3 | CE Indipendente di Area Vasta Emilia Centro | 41 | 5,1 | 19,0 |
| 4 | CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino | 40 | 5,0 | 24,0 |
| 5 | CE IRCCS Pascale AORN Santobono-Pausilipon | 36 | 4,5 | 28,5 |
| 6 | CE dell'Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS | 36 | 4,5 | 33,0 |
| 7 | CE della Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori"- Milano | 32 | 4,0 | 36,9 |
| 8 | CE Milano Area 2 | 30 | 3,7 | 40,7 |
| 9 | CE Regione Toscana - Area Vasta Centro | 28 | 3,5 | 44,2 |
| 10 | CE per la sperimentazione clinica delle province di Verona e Rovigo | 25 | 3,1 | 47,3 |
| 11 | CE di Brescia | 23 | 2,9 | 50,1 |
| 12 | CE indipendente Istituto Clinico Humanitas | 21 | 2,6 | 52,7 |
| 13 | CE centrale IRCCS - sezione IFO - Fondazione Bietti | 19 | 2,4 | 55,1 |
| 14 | CE Pavia | 19 | 2,4 | 57,5 |
| 15 | CE IRCCS Regione Lombardia - sezione Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta | 18 | 2,2 | 59,7 |
| 16 | CE dell'IRCCS ospedale pediatrico Bambino Gesù | 17 | 2,1 | 61,8 |
| 17 | CE Milano Area 3 | 17 | 2,1 | 63,9 |
| 18 | CE Bergamo | 17 | 2,1 | 66,0 |
| 19 | CE Regione Toscana - Area Vasta Nord Ovest | 17 | 2,1 | 68,2 |
| 20 | CE Università Vanvitelli di Napoli, AOU Vanvitelli - AORN Ospedali dei Colli | 16 | 2,0 | 70,1 |
| 21 | CE Regione Calabria sezione Area Centro | 15 | 1,9 | 72,0 |
| 22 | CE regionale della Liguria | 15 | 1,9 | 73,9 |
| 23 | CE interaziendale San Luigi Gonzaga di Orbassano e AA.SS.LL. To 3-To 4-To 5 | 15 | 1,9 | 75,7 |
| 24 | CE dell'Area Vasta Emilia Nord | 14 | 1,7 | 77,5 |
| 25 | CE della Romagna – CEROM | 12 | 1,5 | 79,0 |
| 26 | CE dell'Università "Sapienza" | 11 | 1,4 | 80,3 |
| 27 | CER Umbria - CE regionale Umbria | 11 | 1,4 | 81,7 |
| 28 | CE interaziendale AOU città della Salute e della Scienza di Torino | 11 | 1,4 | 83,1 |
| 29 | CE Regione Toscana - Area Vasta Sud Est | 10 | 1,2 | 84,3 |
| 30 | CE Regione Toscana – Pediatrico | 10 | 1,2 | 85,6 |
| 31 | CE Campania Nord | 9 | 1,1 | 86,7 |
| 32 | CE per la sperimentazione clinica della provincia di Padova | 9 | 1,1 | 87,8 |
| 33 | CE dell'Università Federico II | 8 | 1,0 | 88,8 |
| 34 | MI Area 1 - ASST Sacco Fatebenefratelli | 7 | 0,9 | 89,7 |
| 35 | CE Unico Regionale | 6 | 0,7 | 90,4 |
| 36 | CE Brianza | 5 | 0,6 | 91,0 |
| 37 | CE Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA – IRCCS | 5 | 0,6 | 91,7 |
| 38 | A.O.U. Consorziale Policlinico di Bari | 5 | 0,6 | 92,3 |
| 39 | IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed | 5 | 0,6 | 92,9 |
| 40 | CE indipendente presso la Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata | 4 | 0,5 | 93,4 |
| 41 | CE della Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico | 4 | 0,5 | 93,9 |

| Comitato etico coordinatore | | 2021 | | |
|-----------------------------|--|------------|--------------|-----------|
| | | SC | % | % cum. |
| 42 | CE Palermo 1 | 4 | 0,5 | 94,4 |
| 43 | Sezione del CE IRCCS Ist. Tumori G. Paolo II BA c/o Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza SG Rotondo | 4 | 0,5 | 94,9 |
| 44 | CE regionale (C.E.R.) delle Marche | 4 | 0,5 | 95,4 |
| 45 | CE dell'Insubria | 3 | 0,4 | 95,8 |
| 46 | CE Catania 1 | 3 | 0,4 | 96,1 |
| 47 | CE indipendente dell'I.R.C.C.S. Fondazione S. Lucia | 3 | 0,4 | 96,5 |
| 48 | CESC dell'IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV) | 3 | 0,4 | 96,9 |
| 49 | CE Val Padana | 3 | 0,4 | 97,3 |
| 50 | Cardarelli-Santobono | 3 | 0,4 | 97,6 |
| 51 | CE Interaziendale con sede presso l'AOU Maggiore della Carità di Novara | 2 | 0,2 | 97,9 |
| 52 | CE per le sperimentazioni cliniche (CESC) della provincia di Vicenza | 2 | 0,2 | 98,1 |
| 53 | CE IRCCS Istituto Auxologico Italiano | 2 | 0,2 | 98,4 |
| 54 | CE IRCCS Sicilia - Oasi Maria SS. | 2 | 0,2 | 98,6 |
| 55 | CE Campania Sud | 2 | 0,2 | 98,9 |
| 56 | CE indipendente Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari | 1 | 0,1 | 99,0 |
| 57 | CE Campania Centro | 1 | 0,1 | 99,1 |
| 58 | CE IRCCS San Raffaele Roma | 1 | 0,1 | 99,3 |
| 59 | CE Lazio 1 | 1 | 0,1 | 99,4 |
| 60 | CE dell'IDI-IRCCS | 1 | 0,1 | 99,5 |
| 61 | CE per le sper.ni cliniche dell'Azienda Provinciale per i servizi sanitari | 1 | 0,1 | 99,6 |
| 62 | CE interaziendale azienda ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria | 1 | 0,1 | 99,8 |
| 63 | CE IRCCS di Candiolo | 1 | 0,1 | 99,9 |
| 64 | CE per la sperimentazione clinica (CESC) della provincia di Treviso e Belluno | 1 | 0,1 | 100,0 |
| | Totale | 804 | 100,0 | |

Nella figura 9b è riportata una distribuzione su base geografica dei pareri unici insieme al numero dei comitati etici responsabili di questi pareri e alla numerosità dei comitati etici su base regionale.

Figura 9b
Sperimentazioni cliniche valutate per comitato etico coordinatore (2021)

Pareri unici emessi nel 2021: 804

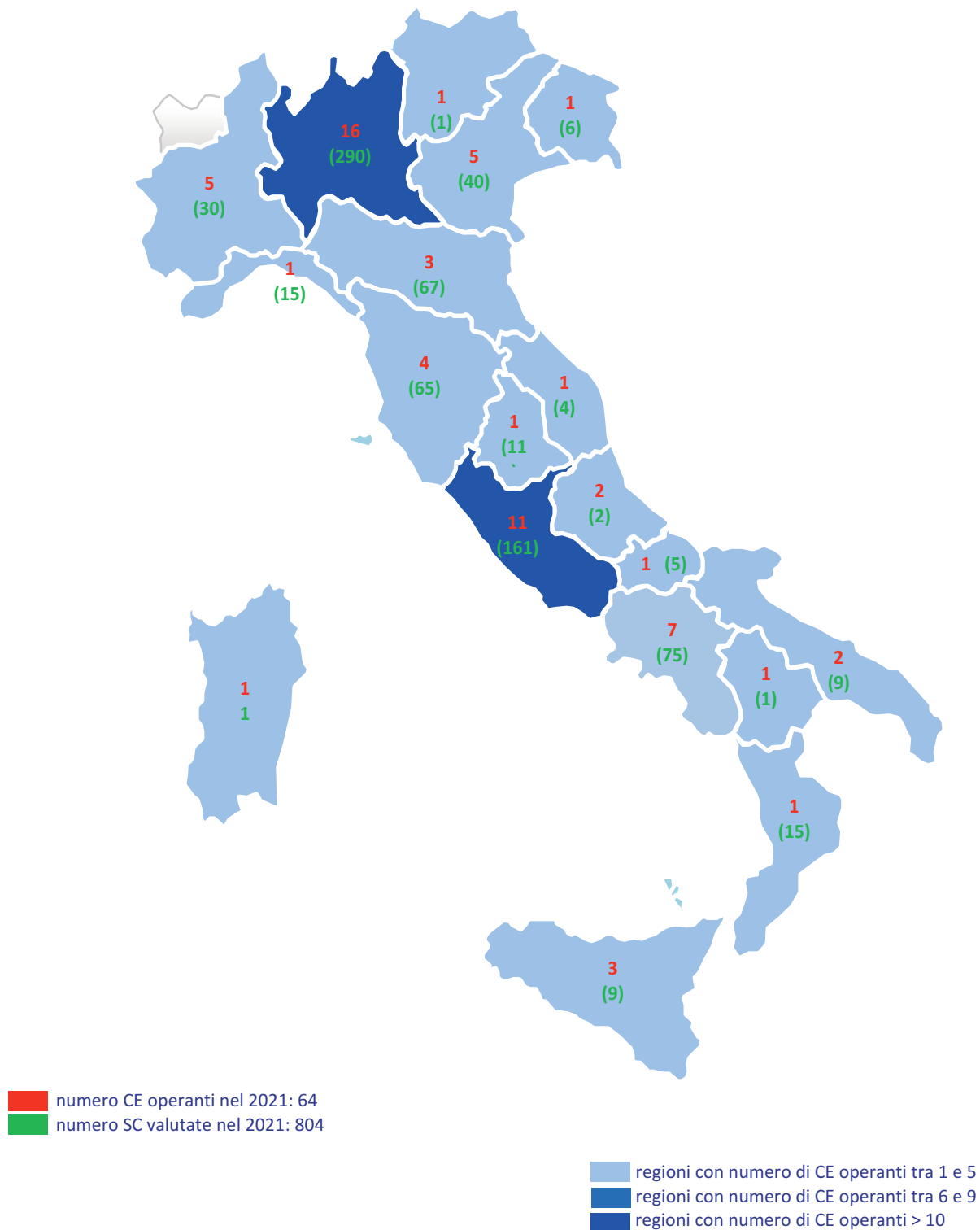


Tabella 24c
Sperimentazioni valutate per comitato etico coordinatore (2022)
Pareri unici emessi nel 2022: 637

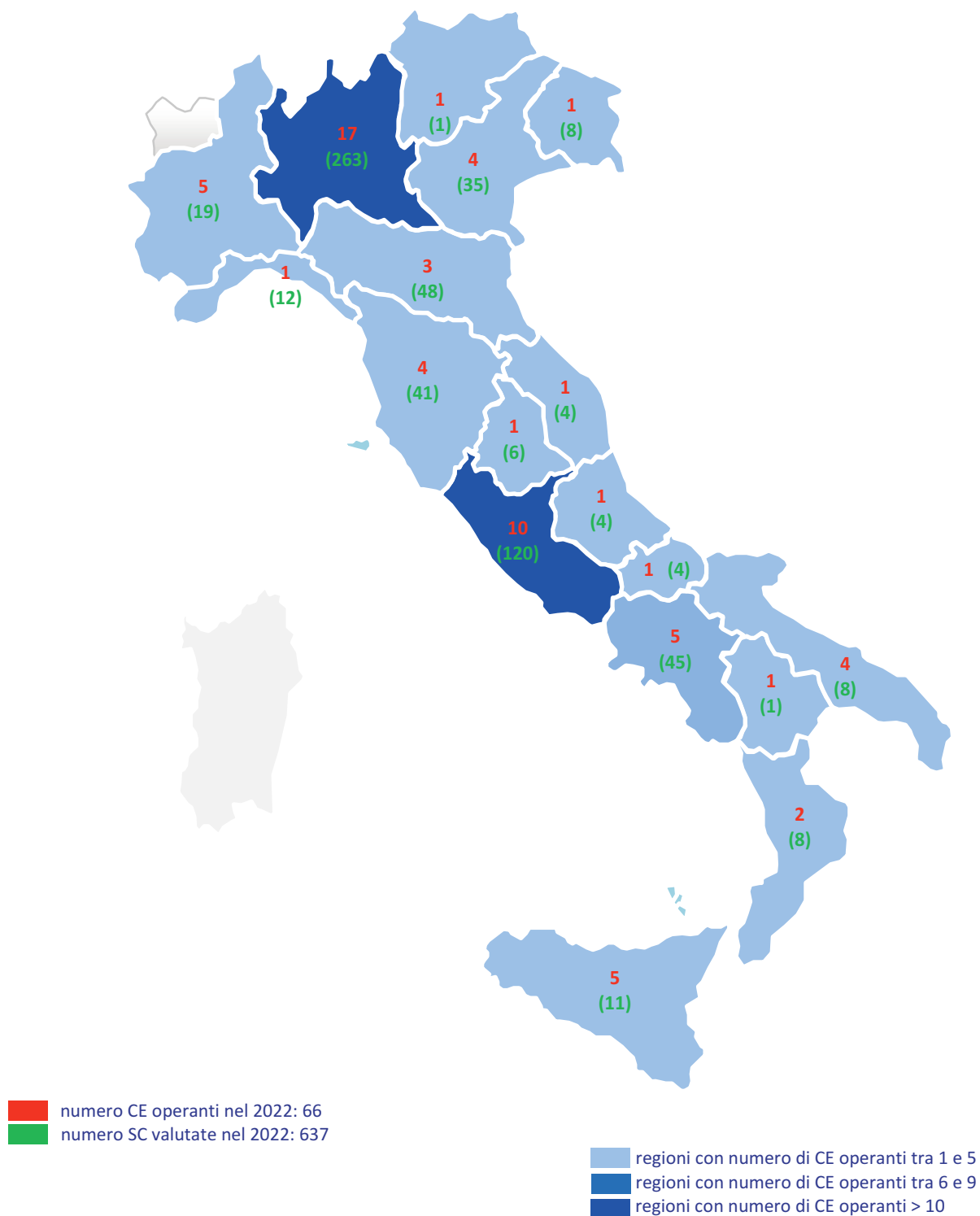
| Comitato etico coordinatore | | 2022 | | |
|-----------------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | CE della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore | 61 | 9,6 | 9,6 |
| 2 | CE degli IRCCS Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino | 36 | 5,7 | 15,2 |
| 3 | CE IRCCS Pascale AORN Santobono-Pausilipon | 36 | 5,7 | 20,9 |
| 4 | CE Milano Area 2 | 36 | 5,7 | 26,5 |
| 5 | CE IRCCS Ospedale San Raffaele | 28 | 4,4 | 30,9 |
| 6 | CE per la sperimentazione clinica delle province di Verona e Rovigo | 25 | 3,9 | 34,9 |
| 7 | CE Indipendente di Area Vasta Emilia Centro | 25 | 3,9 | 38,8 |
| 8 | CE della Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori"- Milano | 22 | 3,5 | 42,2 |
| 9 | CE di Brescia | 21 | 3,3 | 45,5 |
| 10 | CE Milano Area 3 | 20 | 3,1 | 48,7 |
| 11 | CE Pavia | 20 | 3,1 | 51,8 |
| 12 | CE dell'Università "Sapienza" | 18 | 2,8 | 54,6 |
| 13 | CE indipendente Istituto Clinico Humanitas | 17 | 2,7 | 57,3 |
| 14 | CE IRCCS Regione Lombardia - sezione Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta | 17 | 2,7 | 60,0 |
| 15 | CE della Romagna – CEROM | 16 | 2,5 | 62,5 |
| 16 | CE dell'IRCCS ospedale pediatrico Bambino Gesù | 15 | 2,4 | 64,8 |
| 17 | CE centrale IRCCS - sezione IFO - Fondazione Bietti | 14 | 2,2 | 67,0 |
| 18 | CE Regione Toscana - Area Vasta Centro | 14 | 2,2 | 69,2 |
| 19 | CE Regione Toscana – Pediatrico | 13 | 2,0 | 71,3 |
| 20 | CE regionale della Liguria | 12 | 1,9 | 73,2 |
| 21 | CE Bergamo | 11 | 1,7 | 74,9 |
| 22 | CE interaziendale AOU città della Salute e della Scienza di Torino | 11 | 1,7 | 76,6 |
| 23 | CE Brianza | 10 | 1,6 | 78,2 |
| 24 | CE dell'Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS | 10 | 1,6 | 79,7 |
| 25 | CE Regione Toscana - Area Vasta Nord Ovest | 9 | 1,4 | 81,2 |
| 26 | CE Unico Regionale | 8 | 1,3 | 82,4 |
| 27 | CE dell'Area Vasta Emilia Nord | 7 | 1,1 | 83,5 |
| 28 | CE Palermo 1 | 7 | 1,1 | 84,6 |
| 29 | CE Regione Calabria sezione Area Centro | 7 | 1,1 | 85,7 |
| 30 | CE della Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico | 6 | 0,9 | 86,7 |
| 31 | CE per la sperimentazione clinica della provincia di Padova | 6 | 0,9 | 87,6 |
| 32 | CER Umbria - CE regionale Umbria | 6 | 0,9 | 88,5 |
| 33 | CE Regione Toscana - Area Vasta Sud Est | 5 | 0,8 | 89,3 |
| 34 | CE Università Vanvitelli di Napoli, AOU Vanvitelli - AORN Ospedali dei Colli | 5 | 0,8 | 90,1 |
| 35 | Sezione del CE IRCCS Ist. Tumori G. Paolo II BA c/o Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza SG Rotondo | 5 | 0,8 | 90,9 |
| 36 | CE delle province di Chieti e Pescara | 4 | 0,6 | 91,5 |
| 37 | CE Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA – IRCCS | 4 | 0,6 | 92,2 |
| 38 | CE regionale (C.E.R.) delle Marche | 4 | 0,6 | 92,8 |
| 39 | IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed | 4 | 0,6 | 93,4 |
| 40 | CE indipendente dell'I.R.C.C.S. Fondazione S. Lucia | 3 | 0,5 | 94,3 |
| 41 | CE indipendente presso la Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata | 3 | 0,5 | 94,8 |

| Comitato etico coordinatore | | 2022 | | |
|-----------------------------|---|------------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 42 | CE interaziendale San Luigi Gonzaga di Orbassano e AA.SS.LL. To 3-To 4-To 5 | 3 | 0,5 | 95,3 |
| 43 | CESC dell'IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV) | 3 | 0,5 | 95,6 |
| 44 | CE Campania Sud | 2 | 0,3 | 95,9 |
| 45 | CE dell'IDI-IRCCS | 2 | 0,3 | 96,2 |
| 46 | CE dell'Insubria | 2 | 0,3 | 96,5 |
| 47 | CE Interaziendale con sede presso l'AOU Maggiore della Carità di Novara | 2 | 0,3 | 96,9 |
| 48 | CE IRCCS di Candiolo | 2 | 0,3 | 97,2 |
| 49 | CE IRCCS Istituto Auxologico Italiano | 2 | 0,3 | 97,5 |
| 50 | MI Area 1 - ASST Sacco Fatebenefratelli | 2 | 0,3 | 97,6 |
| 51 | A.O.U. Consorziata Policlinico di Bari | 1 | 0,2 | 97,8 |
| 52 | CE Campania Nord | 1 | 0,2 | 98,0 |
| 53 | CE Catania 1 | 1 | 0,2 | 98,1 |
| 54 | CE Catania 2 | 1 | 0,2 | 98,3 |
| 55 | CE Catania 3 | 1 | 0,2 | 98,4 |
| 56 | CE dell'Azienda Sanitaria della Provincia Autonoma di Bolzano | 1 | 0,2 | 98,6 |
| 57 | CE della ASL Brindisi | 1 | 0,2 | 98,7 |
| 58 | CE della ASL Lecce | 1 | 0,2 | 98,9 |
| 59 | CE dell'Università Federico II | 1 | 0,2 | 99,1 |
| 60 | CE interaziendale azienda ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria | 1 | 0,2 | 99,2 |
| 61 | CE IRCCS Sicilia - ISMETT | 1 | 0,2 | 99,4 |
| 62 | CE Lazio 1 | 1 | 0,2 | 99,5 |
| 63 | CE Lazio 2 | 1 | 0,2 | 99,7 |
| 64 | CE per la sperimentazione clinica della provincia di Venezia e IRCCS San Camillo | 1 | 0,2 | 99,8 |
| 65 | CE Regione Calabria sezione Area Sud | 1 | 0,2 | 100,0 |
| 66 | CE Val Padana | 1 | 0,2 | |
| Totale | | 637 | 100,0 | |

Nella figura 9c è riportata una distribuzione su base geografica dei pareri unici insieme al numero dei comitati etici responsabili di questi pareri e alla numerosità dei comitati etici su base regionale.

Figura 9c
Sperimentazioni cliniche valutate per comitato etico coordinatore (2022)

Pareri unici emessi nel 2022: 637



Voluntary Harmonisation Procedure VHP

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
20° Rapporto Nazionale
Anno 2023

Il 16 aprile 2014 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il Regolamento n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, che abroga la Direttiva 2001/20/CE.

Per favorire l'adeguamento al modello di valutazione del Regolamento n. 536/2014, i capi di Agenzia degli Stati Membri europei hanno rilanciato dal 2015 in maniera mirata il progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati Membri dell'UE, dal nome Voluntary Harmonisation Procedure (VHP). La VHP è stata applicata su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici svolti in più di uno Stato Membro dell'UE, permettendo la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione. Alla valutazione coordinata ha fatto seguito la fase nazionale accelerata con la ratifica, da parte delle Autorità competenti nazionali, della decisione presa in VHP. Il modello valutativo della VHP riflette, quindi, quanto previsto dal Regolamento 536/2014, escludendo però il parere dei comitati etici, che viene recepito solo in fase nazionale.

Questo progetto è rimasto attivo per gli anni 2020 e 2021, dopo di che è stato definitivamente chiuso, alla luce dell'implementazione piena del Regolamento europeo 536/2014, che ha introdotto ufficialmente la valutazione coordinata degli Stati Membri.

Le caratteristiche principali della VHP sono:

- la natura volontaria della partecipazione, sia per il promotore sia per le Autorità competenti coinvolte;
- l'armonizzazione della documentazione tra gli Stati Membri partecipanti;
- la valutazione e l'autorizzazione della sperimentazione clinica da parte di tutte le Autorità competenti degli Stati Membri coinvolti, secondo una tempistica rigorosa e coordinata.

Per la condivisione di tutti i documenti e le informazioni relative alle procedure tra le Agenzie è stato utilizzato un database dedicato, gestito dalla Germania (PEI - Paul-Ehrlich-Institut).

Inoltre, nel 2016 il Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), il Comitato europeo nato allo scopo di coordinare l'attuazione della direttiva 2001/20 sulle sperimentazioni cliniche negli Stati Membri, in collaborazione con la Germania (PEI), ha supportato l'inizio di un progetto parallelo, chiamato VHP-plus, che prevedeva il coinvolgimento dei comitati etici, dietro specifica richiesta, nella valutazione della documentazione presentata dallo sponsor in VHP. La lista degli Stati Membri che hanno aderito al progetto VHP-plus è consultabile al link <http://www.hma.eu/ctfg.html>.

L'Italia non ha partecipato al progetto VHP-plus ma l'AIFA, a livello nazionale, ha avviato un progetto pilota per la valutazione, su richiesta degli sponsor, delle procedure VHP, coordinata e in parallelo tra Autorità competente (AIFA) e comitati etici, riducendo le tempistiche necessarie all'autorizzazione degli studi clinici durante la successiva fase nazionale.

L'Italia è stata tra i Paesi maggiormente coinvolti dagli sponsor: nel 2020 e 2021 sono stati confermati i dati degli anni precedenti, che hanno visto l'Italia partecipare in maniera attiva e continuativa al progetto.

AIFA anche nel 2020 ha partecipato a tutte le procedure in cui è stata coinvolta dagli sponsor, valutando nel quinquennio 2016-2020 ben 111 sperimentazioni cliniche e 462 emendamenti sostanziali come autorità competente di riferimento, posizionandosi tra i primi Stati Europei per numero di procedure. In base ai numeri delle domande di sperimentazione in Italia, circa 1/5 delle sperimentazioni condotte in Italia hanno avuto una valutazione coordinata nell'ambito delle VHP.

Per quanto riguarda il numero di procedure seguite come autorità competente di riferimento, il dato dell'Italia nel 2020 (16 procedure) non appare in linea con quello degli anni precedenti, fornendo un'indicazione sul probabile volume di studi che gli sponsor potranno presentare all'Italia quale Stato Membro di riferimento secondo il Regolamento 536/2014. Meno indicativo è il dato del 2021, che ha visto un progressivo declino delle VHP in tutta l'UE, in quanto, sia da parte degli sponsor che delle Agenzie nazionali, le attività si sono focalizzate sulla preparazione all'applicazione del Regolamento.

Il numero di emendamenti sostanziali che vede coinvolta l'Italia è aumentato ogni anno, in maniera evidente, proprio in conseguenza dell'attività di AIFA come autorità competente nella valutazione delle sperimentazioni cliniche multinazionali presentate tramite VHP, con un andamento che riflette quello naturale per tutte le domande di sperimentazione clinica.

Il progetto pilota partito nel maggio 2016 ha visto, a fronte di una crescente richiesta da parte degli sponsor, la parallela crescente partecipazione dei comitati etici sia per procedure relative a sperimentazione cliniche sia per richieste relative a emendamenti sostanziali. I dati raccolti fino al 2021 mostrano che per oltre il 75% delle procedure in cui è stato coinvolto il comitato etico, la valutazione congiunta è stata eseguita in maniera coordinata e parallela, mentre solo un piccolo numero di procedure è stato interrotto per mancanza di feedback da parte dei comitati etici coinvolti, a dimostrazione della fattiva collaborazione instaurata tra AIFA e CE nella valutazione congiunta delle sperimentazioni cliniche e degli emendamenti sostanziali.

Nelle tabelle seguenti sono presentati i numeri delle procedure volontarie europee con riferimento all'ultimo quinquennio e, più in dettaglio, i numeri relativi alle VHP che coinvolgono l'Italia (tabella 25), e i numeri delle sperimentazioni seguite nell'ambito del progetto pilota con i comitati etici nazionali (tabella 26).

Tabella 25
Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP

| Anno | SC presentate (a) | SC presentate con richiesta di coinvolgimento dell'Italia (b) | (b)/(a) | SC presentate con partecipazione dell'Italia (c) | (c)/(b) | SC presentate con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento (d) | (d)/(c) |
|------|-------------------|---|---------|--|---------|---|---------|
| 2017 | 191 | 117 | 61,3 | 106 | 90,6 | 22 | 20,8 |
| 2018 | 199 | 117 | 58,8 | 117 | 100,0 | 21 | 17,9 |
| 2019 | 204 | 115 | 56,4 | 115 | 100,0 | 25 | 21,7 |
| 2020 | 196 | 145 | 74,0 | 145 | 100,0 | 16 | 11,0 |
| 2021 | 97 | 72 | 74,2 | 70 | 97,2 | 7 | 10,0 |

Tabella 26a
Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase (2020)

SC valutate nel 2020: 145

| Fase | 2020 | |
|---------------|------------|--------------|
| | SC | % |
| FIH | 1 | 0,7 |
| Fase I | 17 | 11,7 |
| Fase II | 39 | 26,9 |
| Fase III | 82 | 56,6 |
| Fase IV | 6 | 4,1 |
| Totale | 145 | 100,0 |

Tabella 26b
Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite VHP per fase (2021)
 SC valutate nel 2021: 70

| Fase | 2021 | |
|---------------|-----------|--------------|
| | SC | % |
| FIH | 1 | 1,4 |
| Fase I | 1 | 1,4 |
| Fase II | 22 | 31,4 |
| Fase III | 44 | 62,9 |
| Fase IV | 2 | 2,9 |
| Totale | 70 | 100,0 |

Tabella 27a
Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP (2020)
 ES valutati nel 2020: 496

| Anno | ES presentati con partecipazione dell'Italia | ES presentati con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento |
|------|--|---|
| 2020 | 496 | 152 |

Tabella 27b
Emendamenti sostanziali valutati dall'Italia tramite VHP (2021)
 ES valutati nel 2021: 400

| Anno | ES presentati con partecipazione dell'Italia | ES presentati con partecipazione dell'Italia come Stato Membro di riferimento |
|------|--|---|
| 2021 | 400 | 69 |

Figura 10
Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP
SC presentate nel quinquennio: 887

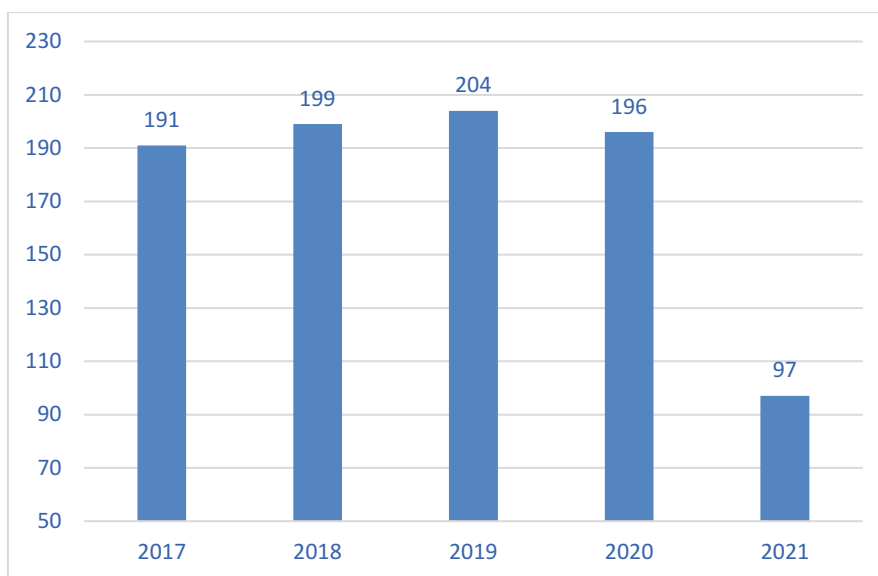
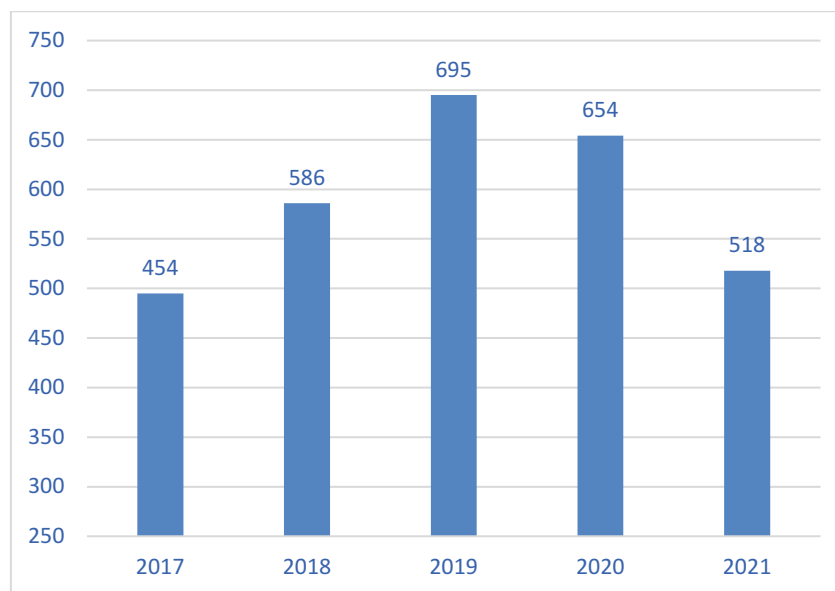


Figura 11
Emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP
ES presentati nel quinquennio: 2.948

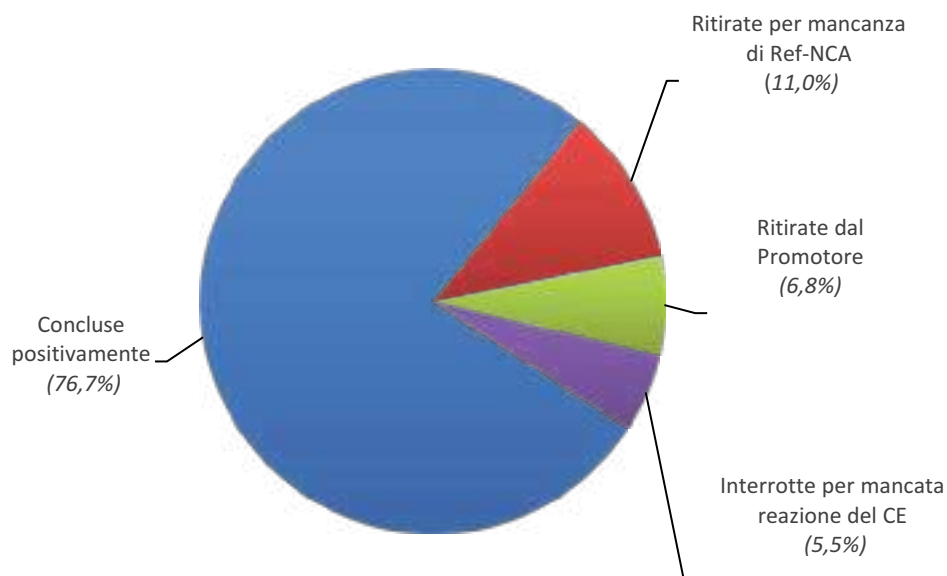


I dati relativi alle sperimentazioni e agli emendamenti sostanziali presentati in Europa tramite VHP sono disponibili sul sito dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) (<http://www.hma.eu/ctfg.html>).

Tabella 28
Sperimentazioni autorizzate dall'Italia per fase tramite progetto pilota VHP
 SC autorizzate nel quinquennio: 56

| Anno | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Totale |
|---------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC |
| 2017 | 1 | 10,0 | 3 | 30,0 | 6 | 60,0 | 10 |
| 2018 | 0 | 0,0 | 4 | 30,8 | 9 | 69,2 | 13 |
| 2019 | 1 | 5,3 | 8 | 42,1 | 10 | 52,6 | 19 |
| 2020 | 1 | 8,3 | 3 | 25,0 | 8 | 66,7 | 12 |
| 2021 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 100,0 | 2 |
| Totale | 3 | 5,4 | 18 | 32,1 | 35 | 62,5 | 56 |

Figura 12
Sperimentazioni valutate dall'Italia tramite progetto pilota VHP
 SC valutate nel quinquennio: 73



Sperimentazioni cliniche
e programmi di uso
terapeutico di medicinale
sottoposto a sperimentazione
clinica su COVID-19

In questa sezione sono presentate le informazioni rilevanti sulle sperimentazioni autorizzate per farmaci impiegati per il trattamento del COVID-19 e sui farmaci utilizzati al di fuori delle sperimentazioni cliniche, nell'ambito di programmi di uso compassionevole. Queste sperimentazioni e programmi sono stati oggetto di specifiche disposizioni normative nell'ambito della gestione emergenziale della pandemia, al fine di semplificare e accelerare le procedure di presentazione, valutazione e autorizzazione.

4.1 Esito dell'iter autorizzativo

Nella tabella 29 sono riportate le sostanze attive impiegate nelle sperimentazioni riguardanti il contrasto dell'infezione da SARS-CoV-2 sottoposte ad AIFA. Nel biennio 2020-21 questi studi sono stati valutati prima dalla Commissione Tecnica Scientifica (CTS) dell'AIFA, successivamente approvati dal Comitato Etico Unico Nazionale e infine sottomessi e autorizzati dall'AIFA. Nella tabella seguente gli studi sono ordinati per data di autorizzazione e corredati di alcune informazioni rilevanti. La lista degli studi e della documentazione sottoposta all'AIFA è disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.

Tabella 29
Sostanze attive impiegate negli studi COVID-19, partecipanti e durata stimata
 SC autorizzate nel triennio 2020-2022: 107

| Num. | Data autor.ne | Codice o Acronimo studio | Sostanza attiva | Fase | Partecipanti allo studio in Italia | Data pianificata di inizio arruolamento | Durata stimata dello studio in mesi |
|------|---------------|--------------------------|---|------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 1 | 09/03/2020 | GS-US-540-5773 | REMDESIVIR | III | 45 | 07/03/2020 | 3 |
| 2 | 09/03/2020 | GS-US-540-5774 | REMDESIVIR | III | 80 | 07/03/2020 | 3 |
| 3 | 17/03/2020 | TOCIDVID-19 | TOCILIZUMAB | II | 330 | 19/03/2020 | Nd |
| 4 | 25/03/2020 | EFC16844 | SARILUMAB | II | 25 | 27/03/2020 | 5 |
| 5 | 26/03/2020 | Sobi.IMMUNO-101 | EMAPALUMAB ANAKINRA | II | 54 | 24/03/2020 | 5 |
| 6 | 27/03/2020 | RCT-TCZ-COVID-19 | TOCILIZUMAB | II | 398 | Nd | Nd |
| 7 | 30/03/2020 | WA42380 | TOCILIZUMAB | III | 30 | 03/04/2020 | 10 |
| 8 | 09/04/2020 | SOLIDARITY | REMDESIVIR CHLOROQUINE DIFOSFATO HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE LOPINAVIR + RITONAVIR LOPINAVIR + RITONAVIR + INTERFERONE BETA-1A | III | 600 | 08/04/2020 | 6 |
| 9 | 09/04/2020 | COLVID-19 | COLCHICINA | II | 308 | 29/04/2020 | 3 |
| 10 | 09/04/2020 | Hydro-Stop-COVID19 | IDROSSICLOROCHINA SOLFATO | III | 216 | 20/04/2020 | Nd |
| 11 | 15/04/2020 | ColCOVID-19 | COLCHICINA | II | 310 | 20/04/2020 | 3 |
| 12 | 15/04/2020 | INHIXACOV19 | ENOXAPARINA SODICA | II | 100 | 30/03/2020 | 4 |
| 13 | 17/04/2020 | ESCAPE | SARILUMAB | III | 171 | 15/04/2020 | Nd |
| 14 | 22/04/2020 | COVID-SARI-011 | SARILUMAB | II | 40 | 15/04/2020 | Nd |
| 15 | 24/04/2020 | COPCOV | CLOROCHINA IDROSSICLOROCHINA | III | 400 | 27/04/2020 | Nd |
| 16 | 24/04/2020 | X-COVID 19 | ENOXAPARINA | III | 2.712 | 23/04/2020 | 6 |
| 17 | 27/04/2020 | AMMURAVID | REMDESIVIR (RDV) | II | 1.400 | 27/04/2020 | 4 |

| Num. | Data autor.ne | Codice o Acronimo studio | Sostanza attiva | Fase | Partecipanti allo studio in Italia | Data pianificata di inizio arruolamento | Durata stimata dello studio in mesi |
|------|---------------|--------------------------|---|------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | | | RDV + TOCILIZUMAB | | | | |
| | | | RDV + SILTUXIMAB | | | | |
| | | | RDV + CANAKINUMAB | | | | |
| | | | RDV + BARICITINIB | | | | |
| | | | RDV + METHYLPREDNISOLONE | | | | |
| 18 | 28/04/2020 | PROTECT | IDROSSICLOROCHINA SOLFATO | II | 2.300 | 22/04/2020 | 10 |
| 19 | 28/04/2020 | PRECOV | IDROSSICLOROCHINA SOLFATO | III | 1.000 | 11/05/2020 | 2 |
| 20 | 29/04/2020 | DEF-IVID19 | DEFIBROTIDE | II | 50 | 01/05/2020 | Nd |
| 21 | 30/04/2020 | CAN-COVID | CANAKINUMAB | III | 80 | 30/04/2020 | 3 |
| 22 | 30/04/2020 | COMBAT-19 | MAVRILIMUMAB | II | 50 | 04/05/2020 | 4 |
| 23 | 04/05/2020 | XPORT-CoV-1001 | SELINEXOR | II | 25 | 27/04/2020 | 8 |
| 24 | 04/05/2020 | RT-CoV-2 | RUXOLITINIB | III | 80 | 11/05/2020 | 2 |
| 25 | 04/05/2020 | STAUNCH-19 | ENOXAPARINA | III | 200 | 30/04/2020 | Nd |
| | | | ENOXAPARINA + METILPREDNISOLONE | | | | |
| | | | EPARINA + METILPREDNISOLONE | | | | |
| 26 | 04/05/2020 | AZI-RCT-COVID19 | IDROSSICLOROCHINA + AZITROMICINA | III | 144 | 27/04/2020 | 12 |
| 27 | 05/05/2020 | HS216C17-PHASE III | FAVIPIRAVIR | III | 100 | Nd | 3 |
| 28 | 06/05/2020 | BREATH | BARICITINIB | II | 13 | Nd | 1 |
| 29 | 06/05/2020 | FibroCov-01 | PAMREVLUMAB | II | 68 | 10/04/2020 | 6 |
| 30 | 06/05/2020 | REPAVID-19 | REPARIXIN | II | 159 | 30/04/2020 | 3 |
| 31 | 12/05/2020 | TOFACoV-2 | TOFACITINIB + IDROSSICLOROCHINA SOLFATO | II | 116 | 15/05/2020 | 4 |
| | | | IDROSSICLOROCHINA SOLFATO | | | | |
| 32 | 14/05/2020 | ARCO HOME | DARUNAVIR + COBICISTAT | III | 435 | 20/04/2020 | 3 |
| | | | FAVIPIRAVIR | | | | |
| | | | LOPINAVIR + RITONAVIR | | | | |
| | | | IDROSSICLOROCHINA SOLFATO | | | | |
| 33 | 15/05/2020 | COVID-19 HD | EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE | III | 300 | 01/06/2020 | Nd |
| 34 | 20/05/2020 | EMOS-COVID | ENOXAPARINA SODICA | III | 300 | 25/05/2021 | 12 |
| 35 | 22/05/2020 | VIG/H/Covid-19 | IMMUNOGLOBULINE POLIVALENTI | II | 30 | Nd | 6 |
| 36 | 25/05/2020 | ACE-ID-201 | ACALABRUTINIB | II | 15 | 08/05/2020 | 6 |
| 37 | 27/05/2020 | CHOICE-19 | COLCHICINA | III | 438 | 20/05/2020 | 6 |
| 38 | 12/06/2020 | COVER | IVERMECTINA | II | 90 | 15/05/2020 | 6 |
| 39 | 19/06/2020 | INTERCOP | INTERFERONE BETA-1A | II | 126 | 15/06/2020 | 9 |
| 40 | 24/06/2020 | GS-US-540-5823 | REMDESIVIR | II | 8 | 16/06/2020 | 4 |
| 41 | 03/07/2020 | ABX464-401 | OBEFAZIMOD | II | 225 | 30/06/2020 | 7 |
| 42 | 24/07/2020 | RT-CoV-2 | GRAd-COV2 | I | 90 | 27/07/2020 | 12 |
| 43 | 07/08/2020 | 4V-MC-KHAA | BARICITINIB | III | 25 | 21/07/2020 | 4 |
| 44 | 25/08/2020 | ABC-201 | OPAGANIB | II | 50 | 03/08/2020 | 7 |
| 45 | 22/09/2020 | COVitaminD | COLECALCIFEROLO | II | 80 | 31/07/2020 | 9 |

| Num. | Data autor.ne | Codice o Acronimo studio | Sostanza attiva | Fase | Partecipanti allo studio in Italia | Data pianificata di inizio arruolamento | Durata stimata dello studio in mesi |
|---------------------|---------------|--------------------------|---|------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 46 | 30/09/2020 | TL-895-202 | TL-895 | I | 15 | 01/09/2020 | Nd |
| 47 | 02/10/2020 | IL2-COVID | 68Ga-THP-IL2 | I | 4 | 01/06/2020 | 6 |
| 48 | 19/10/2020 | ANTIICIPATE | INTERFERONE BETA-1A | II | 60 | 19/10/2020 | 12 |
| 49 | 20/10/2020 | RESCAT | CELLULE ADIPOSE PERIVASCOLARI STROMALI MESENCHIMALI | I | 60 | 15/06/2020 | 12 |
| | | | CELLULE STROMALI MESENCHIMALI DA SANGUE DI CORDONE OMBELICALE | | | | |
| | | | CELLULE STROMALI MESENCHIMALI DA MIDOLLO OSSEO | | | | |
| 50 | 21/10/2020 | INCIPIT | CICLOSPORINA | II | 31 | 01/09/2020 | Nd |
| 51 | 23/10/2020 | RLX0120 | RALOXIFENE | II | 150 | 02/11/2020 | 3 |
| 52 | 29/10/2020 | CONVINCE | EDOXABAN COLCHICINA | III | 200 | 01/09/2020 | Nd |
| 53 | 03/11/2020 | CT-P59 3.2 | REGDANVIMAB | II | 50 | 30/10/2020 | 6 |
| 54 | 12/11/2020 | ACTIV-4 ACUTE | DALTEPARINA | IV | 150 | 23/11/2020 | 6 |
| | | | ENOXAPARINA | | | | |
| | | | EPARINA | | | | |
| 55 | 19/11/2020 | CT-P59 3.1 | REGDANVIMAB | II | 50 | 23/10/2020 | 6 |
| 56 | 20/11/2020 | RCT-MP-COVID-19 | METILPREDNISOLONE | II | 260 | 24/11/2020 | 4 |
| 57 | 10/12/2020 | REMAP-CAP | ACIDO ASCORBICO | IV | 800 | 10/08/2020 | 4 |
| | | | ACIDO ACETILSALICILICO | | | | |
| | | | CLOPIDOGREL | | | | |
| | | | DALTEPARINA SODICA | | | | |
| | | | EPARINA SODICA | | | | |
| | | | RAMIPRIL | | | | |
| | | | LOSARTAN | | | | |
| | | | SIMVASTATINA | | | | |
| | | | TOCILIZUMAB | | | | |
| | | | ANAKINRA | | | | |
| SARILUMAB | | | | | | | |
| INTERFERONE BETA-1A | | | | | | | |
| 58 | 14/12/2020 | ALXN1210-COV-305 | RAVULIZUMAB | III | 27 | 27/01/2021 | Nd |
| 59 | 18/12/2020 | hzVSF_v13-0006 | BURFIRALIMAB | II | 34 | 01/12/2020 | 4 |
| 60 | 21/12/2020 | ChAdOx1 | ChAdOx1 nCoV-19 | III | 2.000 | 01/12/2020 | Nd |
| 61 | 22/12/2020 | TRISTARDS | ALTEPLASE | II | 11 | 01/12/2020 | 9 |
| 62 | 19/01/2021 | MOVE-OUT | MOLNUPIRAVIR | II | 65 | 01/01/2021 | 12 |
| 63 | 19/01/2021 | MK4482-001-01 | MOLNUPIRAVIR | II | 80 | 01/01/2021 | 12 |
| 64 | 19/01/2021 | REPAVID-19 Phase 3 | REPARIXIN | III | 303 | 25/01/2021 | 7 |
| 65 | 27/01/2021 | ANTICIPANT | TOCILIZUMAB | III | 640 | 14/01/2021 | Nd |
| 66 | 27/01/2021 | COPE | LOPINAVIR + RITONAVIR | III | 190 | 16/11/2020 | 1,5 |

| Num. | Data autor.ne | Codice o Acronimo studio | Sostanza attiva | Fase | Partecipanti allo studio in Italia | Data pianificata di inizio arruolamento | Durata stimata dello studio in mesi |
|------|---------------|--------------------------|---|------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 67 | 28/01/2021 | SAVE-MORE | ANAKINRA | III | 100 | 15/01/2021 | 9 |
| 68 | 02/02/2021 | COV-1/2-01 | COVID-EVAX | I | 160 | 01/12/2020 | Nd |
| 69 | 02/02/2021 | CRO-20-144 | MAD0004J08 | I | 30 | 08/02/2021 | 7 |
| 70 | 12/02/2021 | MEDEAS | DESAMETASONE METILPREDNISOLONE | III | 600 | 11/01/2021 | 3 |
| 71 | 16/02/2021 | TACKLE | TIXAGEVIMAB + CILGAVIMAB | III | 150 | 01/02/2021 | 4 |
| 72 | 18/02/2021 | RT-CoV-2_01 | GRAd-COV2 | II | 2.500 | 15/02/2021 | 6 |
| 73 | 12/03/2021 | FREEDOM COVID | ENOXAPARINA SODICA APIXABAN | II | 300 | 18/03/2021 | 18 |
| 74 | 15/03/2021 | RESPECT-COVID | DALTEPARINA SODICA ENOXAPARINA SODICA NADROPARINA CALCICA PARNAPARINA SODICA REVIPARINA SODICA BEMIPARINA SODICA | III | 652 | 01/03/2021 | 9 |
| 75 | 19/03/2021 | RACONA | NAFAMOSTAT | II | 256 | 15/02/2021 | 8 |
| 76 | 25/03/2021 | Asperum | ACIDO ACETILSALICILICO | III | 204 | 01/02/2021 | 3 |
| 77 | 02/04/2021 | SG018 | SNG001-INTERFERONE BETA-1A | III | 41 | 17/03/2021 | 16 |
| 78 | 09/04/2021 | ETC Study | PARACETAMOLO + ENOXAPARINA PARACETAMOLO + ENOXAPARINA + CELECOXIB | III | 270-810 | 15/03/2021 | 6 |
| 79 | 16/04/2021 | CV43043 | BEMNIFOSBUVIR | III | 70 | 31/03/2021 | 5 |
| 80 | 19/04/2021 | COMET-PEAK | SOTROVIMAB | II | 20 | 15/04/2021 | 7 |
| 81 | 27/04/2021 | A0001B | MAD0004J08 | II | 806 | 01/05/2021 | 10 |
| 82 | 04/05/2021 | OSCAR | OTILIMAB | II | 30 | 01/04/2021 | 6 |
| 83 | 19/05/2021 | CLI-050000-04 | PORACTANT ALFA | II | 24 | 30/06/2021 | 7 |
| 84 | 19/05/2021 | HelmetHeparin | EPARINA SODICA | II | 160 | 30/04/2021 | 6 |
| 85 | 20/05/2021 | EXEVIR0101 | RIMTERAVIMAB | I | 39 | 25/02/2021 | 6 |
| 86 | 24/05/2021 | MANTICO | BAMLANIVIMAB + ETESEVIMAB CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB | III | 1.260 | 01/06/2021 | Nd |
| 87 | 07/06/2021 | INSIGHT014 | AZD7442 | III | 40 | 31/03/2021 | Nd |
| 88 | 18/06/2021 | RALOXIVAXI | RALOXIFENE | IV | 40 | 01/06/2021 | 6 |
| 89 | 23/06/2021 | MINECRAFT | CANRENONE | II | 180 | 30/06/2021 | 18 |
| 90 | 08/07/2021 | COMET-TAIL | SOTROVIMAB | III | Nd | 06/08/2021 | Nd |
| 91 | 15/07/2021 | CV43140 | BEMNIFOSBUVIR | III | 60 | 01/08/2021 | 10 |
| 92 | 03/08/2021 | MP1032-CT05 | MP1032 | II | 10 | 01/09/2021 | 5 |
| 93 | 26/08/2021 | AntiCov | SOTROVIMAB CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB | III | 400 | 15/10/2021 | 8 |
| 94 | 24/09/2021 | MONET | SOTROVIMAB CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB BAMLANIVIMAB + ETESEVIMAB | III | 1.550 | 01/10/2021 | Nd |
| 95 | 16/12/2021 | MAI COVID-19 | BAMLANIVIMAB + ETESEVIMAB CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB | III | 552 | 15/12/2021 | Nd |

| Num. | Data autor.ne | Codice o Acronimo studio | Sostanza attiva | Fase | Partecipanti allo studio in Italia | Data pianificata di inizio arruolamento | Durata stimata dello studio in mesi |
|------|---------------|--------------------------|----------------------------------|------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | | | SOTROVIMAB | | | | |
| 96 | 11/01/2022 | WA43811 | TOCILIZUMAB | I | 4 | 14/01/2022 | 14 |
| 97 | 17/01/2022 | NACoV | N-ACETILCISTEINA | II | 80 | 20/12/2021 | 12 |
| 98 | 02/02/2022 | COVER 3 | NIMESULIDE | III | 1.800 | 10/2/2022 | 12 |
| | | | CELECOXIB | | | | |
| | | | ACIDO ACETILSALICILICO | | | | |
| | | | INIBITORI DELLA POMPA ACIDA | | | | |
| | | | DESAMETASONE | | | | |
| | | | EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE | | | | |
| | | | OSSIGENO | | | | |
| | | | AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO | | | | |
| | | | CEFIXIMA | | | | |
| 99 | 08/02/2022 | REPAVID-22 | REPARIXIN | III | 120 | 01/03/2022 | 7 |
| 100 | 25/02/2022 | PrEPSo | SOTROVIMAB | II | 100 | 15/02/2022 | 12 |
| 101 | 21/03/2022 | HIPRA-HH-5 | PHH-1V | III | 150 | 28/02/2022 | 7 |
| 102 | 12/04/2022 | RENOIR | SOTROVIMAB | IV | 150 | 01/04/2022 | 2 |
| | | | TIXAGEVIMAB + CILGAVIMAB | | | | |
| | | | ELASOMERAN | | | | |
| | | | SPIKE* SARS-CoV-2 + MATRIX-M | | | | |
| | | | TOZINAMERAN + RILTOZINAMERAN | | | | |
| 103 | 10/05/2022 | Ixion | FX06 | II | 30 | 15/03/2022 | 21 |
| 104 | 01/06/2022 | COVER-HOME | NIMESULIDE | III | 1.564 | 01/09/2022 | 12 |
| | | | CELECOXIB | | | | |
| | | | ACIDO ACETILSALICILICO | | | | |
| | | | INIBITORI DELLA POMPA ACIDA | | | | |
| | | | DESAMETASONE | | | | |
| | | | EPARINA BPM | | | | |
| | | | OSSIGENO | | | | |
| | | | AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO | | | | |
| | | | CEFIXIMA | | | | |
| 105 | 07/09/2022 | CIS-COV | CISTEAMINA | II | 30 | 01/10/2022 | 24 |
| 106 | 12/10/2022 | NECTAR | FOSTAMATINIB | II | 140 | 12/09/2022 | 18 |
| 107 | 30/12/2022 | GS-US-611-6273 | GS-5245 | III | 140 | 21/11/2022 | 15 |

Nella tabella 30 è riportato il riepilogo delle sperimentazioni su COVID-19 autorizzate da AIFA nel triennio 2020-22, suddivise per fasi. Sono state considerate esclusivamente le domande complete di autorizzazione alla sperimentazione clinica e non le presentazioni di sinossi o documentazione preliminare, che sono state comunque oggetto di valutazione da parte della CTS al fine di indirizzarle alla presentazione di una domanda completa. L'attività sperimentale nelle prime fasi della pandemia si è concentrata soprattutto sul riposizionamento di farmaci esistenti, essendo ancora troppo limitate le conoscenze sulla patologia e sugli esatti meccanismi eziopatogenetici, portando a una netta prevalenza di studi di fase II e III.

Tabella 30
Sperimentazioni COVID-19 per fase
 SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 108

| Anno | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|---------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| 2020 | 4 | 6,6 | 33 | 54,1 | 22 | 36,1 | 2 | 3,3 | 61 | 57,0 |
| 2021 | 3 | 8,8 | 12 | 35,3 | 18 | 52,9 | 1 | 2,9 | 34 | 31,8 |
| 2022 | 1 | 8,3 | 5 | 41,7 | 5 | 41,7 | 1 | 8,3 | 12 | 11,2 |
| Totale | 8 | 7,5 | 50 | 46,7 | 45 | 42,1 | 4 | 3,7 | 107 | 100,0 |

4.2 Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

Delle 107 sperimentazioni sul COVID-19 condotte nel nostro Paese nel triennio osservato, 95 sono multicentriche e solamente 12 monocentriche. A differenza di quanto si verifica per le sperimentazioni in generale è però ridotta la quota di sperimentazioni multinazionali, infatti le sperimentazioni multicentriche sono state in larga parte nazionali. Il rapporto storico fra sperimentazioni nazionali e sperimentazioni multinazionali, in Italia, si è quindi profondamente modificato nell'ambito degli studi sul COVID-19, con una forte prevalenza di sperimentazioni nazionali, pari al 55,8%, a fronte di un 44,2% di sperimentazioni multinazionali.

Figura 13
Sperimentazioni COVID-19 per tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia
 SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 107

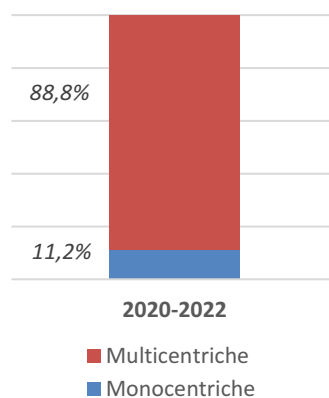
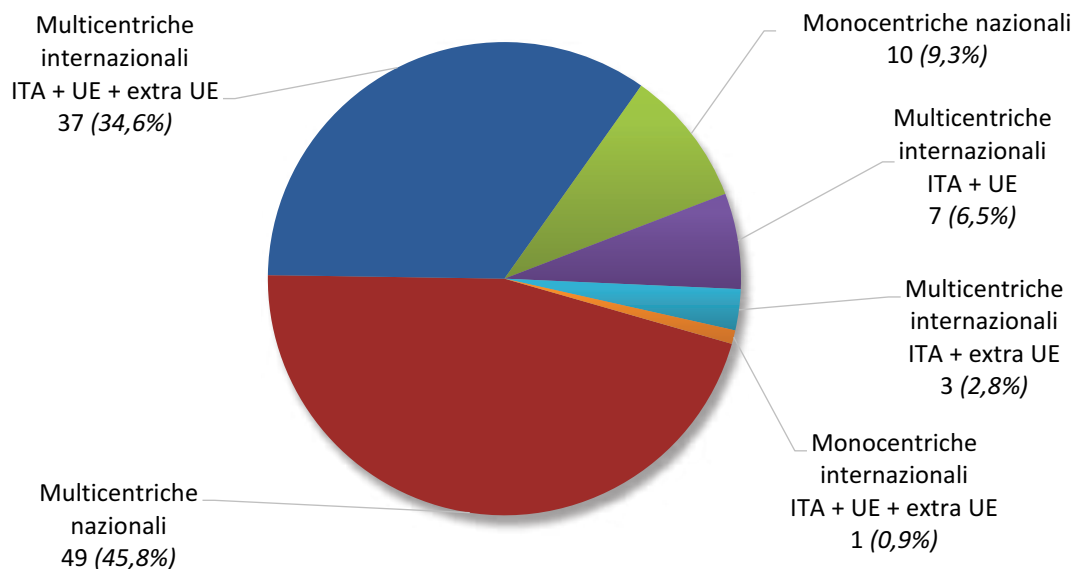


Figura 14

Sperimentazioni COVID-19 monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 107 di cui 59 nazionali (55,1) e 48 internazionali (44,9)



4.3 Popolazione in studio

Tutte le sperimentazioni sul COVID-19 autorizzate in Italia nel triennio oggetto di analisi hanno previsto partecipanti di ambo i sessi, ad eccezione di uno, per il quale era prevista la partecipazione di sole donne (lo studio in realtà è stato chiuso anticipatamente e non ha mai arruolato pazienti). Per quanto riguarda la tipologia di popolazione in studio e l'età dei soggetti partecipanti si osserva, naturalmente, una forte omogeneità nelle due tipologie con oltre l'85% delle sperimentazioni che hanno riguardato pazienti (tabella 31) e soggetti adulti e anziani (tabella 32).

Tabella 31

Sperimentazioni COVID-19 per tipologia della popolazione in studio e fase

SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 107

| Tipologia | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Totale | |
|---------------------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Pazienti | 4 | 4,2 | 47 | 49,5 | 40 | 42,1 | 4 | 4,2 | 95 | 88,8 |
| Volontari sani | 3 | 30,0 | 2 | 20,0 | 5 | 40,0 | 0 | 0,0 | 10 | 9,3 |
| Pazienti e volontari sani | 0 | 0,0 | 1 | 50,0 | 0 | 0,0 | 1 | 50,0 | 2 | 1,9 |
| Totale | 7 | 6,5 | 50 | 46,7 | 45 | 42,1 | 5 | 4,7 | 107 | 100,0 |

Tabella 32
Sperimentazioni per età dei soggetti previsti
SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 107

| Fasce di età | 2020-2022 | |
|---|------------|--------------|
| | SC | % |
| Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 93 | 86,9 |
| Minori (< 18 anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani (≥ 65 anni) | 8 | 7,5 |
| Adulti (18-64 anni) | 2 | 1,9 |
| Minori (< 18 anni) | 2 | 1,9 |
| Anziani (≥ 65 anni) | 1 | 0,9 |
| Minori (< 18 anni) e Adulti (18-64 anni) | 1 | 0,9 |
| Totale | 107 | 100,0 |

4.4 Area terapeutica e tipologia di medicinale

L'area terapeutica maggiormente indagata è ovviamente quella delle malattie virali, riguardante i tre quarti degli studi, seguita dalle malattie delle vie respiratorie (tabella 33). Per quanto attiene alla tipologia di medicinale usato come IMP (*investigational medicinal product*) di test, negli studi su COVID-19 sono stati utilizzati 98 principi attivi, dei quali oltre la metà di natura chimica, mentre quelli di natura biologica/biotecnologica costituiscono il 43% (tabella 34).

Tabella 33
Sperimentazioni COVID-19 per area terapeutica
SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 107

| Tipologia | 2020-2022 | |
|---------------------------------|------------|--------------|
| | SC | % |
| Malattie virali | 80 | 74,8 |
| Malattie delle vie respiratorie | 26 | 24,3 |
| Neoplasie | 1 | 0,9 |
| Totale | 107 | 100,0 |

Tabella 34
Sperimentazioni COVID-19 per tipologia di medicinale
SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 107

| Tipologia | 2020-2022 | |
|---|-----------|--------------|
| | SC | % |
| Principio attivo di natura chimica | 53 | 54,1 |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 42 | 42,9 |
| ATMP | 3 | 3,0 |
| Totale | 98 | 100,0 |

Diverse sperimentazioni possono utilizzare lo stesso farmaco in test.

Tabella 35
Sperimentazioni COVID 19 per classificazione terapeutica e fase
SC COVID-19 autorizzate nel triennio 2020-2022: 107 di cui 107 (100%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

| Classificazione terapeutica ATC 1° livello | SC | % | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | |
|---|------------|--------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| | | | SC | % | SC | SC | SC | % | SC | % |
| J Antimicrobici generali per uso sistemico | 52 | 27,8 | 2 | 3,8 | 15 | 28,8 | 30 | 57,7 | 5 | 9,6 |
| L Antineoplastici e immunomodulatori | 39 | 20,9 | 3 | 7,7 | 19 | 48,7 | 13 | 33,3 | 4 | 10,3 |
| B Sangue e organi emopoietici | 29 | 15,5 | 0 | 0,0 | 7 | 24,1 | 16 | 55,2 | 6 | 20,7 |
| N Sistema nervoso | 20 | 10,7 | 4 | 20,0 | 9 | 45,0 | 7 | 35,0 | 0 | 0,0 |
| P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti | 11 | 5,9 | 0 | 0,0 | 3 | 27,3 | 8 | 72,7 | 0 | 0,0 |
| A Apparato gastrointestinale e metabolismo | 8 | 4,3 | 0 | 0,0 | 1 | 12,5 | 5 | 62,5 | 2 | 25,0 |
| M Sistema muscolo-scheletrico | 7 | 3,7 | 0 | 0,0 | 3 | 42,9 | 4 | 57,1 | 0 | 0,0 |
| D Dermatologici | 6 | 3,2 | 0 | 0,0 | 3 | 50,0 | 3 | 50,0 | 0 | 0,0 |
| V Vari | 4 | 2,1 | 1 | 25,0 | 0 | 0,0 | 3 | 75,0 | 0 | 0,0 |
| C Sistema cardiovascolare | 4 | 2,1 | 0 | 0,0 | 1 | 25,0 | 0 | 0,0 | 3 | 75,0 |
| S Organi di senso | 3 | 1,6 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 100,0 | 0 | 0,0 |
| R Sistema respiratorio | 2 | 1,1 | 0 | 0,0 | 2 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali | 2 | 1,1 | 0 | 0,0 | 1 | 50,0 | 0 | 0,0 | 1 | 11,2 |
| Totale | 187 | 100,0 | 10 | 5,3 | 64 | 34,2 | 92 | 49,2 | 21 | 11,2 |

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

4.5 Promotore della sperimentazione clinica

Nelle tabelle 36 e 37 sono riportati i promotori profit e no profit. Contrariamente alla tendenza generale, la maggioranza degli studi su COVID-19 è stata promossa da soggetti non commerciali.

Tabella 36
Sperimentazioni per promotore profit
SC COVID-19 con promotore profit autorizzate nel triennio 2020-2022: 46 (43%)

| Promotore profit | | 2020-2022 | | |
|------------------|--|-----------|--------------|-------|
| | | SC | % | cum. |
| 1 | Dompé Farmaceutici S.p.a. | 5 | 10,9 | 10,9 |
| 2 | F. Hoffmann - La Roche Ltd. | 4 | 8,7 | 19,6 |
| 3 | Gilead Sciences Incorporated | 4 | 8,7 | 28,3 |
| 4 | Astrazeneca Ab | 2 | 4,3 | 32,6 |
| 5 | Celltrion Inc. | 2 | 4,3 | 37,0 |
| 6 | Merck Sharp & Dohme llc. Una sussidiaria di Merck & co. Inc. | 2 | 4,3 | 41,3 |
| 7 | Novartis Pharma Ag | 2 | 4,3 | 45,7 |
| 8 | Reithera Srl | 2 | 4,3 | 50,0 |
| 9 | Toscana life sciences sviluppo | 2 | 4,3 | 54,3 |
| 10 | Vir Biotechnology, Inc. | 2 | 4,3 | 58,7 |
| 11 | Abivax | 1 | 2,2 | 60,9 |
| 12 | Acerta Pharma Bv | 1 | 2,2 | 63,0 |
| 13 | Alexion Pharmaceuticals Incorporated | 1 | 2,2 | 65,2 |
| 14 | Boehringer-Ingelheim Italia S.p.a. | 1 | 2,2 | 67,4 |
| 15 | Chiesi Farmaceutici S.p.a. | 1 | 2,2 | 69,6 |
| 16 | Eli Lilly & Company, Lilly Corporate Center | 1 | 2,2 | 71,7 |
| 17 | Exevir Bio Bv | 1 | 2,2 | 73,9 |
| 18 | F4 Pharma Gmbh | 1 | 2,2 | 76,1 |
| 19 | Glaxosmithkline Research and Development | 1 | 2,2 | 78,3 |
| 20 | Hipra Scientific S.L.U | 1 | 2,2 | 80,4 |
| 21 | Immunemed Inc. | 1 | 2,2 | 82,6 |
| 22 | Karyopharm Therapeutics, Inc. | 1 | 2,2 | 84,8 |
| 23 | Metriopharm Ag | 1 | 2,2 | 87,0 |
| 24 | Redhill Biopharma Limited | 1 | 2,2 | 89,1 |
| 25 | Sanofi-Aventis Recherche e Developpement | 1 | 2,2 | 91,3 |
| 26 | Swedish Orphan Biovitrum Ab | 1 | 2,2 | 93,5 |
| 27 | Synairgen Research Limited | 1 | 2,2 | 95,7 |
| 28 | Takis S.r.l. | 1 | 2,2 | 97,8 |
| 29 | Telios Pharma, Inc. | 1 | 2,2 | 100,0 |
| | Totale | 46 | 100,0 | |

Tabella 37

Sperimentazioni COVID-19 per promotore no profit

SC COVID-19 con promotore no profit autorizzate nel triennio 2020-2022: 61 (57%)

| Promotore no profit | | 2020-2022 | | |
|---------------------|--|-----------|--------------|-------|
| | | SC | % | cum. |
| 1 | Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" | 6 | 9,8 | 9,8 |
| 2 | Azienda ospedaliero-universitaria di Modena | 5 | 8,2 | 18,0 |
| 3 | Asst Fatebenefratelli Sacco | 4 | 6,6 | 24,6 |
| 4 | Ospedale San Raffaele | 4 | 6,6 | 31,1 |
| 5 | Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona | 3 | 4,9 | 36,1 |
| 6 | Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova/Irccs di Reggio Emilia | 3 | 4,9 | 41,0 |
| 7 | Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo | 2 | 3,3 | 44,3 |
| 8 | Irccs- Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri | 2 | 3,3 | 47,5 |
| 9 | Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore | 2 | 3,3 | 50,8 |
| 10 | Alma Mater Studiorum Università di Bologna | 1 | 1,6 | 52,5 |
| 11 | AOU Federico II | 1 | 1,6 | 54,1 |
| 12 | ASUR (Azienda Sanitaria Unica Regionale) Marche | 1 | 1,6 | 55,7 |
| 13 | AUO Policlinico Umberto I Roma | 1 | 1,6 | 57,4 |
| 14 | Azienda Ospedaliera AO Ospedale Niguarda Ca' Granda | 1 | 1,6 | 59,0 |
| 15 | Azienda Ospedaliera Sant'Andrea | 1 | 1,6 | 60,7 |
| 16 | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma | 1 | 1,6 | 62,3 |
| 17 | Azienda ospedaliero-universitaria ospedali riuniti di Ancona | 1 | 1,6 | 63,9 |
| 18 | Consorzio Futuro in Ricerca | 1 | 1,6 | 65,6 |
| 19 | Dipartimento di medicina, università di Perugia | 1 | 1,6 | 67,2 |
| 20 | Dipartimento di medicina-Dimed, Università di Padova | 1 | 1,6 | 68,9 |
| 21 | Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico | 1 | 1,6 | 70,5 |
| 22 | Fondazione ricerca traslazionale (Fort) | 1 | 1,6 | 72,1 |
| 23 | Hellenic institute for the study of sepsis | 1 | 1,6 | 73,8 |
| 24 | Insel Gruppe AG, Bern University hospital | 1 | 1,6 | 75,4 |
| 25 | Interventional cardiovasc. Res & CT at Icahn school of medicine at Mount Sinai | 1 | 1,6 | 77,0 |
| 26 | Istituto di farmacologia traslazionale - CNR | 1 | 1,6 | 78,7 |
| 27 | Istituto Europeo di Oncologia | 1 | 1,6 | 80,3 |
| 28 | Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale | 1 | 1,6 | 82,0 |
| 29 | Istituto scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori (IRST) S.r.l. IRCCS | 1 | 1,6 | 83,6 |
| 30 | Neat ID Foundation | 1 | 1,6 | 85,2 |
| 31 | Ospedale classificato equiparato Sacro Cuore Don Calabria | 1 | 1,6 | 86,9 |
| 32 | Società Italiana di Reumatologia - SIR | 1 | 1,6 | 88,5 |
| 33 | Società italiana malattie infettive e tropicali | 1 | 1,6 | 90,2 |
| 34 | Università degli studi di Perugia | 1 | 1,6 | 91,8 |
| 35 | Università degli studi di Trieste | 1 | 1,6 | 93,4 |
| 36 | Università del Piemonte Orientale | 1 | 1,6 | 95,1 |
| 37 | University College London | 1 | 1,6 | 96,7 |
| 38 | University Medical Center Utrecht | 1 | 1,6 | 98,4 |
| 39 | University of Oxford | 1 | 1,6 | 100,0 |
| Totale | | 61 | 100,0 | |

4.6 Disegno e finalità della sperimentazione clinica

Delle 107 sperimentazioni autorizzate, 97 sono studi randomizzati controllati, mentre i restanti sono studi in aperto a braccio singolo. Nella tabella 38 vengono riportate invece le finalità degli studi presentati, indicate dai promotori al momento della compilazione del modulo di domanda.

Tabella 38
Sperimentazioni COVID-19 per finalità
SC COVID autorizzate nel triennio 2020-2022: 107

| Finalità | SC | % |
|-----------------|----|------|
| Efficacia | 88 | 82,2 |
| Sicurezza | 81 | 75,7 |
| Terapia | 54 | 50,5 |
| Farmacocinetica | 24 | 22,4 |
| Farmacodinamica | 11 | 10,3 |
| Profilassi | 7 | 6,5 |
| Dose risposta | 6 | 5,6 |
| Farmacogenetica | 2 | 1,9 |
| Farmacogenomica | 2 | 1,9 |
| Diagnosi | 1 | 0,9 |
| Bioequivalenza | 1 | 0,9 |

4.7 La valutazione degli studi clinici per COVID-19 in CTS*

Il D.L. del 17 marzo 2020 ha previsto che tutti gli studi clinici su COVID-19 fossero approvati dall'AIFA e che il parere unico fosse fornito dal Comitato etico dell'Istituto nazionale per le malattie infettive L. Spallanzani. Ciò ha fornito l'opportunità di centralizzare le decisioni, consentendo al tempo stesso di supervisionare la qualità della ricerca e promuovere studi su trattamenti per i quali fosse ipotizzabile una ragionevole attesa di beneficio in un momento di grave crisi emergenziale.

La prima considerazione è relativa al numero rilevante di proposte di studi clinici che sono state presentate, in linea con quanto avvenuto in tutto il mondo. Deve tuttavia essere considerato che, soprattutto nella prima fase della pandemia, solo pochi di questi studi sono arrivati all'autorizzazione da parte di AIFA e, successivamente, alla conclusione, con la pubblicazione e quindi un ritorno di informazioni utili. Molti studi, infatti, hanno incontrato difficoltà nella partenza o nella conduzione. Se infatti condurre studi clinici relativi a una nuova malattia mai valutata precedentemente è sempre difficile per le incognite intrinseche di quest'ultima, in un contesto epidemico, come già dimostrato con la SARS e l'Ebola, è oltremodo difficile. Le principali difficoltà sono state rappresentate dall'esigenza di arruolare nel minor tempo possibile il maggior numero di persone, per una patologia che ha visto l'Italia interessata da ondate subentranti a distanza di pochi mesi, ma anche dall'onere aggiuntivo che la conduzione di uno studio clinico comporta su strutture organizzative già messe a dura prova dalla gestione quotidiana dell'emergenza clinica. A tutto ciò deve aggiungersi anche il fenomeno della molteplicità degli studi in contemporanea, che ha determinato spesso una parcellizzazione e dispersione dei soggetti arruolabili in tanti piccoli studi. La centralizzazione del processo valutativo ha arginato tale fenomeno solo marginalmente, senza riuscire a convogliare con regolarità proposte simili in un unico studio più ampio, spesso anche a causa di mere logiche di prestigio accademico.

La seconda considerazione riguarda il numero rilevante di proposte di studi clinici che non hanno superato il vaglio attento e rigoroso della Commissione. Non solo in Italia, ma nel mondo intero, la pandemia da COVID-19 ha avuto un enorme impatto sulla ricerca clinica, determinando un aumento senza precedenti del numero degli studi clinici registrati sui database internazionali. Soprattutto nelle fasi iniziali, l'ansia e le pressioni per ottenere rapidamente dati ed evidenze sull'efficacia dei vari trattamenti proposti ha portato a proporre molti studi di scarso valore metodologico e di discutibile valenza clinica, di piccole dimensioni e spesso senza gruppi di confronto, di conseguenza con nessuna possibilità di ottenere risultati affidabili.

Una ulteriore serie di considerazioni e di riflessioni deriva dall'andamento e dall'esito degli studi approvati: entrare nel merito delle difficoltà che si sono presentate nello svolgimento degli studi può e deve infatti fornire elementi importanti di miglioramento del sistema di governo della ricerca clinica in Italia, soprattutto in condizioni di emergenza. Considerando le cause per il ritardo negli arruolamenti o addirittura nell'avvio degli studi, la principale motivazione addotta è rappresentata dal fatto che le tempistiche di attivazione dei centri, anche dopo la veloce approvazione da parte dell'Agenzia e del Comitato Etico Unico, non avevano consentito lo svolgimento dello studio nella fase di massimo picco epidemico del COVID-19, stentando successivamente a reclutare soggetti per il mutato scenario epidemiologico. Alla semplificazione delle procedure di valutazione e approvazione dovrebbe necessariamente far seguito uno snellimento delle procedure propedeutiche agli adempimenti normativi, aspetto che probabilmente troverà già una prima soluzione con l'implementazione del Regolamento 536/2014.

Nella tabella 39 viene riportato il volume dell'attività di valutazione svolta dalla CTS AIFA, che ha valutato nel biennio considerato 277 richieste di autorizzazione alla conduzione di studi su COVID-19 riguardanti 222 distinte proposte di sperimentazione, alcune delle quali hanno richiesto due o più passaggi.

* Testo a cura della dott.ssa M.P. Trotta, Ufficio Innovazione e Scientific Advice Ema, AIFA

Tabella 39
Esito parere CTS su sperimentazioni COVID-19 per fase
SC valutate nel biennio 2020-2021: 277

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Fase NA | | Totale | |
|----------------|----------|------------|------------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Favorevole | 6 | 5,9 | 48 | 47,5 | 43 | 42,6 | 4 | 4,0 | 0 | 0,0 | 101 | 36,5 |
| Non favorevole | 0 | 0,0 | 48 | 29,1 | 15 | 9,1 | 0 | 0,0 | 102 | 61,8 | 165 | 59,6 |
| Non valutabile | 0 | 0,0 | 4 | 36,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 7 | 63,6 | 11 | 4,0 |
| Totale | 6 | 2,2 | 100 | 36,1 | 58 | 20,9 | 4 | 1,4 | 109 | 39,4 | 277 | 100,0 |

Figura 15
Esito parere CTS su sperimentazioni COVID-19 per fase
SC valutate nel biennio 2020-2021: 277

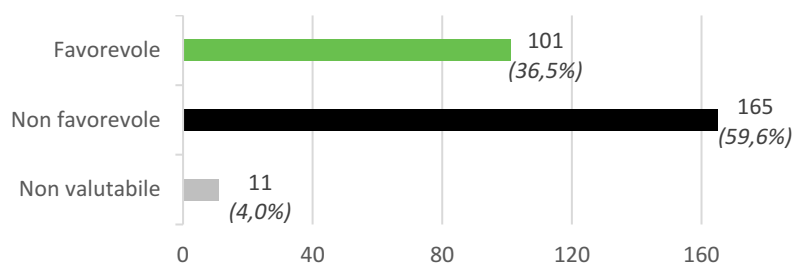


Tabella 40a
Esito parere CTS su sperimentazioni COVID-19 per fase (2020)
SC valutate nel 2020: 212

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Fase NA | | Totale | |
|----------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Favorevole | 3 | 4,9 | 33 | 54,1 | 23 | 37,7 | 2 | 3,3 | 0 | 0,0 | 61 | 28,8 |
| Non favorevole | 0 | 0,0 | 40 | 28,6 | 12 | 8,6 | 0 | 0,0 | 88 | 62,9 | 140 | 66,0 |
| Non valutabile | 0 | 0,0 | 4 | 36,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 7 | 63,6 | 11 | 5,2 |
| Totale | 3 | 1,4 | 77 | 36,3 | 35 | 16,5 | 2 | 0,9 | 95 | 44,8 | 212 | 100,0 |

Tabella 40b
Esito parere CTS su sperimentazioni COVID-19 per fase (2021)

SC valutate nel 2021: 63

| Esito | Fase I | | Fase II | | Fase III | | Fase IV | | Fase NA | | Totale | |
|----------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % | SC | % |
| Favorevole | 3 | 7,5 | 16 | 40,0 | 18 | 45,0 | 2 | 5,0 | 1 | 2,5 | 40 | 63,5 |
| Non favorevole | 0 | 0,0 | 7 | 30,4 | 3 | 13,0 | 0 | 0,0 | 13 | 56,5 | 23 | 36,5 |
| Totale | 3 | 4,8 | 23 | 36,5 | 21 | 33,3 | 2 | 3,2 | 14 | 22,2 | 63 | 100,0 |

Nel corso del biennio 2020-21 sono stati presentati da parte delle aziende farmaceutiche un totale di 13 programmi di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica ai sensi del DM 7 settembre 2017. Di questi programmi, 5 hanno ricevuto l'approvazione del Comitato Etico Unico Nazionale e il nulla osta da parte di AIFA, con conseguente avvio su tutto il territorio nazionale, mentre per i rimanenti 8 c'è stato un diniego perché il disegno è stato ritenuto ancora troppo sperimentale.

Tabella 41
Programmi di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
(DM 7 settembre 2017)

| Principio attivo | Azienda farmaceutica | Titolo programma | Stato del programma |
|------------------|---|---|---|
| Ribavirina | Bausch Health | An Open-label Compassionate Use Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VIRAZOLE® (Ribavirin for Inhalation Solution, USP) in Hospitalized Adult Participants with Respiratory Distress Due to SARS-CoV-2 (COVID-19) | Chiuso |
| Solnatide | APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH | Programma di Uso Compassionevole con Solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta | In corso |
| Canakinumab | Novartis | Managed Access Program (MAP) to provide access to canakinumab treatment of cytokine release syndrome (CRS) in patients with COVID-19-induced pneumonia (CANAKINUMAB, ILARIS) | Chiuso a partire dal 10/12/2020 a seguito dei risultati preliminari dello studio clinico CACZ885D2310 (CAN-COVID) Eudra CT n. 2020-001370-30 con canakinumab (Ilaris®, ACZ885) che hanno mostrato il non raggiungimento dell'endpoint primario e secondario |
| Ruxolitinib | Novartis | Ruxolitinib Managed Access Program (MAP) for patients diagnosed with COVID19 and have severe/very severe lung disease (CINC424, RUXOLITINIB, JAKAVI) | Chiuso a partire dal 14/12/2020 a seguito dell'analisi ad interim della sperimentazione clinica Eudra CT n. 2020-001662-11, protocollo CINC424J12301, che ha confermato il non raggiungimento degli endpoints primari e secondari dello studio |
| Remdesivir | Gilead Sciences, Inc | Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection. (REMDESIVIR) | Chiuso a partire dal 10/08/2020 a seguito dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa con decisione della Commissione Europea del 3 luglio 2020 e successiva fornitura del medicinale nell'ambito dell'Emergency Support Instrument |

Appendice
Normativa

Aggiornamenti

La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia
20° Rapporto Nazionale
Anno 2023

Elenco della normativa e della documentazione di riferimento pubblicata nel 2020 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

| | |
|--|---|
| D.L. 17 marzo 2020 n.18 (art.17) <i>G.U. n. 70 del 17 marzo 2020</i> | Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19 (Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da COVID, abrogato dall'art.40, comma 8 del D.L. 23/2020). |
| D.L. 8 aprile 2020 n.23 (art.40) <i>G.U. n. 84 del 8 aprile 2020 convertito, con modificazioni, dalla L. 40/2020</i> | Misure urgenti in materia di accesso al credito e di adempimenti fiscali per le imprese, di poteri speciali nei settori strategici, nonché interventi in materia di salute e lavoro, di proroga di termini amministrativi e processuali (Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID) |
| Comunicato AIFA 12 marzo 2020 <i>(e successivi aggiornamenti del 7 aprile 2020 e 17 settembre 2020)</i> | Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19) |
| Guidance document Version 3 <i>EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines 27 aprile 2020</i> | Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic |

Elenco della normativa e della documentazione di riferimento pubblicata nel 2021 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

| | |
|--|--|
| D.M. 27 maggio 2021 <i>G.U. n.140 del 14 giugno 2021</i> | Relativo alla ricostituzione, per la durata di tre anni, del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici |
|--|--|

Elenco della normativa e della documentazione di riferimento pubblicata nel 2022 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

| | |
|--|--|
| Regulation (EU) 2022/123 of the European Parliament and of the Council of 25 January 2022 <i>Eur. Journal. del 31 gennaio 2022</i> | Regolamento relativo a un ruolo rafforzato dell'Agenzia europea per i medicinali nella preparazione alle crisi e nella loro gestione in relazione ai medicinali e ai dispositivi medici |
| D.M. 30 novembre 2021 <i>G.U. n. 42 del 19 febbraio 2022</i> | Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art.1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 |
| D.M. 31 dicembre 2021 <i>G.U. n. 71 del 25 marzo 2022</i> | Misure di adeguamento dell'idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica alle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014 |
| D.M. 1 febbraio 2022 <i>G.U. n. 63 del 16 marzo 2022</i> | Individuazione dei comitati etici a valenza nazionale |
| D.M. 2 marzo 2022 | Nomina dei componenti del Comitato etico per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico presso l'AIFA |
| D.M. 2 marzo 2022 | Nomina dei componenti del Comitato etico per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate presso l'AIFA |
| Guidance document Version 1 <i>EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines 13 dicembre 2022</i> | Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials |

Allegato 1

Lista completa dei
promotori profit
delle sperimentazioni
autorizzate nel
triennio 2020-2022

Tabella 42a

Sperimentazioni per promotore profit (2020)

SC autorizzate nel 2020: 524 di 683 (76,7%)

| Promotore profit | | 2020 | | |
|------------------|---------------------------------------|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | Roche* | 36 | 6,9 | 6,9 |
| 2 | Merck* | 31 | 5,9 | 12,8 |
| 3 | Novartis Pharma* | 26 | 5,0 | 17,7 |
| 4 | Astrazeneca | 21 | 4,0 | 21,8 |
| 5 | Janssen* | 16 | 3,1 | 24,8 |
| 6 | Bayer* | 13 | 2,5 | 27,3 |
| 7 | Glaxosmithkline* | 13 | 2,5 | 29,8 |
| 8 | Sanofi* | 13 | 2,5 | 32,3 |
| 9 | Pfizer | 12 | 2,3 | 34,5 |
| 10 | Abbvie | 10 | 1,9 | 36,5 |
| 11 | Eli lilly* | 10 | 1,9 | 38,4 |
| 12 | Amgen | 9 | 1,7 | 40,1 |
| 13 | Boehringer Ingelheim* | 9 | 1,7 | 41,8 |
| 14 | Gilead | 9 | 1,7 | 43,5 |
| 15 | Seagen | 9 | 1,7 | 45,2 |
| 16 | Bristol-Myers Squibb | 8 | 1,5 | 46,8 |
| 17 | Ucb Biopharma | 8 | 1,5 | 48,3 |
| 18 | Alexion Pharmaceuticals | 6 | 1,1 | 49,4 |
| 19 | Argenx | 6 | 1,1 | 50,6 |
| 20 | Celgene | 5 | 1,0 | 51,5 |
| 21 | Dompé Farmaceutici | 5 | 1,0 | 52,5 |
| 22 | Incyte | 5 | 1,0 | 53,4 |
| 23 | Acerta Pharma | 4 | 0,8 | 54,2 |
| 24 | Allergan | 4 | 0,8 | 55,0 |
| 25 | Bioverativ* | 4 | 0,8 | 55,7 |
| 26 | Ionis Pharmaceuticals | 4 | 0,8 | 56,5 |
| 27 | Millennium Pharmaceuticals | 4 | 0,8 | 57,3 |
| 28 | Mitsubishi Tanabe Development America | 4 | 0,8 | 58,0 |
| 29 | Actelion Pharmaceuticals | 3 | 0,6 | 58,6 |
| 30 | Beigene | 3 | 0,6 | 59,2 |
| 31 | Celltrion | 3 | 0,6 | 59,7 |
| 32 | Cerevel Therapeutics | 3 | 0,6 | 60,3 |
| 33 | Fibrogen | 3 | 0,6 | 60,9 |
| 34 | Galderma | 3 | 0,6 | 61,5 |
| 35 | Genzyme | 3 | 0,6 | 62,0 |
| 36 | H. Lundbeck | 3 | 0,6 | 62,6 |
| 37 | Immunogen | 3 | 0,6 | 63,2 |
| 38 | Kartos Therapeutics | 3 | 0,6 | 63,7 |
| 39 | Leo Pharma | 3 | 0,6 | 64,3 |
| 40 | Menarini* | 3 | 0,6 | 64,9 |
| 41 | Teva | 3 | 0,6 | 65,5 |
| 42 | Theravance Biopharma | 3 | 0,6 | 66,0 |

| Promotore profit | | 2020 | | |
|------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 43 | Abivax | 2 | 0,4 | 66,4 |
| 44 | Advanced Accelerator Applications | 2 | 0,4 | 66,8 |
| 45 | Alector | 2 | 0,4 | 67,2 |
| 46 | Astellas Pharma | 2 | 0,4 | 67,6 |
| 47 | Astex Pharmaceuticals | 2 | 0,4 | 67,9 |
| 48 | Biogen | 2 | 0,4 | 68,3 |
| 49 | Camurus | 2 | 0,4 | 68,7 |
| 50 | Daiichi Sankyo | 2 | 0,4 | 69,1 |
| 51 | Holostem terapie avanzate | 2 | 0,4 | 69,5 |
| 52 | Idorsia Pharmaceuticals | 2 | 0,4 | 69,8 |
| 53 | Imara | 2 | 0,4 | 70,2 |
| 54 | Insme | 2 | 0,4 | 70,6 |
| 55 | Institut De Recherches Internationales Servier | 2 | 0,4 | 71,0 |
| 56 | Ipsen | 2 | 0,4 | 71,4 |
| 57 | Jiangsu Hengrui Medicine | 2 | 0,4 | 71,8 |
| 58 | Karyopharm Therapeutics. | 2 | 0,4 | 72,1 |
| 59 | Kodiak Sciences | 2 | 0,4 | 72,5 |
| 60 | Medica scientia innovation research | 2 | 0,4 | 72,9 |
| 61 | Nektar Therapeutics | 2 | 0,4 | 73,3 |
| 62 | Nerviano Medical Sciences | 2 | 0,4 | 73,7 |
| 63 | Newron Pharmaceuticals | 2 | 0,4 | 74,0 |
| 64 | Novo Nordisk | 2 | 0,4 | 74,4 |
| 65 | Otsuka pharmaceutical development and commercialization | 2 | 0,4 | 74,8 |
| 66 | Qed Therapeutics | 2 | 0,4 | 75,2 |
| 67 | Ra pharmaceuticals. | 2 | 0,4 | 75,6 |
| 68 | Recordati Rare Diseases | 2 | 0,4 | 76,0 |
| 69 | Taiho Oncology | 2 | 0,4 | 76,3 |
| 70 | Vertex Pharmaceuticals | 2 | 0,4 | 76,7 |
| 71 | Vielabio | 2 | 0,4 | 77,1 |
| 72 | Viiv Healthcare | 2 | 0,4 | 77,5 |
| 73 | 4SC | 1 | 0,2 | 77,7 |
| 74 | Acadia Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 77,9 |
| 75 | Adc Therapeutics | 1 | 0,2 | 78,1 |
| 76 | Agios Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 78,2 |
| 77 | Albireo | 1 | 0,2 | 78,4 |
| 78 | Alimentiv | 1 | 0,2 | 78,6 |
| 79 | Amicus Therapeutics | 1 | 0,2 | 78,8 |
| 80 | Amryt Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 79,0 |
| 81 | Annexon | 1 | 0,2 | 79,2 |
| 82 | Apollomics | 1 | 0,2 | 79,4 |
| 83 | Arena Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 79,6 |
| 84 | Arqule | 1 | 0,2 | 79,8 |
| 85 | Ascelia Pharma | 1 | 0,2 | 80,0 |
| 86 | Atara Biotherapeutics | 1 | 0,2 | 80,2 |
| 87 | Auris Medical | 1 | 0,2 | 80,3 |
| 88 | Avexis | 1 | 0,2 | 80,5 |

| Promotore profit | | 2020 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 89 | Basilea Pharmaceutica International | 1 | 0,2 | 80,7 |
| 90 | Baxalta Innovations | 1 | 0,2 | 80,9 |
| 91 | Bial | 1 | 0,2 | 81,1 |
| 92 | Biocryst Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 81,3 |
| 93 | Biohaven Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 81,5 |
| 94 | Bioncotech Therapeutics | 1 | 0,2 | 81,7 |
| 95 | Bluebird Bio | 1 | 0,2 | 81,9 |
| 96 | Blueprint Medicines | 1 | 0,2 | 82,1 |
| 97 | Calliditas Therapeutics | 1 | 0,2 | 82,3 |
| 98 | Cerenis Therapeutics | 1 | 0,2 | 82,4 |
| 99 | Cidara Therapeutics | 1 | 0,2 | 82,6 |
| 100 | Contera Pharma | 1 | 0,2 | 82,8 |
| 101 | Corcept Therapeutics | 1 | 0,2 | 83,0 |
| 102 | Cristcot | 1 | 0,2 | 83,2 |
| 103 | Cti Biopharma | 1 | 0,2 | 83,4 |
| 104 | Cytokinetics | 1 | 0,2 | 83,6 |
| 105 | DBV Technologies | 1 | 0,2 | 83,8 |
| 106 | Debiopharm International | 1 | 0,2 | 84,0 |
| 107 | Deciphera Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 84,2 |
| 108 | Dermira | 1 | 0,2 | 84,4 |
| 109 | Dyax | 1 | 0,2 | 84,5 |
| 110 | Eidos Therapeutics | 1 | 0,2 | 84,7 |
| 111 | Eisai | 1 | 0,2 | 84,9 |
| 112 | Enterome | 1 | 0,2 | 85,1 |
| 113 | Estetra | 1 | 0,2 | 85,3 |
| 114 | Etherna Immunotherapies | 1 | 0,2 | 85,5 |
| 115 | Exelixis | 1 | 0,2 | 85,7 |
| 116 | Faes Farma | 1 | 0,2 | 85,9 |
| 117 | Galapagos | 1 | 0,2 | 86,1 |
| 118 | GE Healthcare | 1 | 0,2 | 86,3 |
| 119 | Genmab | 1 | 0,2 | 86,5 |
| 120 | Glycomimetics | 1 | 0,2 | 86,6 |
| 121 | GW Research | 1 | 0,2 | 86,8 |
| 122 | Hutchison Medipharma | 1 | 0,2 | 87,0 |
| 123 | IDI Farmaceutici | 1 | 0,2 | 87,2 |
| 124 | Imago Biosciences | 1 | 0,2 | 87,4 |
| 125 | Immunemed | 1 | 0,2 | 87,6 |
| 126 | Immunovant Sciences | 1 | 0,2 | 87,8 |
| 127 | Incyte Biosciences international | 1 | 0,2 | 88,0 |
| 128 | Integrative Research Laboratories Sweden | 1 | 0,2 | 88,2 |
| 129 | Intexo | 1 | 0,2 | 88,4 |
| 130 | Iveric Bio | 1 | 0,2 | 88,5 |
| 131 | Kedrion | 1 | 0,2 | 88,7 |
| 132 | Laboratoires SMB | 1 | 0,2 | 88,9 |
| 133 | Laboratorio Farmaceutico CT | 1 | 0,2 | 89,1 |
| 134 | Macrogenics | 1 | 0,2 | 89,3 |

| Promotore profit | | 2020 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 135 | Mallinckrodt | 1 | 0,2 | 89,5 |
| 136 | Milestone Pharmaceutiques. | 1 | 0,2 | 89,7 |
| 137 | Mirati Therapeutics | 1 | 0,2 | 89,9 |
| 138 | Mirum Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 90,1 |
| 139 | Momenta Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 90,3 |
| 140 | Morphosys | 1 | 0,2 | 90,5 |
| 141 | Nekkar | 1 | 0,2 | 90,6 |
| 142 | Neurocrine Biosciences | 1 | 0,2 | 90,8 |
| 143 | Neuroderm | 1 | 0,2 | 91,0 |
| 144 | Ns Pharma | 1 | 0,2 | 91,2 |
| 145 | NTC | 1 | 0,2 | 91,4 |
| 146 | Nucana | 1 | 0,2 | 91,6 |
| 147 | Octapharma | 1 | 0,2 | 91,8 |
| 148 | Oncosec | 1 | 0,2 | 92,0 |
| 149 | Orchard Therapeutics | 1 | 0,2 | 92,2 |
| 150 | Oxurion | 1 | 0,2 | 92,4 |
| 151 | Pellepharm | 1 | 0,2 | 92,6 |
| 152 | Philogen | 1 | 0,2 | 92,7 |
| 153 | Pliant Therapeutics | 1 | 0,2 | 92,9 |
| 154 | Premacure | 1 | 0,2 | 93,1 |
| 155 | Prilenia Neurotherapeutics | 1 | 0,2 | 93,3 |
| 156 | Principia Biopharma. | 1 | 0,2 | 93,5 |
| 157 | Promethera Biosciences | 1 | 0,2 | 93,7 |
| 158 | Proqr Therapeutics | 1 | 0,2 | 93,9 |
| 159 | Protagonist Therapeutics | 1 | 0,2 | 94,1 |
| 160 | Protalix | 1 | 0,2 | 94,3 |
| 161 | Rafael Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 94,5 |
| 162 | Rare Thyroid Therapeutics International | 1 | 0,2 | 94,7 |
| 163 | Redhill Biopharma | 1 | 0,2 | 94,8 |
| 164 | Regeneron Pharmaceuticals. | 1 | 0,2 | 95,0 |
| 165 | Reithera | 1 | 0,2 | 95,2 |
| 166 | Relypsa | 1 | 0,2 | 95,4 |
| 167 | Rigel Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 95,6 |
| 168 | Sanifit Therapeutics | 1 | 0,2 | 95,8 |
| 169 | Santen | 1 | 0,2 | 96,0 |
| 170 | Savara | 1 | 0,2 | 96,2 |
| 171 | Shionogi | 1 | 0,2 | 96,4 |
| 172 | Shire Human Genetic Therapies | 1 | 0,2 | 96,6 |
| 173 | Sierra Oncology | 1 | 0,2 | 96,8 |
| 174 | Sintetica | 1 | 0,2 | 96,9 |
| 175 | Societa Industria Farmaceutica Italiana (SIFI) | 1 | 0,2 | 97,1 |
| 176 | Manetti & Roberts | 1 | 0,2 | 97,3 |
| 177 | Swedish Orphan Biovitrum | 1 | 0,2 | 97,5 |
| 178 | Takeda | 1 | 0,2 | 97,7 |
| 179 | Telios Pharma | 1 | 0,2 | 97,9 |
| 180 | Tesaro | 1 | 0,2 | 98,1 |

| Promotore profit | | 2020 | | |
|------------------|---------------------------------|------------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 181 | Toray | 1 | 0,2 | 98,3 |
| 182 | Turning Point Therapeutics | 1 | 0,2 | 98,5 |
| 183 | United Therapeutics Corporation | 1 | 0,2 | 98,7 |
| 184 | Tissue Biology Research Unit | 1 | 0,2 | 98,9 |
| 185 | Vectivbio | 1 | 0,2 | 99,0 |
| 186 | Vifor | 1 | 0,2 | 99,2 |
| 187 | X4 Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 99,4 |
| 188 | Xenon Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 99,6 |
| 189 | Zambon | 1 | 0,2 | 99,8 |
| 190 | Zymeworks | 1 | 0,2 | 100,0 |
| 202 | Zogenix International Limited | 1 | 0,2 | 100,0 |
| Totale | | 524 | 100,0 | |

* Per queste società sono state indicate sotto la denominazione generale le varie sussidiarie.

Tabella 42b
Sperimentazioni per promotore profit (2021)

SC autorizzate nel 2021: 633 di 818 (77,4%)

| Promotore profit | | 2021 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | F. Hoffman-La Roche Ltd | 41 | 6,5 | 6,5 |
| 2 | Novartis Farma | 41 | 6,5 | 13,0 |
| 3 | MSD Italia S.r.l. | 37 | 5,8 | 18,8 |
| 4 | AstraZeneca | 34 | 5,4 | 24,2 |
| 5 | Sanofi S.P.A. | 20 | 3,2 | 27,3 |
| 6 | GlaxoSmithKline | 17 | 2,7 | 30,0 |
| 7 | Incyte Corporation | 14 | 2,2 | 32,2 |
| 8 | Bristol-Myers Squibb International Corporation | 13 | 2,1 | 34,3 |
| 9 | Janssen-Cilag International N.V. | 12 | 1,9 | 36,2 |
| 10 | Novo Nordisk A/S | 12 | 1,9 | 38,1 |
| 11 | Amgen S.r.l. | 10 | 1,6 | 39,7 |
| 12 | Bayer AG | 9 | 1,4 | 41,1 |
| 13 | UCB Biosciences GmbH | 9 | 1,4 | 42,5 |
| 14 | Daiichi Sankyo , Inc. | 8 | 1,3 | 43,8 |
| 15 | Takeda | 8 | 1,3 | 45,0 |
| 16 | AbbVie Ltd | 7 | 1,1 | 46,1 |
| 17 | Alexion Europe SAS | 7 | 1,1 | 47,2 |
| 18 | Boehringer Ingelheim International GmbH | 7 | 1,1 | 48,3 |
| 19 | Eli Lilly | 7 | 1,1 | 49,4 |
| 20 | Genentech Inc. c/o F. Hoffmann-La Roche Ltd | 7 | 1,1 | 50,6 |
| 21 | Pfizer Inc | 7 | 1,1 | 51,7 |
| 22 | Dompé Farmaceutici S.p.A. | 6 | 0,9 | 52,6 |
| 23 | Merck Healthcare KGaA | 6 | 0,9 | 53,6 |

| Promotore profit | | 2021 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 24 | Argenx BV | 5 | 0,8 | 54,3 |
| 25 | IQVIA RDS GmbH | 5 | 0,8 | 55,1 |
| 26 | PPD | 5 | 0,8 | 55,9 |
| 27 | Seagen Inc | 5 | 0,8 | 56,7 |
| 28 | Accelaron Pharma Inc. | 4 | 0,6 | 57,3 |
| 29 | Biogen | 4 | 0,6 | 58,0 |
| 30 | Global Blood Therapeutics, Inc. | 4 | 0,6 | 58,6 |
| 31 | Kartos Therapeutics, Inc. | 4 | 0,6 | 59,2 |
| 32 | OPIS s.r.l. | 4 | 0,6 | 59,9 |
| 33 | Accelsiors CRO and Consultancy Services Ltd. | 3 | 0,5 | 60,3 |
| 34 | AMS Advanced Medical Services | 3 | 0,5 | 60,8 |
| 35 | Chiesi Farmaceutici S.p.A. | 3 | 0,5 | 61,3 |
| 36 | Genmab A/S | 3 | 0,5 | 61,8 |
| 37 | Gilead Sciences Inc | 3 | 0,5 | 62,2 |
| 38 | Hutchison MediPharma Limited | 3 | 0,5 | 62,7 |
| 39 | Mirati Therapeutics, Inc. | 3 | 0,5 | 63,2 |
| 40 | Vertex Pharmaceuticals Incorporated | 3 | 0,5 | 63,7 |
| 41 | AB Science | 2 | 0,3 | 64,0 |
| 42 | ADC Therapeutics SA | 2 | 0,3 | 64,3 |
| 43 | Adhoc Clinical | 2 | 0,3 | 64,6 |
| 44 | Agios Pharmaceuticals, Inc. | 2 | 0,3 | 64,9 |
| 45 | Albireo AB | 2 | 0,3 | 65,2 |
| 46 | Alnylam Pharmaceuticals, Inc | 2 | 0,3 | 65,6 |
| 47 | Angelini Pharma S.p.A. | 2 | 0,3 | 65,9 |
| 48 | Apellis Pharmaceuticals | 2 | 0,3 | 66,2 |
| 49 | Applied Molecular Transport Inc. | 2 | 0,3 | 66,5 |
| 50 | Arena Pharmaceuticals, Inc. | 2 | 0,3 | 66,8 |
| 51 | Ascendis Pharma A/S | 2 | 0,3 | 67,1 |
| 52 | BeiGene Ltd. | 2 | 0,3 | 67,5 |
| 53 | Bial - Portela & Ca, S.A. | 2 | 0,3 | 67,8 |
| 54 | BioNTech SE | 2 | 0,3 | 68,1 |
| 55 | Caelum Biosciences, Inc. | 2 | 0,3 | 68,4 |
| 56 | Catalyst Biosciences, Inc. | 2 | 0,3 | 68,7 |
| 57 | Celgene Corporation | 2 | 0,3 | 69,0 |
| 58 | Chinook Therapeutics U.S., Inc. | 2 | 0,3 | 69,4 |
| 59 | Clovis Oncology UK Limited | 2 | 0,3 | 69,7 |
| 60 | Constellation Pharmaceuticals, Inc. | 2 | 0,3 | 70,0 |
| 61 | CSL Behring LLC | 2 | 0,3 | 70,3 |
| 62 | CymaBay Therapeutics, Inc. | 2 | 0,3 | 70,6 |
| 63 | Dicerna Pharmaceuticals Inc | 2 | 0,3 | 70,9 |
| 64 | Dr. Falk Pharma GmbH | 2 | 0,3 | 71,2 |
| 65 | EMN Research Italy Impresa Sociale S.r.l. | 2 | 0,3 | 71,6 |
| 66 | G1 Therapeutics, Inc | 2 | 0,3 | 71,9 |
| 67 | H. Lundbeck A/S | 2 | 0,3 | 72,2 |
| 68 | Hippocrates Research Srl | 2 | 0,3 | 72,5 |
| 69 | INSIGHTEC | 2 | 0,3 | 72,8 |

| Promotore profit | | 2021 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 70 | Jazz Pharmaceuticals, Inc. | 2 | 0,3 | 73,1 |
| 71 | Julius Clinical | 2 | 0,3 | 73,5 |
| 72 | Kodiak Sciences Inc. | 2 | 0,3 | 73,8 |
| 73 | LEO Pharma A/S | 2 | 0,3 | 74,1 |
| 74 | Medica Scientia Innovation Research (MedSIR) | 2 | 0,3 | 74,4 |
| 75 | Medpace | 2 | 0,3 | 74,7 |
| 76 | Menarini | 2 | 0,3 | 75,0 |
| 77 | Neurocrine Biosciences, Inc. | 2 | 0,3 | 75,4 |
| 78 | Opthea Limited | 2 | 0,3 | 75,7 |
| 79 | PAREXEL International IRL | 2 | 0,3 | 76,0 |
| 80 | Philogen S.p.A. | 2 | 0,3 | 76,3 |
| 81 | Pierre Fabre Medicament | 2 | 0,3 | 76,6 |
| 82 | PTC Therapeutics, Inc. | 2 | 0,3 | 76,9 |
| 83 | Regeneron Pharmaceuticals, Inc. | 2 | 0,3 | 77,3 |
| 84 | Seattle Genetics, Inc | 2 | 0,3 | 77,6 |
| 85 | Telios Pharma, Inc. | 2 | 0,3 | 77,9 |
| 86 | Toscana Life Sciences e Sviluppo S.r.l. | 2 | 0,3 | 78,2 |
| 87 | Verastem, Inc. | 2 | 0,3 | 78,5 |
| 88 | Xenon Pharmaceuticals Inc. | 2 | 0,3 | 78,8 |
| 89 | 4SC AG | 1 | 0,2 | 79,0 |
| 90 | Abivax | 1 | 0,2 | 79,1 |
| 91 | Acadia Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 79,3 |
| 92 | ADIENNE SA | 1 | 0,2 | 79,5 |
| 93 | Adlai Nortye USA Inc., | 1 | 0,2 | 79,6 |
| 94 | Advanced Accelerator Applications International SA | 1 | 0,2 | 79,8 |
| 95 | Aeterna Zentaris GmbH | 1 | 0,2 | 79,9 |
| 96 | Affibody AB | 1 | 0,2 | 80,1 |
| 97 | AiCuris Anti-infective Cures GmbH | 1 | 0,2 | 80,3 |
| 98 | Alfasigma .S.p.A. | 1 | 0,2 | 80,4 |
| 99 | Allergan Ltd. | 1 | 0,2 | 80,6 |
| 100 | AlloVir, Inc. | 1 | 0,2 | 80,7 |
| 101 | Altavant Sciences GmbH | 1 | 0,2 | 80,9 |
| 102 | ALX Oncology Inc. | 1 | 0,2 | 81,0 |
| 103 | Arcus Biosciences, Inc | 1 | 0,2 | 81,2 |
| 104 | Astellas Pharma Europe B.V. | 1 | 0,2 | 81,4 |
| 105 | Atara Biotherapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 81,5 |
| 106 | Atlantic Research Group BV | 1 | 0,2 | 81,7 |
| 107 | AVEO Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 81,8 |
| 108 | Axcella Health, Inc. | 1 | 0,2 | 82,0 |
| 109 | Bioeq GmbH | 1 | 0,2 | 82,1 |
| 110 | BioMarin Pharmaceutical Inc. | 1 | 0,2 | 82,3 |
| 111 | Bracco Imaging spa | 1 | 0,2 | 82,5 |
| 112 | Camurus AB | 1 | 0,2 | 82,6 |
| 113 | CATO SMS | 1 | 0,2 | 82,8 |
| 114 | CENTRO RICERCHE CLINICHE DI VERONA srl | 1 | 0,2 | 82,9 |
| 115 | Cerevel Therapeutics, LLC | 1 | 0,2 | 83,1 |

| Promotore profit | | 2021 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 116 | Clementia Pharmaceuticals Inc, an Ipsen Company | 1 | 0,2 | 83,3 |
| 117 | Clinical Consulting Sp. z o.o. | 1 | 0,2 | 83,4 |
| 118 | Corvus Pharmaceuticals, Inc | 1 | 0,2 | 83,6 |
| 119 | Crinetics Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 83,7 |
| 120 | CStone Pharmaceuticals (Suzhou) Co., Ltd. | 1 | 0,2 | 83,9 |
| 121 | Cyclo Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 84,0 |
| 122 | Cytokinetics Inc | 1 | 0,2 | 84,2 |
| 123 | Deciphera Pharmaceuticals, LLC | 1 | 0,2 | 84,4 |
| 124 | Dilafor AB | 1 | 0,2 | 84,5 |
| 125 | Enanta Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 84,7 |
| 126 | Enterome | 1 | 0,2 | 84,8 |
| 127 | Epizyme, Inc | 1 | 0,2 | 85,0 |
| 128 | European Myeloma Network - EMN | 1 | 0,2 | 85,2 |
| 129 | Exelixis, Inc. | 1 | 0,2 | 85,3 |
| 130 | ExeVir Bio | 1 | 0,2 | 85,5 |
| 131 | Ferring Pharmaceuticals A/S | 1 | 0,2 | 85,6 |
| 132 | FibroGen, Inc. | 1 | 0,2 | 85,8 |
| 133 | Forma Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 85,9 |
| 134 | Fullcro S.r.l. | 1 | 0,2 | 86,1 |
| 135 | Galderma S.A. | 1 | 0,2 | 86,3 |
| 136 | Gedeon Richter Plc. | 1 | 0,2 | 86,4 |
| 137 | Genenta Science | 1 | 0,2 | 86,6 |
| 138 | GENFIT | 1 | 0,2 | 86,7 |
| 139 | Geron Corporation | 1 | 0,2 | 86,9 |
| 140 | Hinova Pharmaceuticals (USA) Inc. | 1 | 0,2 | 87,0 |
| 141 | Horizon Therapeutics U.S.A., Inc. | 1 | 0,2 | 87,2 |
| 142 | Idorsia Pharmaceuticals Ltd | 1 | 0,2 | 87,4 |
| 143 | Imago BioSciences B.V. | 1 | 0,2 | 87,5 |
| 144 | Imcyse SA | 1 | 0,2 | 87,7 |
| 145 | IMPACT Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 87,8 |
| 146 | InMed Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 88,0 |
| 147 | InnoPharma srl | 1 | 0,2 | 88,2 |
| 148 | Insmid Switzerland GmbH | 1 | 0,2 | 88,3 |
| 149 | Ionis Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 88,5 |
| 150 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 88,6 |
| 151 | Irene Maccabruni - EryDel S.p.A. | 1 | 0,2 | 88,8 |
| 152 | ISA Therapeutics B.V. | 1 | 0,2 | 88,9 |
| 153 | Istituto di Ricerca Servier s.r.l. | 1 | 0,2 | 89,1 |
| 154 | Istituto nazionale malattie infettive L. Spallanzani | 1 | 0,2 | 89,3 |
| 155 | KalVista Pharmaceuticals Ltd | 1 | 0,2 | 89,4 |
| 156 | Karin | 1 | 0,2 | 89,6 |
| 157 | Karyopharm Therapeutics Inc. | 1 | 0,2 | 89,7 |
| 158 | Kedrion S.p.A. | 1 | 0,2 | 89,9 |
| 159 | Keros Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 90,0 |
| 160 | Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd. | 1 | 0,2 | 90,2 |
| 161 | Kite Pharma, Inc. | 1 | 0,2 | 90,4 |

| Promotore profit | | 2021 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 162 | KLIFO A/S | 1 | 0,2 | 90,5 |
| 163 | Kronos Bio, Inc. | 1 | 0,2 | 90,7 |
| 164 | Kura Oncology, Inc. | 1 | 0,2 | 90,8 |
| 165 | Kyowa Kirin Inc. | 1 | 0,2 | 91,0 |
| 166 | Laboratoires THEA | 1 | 0,2 | 91,2 |
| 167 | LB RESEARCH SRL | 1 | 0,2 | 91,3 |
| 168 | MEDIVIS Srl | 1 | 0,2 | 91,5 |
| 169 | MEI Pharma, Inc. | 1 | 0,2 | 91,6 |
| 170 | MetrioPharm Deutschland GmbH | 1 | 0,2 | 91,8 |
| 171 | Miltenyi Biomedicine GmbH | 1 | 0,2 | 91,9 |
| 172 | MimeTech Srl | 1 | 0,2 | 92,1 |
| 173 | Mirum Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 92,3 |
| 174 | Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. | 1 | 0,2 | 92,4 |
| 175 | MorphoSys AG | 1 | 0,2 | 92,6 |
| 176 | NeoImmuneTech, Inc. | 1 | 0,2 | 92,7 |
| 177 | Nerviano Medical Sciences S.r.l. | 1 | 0,2 | 92,9 |
| 178 | NoNO Inc. | 1 | 0,2 | 93,0 |
| 179 | OncoQuest Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 93,2 |
| 180 | Orion Corporation Orion Pharma | 1 | 0,2 | 93,4 |
| 181 | Perception Neuroscience Inc. | 1 | 0,2 | 93,5 |
| 182 | Pharmaceutical Product Development -PPD | 1 | 0,2 | 93,7 |
| 183 | Pharnext SA | 1 | 0,2 | 93,8 |
| 184 | Pharvaris Netherlands BV | 1 | 0,2 | 94,0 |
| 185 | PhaseBio Pharmaceuticals Inc., together w/its operational rep. SFJ Pharmaceuticals X, Ltd. c/o SFJ Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 94,2 |
| 186 | PolyPid Ltd. | 1 | 0,2 | 94,3 |
| 187 | Prometheus Biosciences, Inc. | 1 | 0,2 | 94,5 |
| 188 | ProQR Therapeutics | 1 | 0,2 | 94,6 |
| 189 | PSI Pharma Support Poland Sp. z.o.o. | 1 | 0,2 | 94,8 |
| 190 | Pyramid Biosciences | 1 | 0,2 | 94,9 |
| 191 | Quantum Genomics | 1 | 0,2 | 95,1 |
| 192 | Rain Therapeutics Inc. | 1 | 0,2 | 95,3 |
| 193 | Relay Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 95,4 |
| 194 | Reneo Pharma Ltd | 1 | 0,2 | 95,6 |
| 195 | Sarah Cannon Development Innovations | 1 | 0,2 | 95,7 |
| 196 | Shanghai Junshi Biosciences Co., Ltd | 1 | 0,2 | 95,9 |
| 197 | Silence Therapeutics plc | 1 | 0,2 | 96,1 |
| 198 | SO FAR S.P.A. | 1 | 0,2 | 96,2 |
| 199 | Spectrum Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 96,4 |
| 200 | STEB A Biotech S.A. | 1 | 0,2 | 96,5 |
| 201 | Sun Pharma Global FZE | 1 | 0,2 | 96,7 |
| 202 | Swedish Orphan Biovitrum AB | 1 | 0,2 | 96,8 |
| 203 | Symphogen A/S | 1 | 0,2 | 97,0 |
| 204 | Synairgen Research Ltd | 1 | 0,2 | 97,2 |
| 205 | Syndax Pharmaceuticals, Inc | 1 | 0,2 | 97,3 |
| 206 | Syneos Health LLC | 1 | 0,2 | 97,5 |

| Promotore profit | | 2021 | | |
|------------------|--|------------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 207 | Syros Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 97,6 |
| 208 | Taiho Oncology, Inc | 1 | 0,2 | 97,8 |
| 209 | TFS Trial Form Support International AB | 1 | 0,2 | 97,9 |
| 210 | TiumBio | 1 | 0,2 | 98,1 |
| 211 | Topas Therapeutics GmbH | 1 | 0,2 | 98,3 |
| 212 | Travere Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 98,4 |
| 213 | Tremeau Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 98,6 |
| 214 | Ultragenyx Pharmaceutical Inc. | 1 | 0,2 | 98,7 |
| 215 | Uni Clinic Modena | 1 | 0,2 | 98,9 |
| 216 | Unither Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 99,1 |
| 217 | VectivBio AG | 1 | 0,2 | 99,2 |
| 218 | Viola Bio, Inc. | 1 | 0,2 | 99,4 |
| 219 | Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd. | 1 | 0,2 | 99,5 |
| 220 | Vifor Pharma | 1 | 0,2 | 99,7 |
| 221 | Viracta Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 99,8 |
| 222 | Worldwide Clinical Trials | 1 | 0,2 | 100,0 |
| | Totale | 633 | 100,0 | |

* Per queste società sono state indicate sotto la denominazione generale le varie sussidiarie.

Tabella 42c
Sperimentazioni per promotore profit (2022)
SC autorizzate nel 2022: 554 di 652 (85,0%)

| Promotore profit | | 2022 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | Novartis Pharma Ag | 31 | 5,6 | 5,6 |
| 2 | Merck Sharp & Dohme* | 27 | 4,9 | 10,5 |
| 3 | Astrazeneca Ab | 26 | 4,7 | 15,2 |
| 4 | F. Hoffmann - La Roche Ltd.* | 24 | 4,3 | 19,5 |
| 5 | Janssen Cilag* | 23 | 4,2 | 23,6 |
| 6 | Glaxosmithkline* | 14 | 2,5 | 26,2 |
| 7 | Boehringer Ingelheim* | 13 | 2,3 | 28,5 |
| 8 | Pfizer Inc. | 12 | 2,2 | 30,7 |
| 9 | Gilead Sciences Inc. | 10 | 1,8 | 32,5 |
| 10 | Sanofi-Aventis Recherche E Developpement | 10 | 1,8 | 34,3 |
| 11 | Bayer Ag* | 8 | 1,4 | 35,7 |
| 12 | Eli Lilly & Co.* | 8 | 1,4 | 37,2 |
| 13 | Bristol-Myers Squibb International Corporation | 7 | 1,3 | 38,4 |
| 14 | Celgene Corp. | 7 | 1,3 | 39,7 |
| 15 | Ionis Pharmaceuticals, Inc. | 7 | 1,3 | 41,0 |
| 16 | Novo Nordisk. S.P.A. | 7 | 1,3 | 42,2 |
| 17 | Abbvie Deutschland GmbH & Co. Kg | 6 | 1,1 | 43,3 |
| 18 | Amgen Inc. | 6 | 1,1 | 44,4 |
| 19 | Argenx Bv | 6 | 1,1 | 45,5 |

| Promotore profit | | 2022 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 20 | Alexion Pharmaceuticals Incorporated | 5 | 0,9 | 46,4 |
| 21 | Biogen Idec Research Limited | 5 | 0,9 | 47,3 |
| 22 | Ptc Therapeutics Inc. | 5 | 0,9 | 48,2 |
| 23 | Regeneron Pharmaceuticals, Inc | 5 | 0,9 | 49,1 |
| 24 | Takeda Development Center Americas Inc. | 5 | 0,9 | 50,0 |
| 25 | Vertex Pharmaceuticals Incorporated | 5 | 0,9 | 50,9 |
| 26 | Astex Pharmaceuticals | 4 | 0,7 | 51,6 |
| 27 | Dompè Farmaceutici S.P.A. | 4 | 0,7 | 52,3 |
| 28 | Hutchmed Limited | 4 | 0,7 | 53,1 |
| 29 | Incyte Corporation | 4 | 0,7 | 53,8 |
| 30 | Seagen Inc. | 4 | 0,7 | 54,5 |
| 31 | Ucb Biopharma* | 4 | 0,7 | 55,2 |
| 32 | Agios Pharmaceuticals, Inc. | 3 | 0,5 | 55,8 |
| 33 | Allovir, Inc. | 3 | 0,5 | 56,3 |
| 34 | Almirall Sa | 3 | 0,5 | 56,9 |
| 35 | Beigene Ltd. | 3 | 0,5 | 57,4 |
| 36 | Biohaven Pharmaceuticals, Inc. | 3 | 0,5 | 57,9 |
| 37 | Genentech, Inc. | 3 | 0,5 | 58,5 |
| 38 | H. Lundbeck A/S | 3 | 0,5 | 59,0 |
| 39 | Nerviano Medical Sciences Srl | 3 | 0,5 | 59,6 |
| 40 | Acadia Pharmaceuticals Inc. | 2 | 0,4 | 59,9 |
| 41 | Acceleron Pharma Inc. | 2 | 0,4 | 60,3 |
| 42 | Aerovate Therapeutics, Inc. | 2 | 0,4 | 60,6 |
| 43 | Albireo Ab | 2 | 0,4 | 61,0 |
| 44 | Alkermes | 2 | 0,4 | 61,4 |
| 45 | Anthos Therapeutics, Inc. | 2 | 0,4 | 61,7 |
| 46 | Calliditas Therapeutics Suisse Sa | 2 | 0,4 | 62,1 |
| 47 | Cogent Biosciences Inc. | 2 | 0,4 | 62,5 |
| 48 | Daiichi Sankyo Inc. | 2 | 0,4 | 62,8 |
| 49 | Ferring Pharmaceutical A/S | 2 | 0,4 | 63,2 |
| 50 | Fidia Farmaceutici S.P.A. | 2 | 0,4 | 63,5 |
| 51 | Genmab A/S | 2 | 0,4 | 63,9 |
| 52 | Horizon Therapeutics* | 2 | 0,4 | 64,3 |
| 53 | Immunogen, Inc. | 2 | 0,4 | 64,6 |
| 54 | Insmad Incorporated | 2 | 0,4 | 65,0 |
| 55 | Intercept Pharmaceuticals Inc. | 2 | 0,4 | 65,3 |
| 56 | Kalvista Pharmaceuticals Ltd | 2 | 0,4 | 65,7 |
| 57 | Kite Pharma Inc. | 2 | 0,4 | 66,1 |
| 58 | Loxo Oncology Incorporated | 2 | 0,4 | 66,4 |
| 59 | Meiragtx Uk li Ltd | 2 | 0,4 | 66,8 |
| 60 | Mersana Therapeutics Inc | 2 | 0,4 | 67,1 |
| 61 | Mitsubishi Tanabe Development America Inc. | 2 | 0,4 | 67,5 |
| 62 | Morphosys Ag | 2 | 0,4 | 67,9 |
| 63 | Myokardia, Inc. | 2 | 0,4 | 68,2 |
| 64 | Neurocrine Biosciences, Inc. | 2 | 0,4 | 68,6 |
| 65 | Octapharma Ag | 2 | 0,4 | 69,0 |

| Promotore profit | | 2022 | | |
|------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 66 | Pharma Mar, S.A. Sociedad Unipersonal | 2 | 0,4 | 69,3 |
| 67 | Pharvaris Netherlands B.V. | 2 | 0,4 | 69,7 |
| 68 | Philogen S.P.A. | 2 | 0,4 | 70,0 |
| 69 | Sarepta Therapeutics, Inc. | 2 | 0,4 | 70,4 |
| 70 | Spruce Biosciences Inc. | 2 | 0,4 | 70,8 |
| 71 | Swedish Orphan Biovitrum Ag | 2 | 0,4 | 71,1 |
| 72 | Taiho Oncology Inc. | 2 | 0,4 | 71,5 |
| 73 | Ultragenyx Pharmaceutical Inc. | 2 | 0,4 | 71,8 |
| 74 | Vincerx Pharma, Inc. | 2 | 0,4 | 72,2 |
| 75 | AB Science | 1 | 0,2 | 72,4 |
| 76 | Acelyrin, Inc. | 1 | 0,2 | 72,6 |
| 77 | Adc Therapeutics Sa | 1 | 0,2 | 72,7 |
| 78 | Advenchen Laboratories, Llc | 1 | 0,2 | 72,9 |
| 79 | Agenus Inc. | 1 | 0,2 | 73,1 |
| 80 | Aileron Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 73,3 |
| 81 | Algotherapeutix | 1 | 0,2 | 73,5 |
| 82 | Alnylam Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 73,6 |
| 83 | Alterity Therapeutics Limited | 1 | 0,2 | 73,8 |
| 84 | Altimune, Inc. | 1 | 0,2 | 74,0 |
| 85 | ALX Oncology Inc | 1 | 0,2 | 74,2 |
| 86 | Ambrx, Inc. | 1 | 0,2 | 74,4 |
| 87 | Amylyx Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 74,5 |
| 88 | Amzell B.V. | 1 | 0,2 | 74,7 |
| 89 | Anacardio Ab | 1 | 0,2 | 74,9 |
| 90 | Anaveon Ag | 1 | 0,2 | 75,1 |
| 91 | Anheart Therapeutics Inc | 1 | 0,2 | 75,3 |
| 92 | Apellis Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 75,5 |
| 93 | Applied Therapeutics Inc | 1 | 0,2 | 75,6 |
| 94 | Arcus Biosciences Inc | 1 | 0,2 | 75,8 |
| 95 | Atyr Pharma, Inc. | 1 | 0,2 | 76,0 |
| 96 | Ayala Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 76,2 |
| 97 | Az. Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.P.A. | 1 | 0,2 | 76,4 |
| 98 | Baxalta Innovations Gmbh | 1 | 0,2 | 76,5 |
| 99 | Bioatla Inc. | 1 | 0,2 | 76,7 |
| 100 | Biocryst Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 76,9 |
| 101 | Black Diamond Therapeutics, Inc | 1 | 0,2 | 77,1 |
| 102 | Bluebird Bio, Inc. | 1 | 0,2 | 77,3 |
| 103 | Blueprint Medicines Corporation | 1 | 0,2 | 77,4 |
| 104 | Byondis B.V. | 1 | 0,2 | 77,6 |
| 105 | Chemical Works of Gedeon Richter Plc. | 1 | 0,2 | 77,8 |
| 106 | Chiesi Farmaceutici S.P.A. | 1 | 0,2 | 78,0 |
| 107 | Cns Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 78,2 |
| 108 | Corequest Sagl | 1 | 0,2 | 78,3 |
| 109 | Crinetics Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 78,5 |
| 110 | Csl Behring Innovation Gmbh | 1 | 0,2 | 78,7 |
| 111 | Curium Pet France | 1 | 0,2 | 78,9 |

| Promotore profit | | 2022 | | |
|------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 112 | Cytokinetics, Inc. | 1 | 0,2 | 79,1 |
| 113 | Cytovation Asa | 1 | 0,2 | 79,2 |
| 114 | Debiopharm International S.A. | 1 | 0,2 | 79,4 |
| 115 | Denali Therapeutics Inc. | 1 | 0,2 | 79,6 |
| 116 | Dizal (Jiangsu) Pharmaceutical Co.,Ltd | 1 | 0,2 | 79,8 |
| 117 | Dr. Falk Pharma Gmbh | 1 | 0,2 | 80,0 |
| 118 | Eidos Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 80,1 |
| 119 | Eiger Biopharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 80,3 |
| 120 | Electra Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 80,5 |
| 121 | Epifarma S.R.L. | 1 | 0,2 | 80,7 |
| 122 | Eqrx International, Inc. | 1 | 0,2 | 80,9 |
| 123 | Equillum Inc. | 1 | 0,2 | 81,0 |
| 124 | Evaxion Biotech A/S | 1 | 0,2 | 81,2 |
| 125 | Exelixis, Inc. | 1 | 0,2 | 81,4 |
| 126 | F4 Pharma Gmbh | 1 | 0,2 | 81,6 |
| 127 | Faraday Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 81,8 |
| 128 | Foghorn Therapeutics Inc. | 1 | 0,2 | 81,9 |
| 129 | Forma Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 82,1 |
| 130 | Fulcrum Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 82,3 |
| 131 | Galapagos Nv | 1 | 0,2 | 82,5 |
| 132 | Galderma Sa | 1 | 0,2 | 82,7 |
| 133 | Galecto Biotech Ab | 1 | 0,2 | 82,9 |
| 134 | Genetic S.P.A. | 1 | 0,2 | 83,0 |
| 135 | Geneuro Sa | 1 | 0,2 | 83,2 |
| 136 | Genzyme Corporation | 1 | 0,2 | 83,4 |
| 137 | Grunenthal Gmbh | 1 | 0,2 | 83,6 |
| 138 | Gw Research Ltd. | 1 | 0,2 | 83,8 |
| 139 | Hansa Biopharma A | 1 | 0,2 | 83,9 |
| 140 | Hepion Pharmaceuticals, Inc | 1 | 0,2 | 84,1 |
| 141 | Hipra Scientific S.L.U | 1 | 0,2 | 84,3 |
| 142 | Huyabio International, Llc | 1 | 0,2 | 84,5 |
| 143 | Ibsa Institut Biochimique Sa | 1 | 0,2 | 84,7 |
| 144 | Igm Biosciences | 1 | 0,2 | 84,8 |
| 145 | Immunovant Sciences Gmbh | 1 | 0,2 | 85,0 |
| 146 | Incyte Biosciences International S Arl | 1 | 0,2 | 85,2 |
| 147 | Inflectis Bioscience | 1 | 0,2 | 85,4 |
| 148 | Inhibrx, Inc | 1 | 0,2 | 85,6 |
| 149 | Innovacell Ag | 1 | 0,2 | 85,7 |
| 150 | Inventiva S.A. | 1 | 0,2 | 85,9 |
| 151 | Io Biotech Aps | 1 | 0,2 | 86,1 |
| 152 | Ionctura S.A. | 1 | 0,2 | 86,3 |
| 153 | Iperboreal Pharma S.R.L. | 1 | 0,2 | 86,5 |
| 154 | Ipsen Pharma Sas | 1 | 0,2 | 86,6 |
| 155 | Italfarmaco S.P.A. | 1 | 0,2 | 86,8 |
| 156 | Itel Telecomunicazioni S.R.L. | 1 | 0,2 | 87,0 |
| 157 | Iteos Belgium Sa | 1 | 0,2 | 87,2 |

| Promotore profit | | 2022 | | |
|------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 158 | Karyopharm Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 87,4 |
| 159 | Leo Pharma A/S | 1 | 0,2 | 87,5 |
| 160 | Lfb Biotechnologies | 1 | 0,2 | 87,7 |
| 161 | Maat Pharma | 1 | 0,2 | 87,9 |
| 162 | Marinus Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 88,1 |
| 163 | Menarini International Operations Luxembourg Sa | 1 | 0,2 | 88,3 |
| 164 | Merus N.V. | 1 | 0,2 | 88,4 |
| 165 | Micurx Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 88,6 |
| 166 | Mirum Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 88,8 |
| 167 | Moderna Italy Srl | 1 | 0,2 | 89,0 |
| 168 | Moleculin Biotech, Inc. | 1 | 0,2 | 89,2 |
| 169 | Mrm Health | 1 | 0,2 | 89,4 |
| 170 | Mylan Inc. | 1 | 0,2 | 89,5 |
| 171 | Nanobiotix Sa | 1 | 0,2 | 89,7 |
| 172 | Neurosense Therapeutics Ltd | 1 | 0,2 | 89,9 |
| 173 | Newamsterdam Pharma B.V. | 1 | 0,2 | 90,1 |
| 174 | Noema Pharma Ag | 1 | 0,2 | 90,3 |
| 175 | Novimmune Sa | 1 | 0,2 | 90,4 |
| 176 | Om Pharma Sa | 1 | 0,2 | 90,6 |
| 177 | Oppilan Pharma Limited | 1 | 0,2 | 90,8 |
| 178 | Otsuka Pharmaceutical Development And Commercialization Inc. | 1 | 0,2 | 91,0 |
| 179 | Oxular Limited | 1 | 0,2 | 91,2 |
| 180 | Oxurion Nv | 1 | 0,2 | 91,3 |
| 181 | Palladio Biosciences, Inc. | 1 | 0,2 | 91,5 |
| 182 | Panbela Therapeutic | 1 | 0,2 | 91,7 |
| 183 | Phost'in Therapeutics Sas | 1 | 0,2 | 91,9 |
| 184 | Pierre Fabre Medicament | 1 | 0,2 | 92,1 |
| 185 | Polypid Ltd. | 1 | 0,2 | 92,2 |
| 186 | Priothera Sas | 1 | 0,2 | 92,4 |
| 187 | Priovant Therapeutics Inc. | 1 | 0,2 | 92,6 |
| 188 | Promethera Therapeutics | 1 | 0,2 | 92,8 |
| 189 | Prometheus Biosciences Inc. | 1 | 0,2 | 93,0 |
| 190 | Proqr Therapeutics N.V. | 1 | 0,2 | 93,1 |
| 191 | Protagonist Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 93,3 |
| 192 | Prothena Biosciences Limited | 1 | 0,2 | 93,5 |
| 193 | Pulmocide Ltd | 1 | 0,2 | 93,7 |
| 194 | Pyramid Biosciences Inc. | 1 | 0,2 | 93,9 |
| 195 | Redx Pharma Plc | 1 | 0,2 | 94,0 |
| 196 | Relay Therapeutics Inc. | 1 | 0,2 | 94,2 |
| 197 | Reneo Pharma Ltd | 1 | 0,2 | 94,4 |
| 198 | Replimune, Inc. | 1 | 0,2 | 94,6 |
| 199 | Revolution Medicines, Inc. | 1 | 0,2 | 94,8 |
| 200 | Rheacell Gmbh & Co. Kg | 1 | 0,2 | 94,9 |
| 201 | Sairopa B.V. | 1 | 0,2 | 95,1 |
| 202 | Salix Pharmaceuticals Inc. | 1 | 0,2 | 95,3 |
| 203 | Sangamo Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 95,5 |

| Promotore profit | | 2022 | | |
|------------------|---|------------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 204 | Scholar Rock, Inc. | 1 | 0,2 | 95,7 |
| 205 | Scynexis, Inc. | 1 | 0,2 | 95,8 |
| 206 | Sellas Life Sciences Group, Inc. | 1 | 0,2 | 96,0 |
| 207 | Shanghai Fosun Pharmaceutical Industrial Development Co. Ltd. | 1 | 0,2 | 96,2 |
| 208 | Shanghai Yingli Pharmaceutical Co. Ltd. | 1 | 0,2 | 96,4 |
| 209 | Sling Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 96,6 |
| 210 | Som Innovation Biotech S.A. | 1 | 0,2 | 96,8 |
| 211 | Sorin Crm Sas | 1 | 0,2 | 96,9 |
| 212 | Sotio Biotech Ag | 1 | 0,2 | 97,1 |
| 213 | Stealth Biotherapeutics | 1 | 0,2 | 97,3 |
| 214 | Stichting European Myeloma Network | 1 | 0,2 | 97,5 |
| 215 | Sutro Biopharmaceuticals Inc | 1 | 0,2 | 97,7 |
| 216 | Synox Therapeutics Limited | 1 | 0,2 | 97,8 |
| 217 | Telios Pharma, Inc. | 1 | 0,2 | 98,0 |
| 218 | TFF Pharmaceuticals, Inc. | 1 | 0,2 | 98,2 |
| 219 | Timber Pharmaceuticals, Inc | 1 | 0,2 | 98,4 |
| 220 | Transposon Therapeutics Inc | 1 | 0,2 | 98,6 |
| 221 | Unicyte Ag | 1 | 0,2 | 98,7 |
| 222 | United Therapeutics Corporation | 1 | 0,2 | 98,9 |
| 223 | Vaderis Therapeutics Ag | 1 | 0,2 | 99,1 |
| 224 | Viking Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 99,3 |
| 225 | Viridian Therapeutics, Inc. | 1 | 0,2 | 99,5 |
| 226 | Xenikos B.V. | 1 | 0,2 | 99,6 |
| 227 | Zentalis Pharmaceuticals | 1 | 0,2 | 99,8 |
| 228 | Zogenix International Limited | 1 | 0,2 | 100,0 |
| | Totale | 554 | 100,0 | |

* Per queste società sono state indicate sotto la denominazione generale le varie sussidiarie.

Allegato 2

Lista completa dei
promotori no profit
delle sperimentazioni
autorizzate nel
triennio 2020-2022

Tabella 43a

Sperimentazioni per promotore no profit (2020)

SC autorizzate nel 2020: 159 di 683 (23,3%)

| Promotore no profit | | 2020 | | |
|---------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | Fondazione Pol. Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore | 14 | 8,8 | 8,8 |
| 2 | Ospedale San Raffaele | 11 | 6,9 | 15,7 |
| 3 | G.O.N.O. - Gruppo Oncologico del Nord Ovest | 5 | 3,1 | 18,9 |
| 4 | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena | 4 | 2,5 | 21,4 |
| 5 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana | 4 | 2,5 | 23,9 |
| 6 | Fondazione GIMEMA (Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto) | 4 | 2,5 | 26,4 |
| 7 | Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo | 4 | 2,5 | 28,9 |
| 8 | Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale Dei Tumori" | 4 | 2,5 | 31,4 |
| 9 | Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale | 4 | 2,5 | 34,0 |
| 10 | ASST Fatebenefratelli Sacco | 3 | 1,9 | 35,8 |
| 11 | AO Sant'Andrea | 3 | 1,9 | 37,7 |
| 12 | Fondazione Italiana Linfomi Onlus | 3 | 1,9 | 39,6 |
| 13 | Fondazione Melanoma Onlus | 3 | 1,9 | 41,5 |
| 14 | Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) | 3 | 1,9 | 43,4 |
| 15 | IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma | 3 | 1,9 | 45,3 |
| 16 | Università Campus Bio-Medico di Roma | 3 | 1,9 | 47,2 |
| 17 | Alma Mater Studiorum Università di Bologna | 2 | 1,3 | 48,4 |
| 18 | AOU Città della Salute e della Scienza di Torino | 2 | 1,3 | 49,7 |
| 19 | AOU Federico II | 2 | 1,3 | 50,9 |
| 20 | AO Arcispedale Santa Maria Nuova/IRCCS di Reggio Emilia | 2 | 1,3 | 52,2 |
| 21 | AO Universitaria Integrata Verona | 2 | 1,3 | 53,5 |
| 22 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili di Brescia | 2 | 1,3 | 54,7 |
| 23 | Consorzio Oncotech | 2 | 1,3 | 56,0 |
| 24 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) | 2 | 1,3 | 57,2 |
| 25 | Dipartimento di medicina, Università di Perugia | 2 | 1,3 | 58,5 |
| 26 | IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri | 2 | 1,3 | 59,7 |
| 27 | Istituto Auxologico Italiano | 2 | 1,3 | 61,0 |
| 28 | Istituto Europeo di Oncologia | 2 | 1,3 | 62,3 |
| 29 | Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" | 2 | 1,3 | 63,5 |
| 30 | Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST) IRCCS | 2 | 1,3 | 64,8 |
| 31 | Ospedale Sacro Cuore Don Calabria | 2 | 1,3 | 66,0 |
| 32 | Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali | 2 | 1,3 | 67,3 |
| 33 | Umberto I - Policlinico di Roma | 2 | 1,3 | 68,6 |
| 34 | University of Zurich | 2 | 1,3 | 69,8 |
| 35 | Assistance Publique des Hopitaux de Paris | 1 | 0,6 | 70,4 |
| 36 | Associazione "La Nostra Famiglia" - IRCCS "E. Medea" | 1 | 0,6 | 71,1 |
| 37 | Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica | 1 | 0,6 | 71,7 |
| 38 | ASUR Marche | 1 | 0,6 | 72,3 |
| 39 | AUO Policlinico Umberto I Roma | 1 | 0,6 | 73,0 |
| 40 | AO Ospedale Niguarda Ca' Granda | 1 | 0,6 | 73,6 |
| 40 | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma | 1 | 0,6 | 74,2 |
| 41 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona | 1 | 0,6 | 74,8 |

| Promotore no profit | | 2020 | | |
|---------------------|---|------------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 42 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Udine | 1 | 0,6 | 75,5 |
| 43 | Azienda USL Toscana Nord Ovest | 1 | 0,6 | 76,1 |
| 44 | Centro Cardiologico Spa Fondazione Monzino | 1 | 0,6 | 76,7 |
| 45 | Consorzio Futuro in Ricerca | 1 | 0,6 | 77,4 |
| 46 | Dip.to Medicina dei Sistemi Università degli Studi di Roma Tor Vergata | 1 | 0,6 | 78,0 |
| 47 | Dip.to ad attività integrata chirurgico, medico, odontoiatrico e di sc. morfologiche | 1 | 0,6 | 78,6 |
| 48 | Dipartimento di medicina sperimentale e clinica- Università di Firenze | 1 | 0,6 | 79,2 |
| 49 | Dipartimento di medicina-DIMED, Università di Padova | 1 | 0,6 | 79,9 |
| 50 | Dipartimento di oncologia-Università degli studi di Torino | 1 | 0,6 | 80,5 |
| 51 | Dipartimento di scienze biomediche sperimentali e cliniche, Università di Firenze | 1 | 0,6 | 81,1 |
| 52 | Ente ospedaliero Ospedali Galliera | 1 | 0,6 | 81,8 |
| 53 | Fondazione GISCAD (gruppo italiano per lo studio dei carcinomi dell'apparato dig.te) | 1 | 0,6 | 82,4 |
| 54 | Fondazione NIBIT Network italiano per la bioterapia dei tumori | 1 | 0,6 | 83,0 |
| 55 | Fondazione per la medicina personalizzata | 1 | 0,6 | 83,6 |
| 56 | Fondazione ricerca traslazionale (FORT) | 1 | 0,6 | 84,3 |
| 57 | GITMO Gruppo italiano per il trapianto di midollo osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia | 1 | 0,6 | 84,9 |
| 58 | INSEL Gruppe AG, Bern University Hospital, Department of cardiology | 1 | 0,6 | 85,5 |
| 59 | INSERM-ANRS | 1 | 0,6 | 86,2 |
| 60 | IRCCS Fondazione G.B. Bietti per lo studio e la ricerca in oftalmologia ONLUS | 1 | 0,6 | 86,8 |
| 61 | IRCCS Istituto Clinico Humanitas | 1 | 0,6 | 87,4 |
| 62 | IRCCS Istituto Giannina Gaslini | 1 | 0,6 | 88,1 |
| 63 | IRCCS materno infantile Burlo Garofolo | 1 | 0,6 | 88,7 |
| 64 | IRCCS San Raffaele Pisana | 1 | 0,6 | 89,3 |
| 65 | Istituto di farmacologia traslazionale – CNR | 1 | 0,6 | 89,9 |
| 66 | Istituto Oncologico Veneto – IRCCS | 1 | 0,6 | 90,6 |
| 67 | Istituto Ortopedico Rizzoli | 1 | 0,6 | 91,2 |
| 68 | Italian Sarcoma Group | 1 | 0,6 | 91,8 |
| 69 | Klinikum der Universitaet Muenchen | 1 | 0,6 | 92,5 |
| 70 | NEAT ID Foundation | 1 | 0,6 | 93,1 |
| 71 | Osp. degli infermi di Biella | 1 | 0,6 | 93,7 |
| 72 | Policlinico di Bari-UO gastroenterologia | 1 | 0,6 | 94,3 |
| 73 | Population Health Research Institute | 1 | 0,6 | 95,0 |
| 74 | Prinses Maxima Centrum Voor Kinderoncologie | 1 | 0,6 | 95,6 |
| 75 | Società Italiana di Reumatologia – SIR | 1 | 0,6 | 96,2 |
| 76 | The Netherlands Cancer Institute | 1 | 0,6 | 96,9 |
| 77 | Università degli studi "G. D'annunzio" Chieti-Pescara | 1 | 0,6 | 97,5 |
| 78 | Università del Piemonte Orientale (UPO) | 1 | 0,6 | 98,1 |
| 79 | Universitatkllinikum Hamburg-Eppendorf | 1 | 0,6 | 98,7 |
| 80 | University medical center Utrecht | 1 | 0,6 | 99,4 |
| 81 | University of Oxford | 1 | 0,6 | 100,0 |
| Totale | | 159 | 100,0 | |

Tabella 43b

Sperimentazioni per promotore No profit (2021)

SC autorizzate nel 2021: 185 di 818 (22,6%)

| Promotore no profit | 2021 | | | |
|---------------------|---|----|--------|------|
| | SC | % | % cum. | |
| 1 | Fondazione Pol. Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore | 18 | 9,7 | 9,7 |
| 2 | Ospedale San Raffaele | 11 | 5,9 | 15,7 |
| 3 | IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri | 6 | 3,2 | 18,9 |
| 4 | Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona | 5 | 2,7 | 21,6 |
| 5 | Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico | 5 | 2,7 | 24,3 |
| 6 | Fondazione GIMEMA (Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto) Franco Mandelli Onlus | 4 | 2,2 | 26,5 |
| 7 | Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" | 4 | 2,2 | 28,6 |
| 8 | Fondazione Ricerca Traslazionale (FORT) | 4 | 2,2 | 30,8 |
| 9 | IRCCS Istituto Clinico Humanitas | 4 | 2,2 | 33,0 |
| 10 | IRCCS-A.O.U. San Martino-IST | 4 | 2,2 | 35,1 |
| 11 | Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova/IRCCS di Reggio Emilia | 3 | 1,6 | 36,8 |
| 12 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Udine | 3 | 1,6 | 38,4 |
| 13 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili di Brescia | 3 | 1,6 | 40,0 |
| 14 | Fondazione GONO | 3 | 1,6 | 41,6 |
| 15 | Fondazione Italiana Linfomi Onlus | 3 | 1,6 | 43,2 |
| 16 | Istituti Fisioterapici Ospitalieri | 3 | 1,6 | 44,9 |
| 17 | University of Birmingham | 3 | 1,6 | 46,5 |
| 18 | AOU Federico II | 2 | 1,1 | 47,6 |
| 19 | Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità di Novara | 2 | 1,1 | 48,6 |
| 20 | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena | 2 | 1,1 | 49,7 |
| 21 | Centro di Riferimento Oncologico | 2 | 1,1 | 50,8 |
| 22 | Ente Ospedaliero Ospedali Galliera | 2 | 1,1 | 51,9 |
| 23 | EORTC AISBL/IVZW | 2 | 1,1 | 53,0 |
| 24 | Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta | 2 | 1,1 | 54,1 |
| 25 | Gustave Roussy | 2 | 1,1 | 55,1 |
| 26 | IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma | 2 | 1,1 | 56,2 |
| 27 | Istituto Europeo di Oncologia | 2 | 1,1 | 57,3 |
| 28 | Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" | 2 | 1,1 | 58,4 |
| 29 | Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale | 2 | 1,1 | 59,5 |
| 30 | Italian Sarcoma Group | 2 | 1,1 | 60,5 |
| 31 | University College London | 2 | 1,1 | 61,6 |
| 32 | A.O.U. Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" | 1 | 0,5 | 62,2 |
| 33 | Academic Medical Centre Amsterdam | 1 | 0,5 | 62,7 |
| 34 | AIGO - Associazione Italiana Gastroenterologi ed Endoscopisti Digestivi Ospedalieri | 1 | 0,5 | 63,2 |
| 35 | AOU di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi | 1 | 0,5 | 63,8 |
| 36 | AOU Policlinico di Modena | 1 | 0,5 | 64,3 |
| 37 | ASL 1 Avezzano-Sulmona-L'Aquila | 1 | 0,5 | 64,9 |
| 38 | Assistance Publique des Hopitaux de Paris | 1 | 0,5 | 65,4 |
| 39 | Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica | 1 | 0,5 | 65,9 |
| 40 | ASST Fatebenefratelli Sacco | 1 | 0,5 | 66,5 |
| 41 | Azienda Ospedaliera AO Ospedale Niguarda Ca' Granda | 1 | 0,5 | 67,0 |
| 42 | Azienda Ospedaliera di Padova | 1 | 0,5 | 67,6 |

| Promotore no profit | | 2021 | | |
|---------------------|--|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 43 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer | 1 | 0,5 | 68,1 |
| 44 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona | 1 | 0,5 | 68,6 |
| 45 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana | 1 | 0,5 | 69,2 |
| 46 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Lodi | 1 | 0,5 | 69,7 |
| 47 | Azienda USL di Bologna | 1 | 0,5 | 70,3 |
| 48 | Azienda USL Toscana Centro | 1 | 0,5 | 70,8 |
| 49 | Azienda USL Toscana Nord Ovest | 1 | 0,5 | 71,4 |
| 50 | Azienda Usl Toscana Sud Est Sezione di Arezzo | 1 | 0,5 | 71,9 |
| 51 | Breast Cancer Trials | 1 | 0,5 | 72,4 |
| 52 | Dip.to Medicina dei Sistemi Università degli Studi di Roma Tor Vergata | 1 | 0,5 | 73,0 |
| 53 | Dip.to Biomedicina e Prevenzione Università degli Studi di Roma Tor Vergata | 1 | 0,5 | 73,5 |
| 54 | Dip.to di Medicina Clinica e Chirurgia - Università degli Studi di Napoli Federico II | 1 | 0,5 | 74,1 |
| 55 | Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova | 1 | 0,5 | 74,6 |
| 56 | Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche (UNITO) | 1 | 0,5 | 75,1 |
| 57 | Erasmus Medical Center | 1 | 0,5 | 75,7 |
| 58 | European Thoracic Oncology Platform | 1 | 0,5 | 76,2 |
| 59 | Fondazione CNAO Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica | 1 | 0,5 | 76,8 |
| 60 | Fondazione del Piemonte per l'oncologia IRCCS | 1 | 0,5 | 77,3 |
| 61 | Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo | 1 | 0,5 | 77,8 |
| 62 | Fondazione Tettamanti M.De Marchi Onlus | 1 | 0,5 | 78,4 |
| 63 | Fondazione Toscana Gabriele Monasterio | 1 | 0,5 | 78,9 |
| 64 | Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale | 1 | 0,5 | 79,5 |
| 65 | Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) | 1 | 0,5 | 80,0 |
| 66 | Hellenic Institute For The Study of Sepsis | 1 | 0,5 | 80,5 |
| 67 | HOVON | 1 | 0,5 | 81,1 |
| 68 | IELSG - International Extranodal Lymphoma Study Group | 1 | 0,5 | 81,6 |
| 69 | Insel Gruppe Ag, Bern University Hospital, Department of Neurology | 1 | 0,5 | 82,2 |
| 70 | Inserm-Anrs | 1 | 0,5 | 82,7 |
| 71 | Institute of Clinical Cancer Research (IKF) Krankenhaus Nordwest Ggmbh | 1 | 0,5 | 83,2 |
| 72 | Interventional Cardiovasc. Research & Clinical Trials at Icahn School of Medicine at Mount Sinai | 1 | 0,5 | 83,8 |
| 73 | IRCCS Fondazione Stella Maris | 1 | 0,5 | 84,3 |
| 74 | IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi S.P.A | 1 | 0,5 | 84,9 |
| 75 | IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo | 1 | 0,5 | 85,4 |
| 76 | Maastricht University | 1 | 0,5 | 85,9 |
| 77 | Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRIO) | 1 | 0,5 | 86,5 |
| 78 | Medica Scientia Innovation Research S.L. | 1 | 0,5 | 87,0 |
| 79 | Medical University of Gdansk | 1 | 0,5 | 87,6 |
| 80 | Medical University of Graz | 1 | 0,5 | 88,1 |
| 81 | Oslo Universitetssykehus HF | 1 | 0,5 | 88,6 |
| 82 | Ospedale Santa Maria della Misericordia | 1 | 0,5 | 89,2 |
| 83 | Population Health Research Institute | 1 | 0,5 | 89,7 |
| 84 | Provincia Religiosa di S. Pietro Ord. Ospedaliero San Giovanni di Dio Fatebenefratelli | 1 | 0,5 | 90,3 |
| 85 | Radboud University Medical Center | 1 | 0,5 | 90,8 |
| 86 | SID - Società Italiana di Diabetologia e Malattie del Metabolismo | 1 | 0,5 | 91,4 |
| 87 | Skane University Hospital, Department of Oncology | 1 | 0,5 | 91,9 |

| Promotore no profit | | 2021 | | |
|---------------------|---|------------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 88 | Società Italiana di Endoscopia Digestiva - SIED | 1 | 0,5 | 92,4 |
| 89 | Stichting European Myeloma Network | 1 | 0,5 | 93,0 |
| 90 | Umberto I - Policlinico di Roma | 1 | 0,5 | 93,5 |
| 91 | Università degli Studi di Perugia | 1 | 0,5 | 94,1 |
| 92 | Università degli Studi di Trieste | 1 | 0,5 | 94,6 |
| 93 | Università degli Studi Milano Bicocca | 1 | 0,5 | 95,1 |
| 94 | Universitätsklinikum Ulm | 1 | 0,5 | 95,7 |
| 95 | Universitätsklinikum Münster | 1 | 0,5 | 96,2 |
| 96 | Universitätsklinikum Würzburg | 1 | 0,5 | 96,8 |
| 97 | Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia - Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze | 1 | 0,5 | 97,3 |
| 98 | Universitair Ziekenhuis Leuven/Endocrinologie | 1 | 0,5 | 97,8 |
| 99 | University College Dublin | 1 | 0,5 | 98,4 |
| 100 | University Hospital Toulouse | 1 | 0,5 | 98,9 |
| 101 | University of Cologne | 1 | 0,5 | 99,5 |
| 102 | Vall D'Hebron Institute of Oncology (VHIO) | 1 | 0,5 | 100,0 |
| Totale | | 185 | 100,0 | |

Tabella 43c
Sperimentazioni per promotore no profit (2022)
SC autorizzate nel 2022: 98 di 652 (15,0%)

| Promotore no profit | | 2022 | | |
|---------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 1 | Assistance Publique des Hopitaux De Paris | 3 | 3,1 | 3,1 |
| 2 | EORTC AISBL/IVZW | 3 | 3,1 | 6,1 |
| 3 | Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) | 3 | 3,1 | 9,2 |
| 4 | Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" | 3 | 3,1 | 12,2 |
| 5 | Ospedale San Raffaele | 3 | 3,1 | 15,3 |
| 6 | AOU di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi | 2 | 2,0 | 17,3 |
| 7 | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena | 2 | 2,0 | 19,4 |
| 8 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana | 2 | 2,0 | 21,4 |
| 9 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale Degli Spedali Civili di Brescia | 2 | 2,0 | 23,5 |
| 10 | Consorzio Oncotech | 2 | 2,0 | 25,5 |
| 11 | Fondazione GONO | 2 | 2,0 | 27,6 |
| 12 | Irccs- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri | 2 | 2,0 | 29,6 |
| 13 | Irccs Materno Infantile Burlo Garofolo | 2 | 2,0 | 31,6 |
| 14 | Istituto Scientifico Romagnolo Per Lo Studio E La Cura Dei Tumori (Irst) S.R.L. Irccs | 2 | 2,0 | 33,7 |
| 15 | Prinses Maxima Centrum Voor Kinderoncologie | 2 | 2,0 | 35,7 |
| 16 | University Medical Center Utrecht (Umcu) | 2 | 2,0 | 37,8 |
| 17 | A.S.L. To 2 | 1 | 1,0 | 38,8 |
| 18 | AOU Materdomini | 1 | 1,0 | 39,8 |
| 19 | ARCAGY-GINECO | 1 | 1,0 | 40,8 |
| 20 | Associazione QOL-One | 1 | 1,0 | 41,8 |
| 21 | Azienda Ospedaliera "S. Maria" | 1 | 1,0 | 42,9 |

| Promotore no profit | | 2022 | | |
|---------------------|---|------|-----|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 22 | Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino | 1 | 1,0 | 43,9 |
| 23 | Azienda Ospedaliera Universitaria Senese | 1 | 1,0 | 44,9 |
| 24 | Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara | 1 | 1,0 | 45,9 |
| 25 | Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità di Novara | 1 | 1,0 | 46,9 |
| 26 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi | 1 | 1,0 | 48,0 |
| 27 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Udine | 1 | 1,0 | 49,0 |
| 28 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale Dei Sette Laghi | 1 | 1,0 | 50,0 |
| 29 | Azienda Socio Sanitaria Territoriale Monza (ASST-Monza) | 1 | 1,0 | 51,0 |
| 30 | Centro di Riferimento Oncologico | 1 | 1,0 | 52,0 |
| 31 | Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale F. MIULLI | 1 | 1,0 | 53,1 |
| 32 | Ente Ospedaliero Ospedali Galliera | 1 | 1,0 | 54,1 |
| 33 | Erasmus Medical Center | 1 | 1,0 | 55,1 |
| 34 | Esperare Foundation | 1 | 1,0 | 56,1 |
| 35 | European Thoracic Oncology Platform | 1 | 1,0 | 57,1 |
| 36 | Fondazione Atena Onlus | 1 | 1,0 | 58,2 |
| 37 | Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Franco Mandelli Onlus | 1 | 1,0 | 59,2 |
| 38 | Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo | 1 | 1,0 | 60,2 |
| 39 | Fondazione Irccs "Istituto Nazionale Dei Tumori" | 1 | 1,0 | 61,2 |
| 40 | Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico | 1 | 1,0 | 62,2 |
| 41 | Fondazione Italiana Linfomi Onlus | 1 | 1,0 | 63,3 |
| 42 | Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli Irccs Università Cattolica Del Sacro Cuore | 1 | 1,0 | 64,3 |
| 43 | Fondazione Schena - Centro Europeo della Ricerca sulle Malattie Renali | 1 | 1,0 | 65,3 |
| 44 | Fondazione Toscana Gabriele Monasterio | 1 | 1,0 | 66,3 |
| 45 | Fundació Privada per la Recerca Y la Docència Sant Joan De Déu | 1 | 1,0 | 67,3 |
| 46 | Gbg Forschungs Gmbh | 1 | 1,0 | 68,4 |
| 47 | GEICAM Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama | 1 | 1,0 | 69,4 |
| 48 | Groupe Francophone des Myelodysplasies | 1 | 1,0 | 70,4 |
| 49 | Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale | 1 | 1,0 | 71,4 |
| 50 | I.R.C.C.S. Fondazione S. Lucia | 1 | 1,0 | 72,4 |
| 51 | I.R.C.C.S. Policlinico San Donato | 1 | 1,0 | 73,5 |
| 52 | IFOM - Istituto Firc di Oncologia Molecolare - Milano | 1 | 1,0 | 74,5 |
| 53 | Inserm-Anrs | 1 | 1,0 | 75,5 |
| 54 | Institut Jules Bordet | 1 | 1,0 | 76,5 |
| 55 | Institute of Clinical Cancer Research (Ikf) Krankenhaus Nordwest Ggmbh | 1 | 1,0 | 77,6 |
| 56 | Irccs Centro San Giovanni di Dio - Fatebenefratelli afferente alla Provincia Lombardo Veneta Ordine Ospedaliero di San Giovanni di Dio Fatebenefratelli | 1 | 1,0 | 78,6 |
| 57 | Irccs Istituto Giannina Gaslini | 1 | 1,0 | 79,6 |
| 58 | Irccs, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma | 1 | 1,0 | 80,6 |
| 59 | Irccs-A.O.U. San Martino-Ist | 1 | 1,0 | 81,6 |
| 60 | Istituto Auxologico Italiano | 1 | 1,0 | 82,7 |
| 61 | Istituto Europeo di Oncologia | 1 | 1,0 | 83,7 |
| 62 | Istituto Nazionale Tumori - Irccs Fondazione Pascale | 1 | 1,0 | 84,7 |
| 63 | Istituto Oncologico Veneto - Irccs | 1 | 1,0 | 85,7 |
| 64 | Istituto Ortopedico Rizzoli | 1 | 1,0 | 86,7 |
| 65 | Karolinska Institutet - Department of Medicine, Solna | 1 | 1,0 | 87,8 |

| Promotore no profit | | 2022 | | |
|---------------------|---------------------------------------|-----------|--------------|--------|
| | | SC | % | % cum. |
| 66 | Medical University of Vienna | 1 | 1,0 | 88,8 |
| 67 | NEAT ID Foundation | 1 | 1,0 | 89,8 |
| 68 | Oslo University Hospital Hf | 1 | 1,0 | 90,8 |
| 69 | Population Health Research Institute | 1 | 1,0 | 91,8 |
| 70 | Sakk | 1 | 1,0 | 92,9 |
| 71 | Stichting European Myeloma Network | 1 | 1,0 | 93,9 |
| 72 | Unicancer | 1 | 1,0 | 94,9 |
| 73 | Università Degli Studi di Camerino | 1 | 1,0 | 95,9 |
| 74 | Università Degli Studi Milano Bicocca | 1 | 1,0 | 96,9 |
| 75 | University of Alabama at Birmingham | 1 | 1,0 | 98,0 |
| 76 | University of Oxford | 1 | 1,0 | 99,0 |
| 77 | Uz Leuven | 1 | 1,0 | 100,0 |
| Totale | | 98 | 100,0 | |