

D. SANTARELLI, A TORSELLO

Glossario farmaceutico internazionale

SIAR/ SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE



SIARNEWS

GIORNALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE

NUMERO 57



Nell'ultimo decennio, in particolare, le Discipline Regolatorie hanno avuto un'esponentiale diffusione in campo Industriale, Ministeriale, Ospedaliero, ecc., per cui hanno scritto e criticamente riscritto la propria strutturazione funzionale e, di conseguenza, la propria semantica. In questo senso, le successive edizioni del Glossario Farmaceutico Internazionale hanno costituito uno strumento basilare per un terreno di comune intesa.

Le Discipline Regolatorie hanno poi necessariamente "invaso" le aule universitarie, come ne è un esempio concreto la Scuola di Specializzazione che è stata voluta e realizzata dagli intendimenti confluenti della SIAR e dell'Università degli Studi di Pavia, generando poi Master specifici in altre sedi.

Anche dal punto di vista didattico, il Glossario Farmaceutico si è rivelato un prezioso strumento, facilitando agli Specializzandi ed agli Allievi il cammino nell'intricato sistema regolatorio che permea il grande ambito farmaceutico, sanitario, alimentare, ecc. in campo nazionale ed Europeo.

La nuova edizione del Glossario Farmaceutico Internazionale, in pectore da tempo, si propone come il proseguimento delle linee operative del passato e si rinnova nella continuità di un servizio ad ampio raggio applicativo ma, nel medesimo tempo, preciso e mirato nel settore normativo.

Gianmartino Benzi

*Direttore della Scuola di Specializzazione in Discipline Regolatorie,
Università degli Studi di Pavia*

Caratteristiche editoriali dell'opera:

ISBN 88-89397-19-5

formato 19x26 pagine 56

brossura

prezzo di copertina: Euro 15,00

disponibile presso l'Editore

e le principali Librerie Scientifiche



Mattioli 1885

**Euro
15,00**

DESIDERO RICEVERE UNA COPIA DELL'OPERA

Glossario Farmaceutico Internazionale

INVIATE LA COPIA AL SEGUENTE INDIRIZZO:

COGNOME

NOME

VIA

CITTÀ

CAP PROVINCIA

E-MAIL

P. IVA

PAGHERÒ L'IMPORTO PARI A 15,00 EURO A MEZZO:

BONIFICO BANCARIO
(allego fotocopia) intestato a: Mattioli 1885 spa Strada di Lodesana 649/sx,
Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR), presso Cassa di Risparmio di Parma e
Piacenza, Ag. 3 di Fidenza; cod. IBAN IT 39 S 06230 65732 000094186751,
cod. BIC CRPPIT2P487

VISA MASTERCARD

N° CARTA

SCADENZA

FIRMA

INVIARE A:

Mattioli 1885 SPA
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Pr) fax 0524/892006

POSTE ITALIANE S.P.A. - SPEDIZIONI IN ABBONAMENTO POSTALE - D.L. 353/2003 (CON. IN L. 27/02/2004 N.46) ART. 1, COMMA 1, DCB PARMA



MATTIOLI 1885

SIARNEWS

Il Giornale della
Società Italiana Attività Regolatorie

Presidente

Walter Bianchi

Corso Mazzini, 13 - PAVIA
Segreteria Soci Tel. 0382/23312

Periodico Quadrimestrale
di aggiornamento scientifico e professionale
Copia gratuita a tutti i Soci della SIAR

Registrazione del Tribunale di Milano
N. 77 del 23.02.1995

Direttore Responsabile

Claudio C. Gandolfo

Direttori Editoriali

Enrico Bosone
Paolo Scurati

Direttore Pubblicità

Pia Furlani

Comitato Editoriale

Cinzia Bascarin
Savina Berlingozzi
Adriana Ceci
Maria Antonietta Compagnone
Liliana di Ciano
Pia Furlani
Gianfranco Giuliani
Luisella Majori
Enea Menegatti
Vincenzo Odorici
Rodolfo Paoletti
Luca Pavani
Maurizio Pennini
Carlo Piria
Angelo Romano
Ruggero Rossi
Fabio Santin
Eugenio Santoro
Alessandro Torsello

PUBBLICITÀ E INSERZIONI:

MATTIOLI 1885 SPA CASA EDITRICE
Strada di Lodesana 649/sx, loc. Vaio -
43036 Fidenza (PR)
Tel: 0524/892111 - Fax: 0524/892006
E-mail: edit@mattioli1885.com

Direttore Marketing e Sviluppo

Massimo Radaelli
Marketing Manager

Luca Ranzato
Editing Staff
Valeria Ceci, Natalie Cerioli,
Anna Scotti
Segreteria
Elisa Pulvi

Sommarario - Fascicolo n° 57

- pag. 3 Editoriale
- pag. 5 Note della Presidenza
- pag. 7 2nd Foresight Training Course organized by the Benzi Foundation - EMEA initiatives for Innovation - **Agnes Saint Raymond** - *Head of Scientifica Advise, Paediatrics and OD Sector, now called Special Areas (EMA)*
- pag. 15 2nd Foresight Training Course organized by the Benzi Foundation - Promoting Innovation at National Level - **Guido Rasi** - *General Manager AIFA*
- pag. 19 Attività dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione - **Anna Rosa Marra** - *Coordinatore Area e Direttore Ufficio Valutazione Autorizzazione AIFA*
- pag. 32 Aggiornamento sulle procedure di autorizzazione dei medicinali - **Anna Fasola** - *Socio SLAR*
- pag. 38 Aggiornamenti sulle procedure per la sperimentazione clinica - **Patrizia Villa** - *SLAR*
- pag. 43 La professione Regulatory Affairs: tra profilo storico e scenari futuri - **Viviana Mascilongo** - *Socio SLAR*
- pag. 49 5 anni di tavolo oncologico tra il cost-sharing e il payment-by-results - **Roberto Dall'Aglio** - *Sc. Spec. Chemioterapia, Università Statale di Milano*
- pag. 55 La negoziazione dei farmaci innovativi - **Enrico Bosone** - *Direttore Editoriale SLAR NEWS*
- pag. 59 Analisi delle tendenze della spesa per il 2010 rispetto ai tetti e budget aziendali - **Claudio Jommi** - *Professore Associato di Economia Aziendale, Università del Piemonte Orientale e Responsabile Osservatorio Farmaci, Cergas Bocconi*

CONTRIBUTI EDITORIALI:

I contributi editoriali sono benvenuti. Inviare una proposta, indicando l'argomento e la lunghezza del lavoro.
Non inviare manoscritti completi a meno che non vi siano richiesti: la testata non se ne assume alcuna responsabilità.

DIFFUSIONE E STAMPA:

Mattioli 1885 SpA
Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx,
Loc. Vaio
43036 Fidenza (Parma)

Questo numero (57/2010) è stato chiuso in tipografia nel Maggio 2010
Tiratura: 2000 copie

Norme per gli Autori

SIARnews è il giornale della Società Italiana Attività Regolatorie e pubblica editoriali, rassegne, interviste, commenti, lettere all'Editore e lavori originali mai pubblicati e non soggetti in alcun modo a vincoli di copyright (la testata non si assume l'onere della verifica), in lingua italiana e in lingua inglese, inerenti al mondo delle attività regolatorie e sanitarie.

Gli articoli vengono pubblicati esclusivamente su invito della Direzione Editoriale o di uno dei Membri del Comitato Editoriale oppure del Comitato Direttivo della SIAR.

I testi su supporto cartaceo e informatico, su dischetto MS-DOS (3,5") in formato Word per Windows, dovranno pervenire al seguente indirizzo: Dr. Enrico Bosone - Celgene Srl - C.so Garibaldi, 86 - 20121 Milano (tel. +39 02 91434335; Fax +39 02 91434280; email: ebosone@celgene.com) oppure Dr. Paolo Scurati - Bayer spa, Viale Certosa, 210 - 20156 Milano (tel. +39 0239782779; fax. +39 02039784973; email: paolo.scurati.ps@bayer-ag.de)

Gli articoli pervenuti, previo esame del Comitato Editoriale, potranno essere accettati, accettati con richiesta di modifiche oppure respinti.

I testi pervenuti non verranno restituiti anche se non pubblicati.

Tutti i diritti di proprietà artistica e letteraria sono riservati.

E' vietata la riproduzione anche parziale, con qualsiasi mezzo, senza l'autorizzazione scritta della SIAR.

Preparazione dei testi

I testi dovranno essere redatti su carta bianca, formato A4, su una sola facciata, con ampi margini (superiore: 3 cm., inferiore: 4 cm. e laterali: 2 cm.), con interlinea 2, corpo 12. Le pagine dovranno essere numerate.

Abstracts

Ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un *abstract* in lingua italiana e/o inglese di lunghezza compresa tra le 100 e le 200 parole.

Iconografia

Tutte le illustrazioni (grafici, disegni, tabelle), numerate con numeri arabi, devono essere riprodotte (due copie) in stampa fotografica in bianco e nero su carta lucida. Le figure dovranno essere preparate in modo da poter essere leggibili anche qualora siano ridotte alle dimensioni di una singola colonna della rivista.

Responsabilità degli Autori

Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nell'articolo, di ogni autorizzazione alla pubblicazione anche di grafici e figure, di ogni riferimento; cedono i pieni ed esclusivi diritti della loro opera a SIARnews.

Bozze

Gli Autori non riceveranno di norma bozze di stampa dei loro articoli e sono quindi richiesti di verificare e controllare accuratamente i dattiloscritti prima di inviarli alla testata.

I testi pervenuti si intendono autorizzati alla pubblicazione senza ulteriori revisioni da parte degli Autori.

Nei casi di richiesta di modifiche queste dovranno pervenire alla testata entro 7 giorni dalla richiesta stessa. In caso contrario l'articolo sarà respinto.

ATTENZIONE - Nonostante venga presa ogni precauzione per assicurare l'accuratezza del contenuto, il Giornale non si assume

responsabilità circa la correttezza delle informazioni fornite o reclamate, o per qualunque opinione espressa dagli Autori. Gli articoli e qualunque altro materiale pubblicato rappresentano le opinioni dell'Autore(i) e non devono essere intesi come le opinioni della Società Italiana Attività Regolatorie.

Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione per intero o in parte senza permesso scritto è proibita.

La Direzione si riserva l'approvazione preventiva di ogni forma di comunicazione pubblicitaria.

AVVISO - Ai sensi e per gli effetti della Legge N° 675/96 sulla tutela della privacy, si informa che i dati degli abbonati sono inseriti nell'archivio della casa editrice e sono trattati, con o senza l'ausilio di mezzi automatizzati, esclusivamente ai fini della attività inerente la casa editrice stessa. In qualità di soggetti interessati, agli abbonati sono riconosciuti i diritti di cui all'art. 13 della Legge N° 675/96 fra cui quello di chiedere la correzione o la cancellazione dei dati.

Titolare del trattamento è la Mattioli 1885 SpA Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR). Responsabile del trattamento è la Sig.na Elisa Pulvi, effettivamente domiciliata presso la Mattioli 1885 SpA Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR).

PAOLO SCURATI
ENRICO BOSONE

Editoriale

Qualcuno può pensare che la radice dell'atteggiamento "critico" e di autocritica sia recente, forse a partire dall'illuminismo. Tuttavia possiamo individuare il suo inizio in alcuni Pensatori vissuti molto prima: basti nominare per tutti Socrate. La differenza è che oggi la critica e l'autocritica sono diventate strumenti di massa, usati a volte a torto ma spesso utilmente.

Anche nel campo più vicino a noi il riesame dei criteri con i quali si valuta il rapporto tra il Beneficio di una terapia ed il Rischio a cui viene sottoposto il Paziente fa parte di questa impostazione. L'iniziativa di EMA e del CHMP di esaminare i criteri utilizzati in Europa per valutare il rapporto Beneficio-Rischio sta già producendo effetti interessanti: scopriamo che spesso le valutazioni sono disomogenee e discordanti. Anche la metodologia sembra diversa.

Dobbiamo dare la colpa al fatto che la Medicina, che offre lo strumento fondamentale per la valutazione del Beneficio-Rischio, non è una Scienza esatta ma mescola un approccio scientifico con delle caratteristiche più vicine alle arti?

O forse è la scienza della vita che è ancora molto indietro nella conoscenza e quindi non fornisce mai tutte le risposte che vorremmo?

O è "colpa" della terapia "personalizzata" che mette sotto esame, in alcuni casi, la "Evidence Based Medicine"?

Rimane il fatto che questo riesame avrà certamente delle conseguenze sulla metodologia di valutazione delle

terapie, specie di quelle più innovative, alla ricerca dell'equilibrio dinamico migliore tra la Promozione della Salute e la Sua Protezione.

A volte le Agenzie Regolatorie vengono criticate per aver approvato farmaci troppo rapidamente, farmaci che poi, in alcuni casi, vengono ritirati dal Mercato. Però nessuno ha calcolato quanti pazienti non avrebbero potuto trarre vantaggio da farmaci importanti se fossero stati approvati in tempi più lunghi. A volte sembra che la Promozione e la Protezione della Salute, declinate dal rapporto Beneficio-Rischio, siano in contrasto. L'equilibrio che viene individuato di volta in volta può essere messo sotto ulteriore esame senza mai trovare la "verità" assoluta. Anche per questi motivi i Seminari, i Corsi e le discussioni sono utili.

In questo numero di SIAR NEWS troverete alcune relazioni tratte dal Secondo Corso della Fondazione Benzi – tra parentesi ricordiamo che stiamo collaborando nell'organizzazione del terzo Corso che si terrà all'inizio di Settembre probabilmente a Cracovia, in Polonia- nonché quasi tutte le presentazioni al Seminario SIAR di fine Gennaio 2010.

Inoltre è presente un articolo della Collega Viviana Mascilongo sul ruolo del Regulatory Affairs che fa una panoramica sul passato e sui Corsi sulla materia ai quali molti Soci SIAR hanno contribuito. L'articolo contiene anche una simpatica intervista ad un Collega ben conosciuto.

Cari Amici, Vi aspettiamo con le Vostre proposte.

WALTER BIANCHI
Presidente SIAR

Note della Presidenza

Cum grano salis

Approfitto di questo spazio per segnalare una pubblicazione che, sono convinto, potrà essere preziosa per quanti la leggeranno e per i loro cari.

Si tratta di un editoriale, a firma di due ricercatori del Centers for Disease control and Prevention (CDC) di Atlanta, pubblicato sulla prestigiosissima rivista *Annals of Internal Medicine*.

Il titolo è molto eloquente *We Can Reduce Dietary Sodium, Save Money, and Save Lives*. Trattandosi di un editoriale il testo è breve, poco più di una pagina, per cui spero che non resisterete alla curiosità di leggerlo. Per aiutarvi in tale intento, il riferimento bibliografico completo è il seguente: Frieden TR, Briss PA. *We Can Reduce Dietary Sodium, Save Money, and Save Lives*. *Ann Intern Med*. 2010;152:526-527.

Fra i tanti dati che vengono menzionati particolarmente impressionante è quello relativo al numero di morti (negli Stati Uniti 100.000 ogni anno) che vengono attribuiti all'eccessiva assunzione di sale.

Ricercatori dell'università di Stanford hanno calcolato che una riduzione media del 9,5% dell'assunzione di sale nella popolazione degli Stati Uniti sarebbe probabilmente in grado di prevenire centinaia di migliaia di ictus e di attacchi cardiaci e di risparmiare più di 32 miliardi di dollari.

Iniziative volte alla riduzione del contenuto di sale nella dieta sono

state intraprese con il coinvolgimento dell'industria alimentare in Gran Bretagna, Giappone e Finlandia e più recentemente intraprese anche in Irlanda, Australia e Canada. Il Congresso americano lo scorso anno ha fornito direttive finalizzate alla riduzione del consumo di sale.

Al fine di prevenire le patologie correlate ad un eccessivo consumo di sale, l'OMS raccomanda un introito giornaliero pro capite di sale inferiore a 5 grammi.

Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN), ogni giorno l'adulto italiano assume con l'alimentazione in media circa 10 g di sale (corrispondenti a circa 4 g di sodio), un valore di quasi dieci volte superiore a quello fisiologicamente necessario.

In Italia nel 2009 il Ministro della Salute ha sottoscritto protocolli d'intesa con le associazioni della panificazione per la riduzione del contenuto di sale nel pane.

Le iniziative intraprese dal ministero della Salute sono sicuramente encomiabili, tuttavia alla luce di quanto esposto appare necessario che siano integrate con altre e che quindi quelle in fase di preparazione siano realizzate al più presto.

Risolvere il problema dell'eccesso di sale è nell'interesse della salute e del benessere, anche economico, di tutti. Sono quindi certo che Autorità sanitarie, Parlamento ed Industrie alimentari assumeranno tempestivamente tutte le iniziative necessarie a tal fine.

AGNES SAINT RAYMOND
Head of Scientific Advice, Pediatrics and OD Sector, now called Special Areas (EMA)

2nd Foresight Training Course organized by the Benzi Foundation. EMA initiatives for Innovation

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

CHRISTIAN Schneider

It's my pleasure to introduce Agnes Saint Raymond, from the EMA, I think most people know her. You are talking about innovation, and I would say she is perfect to speak about this because she's a double mother, and in her respect she's one of the main people having established the pediatric regulatory environment that we have in the EU, which has been made up forward to have medicines for children, and also she is a second mother under the leadership of the EMA, on orphan drugs and scientific advice. I think you managed to make a very fruitful and open framework for companies to interact with regulatory system.

AGNES SAINT RAYMOND

Thank for these kind words, good morning everybody, I have to present innovation, and I'm glad because for the first time in a long period of time I'm talking about something else than pediatrics, and I'm glad also to be here in Pavia with all of you.

In the first slide you can see the work done by other people in my Sector, so I would like to pay tribute to this people, in particular Marisa Papaluca, who was the

main stream worker on the innovation, and was in charge of gene therapy, and the database. This is an important work because we are going to see in steps, - I'd like to keep it brief so forgive me if I'll not go into details- how we see the **innovation** at the EMA.

So, first let see the strategies and definitions. We have a legal framework, which has been defined by the Regulation (EC) No 726/2004, which is the founding regulation of the EMA. The Regulation defines a number of rules for products which are going to be marketed, defining those which must go through the centralised procedure, and some others which have an opportunity to go through the EMA but not mandatorily, under the condition that they are innovative. That's how innovation is legally defined. In addition we have a guide to the strategy, the EMA Roadmap; the strategy of the EMA is of course understood as something which is done in collaboration with the network of national agencies, because, as you know, most of the activities of the Agency, not all but most of them, are done on the basis of the expertise from the member states, and with an evaluation which is done by the member states directly. We

now have the direct responsibility to contribute to the assessment for orphan drugs, and for pediatrics, but still a Committee is deciding and producing the opinion, with expertise from the member states.

So these points are reported in the **EMA Roadmap** to 2010, which has been renewed because we are nearly to 2010, and we have to go further. This roadmap is defining the role of EMA in public health by stimulating research and innovation; there is a focus on patients of course, not only on industry. The pharmaceutical industry is our main stakeholder, but our goal in term of public health is the patient, and making available innovative, more effective drugs. We also have a role and certainly we have to work on this: the regulatory framework should not add a bottleneck to the development. We should protect the patients by giving them safe and effective drugs, while we should not add unnecessary regulatory burden.

So, the reference for **innovation** is defined as either therapeutic, scientific or technical, it sounds all the same, but we actually interpret in a different way: we consider mostly the scientific- technical innovation

because therapeutic innovation relates more to how the product is used and it's not really the remit of the EMA. When we want to talk about innovation at the EMA, we need to have an agreement on how we define innovation, to use the same words, within procedures and across the Agency. So, in terms of **scientific** innovation: this is mostly based on the way to develop the drug, either using pharmacogenetics, pharmacogenomics, or using a novel technology, or biomarkers, or using new statistical approaches. In terms of **technical** innovation, it's mostly based on the aspects of manufacturing, such as new targets, new delivery systems, but also new bioprocess to produce a drug. In terms of **innovative** products, this slide shows a first description based on the collection of information that was gathered at the EMA, and I will spend a little more time on this. Between 2001 and 2008, you can see that most innovative products are actually **biologicals**, and they have to go through the EMA. We have now included the **advanced therapies** for medicinal products. Just to provide a definition, they are gene therapy, cell therapy and tissue engineered medicinal products. This is a recent legislation.

In terms of types of scientific innovation that we see at the EMA, this covers new mechanisms and new types of products. So they are actually the main types; we are now seeing a number of products which have specific **targets** and you know that one of the first was imatinib. So, in terms of **technical innovation** here I can show you how the situation is: of course manufacturing is the most innovative feature. For delivery systems we have seen a

couple of new techniques, and the nanotechnologies are still a minor provider.

So, looking at the opportunities for **dialogue** at the EMA: how do we treat innovation is the main question. We **track innovation** first because we want to know what is going to come to us, in terms of workload, in terms of expertise and so on. So in many situations we have to find experts across the world, not just Europe. We also would like to understand better the issues and to keep at the **edge of science**, but also to be able to **anticipate maybe certain safety issues**; I will come back to that again.

So the entry point at the EMEA are through our procedures: you know that some of them are mandatory, others are optional. Of course we provide a lot of **regulatory advice** and this is the big entry point for many companies. We have a special dedicated forum, and I will come back to that, which is called the "**innovation task-force**" which looks specifically at this aspect. Of course companies come very often for orphan drug designation. We generally see the product around phase 2 for orphan drug, end of phase 2 is in time a bit similar to scientific advice where they come before the large phase 3 trials. As you know orphan drugs have to go through the EMEA, but scientific advice also exists at national level and actually is complementary to the centralised approach.

The **paediatric investigation plan**: this is a new kid on the block for the regulatory procedures. This must go through the EMEA; so we

see in principle all products, for either waiver, or paediatric plan, and we see a number of innovative products including some advanced therapy products, and we discuss them systematically with the Committee for the advanced therapies.

Many companies are not sure whether their product is, for example, a **medical device** or a **medicinal product: borderline** products are some times tricky to identify, and they come to us to see whether or not their product is a medicinal product. We do that in collaboration with the European Commission. In addition, because there are incentives for advanced therapies some Companies will come with medicines to be identified as advanced therapies, to have the right for certification, and the right for a scientific advice, so this will go to Christian Schneider and his Committee.

And also we see more and more, and this is even before the product comes to us, the assignment for **Small and Medium size Enterprises**: you may know that we have an EMA SME office, it has been in place for a little more than 2 years now, and it's providing some incentives, financial help, but also a lot of advice, regulatory and development advice, to small and medium size companies, in order to facilitate the regulatory process for them.

So, in terms of timing, of the **life cycle** of a product, you can see that you have various approaches, here. So, companies can come early for small and medium size enterprise (SME) assignment, it's just linked to the size of the company. In addition to this companies can come for

a discussion with the ITF. The PDCO is one of the first entry points because we see the products normally end of phase 1; products may come to us during phase 2 like scientific advice, and in phase 3 for the other advices, and of course they will come later on to the CHMP for marketing authorisation, but it's very rare that a product hasn't gone through any of these procedures before going for marketing authorisation.

So, the analysis of the 'first procedure at the EMA (first contact)', just to show you the data from 2002 to 2008: we have around 360 products, you can see that scientific advice and protocol assistance have represented a large proportion of this first procedure; don't forget that, for example pediatrics was not in place before 2007, so it's not really representative of the current situation, it's a measure of the past in a way. Orphan drugs designation is a big part of this initial contact.

Regarding the ITF: the **innovation task-force** has been created in 2001, and it was really dedicated initially to advanced therapies. However it has been enlarged and brought and now it covers all eligibility requirements, in this way a product, which is not a medicinal product doesn't need to go through the centralised procedure or may even not need to go for marketing authorisation at all.

So we have created what we call a "soft-landing zone": there is no judgement, no evaluation at this stage, in terms of whether or not the data are acceptable. We try to be open for dialogue, for interaction, and this is also a way of tracking the products.

Scientific advice: I'm not talking about the traditional scientific advice procedure, but just a new procedure which has been created recently for biomarkers, now called "novel technology qualification", which is exactly to help companies which want to use new techniques in terms of biomarkers or others such technologies, to support their development and to be sure that it's acceptable to CHMP. Some of the resulting information may even be made public, because it's not generally a particular product, but more a technique. We have created a specialised qualification team, which is a combination of people from CHMP, the approval committee, and from the scientific advice working party (SAWP), who review the technology. This is followed by public consultation of the final advice. And this has taken up slowly, but surely, it corresponds to a need which was identified in the discussion we had with companies during the process of the Innovation Task Force.

So, we are now **tracking innovation**, I will explain this database we have created. So, it exists since 2001 although we had few other products before; we are now at 440 products in the database, and our main tracking sources are the regulatory procedures, as I mentioned before. It was initially an Excel sheet, and it's now a technical database, that we are improving constantly, making sure that there is quality assurance of the new entry. For this you need a common definition of innovation, to agree on how you enter a product as innovative, as this is the main criteria for this database.

Another interesting point is that of course **innovation** is something

transient: you are innovative one day, you become traditional later. Once a product that has been entered, it has to be decided if it remains in the database.

So, I've given here some **examples** on what the team has been doing: we have the new types of medicinal products which were not authorised, for example all advanced therapy products, but also those corresponding to technical innovation, scientific innovation. Currently for example we don't consider that a monoclonal antibody is anymore an innovation, but what we'll only consider is whether it aims at a new target. A new receptor for the monoclonal antibody is innovative, thus it will be an innovative product.

So you can see that there is an increase in the number of medicines, there is also a reflection on the interest for innovation. , It shows that we have more and more of these innovative products.

In terms of **who is producing** these innovative products, the database is also able to tell you who has been submitting the first procedure to the EMEA, and you can see that there is, interestingly, a large number of **academic institutions**, so they are not actually people who are in big pharma. Big pharma are of course creating the main stream, but you see a trend. We know that from the USA, where biotech medicines have been generally produced by small companies, which have been the main source of innovation in the past, so it's interesting to see who is producing and how we can add these products development.

You can also see over time the evolution of the owners or producers

of these innovative products. You can see that the interest from academia is more recent, but this also reflects the fact that the EMA is much better known by academia now, and relation with regulatory bodies is easier between academia and us.

In terms of advanced therapies, cell, gene, tissue engineering products, you can see all of them are quite recent; as such, these products have already been a big part of what we have as innovation, and you can see that we are still having a predominance of gene therapy compared to, for example, tissue engineered products.

This is another example of what we can identify in the database, in terms of procedures but also in terms of therapeutic applications, not surprisingly because this is a general trend at the EMA: we have a **predominance of oncology products**, and this is true also for gene therapy of course.

In terms of **vectors**, you can see a trend in terms of type of vectors that have been used, and although it seems quite varied, it's also showing the emergence of different types of vectors over time, but I'm sure Christian will talk more competently about all these later.

In terms of **cell-based products**, we have different types of cells which can be used of course, and we certainly start to see stem-cells in the procedures, at the EMA. Of course it's always small numbers, and high variation to small numbers, but it's still interesting that we see more and more of them.

Now, **benefits and risks**, because this is very important. As I said ini-

tially, our priorities are towards patients first. We have also to identify risks as I said earlier, in relation to submissions of innovative products; I will show two examples: the first one is related to insertional oncogenesis after gene therapy for Severe Combined Immuno Deficiency (SCID), where an unexpected effect was observed. The Risk observed has allowed us to understand better this aspect, and provided maybe further advanced in knowledge, but in the mean time a few children have leukemia. And the second one is of course, the TGN1412, which has been followed by serious life-threatening cytokine activation syndrome. This led to regulatory action with a guideline on high-risk products, initially called "**risk identification and mitigation of first in man studies**". This is also probably a good model and a reflection that we need to have for innovative products which are coming to the EMA.

I want to take the example of nanotechnologies to see how the approach can be modelised for the EMA; we have more and more of these products, we have 3 orphan designations, we have seen all the products in the innovation task-force. Certainly we see a big benefit, potential promises from these products, **drug delivery** in particular, so therefore hopes for efficacy and safety that would be increased. We have one medicinal product which is a **liposome-carrier immunostimulant, which has been authorised for osteosarcoma**, and probably fits a definition of nano-technology. Nanotechnologies are extremely complex, they can use different types of substances, they can also be com-

bined in very specific but very diversified ways, so they are certainly difficult to put in just one group to identify them. But the importance for us is to try to anticipate what will be our needs: so in terms of safety we would like to prevent, if possible, or minimise the risks identified with this type of products. We may have an environmental issue, so we need to add further expertise to the EMA, as we don't have so much experience. As I told you we had 3 orphan designations so far, and maybe 1 medicinal product authorised so far: we need to find the experts, and, as you know, when we find the experts we also have to check the conflict of interests, especially when the number of experts is limited. Therefore, we have a lot of work to do in anticipation of having these products at the EMA. That's one of the interest of tracking innovation, working on them rather than just having a nice butterfly collection...

So to conclude, this is really a useful exercise, to have this **tracking** and this interest for **innovation**, it is in line with our official **strategy (Road Map)**. We try to **anticipate** all these issues also for the benefits but also for the risks, and to identify the experts that are needed, maybe to modify our guidelines, as you see for the high risks products it is necessary in some cases to reflect and try to provide advice at the European level. This is also important for dialogue, **early dialogue** which is something that we really want to encourage with the companies. There are differences with the USA, in Europe, we were seeing the products late within the process, when they came for marketing authorisation, when it was

maybe **too late to modify the development. So this is really a pro-active attitude towards early dialogue, especially on innovation.**

Thank you very much.

CHRISTIAN

I think we have little time for questions, so feel free to ask.

Q1

Good morning, I have a question regarding the impact of the innovation-initiative on the other products in the portfolio. One of the criticisms of the pharmaceutical pipe lines in USA is that it's filled with what they call me-too drugs, and that over the last decade they are tending to be either stabilisation or decreasing, depending on how you analyse it, in proportion of products which are made for licensing that meet these criteria in innovation. So my question to you is: have you seen an impact of this initiative to encourage innovation on the submission of me-too products, as it has been proportioned shift to innovation, or are you just seeing more submissions and the same proportion of the total are meeting a category of innovation?

SAINT RAYMOND

My feeling is that it has not affected the number of "me-toos". If you look, I put this slide that shows you the increase over time of innovative products. As I said the definition may have been changed over time, and the types of products too, but if you consider the number of application to the EMA per year, I don't think it has really affected the "me-toos". We still have a numbers of me-toos once a new target has been identified: look at imatinib, you have followers, even by the same com-

pany, hoping to extend the patent or finding a better product, and so on. So I don't think it changed, but we haven't done the analysis specifically.

CHRISTIAN

I could imagine that you have indeed tried, because we have not only incentives for innovation but also incentives by the biosimilars for example, so of course they are also increasing, and if you called them "me-too" products, than of course you would counterbalance if there was a decline, so maybe indeed there was not a decline at all.

SAINT RAYMOND

And we have opened the procedures to centralised generics.

CHRISTIAN

There was another question here...

Q2

Yes, I was surprised by the low contribution of academic institutions to overall innovating products, only 4% of the overall initiatives came from academic institutions, which can be a serious problem in my view, and that is disconnected between academia and what's going on in the real world of industry and so on.

A second comment I'd like to make is: the idea that innovation can come from government or European – whatever you want to call – institutions: you can innovate only by innovation from agencies or public agencies can only come to the extent, that you have identified a problem you want to solve, and you put money to solve that problem, and you open that to open competitions. I don't see how European agencies can really stimulate innovation, it's just my opinion.

SAINT RAYMOND

About the second part of your question, I think that if you first make it easier for companies to discuss innovation before it's too late, before they have done the development in one way and failed, potentially, or do not meet the expectation of the regulators, you may help them in going through innovation and being successful, so helping to development is one way of doing that.

The other way I think is we can stimulate innovation if we show interest if we encourage companies, and if we incentivise, which we have been doing: the financial survival of small companies is one way to make sure that the product reaches the end. Of course we are not influencing the innovation itself, but we are making innovative products more successful at the end, so that's in a way part of the business.

For academic institutions: I also disagree with you, we are talking about products which are reaching the regulatory stage, any of this procedures, so quite late in the development. Academia is probably much more involved in the non-clinical basic research than on the development of drugs, so seeing academia coming at this stage is interesting but it's a late stage in the development of the product, and they are not known to develop the product itself.

Q2

Yes, I understand, that's the problem: what I would foresee as a potential great innovation is that academia it's involved with all industries much tighter connection between academia and industry, many places have led to faster and greater development of ideas, products, and so on...

SAINT RAYMOND

But it can only be a partnership, because of the cost of development, and they have know how that academia doesn't have and doesn't need to have the resources to develop a product, I mean, everybody should have its own responsibility.

Q3

Enrico Bosone: Innovation is a very magic word, is very important, also at a national level, because in many countries the level of innovation is very important for the reimbursement and for the status of the drugs on the market. So, the first point is: I have seen the last report regarding the highlights in 2008, and at page 4 EMA states that between the 66 drugs there are just 11 special notes, regarding 11 different approvals. Are you going to give a kind of levels of innovation through special notes like these in order to decide which drugs are more innovative and which are not?

SAINT RAYMOND

No, it's already difficult to have a common definition of innovation, so I don't think we are going to grade these levels of innovation. We certainly flag them in our procedures that I explained, so that's why we could flag them at the stage of marketing authorisation, but that's only one aspect, because we know that we see more products before marketing authorisation.

Q3 EB

Just a comment: I think that this word "innovation" should be used in the same way in Europe, and so all the national authorities should accept the definition of innovation by the EMA, and they can decide not the level of innovation but the benefits for the health system, as in

France, and they can decide if the benefit is high or not. So I hope that in the future, at the national level, there will be a different way to evaluate the drugs for the reimbursement and for the availability.

SAINT RAYMOND

I've all sympathy for generalising the definition, but I think this definition serves our own purpose, so it may not serve anybody else, there is no standard definition of innovation, I think we have to be careful here, because for example innovation for the reimbursement purpose could be completely different.

Q4

I'm Carlo Giaquinto, from Padova. I have two very quick questions: the first one is about safety: do you have special procedures to evaluate safety of innovative compounds? And the second one is about the applicants: it is any how possible to divide by country, to explain which country has more innovative applications as compared with others?

SAINT RAYMOND

Yes it's possible to analyse by country, but I don't have the data with me, but yes it's possible, of course. The first one about safety: I think we have a general procedure for safety which is much more sophisticated now. With risk management plan we try to anticipate and minimise the risk, may be Christian wants to comment on that regarding the advanced therapies...

CHRISTIAN

Yes, well indeed this is one of the crucial aspects. There was recently an interesting publication from one of the EMA colleagues, who published on the regulatory dilemma that we have: if we give a licence

too early, then we don't have enough safety data, especially for detecting rare and adverse events but if we give it too late then we influence access to patients. So we have at some point to take a decision, and this is why we have systems like risk-management plans, where we can impose to companies to systematically collect data of safety events afterwards, and this is a powerful tool. When you look there was another paper published showing that for many biological trials you have to take many regulatory actions, after approval, this is maybe not so much the message that biological are dangerous, just to give the message that – at least how I interpreted, that the system works- because you can indeed identify them and when you can identify a risk then you can potentially control it, and maybe give some warning statements in the SmPC, for example, for physicians. So there is even a legal framework, I would say, with the pharmacovigilance risk management plan system where you can have this.

SAINT RAYMOND

To illustrate what Christian just said, I think that the TNF alfa inhibitors would be a good example of products which are still on the market, but they are highly monitored and have created a number of safety issues, extremely effective.

CHRISTIAN

I guess this is the price we have to pay for efficacy in medicine.

Q5 IDINA CAMERA

..... from Tokyo, you mentioned about innovation task force; is it ongoing a communication with FDA and possibly with PMDA?

SAINT RAYMOND

Yes, sorry, I should have mentioned that, actually I intended to do that. The innovation task-force initiative was created with a view to deal with pharmacogenetics and pharmacogenomics, most of the meetings are part of our confidentiality arrangements with FDA, not yet with Japan. As you know we welcome interaction with Japan, we are starting to do that. We have an identified agreement and this is going well. But mostly with the FDA, we already have a lot of collaboration in the areas of pharmacogenetics and pharmacogenomics. And now in many of our procedures we have regulatory teleconferences, for paediatric we have a monthly one, for orphan drugs we have a monthly one. We also involve Canada, so I think this is all going to be a wide and global approach to development of drugs, because nobody can afford separate developments; the development and the studies should be the same, should be usable by everybody.

Q6

I would like to go back to the question about innovation, because it's crucial for everybody. My question is very simple: if you have two drugs, A and B, which criteria do you use to classify one that is innovative drug and the other is not?

SAINT RAYMOND

Well, I tried to give some definitions on what we consider innovative. If two products come with a different targets – two monoclonal antibodies come with different targets – they would be both innovative, but if they come with the same target, the second one will be in principle not innovative, this second one would be a reproduction of the first one.

So, depending on the target of the monoclonal antibody we will consider if they are or they aren't innovative. That's one example.

That's why I said "let's take the definition with care because it's a bit subjective", and that's also why we have quality assurance in our system for the database because one opinion on innovation may be quite different from that one of another person. So we have to be sure what we do is reproducible.

ADRIANA CECI

Ok, maybe some of the questions are similar to my question.

In the list of criteria to define innovation, that is a very important point, clinical innovation is not mentioned. So I believe that this is one point we have to discuss about: if the benefits for patients is one element to define, to give the characteristic of innovation, because this is only the point for starting an economical evaluation.

SAINT RAYMOND

Yes, but two things. First: all of these innovations are intended to be a benefit for patients, I mean there is no point in having new things, a different colour, if it has no clinical benefit, so it is the whole aim in having a benefit, in terms of pharmacokinetic properties, or in terms of efficacy and safety, so that's intended as a final result. In the mean time, the EMA is not in charge of reimbursement, or economical assessment, so for us "innovation" is not defined in terms of economical aspect. It may have of course as, I mean the benefit for the patient is also an economical benefit, but it's a spin-off. We judge more on the intrinsic properties of the products, and as I said the medical innovation which is

also an important one. Benefits for the patients are something we will confirm later. In the past we have been told that some innovative aspects would actually translate into patients' benefit, and they never did, whereas some were not expected but they did provide a patients' benefit, so it's very difficult to anticipate what would be a clinical benefit in reality.

CECI

Yes, but it should be the aim for the national agency.

Q7**(CLAUDIO GALANTE)**

I appreciated the presentation and I appreciate the meeting which is very interesting, but I'm suspicious about this discussion on innovation, because it seems to me that you are beginning a religion's war: all products are bad, and innovation is good. Without a definition, that we instrumentalised, we have Islam and Catholique. Aspirin, for example, could be a tremendous innovation.

You are making a classification which can be utilised for group of scientific power, or – regulatory, excuse me prof. Rasi – to cut the price, to make some choices that are not correct. Science is science, if it's good or not. Innovation is in war with science, and I believe that the division is not fair..

Also a little modification can open the door for a new big innovation, excuse me.

SAINT RAYMOND

you don't have to excuse yourself, and I absolutely agree with you: in my view aspirin would be an innovative product also today, I would have no problems. The new properties of aspirin, that were developed for

myocardial infarction, are actually innovative applications, but that's what I called medical innovation, which would be detected post-authorisation, it's not in the structure of the product, in manufacturing process, or in the delivery system.

CHRISTIAN

So, we have another colleague.

SERGIO DOMPE'

Yes, thank you very much. As you perfectly know this is a critical time for the field, and I think that most of the discussion is because of the misinterpretation and instrumental interpretation of the concept, because you have been very clear and you told it perfectly: it's different the technical innovation from the scientific one, and if you want just go through the therapeutic innovation it's completely another matter. And if you go back with your memory to 15-20 years ago, when we had the GM-CSF and the G-CSF, no doubts that they are from the scientific point of view, and probably a technical point of view, that GM was the first and the most important in therapeutic ARENA, the G-CSF had the 99% of the room in the real world. So to relax the climate: I think that we could

try to have, into discussions with Agencies, a sort of code of conduct, of the member countries, to avoid an useless discussion on what is exactly innovation, because at the end of the day what is important, and in this I have to perfectly agree with Claudio Cavazza, is the **therapeutic advantage**. No doubt that the numbers you introduced are very important, are in the right direction, and – generally speaking – most of the benefit to the population, the most part of the benefit, was originated from the incremental innovation and not from the basic innovation. So what Cavazza said before in my opinion has a sense, because the regulatory door is in some way the way to incentivise or not the efforts that you have from industries from academia and so on, and in some way we have to rethink about the system, I hope that you will rethink the regulatory system of the orphan drugs because now the same scientific knowledge could offer very different possibilities on different drugs and different situations in certain ways. The evidence in medicine could be not completely revised, but in some ways to create windows on that, and the same on research area, because think about antibiotics: they can be probably not extremely inno-

vative, but no doubts that today the recent need for new antibiotics is very important, and with the roles of today, is extremely difficult to promote research into that field. So I think that we could divide the technical framework and to find a way even into the discussion, to divide the two elements.

CECI

Ok, I think that this discussion would be complemented by presentation of..

But, Agnes, if you want to reply to this last intervention, you can.

SAINT RAYMOND

No, I think I said it before: I mean we look at certain aspect of innovation that doesn't exclude, or doesn't fully define innovation, I was very clear to say that the unique definition of innovation is only fit for purpose, and the one we are using at the EMA is based on what we do. We are not doing other things, so I mean, we can define innovation in other areas, it will never fit to our definition.

CECI

Yes, this is the second step in which we could discuss.

Ok, so, professor Rasi, please.

GUIDO RASI
General Manager AIFA

2nd Foresight Training Course organized by the Benzi Foundation Promoting Innovation at National Level

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

CECI

It's a pleasure for me to introduce Professor. Guido Rasi: he attended the first meeting last year and his presence was very interesting for everyone because it was the first time that the professor represented the Italian Drug Agency during an event. Guido Rasi is the Director of AIFA, but he also is a scientist with a long history of research behind and work in field, so I think he is the right person to put together everything we have discussed until now.

RASI

Good morning everyone. I want to thank Professor Ceci for inviting me here today, giving me the opportunity to develop a theme, the Health Technology Assessment, which represents for the AIFA Agency both a pride and a challenge.

I agree with the thought of Professor Eichler when he talks about the existence of a sort of firewall between regulatory and assessment bodies. In other words, bodies that are dealing with cost-effectiveness have not the data that have the bodies that are evaluating the benefit-risks, and so we have to take decisions without many informa-

tions. I therefore feel it is time to link these two aspects. AIFA is one of two agencies that enclose the both processes and this has aroused great interest at European level. They are studying a possible model, not an example, but a model. I also think that there is a problem of definition: therapeutic innovation, system innovation, innovation culture.

Let's go quickly through therapeutic innovation: we can talk about the business concept innovation giving a particular attention to market needs with respect to product, new substances, new indications, new formulations, new methods of treatment.

We can express the concept of technological innovation on any industrial innovation, such as the use of nanotechnology, the introduction of the new delivery system, the selection of a metabolite, or otherwise.

The critical point is - and I think it was very well expressed by Dr. Cavazza - the definition of therapeutic innovation: a new treatment should focus on leading the patient care benefits comparable to the background. This is my point of view.

We are observing that the "non-therapeutic" innovation represents

80% of the new drug market in Europe. This is explained partly by the fact that we had, at least for a while, adequate financial resources for health care or health investment and all patients with a given disease were considered similar and in need of similar treatments. Today, the situation has changed: we have limited resources but a greater expectation of health and thanks to the identification of new molecular targets and of new subtypes of the disease, the therapy is becoming more personalized. In other words, an opposite situation than before. This process presents risks and high costs. High risks because the efficacy is only in percentage of general population: it is not possible that clinical trials of drugs include all possible variables because conducted on selected patient populations. Entering the market, however, the drug is used by very large populations of patients, often suffering from underlying conditions and then subjected to multiple therapies. The so-called block-buster model is then prescribed after a process and a basic error. The development of block-buster model also involves very expensive and very long time in development studies, with very high rates of failure.

This has led to the problem of decreased productivity, what is called the “innovation gap”, and increased costs. So we certainly need an innovation system. In particular, we had a very comprehensive and important feedback on what EMEA and regulatory bodies have to do, and can do, in fact, are trying to do. One of the hypothesis is to speed up the process of bringing innovation to anticipate the market, and to put some other tools, ex-post, what is called the “ex-post evaluation”. This evaluation is trying to compensate for the lack of knowledge in terms of efficacy and safety and allows for timely availability of a potential benefit for patients.

How does our agency treat the ex-post evaluation? I want to emphasize that it is the only experience but it is our experience. We are using a tool: the risk sharing management agreement. This provides that if the drug is effective, will be reimbursed by National Health Service, otherwise it will be the company to pay for it.

It's a measure that fits quite well to cancer drugs.

If the second ex-post evaluation the patient is not a responder, the treatment is stopped. Of course there is agreement on how many cycles of therapy are needed to evaluate the result in the concerned disease. When treatment is stopped, the holders of marketing authorization will have to reimburse expenses.

If the patient is a responder, however, treatment will be continued and will be reimbursed by the NHS.

What are the benefits? In this way, we can avoid exclusion from reimbursement for drugs that may benefit some patients. We can also make an assessment even after the

medicine has been authorized to collect and use real data. We can, thus, avoid unnecessary costs to the national health system, encouraging a contribution to the sustainability of the system.

I wish to emphasize, however, that evaluation is a tool, not a solution, but only a tool that can help optimize the position of our resources. What we need is a cultural innovation. We must move towards a culture of innovation.

We must be open to what will be the future. And the future is moving toward personalized medicine. This means that we need to identify responders, the patients who respond positively to treatment, in order to verify the effectiveness and safety. The model is the so called system of rare diseases. We don't have to underestimate the issue of stratification of diseases into subtypes of disease.

An example: will the TNM classification of cancer modify its meaning in relation to the arrival of molecular targeted drugs? The choice of therapy will be based on the target to be reached so the standings will change. Cancer, for example, can be reclassified into subtypes of cancer and into various molecular models.

So this is the scenario that we have to consider.

The biomarkers are undoubtedly one of the leaders of the future: the availability of biomarkers makes skip some clinical steps and replace them effectively. They constitute the pre-application for managing the “status” of personalized medicines. It's the same for pharmacogenetics, the pharmacogenomics, nanotechnology that will determine the transition from traditional clinical trials, with a large population of patients and long term to a trial on a population and a reduced time.

There are many possible positive effects by these personalized medicines. But will the extreme line of clinical trials reduce the price as well as the costs?

The answer to this question is not obvious. There are many factors to be considered: the segmentation of the patient population probably translates into a cost; the cost of knowledge may exceed the saving of the reduced size and time of observation and the observation time and a smaller target of population can create opportunities for monopolies. So what are the prospects? I would like to return to my initial statement: I do not think it is possible that the bodies are separated. The firewall should be brought down. Third parties paying, regulators and scientists should together design the new model of the regulatory system. We are using the rules of the last century with the sciences of this century.

It doesn't work. We bring the regulation of this century the science of this century. For the needs of this century.

This means that we have to bring very fast the latest knowledge in life-science technologies into the regulatory culture, in order to design the new rules. This is the real issue, the real innovation. And that's what I want to bring in new AIFA.

Thank you.

CECI

Thank you Prof. Rasi, I think we may have a short discussion on this topic, so if there are questions for the Professor Rasi ...

AIRSHFELD

Stephen Airshfeld, USA.

I would suggest another dimension for your consideration in terms of new model, and let me say that no matter what the molecular mechanism, such as technical innovation, as Agnes Saint Raymond said; what matters is the benefit which leads to patients. We need to have, I think, reflected some consistency about what is considered benefit, and in many products where the benefits are indirect and I could give a lot of examples, but it's very easy to understand.

I think that when we have a classification of efficacy or when we know who are responders, we have to be reasonably precise sure to translate in something that the patients themselves can feel as a benefit, and not just a laboratory assessment or some other outcomes.

RASI

I do agree.

CAMERA

My fear is that there are drugs whose effectiveness is not as high, but it's very effective in a particular group of patients, but we do not know what type of patient for now. And my fear is that if you pay for 80% of patients, my fear is that the industry could decide not to develop the drug. Is it ever happened?

RASI

Actually I don't have any negative example on this, I think industry produces a drug when this is based on evidence. When they ask for market authorization in Italy, they know the rule and negotiate risk sharing.

Of course, sometimes, the relationship can be hard but it is part of the game. I think everyone knows that we can not pay for a cancer drug

that allows a very marginal survival time, a cost that exceeds the standard therapy with 15-20% success. The sustainability of the system is clear to all. I believe that companies are very reasonable during regulation. What I expect is that companies are encouraged to improve investment in biomarker identification. If they find by themselves the responders and the sub responders, they will finalise as much better that investment, and they will reduce the risk, taking it down towards zero.

Question

I must say I really enjoyed your presentation, it really was a breath of fresh air for those looking to develop something really useful for patients: I mean, listening that regulatory bodies are moving in this direction, but we have some problems here. Definition of markers, or pharmacogenomics for finding responders compare to on-responders. This is a scientific issue and as every scientific issue undergoes biases, prejudices, and the all story of science is something which is growing up with a lot of inertia. So, in agencies like this, which really want to move to new sciences, should develop open discussion among scientists in pharmacogenomics, in biomarkers, in order to set up the real criteria to define what is a good biomarker, what is not, what are the criteria to assess the definition of responders compare to non-responders. I'll not go into details, but this is really a crucial point.

RASI

You have put your finger in the real crucial point. The problem with biomarkers is exactly as described

but what I saw in my research is that there is a slow integration process. I would rather promote greater speed accordingly. Designing clinical trials with biomarkers is the challenge, you said, but it encourages scientists to talk with business. I know that the FDA has invested heavily, few years ago, to find out if it was possible to approve drugs only in the presence of biomarkers. What I see is that now there are many sciences, information technology, nanotechnology, which can lead pharmacogenomics in everyday routine.

CARLO GIAQUINTA

Thank you very much for your very excellent presentation.

I am a doctor and I performed independent clinical studies, I am following this great network for HIV in children. So, one of the key issue of the innovation is also to be able to treat properly the patients using existing and new drugs. However as the debate is focusing on how to evaluate new technologies, new products, new drugs. So, for instance a key question is when to start treatment. In HIV there are 21 register drugs, but we still don't know what is the best start treatment in adults, for instance, and when decide for 200, 350 or 500 mg. And of course the pharmaceutical companies are not interested - but I'm not blaming them, it's a different business -- to identify the best treatment strategy, but what is absolutely essential for the patients, and for the knowledge, is really to understand how to treat better the patients.

So I think the national agencies and also international bodies should support and facilitate the development of international trials, in collaboration with the pharma-

ceutical companies of course, to identify the best strategy, so to compare different drugs, different groups of drugs, and not just to focus on new individual compounds.

RASI

I think you pointed out another important issue. Independent research is already in the AIFA, and as I said many times at the beginning of public debate, I want to commit our energies in this area because I think it is a useful approach to everyone, even to allocate the best resources we have and to make sure that patients receive the best treatment possible and, finally, that companies have got more defined and clear objectives. Having both more stability and knowledge, because I know that we are moving in this direction, we can be very tough in negotiation.

CECI

Thanks
Professor Alberti.

ALBERTI

Thank you. Daniele Alberti, Novartis Oncology. Just to alleviate your concerns, the area of oncology at Novartis has decided to develop a new field of research in oncology, aligning biomarkers, bioimaging and new drugs, and now this unit

started from phase 1 to identify the main road to select responders and define the applications, not only drugs but also biomarkers to define responders. And I think we have seen a cultural change, we have industries not considered antagonistic but partners to identify all these new research areas that already are extraordinary.

RAFFAELLA GERACITANO

Bayer, Milano.

My question to Prof. Rasi will be very general. You spoke about the importance of stratifying patients, so do you think that this would imply a change in the pharmaceutical development process, or from a linear model starting from the basic research to a more dynamic model, involving perhaps less time in which a drug can be tested on humans?

SAINT RAYMOND

Maybe I can add that we are actually looking at integrating the pharmaceutical aspect into the drug development, so we are meeting this requirement. We have already observers from NICE into scientific advice and that is to start the process, we are willing to consider and integrate data in the drug development much earlier than it used to be.

CECI

Yes, ok, only the last comment,

Prof. Rasi: you said that we need new rules, as I understand it could you finish this session explaining which kind of modification you have in mind?

RASI

Certainly, part of the modification is very clear: we have to bring at a national level everything that Agnes Saint Raymond illustrated in the EMEA; because we are a little backward, we have good ideas but we have a system that is not yet at the level required by the fifth world market.

This is the first commitment we have, and this is not a change, just an update.

The change must be cultural: we started this process with Thomas Lonngren, prof. Eichler and and we add colleagues at HMA. Their support has been one of the most important.

The problem is how to combine the risk-benefit assessment with the cost assessment.

This implies a new way of interpreting the regulatory world. When the system ages, it tends to repeat the same steps, the same rules. But we are integrating advanced technologies with the block-buster model, we're adapting, but without radical changes. It's a path that also includes business, taxpayers and science. We must do it together. This is important.

ANNA ROSA MARRA
Coordinatore Area e
Direttore Ufficio Valutazione
Autorizzazione AIFA

Attività dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

Perché il **nuovo regolamento 1234**? Nasce da un'esigenza condivisa a livello europeo di un sistema più flessibile per ottimizzare il lavoro di tutte le agenzie, quindi non soltanto per rivedere questa categoria delle variazioni: nasce proprio da un'esigenza sentita di migliorare il lavoro e l'efficienza, e condividere il lavoro tra le agenzie coinvolte in maniera da ridurre anche il numero di variazioni.

Le **novità** di questo regolamento. La prima, che è una vera novità, ed è forse la prima volta che accade una cosa del genere nel settore regolatorio, è che le variazioni **IA diventano 'do and tell'**. Quindi sono nella possibilità di poterle applicare autonomamente e poi comunicarle all'agenzia regolatoria: non c'è più quella autorizzazione preventiva, il vaglio e quant'altro. Per questo dico che è importante il lavoro regolatorio e anche di chi si occupa di questo settore, perché ha una forte responsabilità: saper scremare quelle variazioni che rientrano in questa categoria e poter dare a loro immediata applicazione. Le tipo 1 che diventano diciamo per default tipo 1, cioè quelle che non sono di tipo IA e IA-IN e non sono di tipo II, sono di tipo **IB per default**. E questo aiuta ancora di

più per la tipologia di variazioni, che ha un iter più snello, ma anche perché per alcune di queste c'è stata una riduzione di valore: sono state degradate una serie di variazioni che prima erano sempre e soltanto di tipo II. Quindi con un approccio più critico alla variazione stessa nel pesarla, e nel dare a questa variazione il suo giusto peso, quindi se rientra in determinati paletti e criteri diventa IB e non necessita di un iter più oneroso.

I **grouping**: anche questa è una agevolazione enorme, naturalmente non solo per le aziende ma anche per le agenzie regolatorie, la possibilità di presentare più variazioni insieme, poi vedremo come e per quali.

L'**annual report**: anche questo è una sorta di grouping, è una reportistica annuale nella quale vengono riportate una serie di variazioni e può anche essere applicato alle IA-IN in alcuni casi.

Il **work-sharing**, che vede un lavoro trasversale con più agenzie coinvolte, e le variazioni che non sono state classificate, le **unforeseen variations**, che poi vedremo quali sono e quando questo accade.

Abbiamo una **classification guideline**, che è una cosa ben diversa di un annex ad un regolamento; la

classification guideline può essere rinnovata, modificata più agevolmente e velocemente rispetto ad un annex di un regolamento, come era in precedenza. Quindi vedete qui velocemente quali sono i cambiamenti, la possibilità di una guideline che ci da una codifica veloce, con degli esempi, sia con le IB che per le tipo II, e le IB by default.

Le **IA**. Abbiamo detto si passa da una notifica tell&do ad un sistema a do&tell, quindi dopo la sua applicazione.

La classification guideline codifica queste variazioni riportando sia le condizioni che devono essere soddisfatte, sia la documentazione da presentare, quindi anche per le aziende è molto semplice, l'importante è rispettare queste condizioni. C'è una suddivisione importante, le **IA e le IA-IN**, come vedete le IA da notificare entro 12 mesi dalla loro implementazione, utilizzando anche il meccanismo dell'annual report, che però non è obbligatorio, e le IA-IN da notificare immediatamente dopo la loro implementazione. L'aggiornamento dell'autorizzazione nazionale va fatta entro 2 mesi per la IA e 6 mesi per la IA-IN.

Le **IB**, escono fuori by default, ma la classification guideline ci dà una

serie di esempi. Inoltre possono essere by default anche a seguito di art 5, cioè anche quando ci sono una serie di variazioni non codificate ma che vengono codificate come IB quando sia interpellato il CMD. Richiedono l'autorizzazione della autorità competente prima della loro implementazione, e le autorità competenti devono aggiornare le autorizzazioni nazionali entro 6 mesi dalla fine della procedura. Tuttavia il titolare può implementare la modifica prima che la marketing authorisation sia stata aggiornata dall'autorità.

Le IB by default, abbiamo detto è importante per quelle modifiche non espressamente codificate dalla linea guida, a differenza quindi del precedente regolamento, la presentazione di una modifica sulla base di questa classificazione sarà però soggetta al **vaglio dell'autorità competente, che può decidere di imporre il passaggio a variazione di tipo II laddove lo ritenga opportuno**. Se il reference dovesse considerare la variazione presentata come IB by default, con potenziale impatto su qualità, sicurezza ed efficacia, informa innanzitutto i vari stati coinvolti. Il periodo di validazione automaticamente viene esteso a 7 giorni, per consentire appunto la discussione tra il reference e i member states. In caso quindi di upgrade il titolare ha 21 giorni di tempo per aggiornare la domanda, fornendo la documentazione aggiuntiva necessaria, quindi nel caso in cui si dovesse decidere di voler far passare questa variazione da IB a tipo II.

Le tipo II vengono definite così dalla guideline, che a differenza dell'annex, che codificava solo le tipo 1, riporta anche esempi di tipo

II, anche se la lista non è esaustiva ma molto indicativa, Le variazioni non classificate dalla guideline sono di tipo II se impattano su qualità, sicurezza ed efficacia. Sono di tipo II anche a seguito dell'articolo 5, cioè se c'è la decisione in merito da parte del CMD. Richiedono l'approvazione dell'autorità competente, parlo di CMD per quelle che sono di mutuo riconoscimento, e richiedono tale autorizzazione prima della loro implementazione. Le autorità devono implementare le variazioni a livello nazionale entro 2 mesi dalla fine della procedura.

Il **grouping**, questa è l'altra novità introdotta dal nuovo regolamento. C'è la possibilità di presentare una unica domanda per più variazioni apportate ad un'autorizzazione appartenente allo stesso titolare, quindi lo stesso titolare può presentare un grouping per più variazioni. Solo nel caso però di variazioni di tipo IA è possibile presentare un'unica domanda per più variazioni apportate ad una o più autorizzazioni appartenenti allo stesso titolare. In questo caso però è fortemente raccomandata la presentazione di domande raggruppate per singoli RMS, per consentire una agevole valutazione. La modalità di gestione e la time table di un grouping saranno determinate dalla variazione di grado più alto, quindi qui c'è l'esempio di un grouping di variazioni di tipo IB e II, sarà gestito come una variazione di tipo II. La possibilità di approvazione parziale di un grouping ove una o più variazioni appartenenti allo stesso grouping sono ritenute non accettabili, quindi se in uno stesso grouping ci sono diversi tipi di variazioni, se alcune di queste non possono essere accettate c'è una approvazione parziale.

Cosa è accettabile come grouping? Attualmente sono possibili differenti pratiche nei differenti member states, però non c'è armonizzazione al primo gennaio, quindi è ancora un lavoro in itinere, il sottogruppo variazioni del CMD sta ancora lavorando per poter trovare un modus operandi condiviso da tutti i paesi. I principi generali sono che il grouping deve essere sempre giustificato, le variazioni possono essere raggruppate solo se le modifiche proposte sono consequenziali e/o correlate, e in questo caso ha senso una loro revisione simultanea. Come principio per esempio le modifiche alla parte di qualità non clinica e clinica non possono essere raggruppate a meno che ciò non sia adeguatamente giustificato.

L'**annual report**, altra novità del regolamento. Non è una vera procedura, ma la presentazione di più variazioni di tipo IA entro un periodo massimo di 12 mesi dalla data della loro implementazione. La presentazione delle notifiche in questa forma non è obbligatoria, quindi è una scelta da parte dei titolari, quindi dipende se e quando il titolare lo ritiene opportuno. Altra cosa interessante: può essere presentato anche per una IA-IN qualora questa sia implementata immediatamente prima della presentazione dell'annual report.

Il **work-sharing** è una procedura anch'essa opzionale, che consente di richiedere una stessa modifica da apportare a più prodotti di uno stesso titolare, con un'unica domanda. Vedete che qui non ci sono le IA, ma solo le IB e le tipo II, o gruppo di variazioni che non contiene una line extension, e può essere al momento utilizzato solo per prodotti approvati con procedura cen-

tralizzata di mutuo o decentrata. Non è applicabile alle IA, a meno che non siano incluse in un grouping che contiene anche una IB o una II, e non è applicabile a domande di estensione o a prodotti puramente nazionali, solo per il momento, in questa fase in cui i paesi non hanno trovato una loro armonizzazione e quindi il regolamento non sarà aggiornato con procedure condivise da molti paesi, visto che molti paesi dell'unione non hanno ancora applicato il nuovo regolamento non è possibile applicare il work-sharing per le nazionali.

Allora, quand'è che è opportuno il work-sharing? Quando c'è una identica modifica per differenti prodotti, nessuna o limitata necessità di assessment di dati legati specificatamente ad un prodotto, vedete qui che abbiamo riportato una frase originale perchè è previsto che non ci siano delle valutazioni individuali per prodotti specifici, quindi l'utilità del work-sharing è proprio quella di ottimizzare le risorse e il lavoro delle varie agenzie, non deve essere fatta una valutazione individuale, quindi con dati individuali e supportivi. Nel work-sharing deve essere nominata una reference authority, che guiderà il processo, ruolo simile a quella dell'RMS o del rapporteur. L'EMA nel caso in cui uno dei prodotti del work-sharing sia autorizzato con procedura centralizzata, naturalmente. Uno degli stati membri, se nessuno dei prodotti oggetti del work-sharing è autorizzato con procedura centralizzata. Quindi il titolare identificherà lo stato membro che potrebbe agire da reference, il CMD sceglierà la reference authority tenendo in considerazione la preferenza indicata dal titolare.

Le **unforeseen variations**. Abbiamo detto quelle che non sono state classificate, che non hanno dei precedenti. È possibile secondo l'articolo 5 del regolamento, prima di una presentazione o dell'esame di una variazione non codificata dalla guide line, che un titolare o una autorità competente possa chiedere al CMD o all'EMA di fornire entro 45 giorni una raccomandazione sulla classificazione della variazione. La richiesta però può riguardare solo variazioni non classificate di già in precedenza, quindi il CMD non può riclassificare una variazione che è già stata indicata come essere una IB o una tipo II. Quindi c'è un membro della CMD che verrà designato come rapporteur, il rapporteur proporrà una raccomandazione per una classificazione con una procedura scritta, se non vi sono opinioni divergenti non ci saranno discussioni al meeting mensile del CMD. In caso di opinioni divergenti si va al voto. Non vi è possibilità di appello alla raccomandazione.

Nella raccomandazione sono eliminati i riferimenti al prodotto specifico per il quale è stata fatta richiesta, in quanto le raccomandazioni devono essere il più generale possibile, perché devono valere anche per altri titolari, altri stati e altri prodotti. L'articolo 5 consente quindi al CMD di dare una raccomandazione sulla classificazione della variazione, ma non sulla documentazione da presentare, per quest'ultima verranno coinvolti altri gruppi, che comunque già adesso lavorano su queste problematiche, quindi il quality working party nel caso di variazioni legate alla qualità.

Vi ho nominato spesso le **classification guidelines**, la codifica delle

tipologie di variazione non fa più parte del regolamento, quindi l'annex così com'era rigido in passato adesso può essere modificato agevolmente attraverso questa guideline, è più flessibile e consente un aggiornamento regolare delle variazioni, è stato previsto ogni due anni ma non è detto che questa tempistica possa essere accelerata qualora si ritenga necessario. Ha una nuova struttura e un nuovo contenuto.

Quindi supportano la guideline tutti questi gruppi che vedete, a partire dall'inspection working group, il biotech, il quality, il CMD e l'EMA.

Ci sono delle parti nuove della linea guida, ve le ho evidenziate velocemente, quelle che riguardano i cambiamenti della sicurezza-efficacia, la farmacovigilanza, eccetera. Insomma, vado veloce perché altrimenti qui perdiamo un sacco di tempo.

Le tipo I by default.

Le modifiche chimiche. Con la vecchia classificazione delle variazioni era già impiegato un criterio di risk-based, con una classificazione delle modifiche come minori, le IA e IB, o maggiori, a seconda dell'impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia. Però vi era margine di miglioramento, poi vedremo praticamente cosa accade. Nessuna distinzione c'era per le modifiche relative a principi attivi, intermedi, starting materials e reagenti, che erano sempre trattati allo stesso modo. Anche la parte ristretta del drug master file era sempre di tipo II, indipendentemente dall'impatto della modifica stessa. E anche quella che riguarda modifiche di prodotti sterili, anche qui sempre di tipo II. Ora invece le cose cambiano, e quindi le modifiche del processo produttivo, di API, sempre di tipo I e di tipo II,

ora sono anche di tipo IA, per modifiche soggette a determinate condizioni che è importante siano rispettate. Per il drug master file, la parte ristretta ora è anche di tipo IB, la parte aperta anche di tipo IA se soggetta sempre a queste condizioni. Le modifiche al produttore di API, di reagenti o di intermedi vedete che è di tipo IA, quindi questo consente una immediata implementazione della modifica, senza passare per una approvazione preventiva. Questi sono vari esempi, che tanto lascerò le slides.

Le modifiche al processo produttivo del prodotto, finito, anche qui ci sono dei casi in cui sono di tipo IA, quindi vedete che il lavoro di tutti noi, se rispettiamo le condizioni delineate, dovrebbe veramente essere facilitato, io poi tra l'altro me lo auguro perché questo dovrebbe far diminuire anche il carico di lavoro per l'AIFA, però vedremo.

Ah, questo sulla shelf-life forse dovrei illustrarla di più. Questa è un'altra cosa particolare, per la quale l'Italia si è trovata in contrasto, perché per quanto riguarda la riduzione della shelf-life del prodotto finito, noi non riuscivamo proprio a immaginarci come potesse essere di tipo IA-IN senza causare o essere causa di problemi di stabilità, devo dire che ho provato più volte a immaginarmi questi casi e non sono riuscita a trovare un solo esempio. E però a livello europeo hanno voluto sostenere questa cosa fortemente, quindi è passata, ma è fondamentale che la condizione sia rispettata, quindi non causata da problemi di stabilità.

Nonostante noi avessimo sollevato insomma le nostre obiezioni su questa parte, è andata così anche per quanto riguarda l'aggiunta delle confezioni. Cioè, anche se in teoria

l'aggiunta di confezioni è una IA-IN, questa tipologia di aggiunta di confezioni in pratica diventa non proponibile, perché senza codice AIC la ditta non può assolutamente commercializzare, quindi questa è una di quelle tipologie che avevamo chiesto che fossero escluse dalle IA-IN, anche qui l'Europa è stata contraria, di fatto noi abbiamo escluso dalla determina di silenzio-assenso anche questa tipologia, perché praticamente anche se la ditta volesse applicarla non può.

Questo il nostro commento, ma insomma di fatto è quello che vi ho detto.

L'aggiornamento della linea guida sarà regolarmente fatto, però sulla base delle esperienze acquisite nel corso della pratica, e delle raccomandazioni delle unforeseen variations, e sullo sviluppo scientifico. Anche l'application form ha avuto una evoluzione, proprio per consentire le varie tipologie, e qualche punto un po' strano era il punto Z – che le mie collaboratrici hanno evidenziato perché all'inizio anche loro erano state molto perplesse nel capire questo punto Z e hanno prestato molta attenzione chiedendo anche spiegazioni a livello del gruppo – quindi devono essere compilati i campi per le tipo IA, può essere selezionata esclusivamente in cui questa classificazione derivi da una raccomandazione del CMD.

Per le tipo IB può essere selezionata sia nel caso in cui questa classificazione derivi da una raccomandazione del CMD, che nel caso di una IB by default. Per le tipo II può essere selezionata sia nel caso in cui tale classificazione derivi da una raccomandazione del CMD, oppure se la variazione è unforeseen e l'azienda ritiene molto probabile che se presentata come IB by

default possa subire un upgrade, quindi è la stessa azienda che si rende conto di correre un rischio e lei stessa classifica quella variazione in maniera da non avere problemi successivi e quindi tempistiche diverse, perché abbiamo detto che quando una variazione viene upgradeata e quindi è oggetto di confronto tra RMS e i paesi coinvolti, i tempi, anche solo quelli di validazione, vengono aumentati di altri 7 giorni, e l'azienda è chiamata ad aggiornare la documentazione per 21 giorni, quindi questo è fattibile laddove ci siano dei dubbi.

Allora, il regolamento entra in vigore dal 1 gennaio. Ci sono numerose novità, le criticità verranno evidenziate anche a livello europeo del CMD a mano a mano che sarà applicato, quindi ci saranno riunioni, discussioni, riflessioni, è previsto che il CMD subgroup si riunisca mensilmente, quindi è una riunione in aggiunta a quella del CMD regolare. C'è la previsione di un aggiornamento delle best practice guide, anche queste periodiche, e la definizione di domande e risposte che non solo saranno fatte a livello CMD, ma prevediamo anche noi in AIFA di accogliere tutte le domande che riceveremo in questi mesi, rendendo poi le risposte pubbliche sul nostro portale in maniera che possano essere utili a tutti.

Qui i link che molto probabilmente tutti voi conoscete.

Che cosa abbiamo deciso quindi, proprio perché volevamo iniziare con una marcia diversa, **abbiamo deciso di applicare il regolamento, che non è obbligatorio per le procedure nazionali, anche alle procedure nazionali dal 01 gennaio 2010.** Questo proprio per agevolare il lavoro sia delle aziende che il nostro, anche se dovremo lavorare

contemporaneamente sul vecchio e sul nuovo. Questo ci mette di fronte a una bella sfida, siamo pochi in Europa ad aver scelto l'applicazione del nuovo regolamento anche per le procedure nazionali, e ci stiamo attrezzando per poterlo fare al meglio. Ovvio, tutte le procedure presentate fino al 31 dicembre saranno gestite secondo il vecchio regolamento, ma questo era già previsto che fosse così. E le linee guida precedenti per quanto riguarda le procedure nazionali che erano state pubblicate da AIFA sono automaticamente decadute, applicabili solo alle procedure presentate entro il 31 dicembre.

Naturalmente, per tutte le nuove devono essere prese in considerazione tutto ciò che viene preso in considerazione per le procedure di mutuo e di decentrata, quindi l'application form, la linea guida eccetera.

Cosa succede per le **umbrella variations**? La precedente linea guida dell'AIFA per le nazionali le consentiva in casi specifici, per più variazioni collegate come un'unica variazione di tipo II. Con l'applicazione del nuovo regolamento non esistono le umbrella variations, e quindi prevederemo la possibilità di raggruppamenti di variazioni previste dagli standard europei così come ve le ho presentate prima, quindi non è che ci inventiamo un nuovo tipo di raggruppamento tutto Italiano. I raggruppamenti saranno possibili così come sono possibili per le procedure di mutuo e di decentrata.

Un esempio. Per la procedura nazionale, una modifica minore del processo produttivo del prodotto finito e una modifica di una specifica di un prodotto finito, fino al 31 dicembre erano una umbrella variation, formata da una IB33 e da

IB37bis. Dal 1 gennaio invece saranno un grouping di tipo IB, così come descritto nell'annex 3, formato da una IB e da una IA, perché c'è stato un declassamento di una delle due variazioni.

Altro problema, con esempi pratici, sono i famosi CEP, perché intasano in maniera incredibile il lavoro dell'ufficio. Fino al 31 dicembre la linea guida dell'AIFA prevedeva per le sole procedure nazionali la presentazione di aggiornamenti del CEP per un produttore già autorizzato, naturalmente laddove presenti dei salti di revisione del CEP tramite una variazione di tipo II, formata da più variazioni di tipo A, per ogni revisione del CEP ottenuta dall'EDQM.

Cosa succede adesso? Allora, la mia considerazione, che poi è un fatto che deriva dalla lettura della norma, è che i salti di CEP non sono possibili, anzi non ci dovrebbero essere mai. Sappiamo da molte aziende che ci sono difficoltà di altro genere che non dipendono dalle aziende titolari dell'AIC, e questo è comprensibile, però bisognerà fare in modo che questi casi che devono essere gestiti come eccezionali, siano limitati al minimo, perché nel nuovo regolamento non esistono i salti di CEP, e quindi non potranno essere accettati. Quindi ciascun aggiornamento di un CEP per un produttore già autorizzato dovrà essere presentato per singola variazione di tipo IA.

Lo so che questo crea un po' di problemi, naturalmente i casi estremamente eccezionali dovranno essere fatti presente, li terremo in considerazione, però spesso capita che le aziende dimentichino di presentare il CEP aggiornato e poi si ritrovano a doverne presentare 3 insieme, anche 5 ne abbiamo visti.

Allora, un altro esempio. Per la nazionale sempre, un aggiorna-

mento di un CEP per produttore già autorizzato, da rev1 a rev3, quindi qui c'è un salto. Fino al 31 dicembre la variazione di tipo II è formata da due variazioni IA. Dal 1 gennaio sono due variazioni.

Grouping e work-sharing. Secondo il regolamento non è possibile presentare gruppi di più medicinali o work-sharing misti, contenenti sia prodotti di mutuo che di decentrata che nazionale. Questo perché sarebbe impossibile gestirli, quindi non è possibile accettare dei grouping misti.

Cambio di nome del medicinale conseguente al trasferimento di titolarità. In questo caso, dal primo gennaio, le modifiche di cambio del nome del medicinale conseguente al trasferimento di titolarità del prodotto, nell'ambito sia delle nazionali che di quelle comunitarie, dovranno essere presentate in due distinte domande, compilate e depositate contestualmente in AIFA. I cambi nomi dovranno essere sia in cartaceo che in formato elettronico. Mentre i trasferimenti di titolarità dovranno essere presentati solo in formato cartaceo. Come sapete è partito il nostro sistema di checkpoint, o meglio è stato aggiornato il sistema di check-point già in essere da ottobre, per poter acquisire le domande secondo il nuovo regolamento. È stato messo online dal 21 gennaio, ci sono stati dei problemi nella fase di prima applicazione, mi hanno comunicato che questi problemi sono stati risolti, quindi spero che ora fili liscio, se ci sono altri intoppi fatecelo sapere perché siamo anche noi coinvolti, anche se non siamo i programmatori diretti del sistema, però le esigenze di cambiamento e adattamento a ciò che viene riscontrato sono essenziali.

Avrete visto che è stata fatta una nuova determina, del silenzio assenso, pubblicata il 18 dicembre, adeguata al regolamento. Prevede la possibilità per il richiedente, scaduti i termini del regolamento, laddove l'AIFA non si sia ancora espressa, di poter dar corso alla modifica o assumerla come approvata per le domande di variazione di tipo IA, IA-IN e IB, con i relativi grouping.

I tempi previsti per le IA sono 30 giorni più 5, per le IA-IN 30 giorni più 5, e per le IB 30 giorni più 7. Non entro nei dettagli perché è solo un aggiornamento rispetto alla precedente versione.

La **pubblicazione in gazzetta** rimane sempre a carico delle aziende, queste dovranno inviare all'AIFA la comunicazione della pubblicazione avvenuta inserendo nel sistema di check-point il relativo file. Questo cosa consente? Di chiudere la procedura da punto di vista amministrativo, verificando quindi che anche l'azienda abbia completato il suo iter, ma allo stesso tempo so anche delle richieste numerose di eliminare la pubblicazione in gazzetta, sono arrivate da tutte le parti, al momento non possiamo eliminare la pubblicazione in gazzetta, anche per le variazioni di piccola entità. Sicuramente siamo aperti a valutare insieme alle aziende quali tipologie lasciare da pubblicare assolutamente e altre eventualmente no, ma siccome al momento non abbiamo ancora un database che viene automaticamente aggiornato con tutte le variazioni che sono poste in essere, abbiamo bisogno di acquisire queste informazioni anche attraverso altri strumenti, che sono quelli della gazzetta e non solo. Questo anche a garanzia del prodotto stesso, perché

nel momento in cui noi dobbiamo emanare un contratto di libera vendita perché richiesto dall'azienda, dobbiamo sapere qual è lo stato dei fatti, avere una situazione aggiornata., cosa che gli attuali database in uso non ci consentono di fare automaticamente. Ci stiamo lavorando, li stiamo rivedendo completamente, però questo richiederà un po' di tempo, neanche troppo lungo da ciò che ho visto, il lavoro è bello attivo e anche ad uno stadio avanzato.

Per le modalità di pubblicazione, oltre che alla determina si rimanda sempre al nostro comunicato, dove si richiede in particolare di riportare, oltre al numero e alla tipologia di variazione, anche il dettaglio della modifica effettuata, questo perché spesso purtroppo la pubblicazione non è precisa. La cosa che crea maggior danno è laddove non viene esplicitato per esempio l'officina, che viene ad essere modificata, o gli eccipienti, e questo non serve a nessuno, neanche all'azienda.

La determina del silenzio-assenso non si applica, lo sapete, ai medicinali omeopatici e a quelli di origine vegetale, che sono già esclusi automaticamente dal regolamento, ai radio farmaci, per i quali stiamo lavorando alacremente, è un settore anche nuovo dove l'expertise sono state difficili da trovare, però è in piena attività, abbiamo un gruppo bello compatto e ben armonizzato che sta lavorando ora sui pre '92, per chi è troppo giovane non si ricorda, il decreto legislativo 178 del '92. All'epoca si consideravano farmaci delle cose che non venivano considerate farmaci, tra cui i radio farmaci, gli allergeni e altro, e quindi questi prodotti dovevano essere convertiti in medicinali ed essere dotati di una AIC; sono

rimasti nel limbo per così tanto tempo, adesso invece li andiamo a regolarizzare, con i dossier e la documentazione necessaria eh. Alle variazioni IA e IB relative a quali tipi di medicinali, questi di origine biologica, biotecnologica, i vaccini, le tossine, i sieri, gli allergeni, alle variazioni di tipo II e di tipo I ad esse afferenti del caso di grouping o work-sharing, e alle variazioni classificate nel gruppo B cioè i cambi relativi alla qualità, nel caso in cui si configuri un'aggiunta di confezione. Alle variazioni IA e IB classificate nel gruppo C, sicurezza, efficacia e farmacovigilanza che apportano significative modifiche al testo dello stampato, quindi anche qui laddove ci sono modifiche agli stampati naturalmente il silenzio-assenso non può essere applicato. Per quanto riguarda le attività sugli stampati, anche su questo stiamo lavorando come gruppi di lavoro interni, in maniera forzata, è stata la prima criticità che io ho affrontato nell'ufficio, ho creato delle task-forces per far fronte all'arretrato purtroppo riscontrato, è piuttosto complicato lavorare sulle procedure di mutuo, quelle dove vengono poi collegate anche tutte le variazioni, quindi non è la semplice variazione stampato dove andare a cambiare il testo nei punti in cui necessita, ma anche tutte le variazioni collegate ed eventualmente anche i rinnovi, e lì è un lavoro molto più di attenzione, e richiede più tempo. Sulle nazionali, c'è una squadra collaudata che sta lavorando a ritmo serrato, in pieno affiancamento con la farmacovigilanza, lavoriamo in tandem, quindi su questo stiamo andando verso la direzione giusta, spero.

Il sistema di **check-point**, ve l'abbiamo detto, è stato aggiornato,

con un periodo di transizione per implementare gli aggiornamenti, e prevede appunto la presentazione delle variazioni di tipo I e dei grouping, work-sharing, formati però solo dalle tipo I, quindi il sistema consente di poterle acquisire.

Almeno fino a nuova comunicazione rimane la possibilità di presentare le domande sia in cartaceo che in elettronico, questo perché siamo ancora in una fase sperimentale, di assestamento, e per evitare che si possa perdere qualcosa nel sistema, o che un dato errato possa inficiare la procedura, e anche per consentire alle aziende estere, che non hanno la possibilità immediata di entrare nel nostro check-point, di presentare le variazioni. In quel caso le carichiamo e inseriamo noi nel sistema.

Tariffe. Lo so che è un argomento dolente. Al momento però la situazione è invariata, niente di nuovo, purtroppo le tariffe che applichiamo nascono da un decreto ministeriale non predisposto dall'AIFA, l'AIFA da il suo contributo, le sue indicazioni, ma è un decreto del ministero della salute, quindi noi non possiamo modificare questo autonomamente. Abbiamo già segnalato al ministero la necessità di aggiornarlo almeno al nuovo regolamento, che prevede variazioni di tipi diversi, però fin quando non avviene la procedura che dobbiamo prevedere per tutte le tipologie di raggruppamenti, la tariffa dovrà essere pari alla somma di ciascuna variazione.

Qui il dottor Bosone mi aveva chiesto di portare quelli che noi abbiamo soprannominato gli errori più frequenti, quello che emerge più spesso, in maniera tale da poter condividere con voi e darvi indicazioni su dove correggere il tiro, la check-

list da verificare prima di inviare una domanda all'AIFA, ecco.

Allora, primo punto: il rationale della domanda spesso è inadeguato e insufficiente, me l'hanno messo al primo punto, vuol dire che accade molto spesso.

La circolare 9 non è compilata in modo corretto; anche sulla circolare 9, fa parte di questo progetto di IT che stiamo seguendo, e che dovrebbe andare a creare un database aggiornato, ma anche qui fino a che non abbiamo qualcosa di meglio non possiamo dismettere la circolare 9, quindi comprendete che non è un divertimento per noi gestire anche questa circolare 9, anzi è un lavoro in più, ma è a tutela dei prodotti di nazionale, quanto meno per i prodotti di nazionale abbiamo i dati aggiornati che poi andiamo ad avvalorare con quelli pubblicati in gazzetta per poter produrre i CLV.

Vengono inserite nelle domande di variazione anche confezioni in domanda o revocate. Anche questo, è banale, però succede, un po' di attenzione.

La tipologia della variazione scelta dall'azienda spesso non è corretta. Questo succedeva in passato, ma ora con il nuovo regolamento è innanzitutto il regolatorio dell'azienda che ci presenta questa domanda che deve fare questa verifica, anche perché proprio perché la mette in pratica subito e poi la comunica, i problemi poi ci potrebbero essere, quindi l'invito è forte a fare questo check prima di inviare la domanda.

La documentazione a supporto delle domande di variazioni è spesso insufficiente e/o mancante. Esempio, dichiarazione della qualified person per tutte le officine di prodotto finito o di rilascio. Qui, l'esempio l'hanno fatto perché è il

caso più frequente, però questo è un documento essenziale. Come si fa ad inserire poi quell'officina se non è supportata da tutta la documentazione necessaria? Quindi, questo dovrebbe essere preoccupazione di chi presenta la domanda.

La natura della variazione, quindi il confronto tra la situazione attuale e quella proposta, non è sempre chiara.

Spesso mancano documenti in originale o in copia autenticata. Ci sono dei documenti che ci servono proprio per avvalorare ciò che viene richiesto dall'azienda, proprio l'esempio di prima, la dichiarazione della qualified person è un documento essenziale, cioè una persona che dichiara di accettare quella fase di produzione, quindi non è possibile considerarlo un documento acquisibile solamente in copia.

Oppure altri documenti che chiediamo in copia conforme, come le certificazioni GMP. So che nel resto d'Europa c'è una procedura di snellimento di tutto ciò, però capite anche che l'AIFA è inserita in un sistema amministrativo nel quale una decisione di questo tipo non dipende solo ed esclusivamente da noi, noi saremmo anche ben felici di farlo perché eviteremmo di chiederlo così tante volte all'azienda.

Vengono presentate come silenzio-assenso tipologie di variazione a cui il procedimento non si applica. Anche qui, è una valutazione errata fatta all'inizio del processo, quindi il titolare nel momento in cui verifica la tipologia di variazione che deve essere fatta, la va a classificare e vede se è dentro o fuori dalla determina, è essenziale, perché poi noi siamo costretti, qualora non possa essere applicato il silenzio-assenso, a bloccarla.

Le pubblicazioni in gazzetta non riportano in dettaglio le modifiche

effettuate con la variazione. Al momento è essenziale che questo sia ben fatto, come dicevo prima, non solo per AIFA ma anche per le altre banche dati che utilizzano le pubblicazioni fatte in gazzetta per aggiornare ciò che è a disposizione nelle farmacie, quindi non conviene complicare le cose.

Ancora, la lista è lunga. Spesso la presentazione dei certificati analitici dei lotti risulta incompleta. Perché? Mi chiedo io.

Dal 1 gennaio stanno entrando ancora variazioni secondo il vecchio regolamento. Che facciamo? Ve le rimandiamo indietro e ve le facciamo rifare.

Data esito dell'ultima ispezione. Spesso non vengono esplicitate chiaramente laddove previste dal regolamento. A volte l'informazione non è immediatamente disponibile, però penso sia una di quelle cose recuperabili attraverso i contatti che devono essere tenuti con l'officina di riferimento.

Ho finito, grazie.

CHAIR

Io ringrazio la dottoressa per questa presentazione, impegnativa anche dal punto di vista fisico. La ringrazio anche del fatto di mettere a disposizione le diapositive, lo apprezziamo molto, e le renderemo disponibili al più presto sul nostro sito.

Credo che vada sottolineato un punto molto importante, quello degli errori segnalati, penso che ne dobbiamo tutti prendere nota con attenzione, perché evitando questi errori lavoreremo meglio noi e consentiremo all'AIFA di lavorare meglio ed evitare lavoro inutile.

Allora, se siete d'accordo facciamo adesso la discussione relativa alla presentazione della dottoressa in

modo che ci sia tutto il tempo disponibile, perché dopo deve tornare a Roma.

Se ci sono domande, prego.

Dottoressa MARANGONI

Buongiorno, io avrei una domanda alla quale spero non abbia risposto durante il mio piccolo ritardo. Relativamente ai grouping di variazioni IA nel caso delle nazionali, per medicinali diversi. Il regolamento prevede il grouping? Lei ha chiarito che non sono previsti grouping misti, cioè almeno per le nazionali; quello che mi chiedo è: quando abbiamo un gruppo di nazionali che hanno la medesima esigenza, valutabile come IA, accettate il grouping oppure no? E se no, magari per quale ragione, visto che mi sembra che il regolamento lo preveda.

MARRA

No, non vedo per quale motivo dovrebbe rifiutarlo, naturalmente devono essere coerenti le variazioni che presentate insieme. Credo che sia poi di utilità, dottoressa, se queste domande generali, vengano anche fatte a noi o raccolte dalla SIAR se lo ritiene opportuno, presentate all'ufficio e – come dicevo – vorremmo pubblicare sul portale una serie di questions e answers, così da rendere un servizio utile un po' a tutti, insomma, in caso di dubbio vedere dove andare a incasellare quella tipologia. Proprio sulle nazionali, perché sulle altre abbiamo il CMD che ci aiuta e tutto il resto, però sulle nazionali mi rendo conto che i dubbi possano sorgere più facilmente. Per questa ragione non esitate, comunicatecelo, o se la SIAR lo ritiene, raccogliete le domande e mandatele tutte insieme.

CHAIR

Direi che noi raccogliamo l'invito, e quindi coloro i quali avessero dei quesiti ce li facciamo pervenire, in modo che noi possiamo organizzarli e trasmetterli poi alla dottoressa.

DR. SCURATI

Buongiorno, dottor Scurati, da Bayer.

Due piccoli chiarimenti: avete preso la decisione coraggiosa di implementare anche per le nazionali il nuovo regolamento, però mi chiedevo due cose. La prima, i tempi di silenzio-assenso definiti nella determina del 18 dicembre, sono intesi in giorni lavorativi o giorni di calendario?

Secondo: per le modifiche stampati di mutuo riconoscimento, secondo il regolamento andrebbero implementate alla decisione redatta dal member state. In Italia ci sarà ancora la fase nazionale, con autorizzazione nazionale da attendere?

Grazie

MARRA

Allora, le tempistiche sono giorni di calendario.

Per quanto riguarda le variazioni stampati, in questo momento siamo in quella fase di nazionalizzazione, ve lo stavo dicendo, perché man mano che noi stiamo elaborando gli stampati per le procedure di mutuo, purtroppo stiamo rimettendo insieme tutta la storia del farmaco, con tutte le variazioni, i rinnovi, etc, è un lavoro mastodontico, che ha richiesto un'attenzione particolare, oltre ad una task force che lavorasse solo su questo. Purtroppo l'arretrato su questo era veramente sostanzioso. A fine giugno, quando sono arrivata, si parlava di un arretrato di 6 mesi. Con la task force lo abbiamo riportato a 3. Più di que-

sto con le forze che ho in ufficio non ce la facciamo. Quindi ora iniziamo a lavorare in una maniera differente, proprio per recuperare, perché di fatto in termini logici sembra una banalità, il reference ha approvato il testo, voi implementatelo e fine.

Purtroppo io mi trovo un'eredità, che devo scontare, e questo mi complica molto il lavoro. Se partissi da zero oggi non ci sarebbero problemi, saremmo in tempi perfetti. Purtroppo ne abbiamo tanti da fare, a cui abbiamo dato dei criteri di priorità, in base alla tipologia di impegno sullo stampato, quindi per tutte le modifiche di safety c'era una priorità 1 e poi a scalare. Vedrà che nei prossimi mesi ci saranno dei cambiamenti, perché dovendo lavorare con le forze attuali che non sono ancora cresciute, devo necessariamente modificare l'approccio delle determinazioni sugli stampati, e non accorparle con le variazioni.

Inevitabilmente. Poi le recupereremo diversamente, non posso fare che così, devo ottimizzare tempi e risorse.

Vorrei anche richiamare l'attenzione delle aziende, proprio in questa fase collaborativa che ci vede ricostruire un sistema insieme, nel porre una discreta attenzione sulla qualità delle traduzioni dei testi. D'accordo che il reference approva il testo, però spesso vi assicuro che le traduzioni che ci arrivano non sono coerenti neanche con il testo del reference. Noi lo andiamo a rifare da capo. Se fosse fatto bene, ci agevolerebbe la vita e potremmo fare uscire le variazioni stampati in meno della metà del tempo attuale.

DR.SSA MAIORI

Buongiorno.

Nel caso di una aggiunta di un rap-

presentante in Italia, il titolare straniero si aggiunge al rappresentante in Italia, quindi su una serie di farmaci, sono tutte variazioni uguali. Possono essere considerate come grouping? E siccome sono autorizzazioni decentrate.

MARRA

La stessa tipologia di variazione per più medicinali?

MAIORI

Sì. E poi, essendo tutte procedure decentrate, con reference member states europei però nessuno in Italia, l'autorità referente in questo caso, visto che è una variazione che comporta solo l'Italia, può essere...

MARRA

Comporta solo l'Italia nel senso che il reference non è Italia, però?

MAIORI

No, se questa modifica di aggiunta del rappresentante in Italia, quindi non coinvolge tutti gli altri paesi stranieri, potrebbe essere visto che c'è la possibilità anche di determinare l'autorità referente, in questo caso potrebbe essere indicata l'Italia?

MARRA

Quello è per i lavori di work-sharing, identificare l'autorità referente, se non vado errata. Nelle slides c'era.

È un attimino da vagliare, la valutiamo. Perché è sempre il reference che porta avanti la procedura, però in questo caso non lo so se rientra o meno, la dobbiamo valutare. Al limite ci sono queste casistiche particolari che sicuramente potremmo portare al sottogruppo variazioni. Se ce lo fa avere come quesito lo portiamo alla prima occasione.

BOSONE

Forse ha già risposto con questa risposta. La domanda era la seguente: vista la linea guida europea sul Regolamento delle variazioni, dove si dice che c'è la possibilità anche di fare dei pre-submission meetings: sarà possibile farli anche con AIFA per le AIC di competenza? Magari non in modo formale come pre-submission meeting ma mi sembra di capire che ci sia questa possibilità, anche se ancora non c'è stato il potenziamento di AIFA e quindi mi sembra che non abbiate abbastanza tempo a disposizione, ma comunque si può interloquire con gli uffici per chiarirsi le idee, giusto?

MARRA

Specialmente per le nazionali, dottore. Ci rendiamo conto di questa difficoltà, ma naturalmente si creerà anche per le variazioni non classificate, per il nazionale come gestirle? Quindi anche a noi dovete fare la domanda in quei casi, siamo noi che poi le valutiamo e vediamo che tipo di variazioni sono, le unforeseen variations. E quindi saremo noi a catalogarle, prendendo contatto con le aziende. Le porteremo anche nei meeting del CMD, tant'è vero che nelle procedure per classificare le variazioni secondo l'art 5 è previsto che si tenga conto anche delle esperienze delle varie autorità coinvolte.

Quindi sì, diamo la nostra massima disponibilità, possibilmente con questioni accorpate perché rispondere alla singola domanda di ogni singola azienda diventa impegnativo, anche se poi le cose vengono fatte dai miei collaboratori, io non potrei sicuramente reggere il ritmo, però sicuramente ci saranno degli incontri o almeno dei contatti via mail per sciogliere dei dubbi. E

questo, se la SIAR si fa parte attiva nel raccogliere un po' di domande, questo ci aiuterebbe a fare un servizio per tutti.

Q

Buongiorno, volevo un chiarimento sul punto Z.

MARRA

Potremmo riprenderlo, effettivamente non ho fatto un chiarimento.

Q

Le chiedo anche un'altra cosa intanto: una variazione by default può essere anche unforeseen? Oppure sono esattamente due cose separate? Se io classifico una by default e metto anche unforeseen, è possibile o creo solo confusione?

MARRA

Eh, è tutto molto ambiguo. Valutiamolo prima se è possibile, dottoressa. Ripeto, è meglio creare queste casistiche però come criterio di carattere generale, valutiamole e teniamocene come esperienza. Se ci sono dei dubbi è meglio farlo.

Q

Senta, il punto di riferimento in alto è il caso di dubbio, di domande? Avete intenzione di mettere una casella postale?

MARRA

Sì, io in realtà sono contraria ad avere dei nomi di riferimento, anche perché il nome è uno. In caso di assenza diventa poi un problema la gestione. C'è già operativo un gruppo che lavora su questo, non una sola persona, ma l'ideale sarebbe una casella di posta, e la farò anche perché ne partiranno altre tra pochissimo, che riguarderanno anche medicinali di origine

biologica ed altro, è un servizio di utilità e quindi la apriremo sicuramente. Vi faremo sapere sul portale.

Q

Ovviamente mi riferisco alla nazionale, nel momento in cui devo applicare per una nazionale.

MARRA

La procedura è uguale. La IA può essere selezionata esclusivamente nel momento in cui tale classificazione derivi da una raccomandazione del CMD, quindi qualora fosse stata una unforeseen variation classificata come IA, clicca la IA. Perché qui si devono prevedere art 5 e la classificazione che poi ne deriva.

Q

Quindi la unforeseen è la by default diciamo, per generalizzare

MARRA

Eh sì, perché vede che l'art 5 in tutti e tre i casi. Per la IA, IB e la tipo II, il tutto nasce da una valutazione preventiva secondo l'art 5. Quindi la IA solo in caso in cui la classificazione derivi dall'art 5. La IB può essere selezionata sia nel caso in cui la classificazione derivi dall'art 5, sia nel caso sia una IB di default. E la tipo II sia nel caso in cui c'è sempre l'art 5, che per le variazioni unforeseen, che però l'azienda autonomamente ritiene che possano essere di tipo II, proprio perché c'è un'ipotesi di rischio che vengano upgraded, cioè se in prima battuta potevano essere considerate una tipo IB, ma che poi c'era un rischio. Questo agevolerebbe i vostri tempi perché non ci sarebbero quelle interruzioni previste nella fase di chiarimento. Però ci contatti.

Q

Un'ultima domanda: in termini pratici, un annual report versus grouping, qual è la differenza?

MARRA

Guardate, anche per noi non è proprio facilissimo.

Allora, torniamo indietro. Ripetiamo: grouping, solo nel caso di variazioni IA è possibile presentare un'unica domanda per più variazioni apportate ad una o più autorizzazioni appartenenti allo stesso titolare, quindi rispondo anche alla dottoressa di prima. Sì, si può fare. È raccomandata la presentazione di domande raggruppate per singole RMS, perché questo poi altrimenti creerebbe grossi problemi. Mentre l'annual report, anche questo non obbligatorio, e qui può essere presentata per la IA e anche per le IA-IN, solo nel caso in cui l'implementazione di questa sia immediatamente prima dell'annual report.

La differenza è che nell'annual report ci vanno solo le tipo 1. Nel grouping ci sono anche le tipo II. Questo nel senso che ho capito anche io, però ripeto, ci vuole un bel lavoro del regolatorio, anche qui ho sentito alcune aziende che mi hanno già detto che in prima battuta non se la sentiranno di presentare annual report. Per loro è troppo impegnativo. E preferiscono proprio per mantenere la tracciabilità delle variazioni e la loro storia, presentarle di volta in volta.

Il vantaggio c'è se c'è un bel lavoro organizzativo, perché c'è un'unica valutazione globale, per quei prodotti coinvolti, c'è il vantaggio anche per voi. Però ci vuole un po' di rodaggio. E poi, un'altra cosa importante: spesso le aziende non riescono a tenere traccia delle loro variazioni e fanno affidamento sull'AIFA, quindi se le perdono anche loro è un casino.

Si, c'è capitato. Noi dovremmo fare affidamento su di voi, non viceversa.

DR.SSA COMPAGNONE

Una curiosità: lei diceva prima, anche segnato sulla linea guida, che l'annual report non è obbligatorio. Trovo che sia in effetti una application molto difficile, poi, da gestire e magari anche in sede di ispezione. Perché poi in sede di ispezione sarà molto difficile davvero tenere traccia di tutto quanto. Secondo me in realtà dovrebbe essere obbligatorio l'annual report, proprio per mantenere una compliance nel frattempo.

Però, al di là di questa considerazione, il deposito cartaceo: fino a quando pensate di mantenere questa maniera di presentazione, cioè attraverso il check-point e il cartaceo? E questo anche in ottica futura dell'ICTD.

E un'altra domanda invece era sulla data di implementazione. Il regolamento dice che le IA sono do&tell, quindi io implemento e so che la variazione è implementata. La pubblicazione in gazzetta ufficiale, non può più riportare l'indicazione che dicevamo prima però, E ovvero che la data di implementazione è successiva al giorno di implementazione.

MARRA

Certo che no. Credo che l'avessimo anche detto, sì. Deve essere modificato, cioè il format della pubblicazione in gazzetta deve essere modificato.

L'annual report è un'osservazione, giusta ma è prevista che non sia obbligatorio. In ispezione, anche lì dipende dalla documentazione, da come viene preparata e messa a disposizione degli ispettori, perché se c'è tutta la cronologia non c'è problema. Non è un annual report, ma si vede. L'importante è la disponibilità della documentazione.

Il cartaceo. Anche io lo vorrei dismettere quanto prima. Vi posso assicurare che noi stiamo lavorando per prepararci a lavorare solo su file elettronici, e quindi prima sarà e meglio sarà. Lo manteniamo in piedi solo ed esclusivamente a tutela delle aziende, perché se tutto funzionasse solamente su check-point, io non dovrei più gestire carta, è diventato estremamente pesante e oneroso di spazi, di risorse umane che devono manipolare questa roba, e in più noi ora siamo in una fase di pre trasloco. Quindi, la carta prima la dismettiamo e meglio è, e nella nuova sede lavoreremo prevalentemente con file elettronici, cioè il nuovo sicuramente. Le procedure in itinere, credo – ancora non abbiamo definito le specifiche del trasloco – ma credo che le procedure in itinere ce le dovremo portare in cartaceo dietro. Tutte le altre verranno dematerializzate, quindi anche quello che non viaggia su check-point verrà dematerializzato. Per quanto riguarda quello di E-CTD, ci stiamo lavorando, abbiamo aziende che già lavorano con noi per poter gestire l'E-CTD. Quindi, se vi dico che ci sono tante novità che non vedrete dal di fuori, credetemi, tra pochi mesi non ci riconoscerete più.

ANZIERI

Dottor Anzieri, Ranbaxy. Io volevo chiedere un chiarimento riguardo al grouping. Il nuovo regolamento prevede la possibilità di una approvazione parziale. Volevo sapere se AIFA permette la pubblicazione parziale dell'approvazione di alcune variazioni e non di altre. Qualora io per esempio presentassi in grouping variazioni di tipo IB e IA, e per le tipo IB fosse richiesta una ulteriore documentazione o fossero bocciate,

io posso procedere alla pubblicazione in gazzetta ufficiale delle sole IA, trascorsi i termini delle 30 più 5? Per esempio.

MARRA

La valutiamo, come dicevo chi governa il processo è la variazione di livello più alto, quindi il grouping di IA più IB è governato da quella variazione che ha livello più alto, le IB. Se ci sono problemi con le IB che vengono fermate, mentre le IA potrebbero andare avanti, penso che sarà lo stesso ufficio a dirvelo, nel momento in cui vi dirà che le IB non sono accettabili, e che quindi il grouping è parzialmente accettato per le IA, darà seguito, però la tempistica è legata a quella di livello più alto, inevitabilmente. È anche una scelta dell'azienda raggruppare.

Q

Una domanda relativamente alle IA do&tell, lei diceva che la posizione Italiana non è stata tenuta molto di conto perché creava delle difficoltà.

MARRA

La riduzione della shelf-life? O le nuove AIC?

Q

Prendiamo a esempio il pack-size. Pack-size interno come numero di confezioni approvate. Giustamente una volta che noi prepariamo la variazione abbiamo bisogno però di una approvazione AIC, non possiamo notificare nulla che è stato...

MARRA

Infatti quelle sono fuori dalla determina del silenzio-assenso.

Q

Ok, quindi da un punto di vista pratico noi dobbiamo procedere

con una richiesta di autorizzazione prima di notificare, giusto?

MARRA

Viaggiano insieme, cioè nel momento in cui lei presenta la nuova confezione, riceverà anche il codice AIC. Non ci sono due momenti.

Q

Ok, in questo caso allora, anche se è una do&tell, diventa operativa solo dopo l'approvazione AIC.

MARRA

Certo, in Italia ci sono dei casi particolari. Ma anche se volesse lei non potrebbe, senza codice AIC non avrebbe i bollini del poligrafico.

Q

Ho due domande, una relativa alle variazioni: cosa si intende per data di implementazione? So che c'è una discussione anche a livello di EMEA riguardo la data di rilascio, la data di produzione e la data di introduzione nel sistema qualità dell'azienda, quale sarà?

MARRA

Eh, lo so dottoressa, aspetti che glielo riprendo. Per quanto ci riguarda noi abbiamo i nostri tempi per l'aggiornamento dell'autorizzazione nazionale. Per voi invece io ragionerei innanzitutto da un punto di vista logico, cioè: da quando veramente l'azienda può implementare quella variazione? Cioè, da quando è in grado? Poi dopo lo derimeremo con gli organi competenti, perché anche lì occorre un processo di armonizzazione, non è che ogni paese può fare quello che vuole, e come ha visto ancora non c'è una perfetta armonizzazione. I nostri dubbi saranno i dubbi anche delle altre agenzie, quindi veramente i

prossimi subgroup saranno di fuoco, però è giusto che sia così. Io inizierei a pensare da quando veramente l'azienda è pronta, non soltanto dalla data di produzione o di rilascio del prodotto, con la variazione.

Q

Il nuovo CEP. Per me la data di implementazione può essere quando viene messo in attività aziendale quel CEP con determinate caratteristiche, oppure la data in cui viene attivato il nuovo lotto.

MARRA

Il nuovo lotto che contiene la materia prima che viene aggiornato. No, io penso che sia più logica la prima ipotesi, però ci son cose che non mi sentirei di prendere una posizione nazionale, anche per non fuorviarvi, vedete che non siamo sempre perfettamente allineati, anche noi abbiamo avuto delle posizioni diverse, però nel momento in cui a livello CMD è stata decisa una cosa, valeva anche per noi. La stessa cosa per la classificazione della shelf-life, la riduzione della shelf-life. Noi siamo stati contrari fino alla fine ma poi ce la siamo presa così, quindi non vorrei darvi indicazioni che sono la mia interpretazione o quella di carattere generale.

Q

Invece l'altra domanda riguarda il sistema per quelle che saranno le domande di carattere di base legale sulle richieste AIC, richieste specifiche dell'Italia per una determinata documentazione procedurale, sempre nell'ambito delle AIC, oppure di richiesta di agire come RMS.

Ci sarà anche per questo tipo di richieste un indirizzo mail?

MARRA

Sì, dobbiamo organizzarci, di fatto già lo stiamo facendo, le richieste

arrivano anche a me e le giro alle persone che le seguono. Purtroppo non abbiamo le forze per poter sostenere tutte le partenze Italiane che ci vengono richieste, di questo sono dispiaciuta, ma lo dico francamente, non perché non vogliamo farlo, ma perché secondo me non è giusto accettare una procedura laddove non abbiamo sufficienti strumenti per poterla seguire come merita, quindi è bene dosare le nostre forze.

Lo dicevo stamattina chiacchiando prima di arrivare qui, la mazzata su questo argomento ci è arrivata dagli switch, che ci hanno dato un colpo di grazia. Purtroppo tutte le procedure di mutuo che prevedeva un paese del nord Europa come reference e unico paese coinvolto Italia, nel momento in cui Italia era anche l'unico mercato – e vi dico che di questi casi ne ho avuti tantissimi – e si applicava nel paese reference la sunset-close, noi ci siamo trovati con centinaia di switch verso l'Italia come RMS, e non potevamo rifiutarli, li abbiamo dovuti per forza prendere, e tra l'altro con dossier vecchi, ridotti male, da ricostruire, da seguire tutte le variazioni conseguenti. Naturalmente con i rinnovi che poi ci sono. Un carico di lavoro inaudito, che ci ha impedito di poter accettare le vere partenze Italia. Questo è stato un danno. Questa politica utilizzata dalle aziende anni addietro. Per poter bypassare il sistema nazionale Italia, perché è stato fatto per questo, e quindi passare attraverso un'altra autorità competente, ma sapendo che quel farmaco non sarebbe mai stato commercializzato in quel paese, ha portato a questi effetti. Quindi, per noi un lavoro enorme cartaceo inaudito, prodotti anche vecchi che ci intasano e mi costringono a non poter accettare le partenze Italiane.

Q
..... abbiamo detto sulle documentazioni procedurali e partenze legali, a chi ci possiamo rivolgere noi? Perché a volte capita di avere questo problema e di non sapere a chi chiedere.

MARRA

I nomi non ve li dirò.

Apriamo una casella postale "quesiti all'ufficio UVA", perché ci chiamiamo UVA, Ufficio Valutazioni e Autorizzazioni.

Grazie.

Dr.ssa BERTI

Sono Berti, della Chemion. Dottoressa, mi fermo su questa slide che ci ha proiettato. Quando ci parla di aggiornamento dell'autorizzazione nazionale, due mesi per le IA e 6 mesi per le IA-IN, cosa intende esattamente l'AIFA?

MARRA

Nel momento in cui noi siamo chiamati ad emettere una determinazione, di fatto abbiamo già il dato aggiornato, perché noi non

andiamo ad emettere una determina nuova, aggiorniamo la determina che già abbiamo, per cui per le IA io non mi preoccuperei su queste tempistiche. Son previste dal regolamento, però di fatto abbiamo il silenzio-assenso, abbiamo l'automatismo dell'aggiornamento dello stato dei dati che riguardano quel medicinale, non emettiamo alcuna determinazione, quindi è una questione interna. È stata di fatto una scelta, quella di fare la determina del silenzio-assenso, era proprio per evitare di emanare delle determine successive, solo per recepire una variazione.

BERTI

Anche sul biologico?

MARRA

Ah, no, sul biologico certo, è fuori dalla determina. Non avevo riflettuto su questo.

Comunque i tempi dovrebbero essere questi, cercheremo di rispettarli, adesso il settore del biologico intendendo per ora come biologico solo vaccini ed emoderivati è in fase

di riorganizzazione interna, ci sono persone che si stanno dedicando a questa attività e con metodologie molto più snelle, quindi anche lì vedrete un fluidificarsi del lavoro. Ci saranno anche situazioni in cui, le stiamo valutando, non sarà necessario acquisire sempre il parere dell'istituto superiore di sanità, perché ci sono delle cose non dico banali, ma cose che possono essere verificate tranquillamente dall'ufficio, il passaggio all'istituto non è obbligatorio, è la prassi. Non sarà confermato per tutto quello che andava all'istituto.

CHAIR

Io con questo ringrazierei la dottoressa, che ci deve lasciare. Chi avesse ulteriori quesiti e domande è pregato di comunicarcelo in modo che noi possiamo raggrupparle e farle pervenire alla dottoressa. Spero che lei possa essere, accetti anche in futuro di essere nostra ospite, e la ringrazio ancora.

MARRA

Grazie.

ANNA FASOLA
Socio SIAR

Aggiornamento sulle procedure di autorizzazione dei medicinali

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

CHAIR

Adesso, chiedendo scusa agli altri relatori, che saranno un po' sacrificati, a cui chiederemo di essere più sintetici, cedo la parola alla dottoressa Fasola, che ci parlerà degli aggiornamenti sulle procedure di autorizzazione. Prego.

FASOLA

Allora, buon giorno a tutti. Io ho pensato di fare una relazione tipo quella dell'anno scorso, per chi era già presente l'anno scorso, e ho inserito le novità del 2009 suddividendole anche per argomento e per tipologia, quindi non tenendo necessariamente un ordine cronologico. E in effetti, facendo questo lavoro per preparare la relazione, mi son resa conto che ne succedono sempre parecchie nel corso di un anno, e quindi può essere magari utile averle tutte insieme, anche se magari ho dimenticato qualcosa. Allora, partiamo dal fatto che c'è stata all'inizio dell'anno un aggiornamento della struttura dell'AIFA, e sono state portate a 450 unità le persone dell'AIFA, adesso io purtroppo è andata via la dr. Marra con la quale ieri ci eravamo messe d'accordo per valutare insieme, sulla base del nuovo organigramma che spero si veda, i nomi delle persone, perché questo è l'organigramma presente sul sito del-

l'AIFA, l'ultimo aggiornato, sulla base appunto del nuovo regolamento, e della nuova struttura, però non è semplice, ho chiesto a colleghi di altre aziende etc, mettere i nomi delle persone che si occupano dei vari uffici e che sono diventate responsabili di questi uffici. Quindi al di là della dr Marra che si è già presentata e che è stata presente anche la settimana scorsa a questo incontro di Farmindustria, non è facile trovare per ciascuno degli uffici i singoli nominativi. Purtroppo quindi questo resta così, anche se abbiamo in mente dei nomi, però non sono riuscita a collegarli bene dividendoli tra responsabili degli uffici e dirigenti delle unità dirigenziali.

Un grosso aggiornamento che ci raccontava la dr Marra è la costituzione anche a livello di AIFA di un ufficio affari legali, che prima mancava, era presente ai tempi del Ministero con la direzione del farmaceutico, e con la costituzione dell'AIFA era invece mancato. Adesso invece c'è, quindi c'è una persona, però non sappiamo ancora i nomi.

Con il comunicato stampa dell'11 Giugno è stato istituito il nuovo consiglio di amministrazione dell'AIFA come conseguenza della nuova organizzazione - li riporto

velocemente perché tanto non è detto che dobbiamo vederli tutti - è stato istituito con una comunicazione del 24 Novembre in quanto in precedenza era decaduto, il comitato prezzi, e lo stesso il giorno prima con un altro comunicato era stata fatta la nuova commissione tecnico-scientifica, la quale è riconfermata che si avvale di 5 sottocommissioni: farmacovigilanza, le AIC nazionali di procedure di mutuo riconoscimento, la revisione in senso generale e la revisione delle sedi tecniche.

Vado veloce.

Poi, per applicazione della nuova direttiva sulle terapie avanzate, è stato istituito, con una comunicazione del 15 Settembre, una rubrica all'interno di AIFA per la discussione delle problematiche che riguardano le terapie cellulari, prende revisione dei metodi produttivi, modelli di ricerca pre-clinica e clinica e gli aggiornamenti degli aspetti regolatori.

Sempre nell'ambito dell'AIFA è stato istituito un gruppo di lavoro, ne ha parlato il dottor Siviero in una comunicazione al Circolo della Stampa, nel Luglio dell'anno scorso. Questo gruppo di lavoro dovrà dedicarsi specificatamente al monitoraggio dell'effettivo accesso dei farmaci ai pazienti dopo che questi sono stati classificati, al corretto posiziona-

mento di questi farmaci nella classe di rimborsabilità, e dovranno anche valutare la disponibilità che poi questi farmaci hanno a livello di paziente, e valutare un equilibrio tra domanda e offerta.

Poi, questa è la più recente, ce la ricordiamo sicuramente tutti, a Dicembre è entrata in vigore la legge che ha istituito il Ministero della Salute, che è stato di fatto semplicemente creato per scorporo dal precedente Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali, ha portato il numero dei ministeri quindi da 12 a 13. Nell'ambito del testo della legge viene dichiarato che è necessario nominare un nuovo ministro, devono essere individuati gli uffici del personale, le competenze del nuovo Ministero, che ha portafoglio, ma sono state comunque ben definite le sue funzioni, quindi si occuperà di tutela della salute umana, coordinamento del Servizio Sanitario Nazionale, programmazione tecnico-sanitaria a livello nazionale, mentre comunque terrà un controllo e monitoraggio delle politiche anche economiche delle regioni.

Poi il 15 Dicembre è stato istituito nominato ufficialmente il nuovo ministro, che era il viceministro del precedente Ministero del lavoro e delle politiche sociali.

Il sistema front-end è stato sostituito nel Maggio 2009 e tiene presente di queste aree di attività, quindi check-point, prezzo e rimborso, trasparenza, ricerca e sviluppo. Nell'ambito della trasparenza è stato inserito anche recentemente (nel mese di Dicembre o Gennaio, non ricordo più bene) la possibilità di inserire anche a livello di front-end l'elenco degli informatori scientifici 2008/2009, procedura che va fatta entro fine mese.

Allora, applicazione della Sunset Clause, è iniziata quest'anno, la prima scadenza è il 6 Luglio 2009, dopo di che dal 6 Luglio si comincia a calcolare la scadenza di tutti gli altri farmaci che sono stati registrati dopo il 6 Luglio del 2006. È stato necessario disattivare il sistema SIRIO, siccome era stato a sua volta istituito con un decreto è stata fatta a sua volta una determina che l'ha abrogato definitivamente agli inizi dell'anno.

La Sunset Clause l'abbiamo conosciuta bene quest'anno perché è stato il primo anno di applicazione, però le regole che sono valse per la prima scadenza del Luglio 2009 valgono adesso automaticamente anche per tutti gli altri prodotti, quindi nel periodo temporale – lo devo leggere – compreso tra il terzo e il secondo mese antecedente alla data di scadenza di AIC bisogna ricordarsi di compilare le date della Sunset Clause così come le abbiamo compilate quest'anno, che erano per Luglio il 6 Aprile e il 6 Maggio.

Il calcolo dei tre anni ricordo che viene fatto sulla base della data di prima commercializzazione di quel prodotto considerando la prima trattazione economica che è stata fatta su quel prodotto; l'ultima transazione economica rappresenta la fine della commercializzazione del prodotto e quindi da lì si calcolano i 3 anni. Questo per un prodotto in commercio. Per un prodotto che non è stato immesso in commercio, i tre anni si calcolano dalla data di pubblicazione in gazzetta.

Le variazioni critiche valgono tuttora, anche per scadenze attuali, e bene o male le conosciamo tutti, sono quelle variazioni considerate critiche al mantenimento in commercio di una specialità, o alla sua

immissione. Sulla base delle domande che devono essere fatte i risultati possono essere di due tipi: o esenzione accettata da uno a tre anni a seconda della tipologia di variazione che uno chiede che debba essere tenuta in considerazione per la commercializzazione, oppure il diniego. Il diniego che viene comunicato ufficialmente all'azienda attraverso un messaggio al quale poi si può rispondere con delle contro-deduzioni entro 10 giorni.

La prima determina che ha riguardato l'elenco dei prodotti in decadenza è stata del 18 Novembre. Ne sono seguite poi subito delle altre per degli aggiustamenti, ne dovrebbero seguire successivamente semestralmente per tutte quelle altre scadenze che avvengono in condizioni normali. Gli elenchi sono di due tipi, in questo caso sono stati di due tipi, cioè i medicinali le cui AIC sono decadute il 6 Luglio, e l'elenco B (e d'ora in poi saranno solo medicinali appartenenti a questo elenco), medicinali che sono decaduti dalla data del diniego dell'autorizzazione. D'ora in avanti ci saranno gli elenchi relativi soltanto alla data di scadenza effettiva della registrazione di quel medicinale.

Il sistema front-end è stato istituito e utilizzato a Luglio, e poi è stato particolarmente utilizzato a Ottobre, per l'inserimento delle date relative alle procedure di rinnovo del 2009, quindi lo scopo con il quale è nato è stato quello, anche se poi in realtà verranno utilizzati questi dati anche per tutti i successivi rinnovi a livello nazionale.

Quindi dobbiamo inserire la data di pubblicazione in gazzetta di prima autorizzazione per il calcolo della scadenza di validità dell'autorizzazione, la data di scadenza dell'ultimo rinnovo ammesso che ci

sia, il tipo di procedura e i dati della persona di riferimento.

Con comunicazione dell'8 Luglio è stato specificato che le domande di rinnovo di AIC che erano state fatte tra il 6 Luglio 2006, che è la data di entrata in vigore del 219, e il 29 Febbraio 2008 che è stata la data di entrata in vigore del successivo aggiornamento, per il quale non era stato emanato uno specifico emanamento di rinnovo, ma penso che bene o male nessuno di noi abbia al momento, finora almeno, mai ricevuto dei termini di rinnovo, valeva come scadenza dell'AIC la scadenza della validità naturale dell'autorizzazione. Questo anche in considerazione delle numerose domande che sono state depositate anche per il work-sharing.

Ok, le procedure di rinnovo secondo il sistema online, vengono inserite l'application form, la documentazione, la firma digitale, l'invio all'AIFA, la ricevuta di avvenuto invio con codice pratica, che viene stabilito sulla base di questo schema, e poi la pagina da allegare alla domanda cartacea di rinnovo. Sono tutte novità dell'anno scorso. La presentazione online è necessaria, è stata richiesta dalla dottoressa Ferrazzin, anche per le domande che sono state presentate prima dell'Ottobre, quindi prima della data di implementazione di questo sistema online, e in questi giorni è stata fatta una proroga al 26 di Febbraio, mentre prima era al 31 Gennaio.

Ecco, prima parlavamo di tariffe con la Dr Marra, io ho fatto uno schema di come devono essere fatti i versamenti sulla base dei nuovi capitoli, e soprattutto sulla base del principio che l'AIFA ha chiesto di essere pagata immediatamente, e quindi fin dall'inizio ora bisogna fare il conto della percentuale che

va all'AIFA e di quella che va al Ministero, quindi raddoppia il lavoro a noi per il pagamento delle tariffe, ma l'AIFA si era lamentata che non riceveva per tempo quanto di sua pertinenza. Quindi l'unico versamento che invece viene pagato al ministero della salute è quello della pubblicità, perché è di pertinenza soltanto del Ministero della Salute.

Dall'Ottobre 2009 è stata attivata poi la necessità di fare versamento online, o con pagamento diretto in rete, o con l'autocertificazione attraverso il sistema tradizionale di pagamento attraverso il bollettino postale o il bonifico bancario. Sul sistema, quando si accede al sistema di versamento delle tariffe, è possibile accedere in automatico anche al sistema di versamento in linea che spiega tutte le modalità e quello che deve essere fatto.

Come diceva la dr prima, ci sono stati aggiornamenti a livello EMEA delle tasse, delle tariffe che vanno pagate all'EMEA, e l'ultimo punto è quello del 2009, che ha adeguato le tariffe dell'EMEA al tasso di inflazione, e poi c'è stato un aggiornamento con delle linee guida per aggiornarle alle nuove tipologie di variazione. Il nostro tariffario è fermo al 2004. L'ultimo decreto che ha riguardato le tariffe è del 24 Maggio 2004.

Sul portale del front-end è stato reso funzionante dall'1.10.2009 il sistema di check-point che naturalmente adesso è stato adeguato alle nuove variazioni.

Circolare 9, anche questo per dovere di cronaca, questa va riportata, perché è ancora efficace, e dal 1 Settembre 2009 deve essere mandata sul formato ottico, CD o DVD, però deve essere comunque sempre mantenuta anche la copia cartacea.

Area prezzi e rimborso, e introduciamo gli argomenti di novità. Con comunicazione del 30 Marzo è stato indicato che per estensioni delle indicazioni terapeutiche, provenienti da qualsiasi tipo di procedura, va fatto un dossier prezzi, il che comporta poi un ritardo per l'emanazione poi dell'effettiva autorizzazione. Sono esclusi i farmaci di classe C, i generici di cui l'originator ha già ottenuto l'indicazione, e l'estensione per uso pediatrico.

Nel volume 2C del notice to applicant, applicabile dal 1 Maggio 2010, è stata inserita la nuova linea guida per la compilazione del Summary of Product Characteristics, che ha praticamente modificato quasi tutti i capitoli più importanti. Sempre come aggiornamento sugli stampati è entrato in vigore il 12 Giugno una nuova linea guida sulla readability sia del labelling che dei fogli illustrativi. La data della nuova linea guida è il 12 Gennaio, è entrata in vigore il 12 Giugno e ha sostituito la precedente del 29 Settembre '98 che era considerata la versione 0.

Sono state fatte delle modifiche al capitolo 1 sulla leggibilità del foglietto illustrativo per quanto riguarda gli elementi grafici, termini medici semplificati, identificazione del medicinale. Sono state fatte delle variazioni in particolare per una maggiore attenzione per i pazienti non-vedenti e ipovedenti, e il capitolo 3 ha modificato un po' il processo dell'uso intensivo e altre forme di consultazione di gruppi di pazienti.

È in corso di valutazione presso il senato un DDL che riguarda le disposizioni in materia di sicurezza stradale, quindi in teoria non avrebbe niente a che vedere con il farmaceutico. In realtà nell'art 39 è

inserito un art. che prevede che vengano catalogati dei medicinali, che dovranno essere individuati con decreto del Ministero della Salute entro 6 mesi dalla data di pubblicazione della legge; sui contenitori esterni devono essere riportati dei pittogrammi per indicare la pericolosità per la guida ed eventuali rischi, ed è consentito però un periodo di smaltimento scorte.

Questa norma riguarderà anche i prodotti da banco.

È stato fatto anche un aggiornamento della legge sulle sostanze dopanti, che pur essendo stata pubblicata nel Maggio 2009, in realtà è entrata in vigore nel Gennaio, che ha rivisto i principi attivi, e quindi conseguentemente i medicinali contenenti i principi attivi, e la sezione 5 ha rivisto la parte concernente il doping genetico.

Breve cenno a tutta la storia del bollino farmaceutico: il 20 Maggio l'istituto poligrafico dello stato ha preso questa iniziativa e ha modificato il bollino che era nell'area 2, a sua volta determinato per quanto riguarda le specifiche determinate, con un DL del 2001. L'istituto poligrafico si è accorto che c'erano troppi bollini diversi e sbagliati e quindi ha deciso di togliere tutto quello che potesse causare errore, perché in teoria è successo, ora non so a quale norma effettiva si riferisca, però un bollino sbagliato comporta il ritiro del lotto. Quindi per evitare tutte queste problematiche, ha deciso che poteva essere risolto il problema inserendo soltanto il nome dell'azienda senza inserire la descrizione della confezione, e poi ha dato delle indicazioni sull'annullamento per le confezioni ospedaliere.

Dopo un mese il Ministero della Salute si è inalberato, perché l'iniziativa è stata presa senza aver-

gli chiesto niente, e gentilmente dicendo che non erano stati presi in considerazione tutti gli elementi di valutazione, bisognava tornare alle origini, e quindi è stato sospeso questa richiesta dell'istituto poligrafico. A questo punto l'istituto poligrafico ha fatto marcia indietro, però ha dovuto tener conto di quelli che nel frattempo avevano già attivato i nuovi bollini, che in teoria dovevano essere implementati entro il 30 Agosto, per cui si è concesso che i due bollini coesistono. C'è poi stata una comunicazione del 27 Novembre del poligrafico che ha fatto delle valutazioni di miglioramento degli inchiostri per la qualità grafica dei bollini, e il 21 Dicembre il Ministero della Salute ha pubblicato questo elenco di farmaci che hanno ancora il nuovo bollino, perché evidentemente c'è molta confusione.

Area informazione scientifica e congressi, l'art 124 è quello che stabilisce che cosa si può fare nei congressi e cosa è consentito alle aziende. Qui ho fatto una valutazione di quello che è stabilito dal 219 e di quello che è stato consentito con questa informativa di AIFA, che è una lettera, non una norma, in realtà il decreto legislativo è ancora valido, semplicemente è data una interpretazione diversa a certe definizioni del decreto legislativo 219, questo perché ci si è resi conto che specialmente per società estere era diventato molto complicato organizzare i congressi in Italia con le restrizioni di comportamento che avevamo noi. Quindi giocando un po' sui termini in pratica è stata allargata anche ai congressi la possibilità di distribuire materiale illustrativo e materiale informativo, la sostanza del discorso è questa, purchè risulti depositato per quello scopo almeno

10 giorni prima dall'inizio del congresso. Qui non entro nel dettaglio, tra l'altro se questa relazione poi vi verrà fornita potrete vedere nel dettaglio.

Ecco, prima non era previsto, è stata data la possibilità anche, con questa lettera, di parlare anche di molecole in corso di sperimentazione senza però fare alcun cenno a quelle non ancora autorizzate.

Nell'ambito dell'area informazione scientifica sono state allargate le lauree di quelli che potranno poi fare informazione scientifica considerando i piani di studio delle università, quindi le lauree specialistiche in chimica e quelle magistrali.

Ecco, l'elenco degli informatori deve essere inserito adesso nel portale del front-end, e per il 2010 è previsto anche un campo riguardante specificamente la suddivisione degli informatori in base alle attività regionali.

Per quanto riguarda la farmacovigilanza, sul sito del CMD sono state pubblicate le linee guida per l'applicazione dei work sharing, per le date di lock-point e per le presentazioni degli PSUR, in maniera che vengano armonizzati. E sempre sul sito del CMD è aggiornato al Giugno 2009 le date di lock-point autorizzate, quindi l'ultimo elenco è quello del Giugno 2009.

La possibilità, area produzione e controllo, di usare materie prime non ancora certificate per quanto riguarda l'officina di produzione è stata estesa dal 1 Gennaio 2010 al 1 Gennaio 2012 con il decreto legge 194 che è entrato in vigore dal 30 Dicembre. Il precedente aveva esteso dal 1 Gennaio 2009 al 1 Gennaio 2010 come era stata stabilita dal decreto legislativo 219 (la data dell'1 Gennaio 2009).

Sempre nell'area produzione e controllo, dove è andato a lavorare il

Dr Massimi visto che adesso la dr Marra si è trasferita nell'area AIC, è stata istituita anche la possibilità di chiedere, anche in Italia, cosa che finora non era più fattibile (c'è stato un periodo in cui veniva concesso, poi hanno smesso), il certificato di prodotto farmaceutico di medicinali che non hanno una AIC in Italia quindi per esclusiva esportazione. C'è un modulo da compilare nel sito, la domanda deve essere mandata in forma cartacea all'ufficio autorizzazioni officine, per via elettronica invece all'indirizzo di posta elettronica. Viene rilasciato un certificato secondo il modello OMS; ed è previsto quindi per i medicinali che non sono autorizzati in Italia, e deve essere spiegato il perché, e devono essere dettagliatamente indicate tutte le fasi di produzione che avvengono in Italia con le rispettive officine, ed è un certificato di qualità del prodotto che normalmente viene richiesto per prodotti che appunto vengono esportati. Quindi in teoria è il paese dove i prodotti vengono importati che lo richiede.

Sempre nell'ambito area produzione e controllo, con una comunicazione del 2 Novembre il dr Massimi, viste le sue passioni per le officine materie prime ha pubblicato e messo a disposizione, un Aide Memoire che raccoglie un po' tutte le principali obiezioni e difetti che vengono valutati, evidenziati durante l'ispezione alle materie prime, e può essere un utile guida per chi deve poi preparare e aspetta una ispezione.

Sempre nell'area produzione e controllo è stata resa disponibile una nuova modulistica per l'autorizzazione delle officine, molto importante questo, io dico per quanto riguarda l'esperienza personale, per stabilire bene quali sono le

tipologie di autorizzazione stabilite con questo nuovo sistema di decreto che è veramente un po' complesso. Quindi sono disponibili online i moduli per le richieste relative sia a materie prime che medicinali per produzione, estensione e importazione.

Poi, con un comunicato del 31 Marzo è stata codificata la regolamentazione della fase finale post notifica dei provvedimenti rilasciati dall'ufficio AIC, viene dato un draft dell'estratto del provvedimento, entro 7 giorni noi dobbiamo darlo, riconsegnarlo con la nostra approvazione, non è prevista nessuna proroga ai tempi di notifica dei provvedimenti, e abbiamo ancora poi 15 giorni di tempo per eventuali rettifiche o segnalazioni che ci siano nella determina come la pubblicazione sugli stampati.

Per quanto riguarda invece gli stampati che appartengono alle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate, anche in questo caso è previsto uno scambio di opinioni tra l'AIFA e l'azienda, ci sono due indirizzi di posta elettronica per le nuove AIC e le variazioni di tipo II in cui vengono scambiate le versioni aggiornate o le nuove versioni degli stampati.

Un po' attuale anche se in realtà il comunicato originale veramente è del 26 Maggio: sono diventati molto severi all'AIFA per la consegna dei provvedimenti e delle determine per lo scambio di informazioni, qui vedo molti colleghi che sapranno meglio di me cosa vuol dire, il modulo AIFA, di segnalazione del nominativo del procuratore è sempre quello del 1 Gennaio del 2006, però sono state ben chiarite di nuovo quali sono le modalità di accreditamento a seconda che ci sia una procura speciale o una procura semplice. Nel caso di procura

speciale, che deve anche firmare il procuratore, cioè c'è bisogno di una procura rilasciata con atto notarile, mentre nel caso di procura semplice basta una delega rilasciata in base a una lettera firmata dal rappresentante legale.

Con comunicato del 16 Settembre è stata pubblicata una linea guida per la notifica dei provvedimenti AIFA, fondamentale per l'applicazione della linea guida dal 1 Dicembre 2009 i provvedimenti possono essere ritirati soltanto nell'area della Cappella (Sala Cappella), solo di giovedì, possono entrare solo le aziende che hanno letto il giorno prima che sono inserite, e comunque è diventato complicato anche ritirare le determine. Niente, questo è il discorso della notifica del concessionario di vendita.

Nel sistema informativo sanitario è stato creato quest'area per il monitoraggio degli errori in sanità.

Soltanto due slides sul discorso degli extrasconti, visto che è stato recentemente modificato. Penso che sappiate in conseguenza del fatto che l'AIFA si è resa conto che al di là del prezzo contrattato poi in realtà il prezzo effettivo di cessione alla farmacia era molto diverso, l'AIFA ha detto "Allora non è giusto, dovremmo cercare di recuperare in questo modo, sono tutte colpevoli le aziende e i vari anelli della catena di distribuzione". E quindi è stato emanato questo DL, che è stato convertito in legge, del 28 Aprile 2009. Sono state stabilite delle misure temporanee, come quella della riduzione del prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti del 12% che è scaduta il 31 Dicembre 2009, quindi dal 31 Dicembre sono stati ripristinati i prezzi originali, per i prodotti non coperti da brevetto (per brevetto si intende

sempre e solo quello che copre il principio attivo, e questo principio è stato riconfermato nella finanziaria del 2010).

Continua invece fino al 28 Aprile 2010 la trattenuta pari all'1,4% sul fatturato Servizio Sanitario Nazionale delle farmacie. Sono state stabilite le misure definitive, quelle invece sulla determinazione delle quote di spettanza delle varie catene distributrici, la quota dell'8% viene

distribuita tra farmacisti e grossisti, e poi con decreto pubblicato sulla gazzetta del 5 Gennaio 2010 sono state dettagliate le sanzioni per coloro che non rispettano queste norme, che sono di riduzione di prezzo e di eventualmente anche deprezzamento.

CHAIR

Grazie mille, ogni volta ogni anno oramai è una tradizione molto utile

per tutti quanti, ci consente di ricordare tutto quanto è importante.

Ora è la volta della Dr.ssa Villa che ci parla degli aggiornamenti sulle procedure della sperimentazione clinica. Grazie a tutti, siamo riusciti a recuperare il ritardo, alla fine direi che salteremo la discussione di queste due presentazioni in modo tale da farla eventualmente successivamente se ci fosse del tempo. Prego.

PATRIZIA VILLA
Socio SIAR

Aggiornamenti sulle procedure per la sperimentazione clinica

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

La mia presentazione sarà decisamente più breve perché a differenza di quanto è successo per le procedure organizzative dell'AIFA, per quanto riguarda le procedure relative alla sperimentazione clinica, l'anno 2009 è stato un anno con poche novità.

L'anno scorso avevamo visto in sequenza quello che era accaduto dal '98 al 2008. Ci eravamo detti che nel 2009 erano previste alcune modifiche e che in particolare ci si aspettava l'attuazione del registro degli studi osservazionali, l'emissione del decreto ministeriale sulle assicurazioni e quello sui SUSAR. Di fatto si è reso disponibile solo il decreto ministeriale sulle assicurazioni, che adesso vedremo velocemente.

Di fatto la necessità della protezione dei soggetti ammessi a una sperimentazione non nasce nel 2009, ovviamente, ma nasce già nel '92 quando un decreto ministeriale ha recepito le GCP europee. Nel '97 lo stesso decreto è stato aggiornato ribadendo di nuovo la necessità che i soggetti avessero una copertura assicurativa. Il decreto del 18 marzo 98, che istituiva i comitati etici, dava agli stessi l'obbligo di verificare che la copertura assicurativa fosse soddisfacente per la tutela dei soggetti ammessi alla sperimentazione su danni diretti o indiretti derivanti

dalla stessa. Il decreto legislativo 211 che recepisce la direttiva europea sulla sperimentazione clinica, di fatto stabilisce che la sperimentazione clinica può essere intrapresa solo ed esclusivamente a condizione che il promotore provveda alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti partecipanti.

Il decreto legislativo 211 stabiliva inoltre che con un decreto del Ministero della Salute, di concerto con il Ministero delle Attività Produttive si sarebbero dovuti indicare i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti

partecipanti a sperimentazioni sia profit che non-profit.

I requisiti minimi delle polizze assicurative sono appunto oggetto del decreto ministeriale del 14 luglio 2009 di cui parliamo oggi. Andiamo a vedere cosa dice nel dettaglio il decreto suddetto che come sapete non è ancora in vigore, entrerà infatti in vigore il 13 marzo, lasciando ai promotori, ai brokers e ai comitati etici il tempo per valutare quello che sarebbe cambiato. Quello che cambia in maniera sostanziale è che il certificato assicurativo non rappresenta più una

Figura 1. Modello standard di certificato assicurativo

Il certificato assicurativo da allegare ai documenti dello studio clinico sperimentale deve contenere almeno gli elementi riportati nello schema seguente:

1. DATI RELATIVI ALLA POLIZZA

1.1. Compagnia assicurativa
1.2. Numero di polizza
1.3. Decreti
1.4. Sede
1.5. Assicurato (Contenuto)
1.6. Descrizione dell'attività (oggetto della polizza)

2. GARANZIE DEDICATE AL PROTOCOLLO PRESENTATO ALL'AUTORITÀ COMPETENTE E/O AL COMITATO ETICO

2.1. Titolo del protocollo assicurato
2.2. N. anni di sperimentazione
2.3. Numero del protocollo (se disponibile)
2.4. Numero dei soggetti (numero presuntivo di soggetti che parteciperanno alla sperimentazione - diviso in fasi)
2.5. Copertura postuma (in mesi)
2.6. Assicurate (elenco tutte le tipologie dei soggetti assicurati)
2.7. Limiti di risarcimento (in quanto a età, sesso e circostanze dei soggetti assicurati)
Menzione per Protocollo: Euro _____
Menzione per Protocollo: _____

Le prestazioni assicurative agli oggetti di ricerca dovranno essere proporzionalmente (e alla stregua dei singoli rischi) superiori (o pari) a quelle per ogni durata del trattamento.

Le richieste di risarcimento, che saranno firmate presso l'ente prestatario e sotto la garanzia (se possibile)

2.8. Franchigia
Non presente / Non applicabile a tutti i rischi
2.9. Esclusione (se prevista per lo specifico protocollo, specificare tutte le esclusioni)
Tetto e limiti della compagnia assicurativa _____

2.10. Indirizzi di riferimento (per inviare le richieste del numero dei soggetti e dei rischi (di - art.2), deve essere presente)

copertura generale di cui ogni promotore si dotava, ma dovrà essere un certificato che faccia esplicito riferimento allo studio, quindi dovrà riportare il codice della sperimentazione. In particolare sono stati determinati i requisiti minimi secondo un modello standard di certificato assicurativo (vedere la Figura 1), che contiene non solo i dati relativi alla polizza ma anche quelli relativi allo studio. Devono infatti essere presenti il “titolo del protocollo assicurato”, “numero dei centri di sperimentazione”, “numero del protocollo”, eccetera. Questa effettivamente è una grande novità, io non so quanti promotori avessero già in passato una copertura studio-specifica.

Per quanto riguarda l’oggetto della copertura, la polizza assicurativa deve garantire specifica copertura per il risarcimento dei dati cagionati ai soggetti derivanti dall’attività di sperimentazione, per l’intero periodo della sperimentazione. E senza esclusione dei danni involontariamente cagionati derivanti da un fatto accidentale o imputabile a negligenza, imprudenza o imperizia, purchè si siano manifestati entro i periodi indicati nel comma 3, che poi vedremo va dai 24 ai 36 mesi dal termine della sperimentazione fino a 10 anni per i danni che possono venire evidenziati successivamente alla chiusura dello studio. Oggetto della copertura assicurativa sono la morte, tutte le menomazioni permanenti, ma anche i danni patrimoniali correlati a danni derivanti dalla sperimentazione stessa.

Come dicevo, i termini previsti in polizza devono prevedere almeno da 24 a 36 mesi per la presentazione di richieste di risarcimento dalla data di conclusione della sperimentazione, dove per conclusione si intende l’ultima prestazione medica o di tipo diagnostico effettuata sul soggetto.

Nel caso il certificato preveda una durata inferiore a questo periodo eccedente la durata della sperimentazione, il promotore è tenuto a presentare al comitato etico un aggiornamento del certificato stesso in modo da coprire la sperimentazione per tutto il periodo necessario. La notifica di un certificato di rinnovo costituisce un emendamento non sostanziale, quindi una semplice notifica.

In caso di sperimentazioni che possano causare danni evidenziabili successivamente ai 24 o 36 mesi prima

indicati, dovranno prevedere una copertura di almeno 10 anni, in particolare se le sperimentazioni avvengono su minori, dove i danni possono avere effetti sul normale sviluppo psico-fisico, e anche in caso di sperimentazioni con terapie geniche, la copertura del rischio postumo non potrà essere inferiore ai 10 anni (Figure 2 e 3).

Vediamo altri aspetti importanti.

Un aspetto importante è il consenso informato. Lo sperimentatore

Figura 2.

DURATA DELLA COPERTURA (1)

Art 1 comma 3

- I termini previsti in polizza per la manifestazione dei danni di cui al comma 6 e per la presentazione di richieste di risarcimento non possono essere inferiori rispettivamente dalla data di conclusione della sperimentazione. Per data di conclusione della sperimentazione si intende l’ultima prestazione medico-chirurgica, diagnostico e/o terapeutica effettuate secondo il protocollo di sperimentazione relativa all’ultimo paziente arruolato in Italia.

Art 1 comma 2

- Qualora il certificato preveda una durata di validità inferiore rispetto alla durata effettiva dalla sperimentazione, il promotore, ad ogni scadenza del periodo di validità del certificato assicurativo, è tenuto a presentare al comitato etico il nuovo certificato di rinnovo entro la data di scadenza prevista. La notifica del certificato di rinnovo al comitato etico/autorità competente costituisce un emendamento non sostanziale.

Figura 3.

DURATA DELLA COPERTURA (2)

Art 1 comma 4

In caso di sperimentazioni potenzialmente idonee a causare danni evidenziabili a maggior distanza di tempo, il periodo minimo di copertura del rischio postumo di cui al comma 3, dovrà essere opportunamente esteso tale estensione deve prevedere una copertura di per un tempo necessario per la verifica di un normale sviluppo psico-fisico.

Art 1 comma 5

Per sperimentazioni cliniche con terapie cellulari e radiofarmaci il periodo minimo di copertura del rischio postumo di cui al comma 3, dovrà essere opportunamente esteso prevedendo una copertura di

dovrà essere assolutamente preciso e dettagliato nello spiegare al soggetto che intende partecipare alla sperimentazione quali sono i danni potenzialmente copribili, ma anche quali i casi di esclusione. Quindi dovranno essere assolutamente fedeli, corretti ed esaustivi. Il fatto che ci siano delle esclusioni, che vedremo in seguito, non inficia comunque il diritto del soggetto a chiedere i danni, ma sarà il giudice a stabilire se ne ha diritto sulla base della polizza stessa che di per sé

prevede delle esclusioni. Non deve essere prevista una franchigia, e nel caso la società assicuratrice intenda recedere dal contratto, dovrà comunque garantire la copertura dei soggetti fino alla conclusione dello studio. Nel caso altri soggetti vengano inclusi dopo la scadenza del primo certificato, il promotore è tenuto a fornirne uno nuovo. Guardiamo le esclusioni, che sono normalmente previste in una polizza assicurativa (Figura 4).

I massimali.

La copertura assicurativa deve coprire fino a 1 milione di euro per persona, con possibilità di arrivare a 5 milioni se i soggetti non sono più di 50 o per altri motivi che nel decreto potrete chiaramente individuare. Gli importi dei massimali sono soggetti a revisione ogni 3 anni. E' chiaro che per soggetti si intende il numero di pazienti o di volontari sani che si intende includere nello studio.

Figura 4.

COPERTURA: ASPETTI IMPORTANTI - ESCLUSIONI

- peggioramento dello stato di salute già compromesso che sarebbe avvenuto anche se il soggetto non avesse partecipato alla sperimentazione
- Danni che dipendono dalla mancata efficacia della terapia sperimentale
- Danni derivante dalla mancata e cosciente inosservanza da parte del paziente delle indicazioni fornite dallo sperimentatore
- Danni evidenziati nei soggetti partecipanti ad una sperimentazione non in linea con la normativa vigente

Figura 5.

Problematiche

- Richiesta di applicazione della norma prima della sua entrata in vigore
- Certificato Vs polizza integrale
- Studi clinici già in corso
- Chiarezza ed esaustività del consenso informato
- "Requisiti minimi"
- Aggiornamento della documentazione e clausole di "recesso"

Di seguito analizziamo le problematiche che già si stanno evidenziando tra i diversi protagonisti del decreto. Queste sono quelle che abbiamo potuto toccare di persona fino ad ora ma se avete altre situazioni potete portarle a conoscenza di tutti (Figura 5).

Ci sono già dei comitati etici che richiedono il certificato secondo le nuove disposizioni ancora prima dell'entrata in vigore del decreto. Alcuni comitati etici chiedono la polizza integrale, mentre il decreto prevede che ci sia un certificato stilato secondo l'allegato. Il dubbio si pone per gli studi clinici già in corso in caso di emendamenti che modifichino il protocollo e che quindi possano magari determinare una variazione nell'approccio al paziente. Va detto però che il decreto è chiaro, si applica a pareri unici rilasciati dopo la sua entrata in vigore, però io non escludo che qualche comitato etico possa sollevare l'obiezione che le modifiche apportate dall'emendamento siano tali da portare a una revisione del certificato assicurativo stesso.

Il consenso informato deve essere assolutamente esaustivo, il soggetto deve conoscere nei minimi dettagli quali sono gli estremi della copertura, ma quello che dobbiamo dire è che il decreto purtroppo definisce

i requisiti minimi, quindi un decreto che si era aspettato per così tanto tempo come mezzo per avere un approccio unico, di fatto non lo garantisce in maniera totale, perché minimo è minimo, quindi ogni comitato etico potrà chiedere di più e non sarà facile per un promotore cercare di avere un certificato che vada bene contemporaneamente a tutti i centri, perché se il parere unico deve andare bene per forza a tutti i centri, non è detto che lo stesso possa valere anche per il certificato assicurativo. Questa è veramente un problema sensibile che dobbiamo tenere in considerazione.

L'ultimo problema nasce dai broker, che vorrebbero tenersi una clausola di recesso in caso venga aggiornata la documentazione magari con l'inserimento di nuovi effetti collaterali, come avviene con l'Investigator Brochure.

L'aggiornamento dell'investigator brochure e il fatto che ci possano essere degli eventi inaspettati durante la sperimentazione è normale, fa parte della sperimentazione, quindi è necessario che si discuta a priori con il broker per evitare che inserisca questa clausola.

Il decreto delle assicurazioni si applica anche alle sperimentazioni no profit. Un centro che ne vuole condurre una deve dotarsi di una copertura assicurativa, non solo quella che il medico comunque ha già per l'espletamento della sua attività, ma anche una copertura assicurativa per la responsabilità civile derivante dalle attività di sperimentazione.

Il decreto entra in vigore il 13 marzo 2010 e non si applica agli studi osservazionali.

Per quanto riguarda le eventuali sanzioni va evidenziato che i risultati delle sperimentazioni che non saranno condotte in conformità a

questo decreto non potranno essere utilizzati a scopo registrativo, quindi non potranno far parte del dossier di registrazione e sono considerati nulli i pareri favorevoli dei comitati etici e delle autorità competenti, compresi quelli per silenzio-assenso che sono relative a sperimentazioni non conformi ai requisiti minimi.

Cosa succederà nel 2010?

Aspettiamo ancora il registro degli studi osservazionali, che pare oggi nella fase finale e ancora aspettiamo quello sulle Severe Unexpected Adverse Reactions (SUSAR) e la e-

submission. La e-submission è un progetto di AIFA che, in collaborazione con qualche promotore o qualche comitato etico disponibile, sta attivando un sistema di submission esclusivamente online evitando il cartaceo, una specie di front-end, ma riservato alla sperimentazione clinica. E questo aiuterebbe molto perché consentirebbe anche un'uniformità dei documenti da inviare ai comitati etici che attualmente sono ancora molto diversi. Due numeri soltanto, sulla sperimentazione clinica in Italia che

Figura 6.

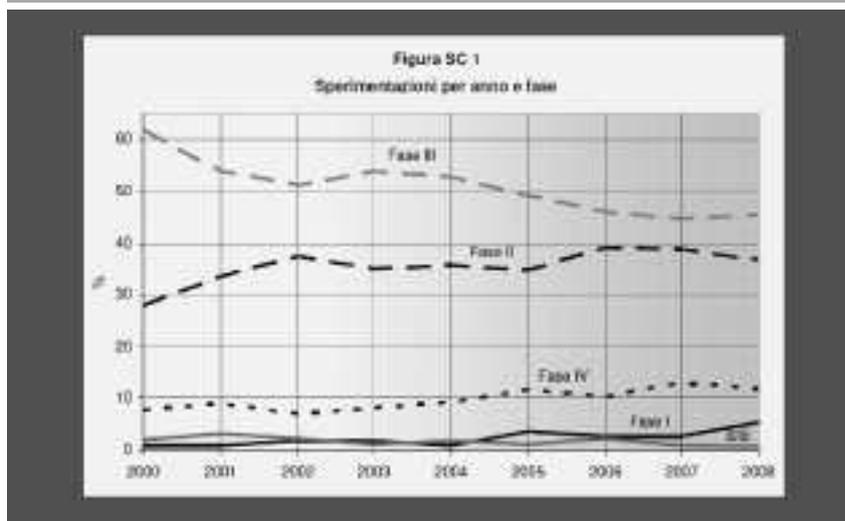


Figura 7.



derivano dall'ottavo rapporto nazionale relativo al 2009 che è stato reso disponibile di recente.

Le sperimentazioni cliniche in Italia sono state in continuo aumento, come vedete dal 2007 al 2008 sono passate da 780 a 851, la fase 3 la fa sempre da padrone anche se la vediamo in lieve diminuzione mentre la fase 2 quasi si sta avvicinando in termini di numeri. Vediamo che sta crescendo anche la fase 1, anche

grazie alla disponibilità che sta dando l'istituto superiore di sanità che, incontrando direttamente i promotori, cerca proprio di accelerare le procedure per iniziare la sperimentazione di fase 1.

Mentre le sperimentazioni di bioequivalenza e biodisponibilità sono abbastanza stabili se non in calo (Figura 6).

In un confronto tra le sperimentazioni profit e non-profit, vediamo

che le sperimentazioni no-profit sono cresciute progressivamente dal 2000 al oggi passando tra il 2007 e il 2008 da 282 a 341.

Anche le sperimentazioni profit crescono ma molto più lentamente, nel 2000 erano 461, nel 2006 erano 492, nel 2007 erano 498 e nel 2008 sono 510 (Figura 7).

Cosa può significare? Che di nuovo la ricerca clinica si sta allontanando dall'Italia?

VIVIANA MASCILONGO
Socio SIAR

La professione Regulatory Affairs: tra profilo storico e scenari futuri

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

“Da: Pasotti V., Note e considerazioni sul profilo del Regulatory Affairs Professional (RAP), Siar News, vol.36°, nr. 3/01

Professionalità del RAP:

- Gestire le esigenze regolatorie in modo flessibile e creativo.
- Dialogare con tutte le aree del processo di ricerca e sviluppo.
- Scambiare in modo sistematico le informazioni.
- Dare importanza alla comunicazione.
- Disinnescare i pregiudizi chiarendo l'esatto ruolo del RAP.
- Evitare controversie e raccogliere consensi sulle azioni rivolte ai punti chiave del percorso di sviluppo.
- Sapere valutare oltre gli aspetti regolatori anche quelli finanziari, legali ed etici.
- Essere di supporto anche al Marketing in relazione alla presenza di questa funzione nello sviluppo del farmaco.
- Sapere valutare i risultati con tecniche e tests affidabili.

Altre competenze riepilogative del RAP:

- Sapere interagire con tutte le Funzioni ed Enti Sanitari.
- Conoscere la materia relativa a Prezzi e Rimborsi con il supporto della Farmacoeconomia nella contrattazione.

- Avere la leadership nella Compliance con la normativa e gli standard regolatori di qualità, con particolare riguardo al dossier di registrazione.
- Porre attenzione alla crescita culturale dell'individuo ed alla sua attiva partecipazione nelle problematiche farmaceutiche.
- Operare sempre in maniera trasparente.
- Saper gestire il training.
- Porsi nelle condizioni di operare, quando possibile, in modo proattivo.

Ed ancora:

- Avere buone competenze in campo Informatico, buona conoscenza della lingua inglese, essere in grado di rappresentare l'Azienda a tutti i livelli, saper comunicare, essere dinamici, flessibili e sempre motivati.”

Partendo da questo profilo storico, descritto dal Dr. Pasotti nel 2001, con una visione pionieristica di come si sarebbe evoluta la professione del RAP (Regulatory Affairs Professional), con questo articolo, mia intenzione è quella di fotografare l'attuale condizione e sviluppo futuro di questa importante figura aziendale.

Nell'ultimo decennio è cresciuta numericamente la presenza dei

RAPs nelle aziende farmaceutiche e quella degli aspiranti RAPs ai masters universitari in discipline regolatorie di cui si allegano i dati statistici raccolti in collaborazione con la Dr.ssa Maurizia Dossena (Sezione di Scienze Farmacologiche e Tossicologiche Università degli Studi di Pavia – Pavia) e la Dr. ssa Chiara Gabellieri (Facoltà di Farmacia – Novara).

Il RAP si trova a svolgere la propria mansione in un contesto farmaceutico molto diversificato e problematico, ovvero tra aziende multinazionali, nazionali, in fusione (*merge*), ecc... A fronte di ciò gli viene richiesta la capacità di forte adattamento e flessibilità alle circostanze del mercato, per cui si ritrova ad imparare sul campo in situazioni di emergenza.

Un esempio eclatante è il caso della diversificazione del listino prodotti attuato da molte aziende farmaceutiche nell'arco massimo di un biennio: da un listino costituito da sole specialità medicinali per uso umano, si passa ad un listino costituito da specialità medicinali per uso umano, per uso veterinario, cosmetici, dispositivi medici, integratori, ecc... Da una categoria merceologica (il farmaco) complessa a livello legislativo, con pesanti costi registrativi e lente autorizzazioni, a varie categorie merceologiche

Master biennale di II livello in Discipline Regolatorie "G. Benzi"**Numero di iscritti, loro tipologia ed eventuale posizione lavorativa all'atto dell'iscrizione**

1) Master biennale di II livello in discipline regolatorie Biennio accademico 2004/2006		3) Master biennale di II livello in discipline regolatorie Biennio accademico 2006/2008	
Numero iscritti:	24	Numero iscritti:	21
Titolo di studio: Laurea Scienze Biologiche	n° 7	Titolo di studio: Laurea in CTF	n° 11
Laurea Farmacia	n° 4	Laurea in Farmacia	n° 5
Laurea CTF	n° 3	Laurea in Scienze Biologiche	n° 2
Laurea Chimica	n° 2	Laurea in Economia	n° 1
Laurea Medicina Veterinaria	n° 2	Laurea in Lingue e letterature straniere moderne	n° 1
Laurea Giurisprudenza	n° 2	Laurea in Traduzione	n° 1
Laurea Medicina e Chirurgia	n° 1		
Laurea Scienze Ambientali	n° 1	Sede universitaria dove è stato conseguito il titolo:	
Laurea Scienze Politiche	n° 1	Milano (6), Pavia (5) Bologna (2), Calabria (1), Catania	
Laurea Lingue e letterature Straniere	n° 1	(1), Modena (1), Napoli (1), Padova (1), Parma (1), Pisa	
		(1), Trieste (1).	
Sede universitaria dove è stato conseguito il titolo:		Tipologia di attività svolta al momento dell'iscrizione	
Pavia (9), Milano (6), Bari (2), Genova (1), Messina (1),		15 dipendenti azienda farmaceutica	
Napoli (1), Palermo (1), Roma (1), Salerno (1) e Torino (1)		04 dipendenti CRO	
Tipologia di attività svolta al momento dell'iscrizione		01 ricercatore biologo	
11 dipendenti azienda farmaceutica		01 laureato	
01 dipendente farmacia			
01 medico Fondazione S. Maugeri, Pavia		4) Master biennale di II livello in discipline regolatorie	
01 informatore farmaceutico		"G. Benzi"	
01 titolare studio legale		Biennio accademico 2007/2009	
01 borsista Fondazione S. Maugeri, Pavia			
01 borsista OSM Pavia,		Da questa edizione il Master si chiama Discipline Regola-	
01 borsista E.O. Duchessa di Galliera, Genova		torie "G. Benzi"	
02 laureati		Il collegio dei docenti del Master in Discipline Regola-	
04 neo laureati		torie, ha approvato all'unanimità di intitolare, a partire dal-	
		l'a.a. 2007/2008, il Master alla memoria del Prof. Gian-	
2) Master biennale di II livello in discipline regolatorie Biennio accademico 2005/2007		martino Benzi, scomparso il 9 novembre 2006, Coordinatore	
Numero iscritti:	15	del Master fin dalla sua prima attivazione e Direttore	
Titolo di studio:Laurea CTF	n° 4	della precedente Scuola di Specializzazione in Discipline	
Laurea Farmacia	n° 4	Regolatorie, istituita nel 1999 presso l'Università di Pavia,	
Laurea Scienze Biologiche	n° 4	prima del suo genere in Italia ed in Europa.	
Laurea Ingegneria Biomedica	n° 1		
Laurea Medicina Veterinaria	n° 1	Numero iscritti:	13
Laurea Scienze Naturali	n° 1	Titolo di studio: Laurea in CTF	n° 3
		Laurea in Farmacia	n° 2
Sede universitaria dove è stato conseguito il titolo:		Laurea in Chimica	n° 2
Milano (9), Bologna (1), Cagliari (1), Catania (1), Napoli		Laurea in Scienze Biologiche	n° 2
(1), Parma (1), Pavia (1).		Laurea in Economia Aziendale	n° 1
Tipologia di attività svolta al momento dell'iscrizione		Laurea in Gen. Funz. Bioinf	n° 1
08 dipendenti azienda farmaceutica		Laurea in Odontoiatria	n° 1
02 dipendenti CRO		Laurea in Sc. Tec. Agr.	n° 1
01 informatore farmaceutico			
04 laureati		Sede universitaria dove è stato conseguito il titolo:	
		Statale Milano (3), Cattolica Milano (1), Pavia (2), Cala-	
		bria (4), Piemonte Orientale (1), Salerno (1), Brasile (1).	

Tipologia di attività svolta al momento dell'iscrizione	03 assegnisti di ricerca in Università
07 dipendenti azienda farmaceutica	03 senza occupazione
02 dipendenti CRO	02 neolaureati
01 dipendente farmacia	
01 ricercatore biologo	6) Master biennale di II livello in discipline regolatorie "G. Benzi"
01 senza occupazione	Biennio accademico 2009/2011
01 neolaureato	
<hr/>	
5) Master biennale di II livello in discipline regolatorie "G. Benzi"	Numero iscritti: 22
Biennio accademico 2008/2010	Titolo di studio: Laurea in CTF n° 14
	Laurea in Farmacia n° 3
	Laurea in Scienze Biologiche n° 2
Numero iscritti: 19	Laurea in Biotecnologie Mediche n° 1
Titolo di studio: Laurea in CTF n° 7	Laurea in Bioinformatica n° 1
Laurea in Farmacia n° 4	Laurea in Chimica n° 1
Laurea in Scienze Biologiche n° 4	
Laurea in Biotecnologie Mediche n° 2	Sede universitaria dove è stato conseguito il titolo:
Laurea in Scienze e Tecniche Alimentari n° 1	Milano (5), Pavia (3), Bologna (2), Napoli (2), Catania (2), Perugia (2), Roma (1), Trieste (1), Pisa (1), Genova (1), Padova (1), Bari (1).
Laurea in Chimica n° 1	
Sede universitaria dove è stato conseguito il titolo:	Tipologia di attività svolta al momento dell'iscrizione
Milano (6), Pavia (7), Bologna (2), Napoli (2), Siena (1), Roma (1).	13 dipendenti azienda farmaceutica
	01 consulente aziendale
Tipologia di attività svolta al momento dell'iscrizione	03 senza occupazione
09 dipendenti azienda farmaceutica	05 neolaureato
02 dipendente farmacia	

Master di secondo livello in Discipline Regolatorie e Market Access in Ambito Farmaceutico Biotecnologico

Master in discipline regolatorie	Torino	n. 2
Anno accademico 2007/2008 (Master biennale)	Upo Vercelli	n. 4
	Ferrara	n. 1
Numero iscritti: n.19	Cagliari	n. 1
Titoli posseduti:	Trieste	n.1
Scienze biologiche n. 1	Verona	n. 1
Farmacia n. 3		
CTF n. 9	Riguardo all'occupazione si rileva che:	
Chimica n. 1	n. 11 sono dipendenti di aziende farmaceutiche;	
Giurisprudenza n. 1	n. 1 è un borsista della Regione Lombardia (Borsa Ingegno);	
(Biotecnologie Mediche o Farmaceutiche) n. 4	n. 7 non hanno dichiarato uno stato lavorativo e sono così distribuiti:	
In merito agli Atenei di provenienza risultano i seguenti:	• 3 laureati	
Pavia n. 2	• 4 neo laureati.	
Milano n. 3	Totale iscritti che hanno terminato il Master conseguendo l'attestato sono stati	n. 8
Napoli n. 2		
Roma n. 2		

logiche con legislazioni più trasparenti, costi minori ed articolato iter registrativo da gestire.

In questa circostanza il RAP deve dimostrare tutta la Sua capacità nel:

- Trovare soluzioni ad iter registra-

tivi molto articolati (es. ben diversa è la notifica di un cosmetico in uno Stato dell'Unione Europea da quella in uno Stato al di fuori dell'Unione Europea!).

- Affrontare lo stress della perfor-

mance rispettando la deadline ristretta imposta dall'azienda farmaceutica per esigenze commerciali.

- Ad iter registrativo ottenuto, saper informare le funzioni marketing e

commerciali sull'esatta regolamentazione inerente la presenza del prodotto (es: dispositivo medico) sul mercato in modo corretto e dettagliato per evitare rischiosi fraintendimenti.

Dalla descrizione del RAP del Dr. Pasotti, in questo ultimo decennio, le aziende farmaceutiche hanno acquisito maggiore consapevolezza del ruolo strategico di questo profilo. A fronte di ciò, ipotizzo forse per un maggiore controllo rassicurante nella gestione del RAP, il mercato ha inserito criteri di selezione restrittivi: obbligo del possesso di alcuni requisiti specifici, fra cui il più restrittivo è il conseguimento della laurea in C.T.F.

In Italia ed in Europa non vi è stata ancora la regolamentazione del profilo RAP. Un po' paradossale, in quanto il RAP che deve sapere interpretare ed applicare la regolamentazione dei prodotti in listino, è una figura di per sé non ancora regolamentata.

Dai dati statici sopra riportati sui Masters, si evince che:

- Entrambi i masters sono stati organizzati all'interno della facoltà di farmacia;
- I partecipanti iscritti hanno conseguito la laurea fra queste 4 macroaree universitarie:
 - Scientifica;

- Giuridica;
- Economica;
- Linguistica.

Il RAP deve sapere spaziare in diverse aree di competenza (farmacoeconomia, applicazione delle direttive europee, farmacologia, allestimento di un dossier di registrazione in lingua inglese) durante lo svolgimento della sua attività quotidiana a seconda delle esigenze aziendali.

Pertanto preferire un titolo di laurea ad un altro comporta il rischio di sottovalutare candidati con spiccate caratteristiche personali (es: intraprendenza, riflessione, ecc...) in sede di selezione, poiché muniti di titoli di laurea atipici (es: un laureato in scienze politiche, un laureato in biotecnologie mediche).

Attualmente le selezioni di RAPs per aziende farmaceutiche e società di consulenza regolatoria avvengono attraverso i seguenti canali.

- Annunci su websites specializzati;
- Ricerche di Headhunters;
- Consultazione bacheche universitarie.

Nel professione del RAP non si possono correre rischi dettati da ignoranza e pregiudizi di attori esterni che non conoscono dettagliatamente tutte le caratteristiche tecniche necessarie in ambito Regulatory Affairs.

Il RAP non è esclusivamente una figura di prestigio e strategica, è soprattutto un professionista che deve sapersi evolvere prima del listino prodotti dell'azienda farmaceutica per cui lavora, affrontando tutte le difficoltà che emergono con serenità, tempestività e lucidità.

Altre caratteristiche principali del RAP sono:

- Trasparenza nell'agire (già indicata dal Dr. Pasotti);
- Riservatezza nella gestione di registrazione.
- Obiettiva sincerità nel segnalare i limiti che la regolamentazione impone nel gestire i prodotti in listino.

Il futuro del RAP è costituito dalla tecnologia informatica (come saranno gli eCTDs nel 2015?) e dall'evolversi del mercato farmaceutico (predominanza di nuove macroaree produttive e commerciali: Giappone, India e Cina).

Riepilogando quanto descritto finora, il fascino della Professione del RAP rimane ed aumenta: la passione di rimanere se stessi rinnovandosi, senza mai annoiarsi!

Milano, 16 maggio 2010

Un ringraziamento speciale a: Dr. Walter Bianchi, Presidente Siar, e a Dr. Enrico Bosone (Editore Siar News).

Intervista qualitativa al Dr. Enzo Cuozzo, Regulatory Affairs Director Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A.

di Dr. Viviana Mascilongo
Socio Siar

1. Svolge la professione Regulatory Affairs come consulente (es: procuratore accreditato) o come Responsabile di azienda?

R: Svolgo la mia attività quale Responsabile Regolatorio di MSD Italia.

2. Per questo ultimo caso:

- a quale funzione aziendale riporta?

R: Al Direttore Medico ma è in corso un processo di riorganizzazione dovuto al merger con Schering-Plough per cui la struttura ed il relativo reporting sono in via di definizione.

- quante persone dirige nel dipartimento Regulatory Affairs della Sua azienda?

R: Otto persone

3. Quanti dipendenti sono impiegati nella Sua azienda in Italia?

R: 1.300

4. Nel caso di filiale italiana di una multinazionale, quanti dipendenti sono impiegati in Europa? Quanti nel resto del mondo?

R: 60.000

5. Quando e come ha iniziato la sua attività nel campo regolatorio?

R: Ho iniziato a Milano nel 1978 quale Responsabile delle

Relazioni con le Autorità Sanitarie della Recordati S.p.A. riportando al Direttore di Ricerca e Sviluppo di allora, il Prof. Silvano Casadio, autore di uno dei più importanti testi universitari di Tecnologia Farmaceutica dell'epoca.

6. Per quali motivazioni fu selezionato?

R: Nel 1978 i requisiti registrati non erano così stringenti e ben definiti come ora ma il Ministero della Sanità cominciava a richiedere alcune documentazioni a supporto delle domande di registrazione che richiedevano una adeguata competenza scientifica da parte degli addetti ai lavori. Veniva richiesta la compilazione di una Nota Informativa che riassumeva tutte le informazioni disponibili sul farmaco in termini di quality, safety e efficacy. Fin ad allora la funzione regolatoria era svolta in azienda da una brava impiegata che non aveva background scientifico ma che semplicemente assemblava la documentazione ricevuta dai vari reparti. Venni selezionato per il mio background scientifico e per la mia provenienza dal Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità.

7. Quando ha iniziato la sua attività regolatoria, nelle selezioni quale titolo di studio veniva richiesto per i regulatory affairs? Vi era una preferenza specifica?

R: No era necessaria soltanto una laurea in materie scientifiche in ambito biomedico.

8. Può raccontarci qualche aneddoto curioso e/o vissuto in questi anni?

R: Presentai la mia prima domanda di registrazione nel 1978. Secondo le procedure del-

l'epoca, la documentazione a supporto doveva essere firmata dal Rappresentante Legale in ogni sua pagina. Costrinsi quindi il presidente nonché proprietario dell'azienda a firmare pagina per pagina le circa 500 cartelle del dossier. Mi aspettavo i complimenti del Presidente per il lavoro svolto di cui ero molto soddisfatto. Il suo unico commento fu: Dott. Cuozzo, la pregherei la prossima volta di mettere i timbri per la firma più diritti e paralleli a piè pagina. Alcuni erano un po' storti ed ho dovuto firmare in modo non perfettamente allineato!!

9. Per quante aziende ha lavorato?

R: 3 aziende

10. Di quali tipologie di attività regolatorie (es: MRP, farmacoeconomia, CTD) si è occupato principalmente?

R: Negli ultimi 10 anni soprattutto di accesso al mercato vale a dire di prezzo e rimborsabilità e di dare il contributo locale nei processi autorizzativi europei di nuovi farmaci e del loro mantenimento.

11. Nel corso di questi anni in cosa è cambiata l'attività regolatoria e perché?

R: Siamo passati da una normativa prevalentemente nazionale alla attuale armonizzata a livello europeo e con un trend di integrazione a livello mondiale. Nel 1978 il dossier a supporto consisteva in un raccoglitore contenente dalle 100 alle 500 pagine di documentazione ordinata secondo la Circolare 97 del Ministero.

Negli anni '80 e '90 si è passati a circa 100 volumi da 500/1000 pagine l'uno. Ora presentiamo uno o più CD nel formato

eCTD secondo il Codice Comunitario Europeo e le ICH.

Per quanto riguarda la rimborsabilità e prezzi la rivoluzione copernicana del settore ha comportato il passaggio dall'inserimento dei farmaci nella lista dei così detti *Tetti Massimi Inam* ed alla compilazione della scheda gialla sui costi delle varie fasi della sintesi dei farmaci al complesso sistema della contrattazione come da Delibera CIPE del 2001 quale condizione per l'adeguato accesso dei farmaci al mercato.

In più di 30 anni siamo passati dalla compilazione della Scheda Gialla e della Nota Informativa sul Farmaco all'Health Technology Assessment, alla Budget Impact Analysis ed all'*Electronic Common Technical Document (eCTD)*.

12. Potrebbe riassumere la sua esperienza nel campo regolatorio in quattro punti sintetici?

R: Vorrei fare alcune considerazioni di massima che ovviamente richiederebbero un approfondimento maggiore:

1. Il Regolatorio è una funzione strategica nell'azienda: se non si registrano nuovi prodotti e non si ottiene la loro rimborsabilità ad un prezzo accettabile l'azienda non solo non progredisce ma regredisce.
2. La professione di Regolatorio offre l'opportunità unica di poter conoscere a 360 gradi le caratteristiche e peculiarità di un farmaco in un settore sempre più specialistico: l'aspetto scientifico, legale, economico, industriale e sociale.
3. Il Regolatorio di una azienda nazionale è diverso da quello di una azienda multinazionale in termini di stile, priorità aziendali, referenti interni ed esterni, processi, SOP.

4. Fare il Regolatorio in Italia è molto diverso dal farlo nella maggior parte degli altri paesi europei. Avere un'unica Agenzia del Farmaco responsabile dell'intero processo rende il lavoro del Regolatorio Italiano più complesso e difficile ma sicuramente più completo e strategicamente più rilevante.

Il Regolatorio deve essere in grado sia di discutere in AIFA di Crisis Management, Place in Therapy, Risk Sharing, Budget Impact Analysis, Scientific Advice e di sostenibilità del Sistema Farmaco che di avere la padronanza delle varie *technicalities* come le Variazioni di Tipo I A e le tariffe da pagare all'Agenzia.

13. Quali sono le sue impressioni e considerazioni su come si svilupperà l'attività regolatoria in futuro?

R: Sempre di più sarà importante il lavoro di Team a livello internazionale e l'interazione con le varie agenzie sovranazionali incrementando l'utilizzazione della comunicazione informatica.

14. Secondo Lei, quali sono le caratteristiche, le peculiarità e le regole che un regulatory affairs dovrebbe seguire per esprimere al meglio la sua professionalità?

R: Conoscenza profonda delle normative europee ed italiane, dei prodotti e delle aree terapeutiche di interesse aziendale, essere pienamente integrato nei processi aziendali e rispettarne le SOPs, capacità di relazione, precisione, accuratezza, tempestività, pro-attività, saper gestire

le priorità, leadership, managerialità nella gestione di Team, saper affrontare le situazioni critiche con equilibrio, far prevalere in azienda il concetto della *compliance* rispetto ad un approccio prevalentemente commerciale.

A volte le regole ed il Regolatorio che le esprime e le gestisce vengono viste sì come un obbligo ampiamente condiviso ma anche come un ostacolo alla libera espressione della creatività del marketing e delle opportunità di business.

15. I masters in affari regolatori per quali competenze possono aiutare un giovane regulatory affairs nello svolgere al meglio la sua attività quotidiana?

R: Fornire una informazione di base sugli aspetti settoriali ed un metodo di lavoro adeguato può sicuramente consentire una più immediata utilizzazione delle risorse ed un incremento e miglioramento della loro produttività.

16. Attualmente non vi è alcuna regolamentazione giuridica che stabilisce titoli preferenziali di laurea per svolgere la professione di Regulatory Affairs, come vi accade per i responsabili: Persona Qualificata, Responsabile del Servizio Scientifico e Responsabile di Farmacovigilanza, pensa che sarebbe necessaria una regolamentazione/sanatoria, come è stata introdotta per la professione I.S.F. anni fa?

R: Ritengo che sia requisito preferenziale per l'assunzione e la stabilizzazione del personale tecnico regolatorio aver frequentato un master od un corso

di specializzazione di buon livello in Scienze Regolatorie.

17. In molti annunci di selezione per profili regulatory affairs, è stato inserito il criterio: laurea preferenziale in C.T.F.- A seguito di ciò è emersa la tendenza ad escludere alte professionalità in regulatory affairs, ma con diversi titoli di laurea (biotecnologia, giurisprudenza, ecc...), per candidati senza alcuna esperienza. Che cosa ne pensa? Quali potrebbero essere le conseguenze per l'adozione di criteri di selezione così restrittivi?

R: L'importante è avere una base scientifica solida a prescindere dalle lauree e soprattutto è fondamentale aver acquisito i fondamentali in Regolatorio in ambito universitario. Negli ultimi anni, con l'utilizzazione sempre più intensa delle collaborazioni temporanee, un grosso sforzo in azienda è stato proprio quello di impegnarsi in un adeguato ed intenso training per rendere operativo il professionista assunto in tempi molto brevi.

Sarebbe inoltre opportuno non solo incentivare la creazione di Master specifici ma anche proporre indirizzi "regolatori" negli ordini degli studi di varie discipline, Farmacia e CTF, Biologia, Medicina, ecc.

18. Qual è il suo titolo di studio?

R: Laurea in CTF - Roma Sapienza, Laurea in Farmacia - Roma Sapienza, Specializzazione in Farmacologia - Milano Statale. Insegno al Master di Scienze Regolatorie del Farmaco - Chieti ed allo European Scientific and Regulatory Assessment of New Medicines - Roma Tor Vergata.

ROBERTO DALL'AGLIO
Sc. Spec. Chemioterapia,
Università Statale di Milano

5 anni di tavolo oncologico tra il cost-sharing e il payment- by-results

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

Bianchi

Sessione del pomeriggio: comprende tre relazioni, abbiamo ospiti importanti che ringraziamo.

Il dr. Dall'Aglio che ci parlerà delle attività del tavolo oncologico. Il Dr. tra le altre cose è stato membro della CPR ed è attualmente membro della nuova commissione tecnico-scientifica dell'aifa.

La seconda presentazione sarà del professor Jommi, che è ricercatore del cergas e professore dell'università del Piemonte Orientale, che ci farà un'analisi delle tendenze della spesa per il 2010 rispetto ai...

E poi da ultima la negoziazione dei medicinali innovativi, sarà una presentazione per la quale il Dr. Bosone si è reso disponibile in luogo del Dr. Giaracca che non può essere presente.

Con questo lascio la parola al dr. Dall'Aglio. Prego.

Roberto DALL'AGLIO

Grazie, colgo l'occasione per provare a trovare qualche soluzione ad antichi dilemmi, che penso possa giovare a tutti anche agli enti regolatori e agli MPI.

Spero che non vi sentiate, appena dopo il pasto, come degli orsi, altrimenti vuol dire che avete mangiato troppo, ma io volevo raffigurare la lotta tra titani. Tra un sistema che

rischia la tenuta e il legittimo bisogno dell'industria di accrescere i propri fatturati e di migliorare le condizioni di lavoro per sé e per tutti quanti.

Queste due cose hanno portato allo scontro tra altri due titani, che sono la necessità che noi come ente regolatorio abbiamo di **garantire l'efficacia** dei farmaci che rimborsiamo, in base al patto etico con i cittadini, dove garantiamo che dobbiamo non far pagare i farmaci che con grande evidenza hanno dimostrato di poter essere utili alla salute, e quindi ogni nostro avallo in questo senso diventa anche un avallo scientifico, non solo alla immissione in commercio ma anche all'efficacia del farmaco.

Si parlava prima un po' dei farmaci **oncologici e pediatrici** che chiaramente è uno scenario nella quale questi due titani sono ancora più aggressivi, perché il diritto-dovere di AIFA di dire quant'è il contenuto scientifico innovativo di un farmaco, per garantire ai cittadini il denaro del contribuente, è sicuramente un fatto, ma dall'altro io dichiaro che questo farmaco è attivo nel 5% della popolazione... A questo punto, se il 5% della popolazione teorica si trova ad avere un salvavita potenziale, quale deve

essere la nostra posizione? Mandare quel 5% o 10% a vendere la casa per comperarsi il farmaco all'estero, o ammantare di scientificità qualcosa che lo merita troppo poco? Sapendo tutti che stiamo lavorando su questi early-data, early-assessment ed early-reports, tutto troppo early per cercare di capire.

E qui, gli orsi ci fanno ancora più male. Allora, dentro questi 5 anni ho voluto riportare questa cosa qui, che praticamente tra la prova che abbiamo provato a darci mutuando senza nessuna vanità una prima prova che con il Velcade iniziò il NICE, il concetto del risk-sharing, di dire va bene, visto che non abbiamo dati evidenti ma che vogliamo far arrivare il farmaco, almeno qualcuno si prenda il **rischio**.

Noi abbiamo provato ad articolare questo rischio in maniera un po' più variegata, all'italiana con un po' più di fantasia, e siamo arrivati a questi 3 modi: il **cost-sharing** che come sapete vuol dire sconto anticipato della fornitura del primo ciclo di trattamento, il **risk-sharing** che sarebbe lo sconto per i non-responder del primo trattamento ex ante, e poi c'è un **pay-for-results** che vuol dire applicare, su tutto il trat-

tamento, lo sconto ex post **di tutti coloro che non hanno risposto alla terapia**.

Questi contenuti sono belli, ma sono in realtà disquisizioni etiche, quando si cerca di andare dall'etica alla pratica, le cose diventano difficili. E infatti è venuta fuori questa specie di salsa di pomodoro, che vedete nell'elenco che stiamo facendo, dove i linguaggi dell'etica e della governance si sono incrociati in maniera variegata. Con il Tarceva era troppo facile, ma era uno dei primi e si è andati semplicemente. Lo stesso discorso con il Sutinib.

Quando si è presentato lo Sprycel, anche lì abbiamo dovuto soffrire un poco, ma con il Bevacizumab abbiamo toccato l'universo delle diverse indicazioni, quindi ci siamo trovati a fare questa specie di kamasutra di scontistica, un po' all'inizio e un po' dopo, ti pago dopo 15 cicli ma ti trattengo i primi 4, eccetera.

Chiaramente la cosa è venuta più facile man mano con degli altri un po' più mirati. Ci fermiamo con gli ultimi farmaci ematologici, dove il pay-for-results è stato fatto valutando i tempi e i modi di risposta, ma alla fine in ambito della contrattazione è venuto fuori questo terreno che in realtà è una terra di nessuno, perché anche le aziende che voi rappresentate seguono chiaramente un linguaggio registrativo che ci deve essere, e giustamente è più che legittimo che ci sia, di osservare le regole della nomenclatura farmacologica.

D'altra parte, il bisogno di conoscenze dietro la grande pressione sociale e il dovere etico di dire funziona sì o no, stiamo sprecando soldi, di fronte ad una sestuplica-

zione dei costi che è avvenuto nell'ultimo anno, ci ha posto un po' di scenari diversi. A questo si sono aggiunti gli ultimi lavori, vi faccio vedere dopo, se voi vedete sul Journal of Clinical Oncology, l'ultimo articolo che ha fatto Sobrero qui, come dice il titolo dovremmo cercare di mirare più in alto perché alla fine ci troviamo – come vedete in quelle tabelle lì – ad avere setuplicato i costi a fronte di guadagni mensili che sono lì da vedere: molto limitati.

Chiaramente questo non è giustificabile, qui dobbiamo provare a cambiare anche **il modo di rapportarci tra noi**. Allora, gli economisti ci hanno insegnato che quando un fornitore è abituale e importante, si chiama **partner**, e il partner è uno che deve rischiare con noi, perché il dovere etico nel rispetto reciproco dei propri ruoli ci dice che ognuno deve mettere un po' del suo.

Dentro a questo concetto allora abbiamo provato ad elaborare questa storia. Chiaramente pensate che il tavolo è fatto di vari Esperti – io ci sono entrato dalla commissione prezzi, poi c'era DeBraud, che è rimasto anche adesso, dalla commissione tecnico-scientifica, poi c'era il Presidente degli ematologi, quello degli oncologici-medici, quello dell'associazione medica, e due rappresentanti dei farmacisti ospedalieri, più alcuni clinici, perché il dramma adesso dell'art 5 del decentramento regionale, ci dice che comunque un punto di vista di alcune esperienze regionali devono essere portate in sede centrale, per cui avere al nostro tavolo delle persone valenti come il prof. Roila o come l'oncologo di Napoli, o come La Bianca etc, hanno consentito praticamente di provare a coniugare un po' il punto di vista del clinico, il punto di vista della regionalizza-

zione del problema e dell'applicabilità a tutto questo.

L'esperimento non so se sia riuscito o no: io penso che sia servito, ci è riuscito, vedremo se saranno riconfermati o meno i termini nel quale sarà re-immesso.

Una cosa è certa, che alla fine di tutte le discussioni si è visto che ognuno di noi parlava da un suo punto di vista: c'era chi metteva più in evidenza il punto di vista dei diritti del malato comunque di avere un farmaco, c'era chi portava l'esperienza della regione Toscana che sui pediatrici ha applicato per regola l'off-label a dispetto di tutti, per cui è la prima che ha applicato il Talidomide nei tumori solidi pediatrici con delle evidenze veramente ancora un po' deboli, mentre chiaramente c'erano quelli più dentro alle valutazioni tecniche degli studi fatti, e tutti portavano le loro posizioni.

Da tutte queste riflessioni, io ovviamente cercavo di portare il mio punto di vista istituzionale che era il punto di vista della trattativa dei prezzi e dei rimborsi. Veniva da sé lo scoprire che ci sono settori che meriterebbero una riflessione, cioè non più il cost-sharing o il risk-sharing nel pagamento, **ma anche il risk-sharing nella ricerca**, e così abbiamo cominciato grazie ad un rapporto che per me è personale con l'amica Laura Forni su un pay-back che doveva fare una azienda, da trasformare in una prospettiva di ricerca, e una ricerca condivisa non comportava nessun aggravio da parte né della spesa pubblica né dell'azienda. Allora, dicevo, è possibile identificare un terreno di conoscenze più urgenti e immediate che possono essere date, che possano favorire poi la contrattazione? Abbiamo provato a dire: a un certo

punto le aziende già forniscono un 5% all'AIFA, e praticamente questo 5% serve per la ricerca indipendente. Why not, se poi l'azienda si impegna a fornire gratuitamente il farmaco? Credo che l'equilibrio etico del rischio potrebbe essere poi raggiunto.

Chiaramente la cosa che interessa è sempre arrivare a un **obiettivo comune**, che è quello di aiutarci insieme: voi non potete scappare dal prezzo medio europeo che è quello in cui siete ingabbiati, noi non possiamo scappare da una ammantatura di autorevolezza scientifica a qualcosa che lo merita o no, e dentro questo si è detto che forse gli enti regolatori delle multinazionali italiane possono diventare anche artefici con noi di un **modello di cooperazione** che può essere, e non solo come passa carte più o meno complicate per i criteri di approvazione o di variazione di registrazione etc.

Abbiamo detto: proviamo a identificare questa terra di nessuno. Cioè la terra di nessuno sicuramente sono gli studi che un'azienda non farebbe mai, e che potrebbe diventare ricerca indipendente solo se il ricercatore ci mettesse molto del suo. Parliamo di quegli studi head-to-head, ad esempio. Certo che se uno non è certo di avere risultati positivi non lo fa. Su studi che sono potenzialmente in corso e rischiano di infilare un'altra idea di registrativo, o una registrazione in corso, o un'altra idea di sviluppo che l'azienda fa del farmaco, oppure questi studi di corte e sotto-corte particolarmente responsiva, a questo livello vi dico che è in programma da parte di AIFA l'ipotesi di una sottocommissione per i **predittori di risposta biologica**, e vi

dico anche che questo porterà ancora di più a tirare le maglie del sistema, perché l'inibitore del protosoma 6S del Velcade ce l'ha almeno il 30% dei tumori del colon, il 40% dei tumori al polmone. Ci troviamo quindi con un bortezomib che viene via dal campo ematologico per andare nell'altro, quello oncologico.

Abbiamo visto alcuni fare questi passaggi. Però chiaramente i risultati di queste ricerche faranno sempre più a pugni con delle AIC che chiederanno nuovi modi di essere attesi, di essere registrati e accolti. E che soltanto in un cammino di trasparenza condiviso potrebbero trovare il modo di essere attuati, perché altrimenti se ci infogniamo in quei linguaggi burocratici che abbiamo visto prima rappresentare norme applicative tra assicurazioni eccetera, cioè voi siete certificati come studi no profit, allora è possibile identificare uno studio alla pari, se l'ente pubblico è uno dei due committenti lo studio come si identifica? E' dipendente o indipendente?

Allora, l'azione è che noi dobbiamo avere la forza di dire : questo è uno studio indipendente e no profit, e quindi deve schivare le gabole burocratiche che invece ingabbiano tutti gli altri, e originare eventualmente anche un fast-track oppure alcune procedure particolari se i dati che vengono fuori possono essere significativi.

Riflettendo ancora, nei casi dei farmaci oncologici, si è ritrovato anche qui il **campo dei tumori rari oncologici terreno attuale dell'off-label**. Anche lì c'è soltanto qualche volontà ipotetica di qualcuno di approfondirli, ma adesso è una

richiesta che abbiamo dovuto fare non da noi ma da parte della associazione dei tumori rari, che ha fatto la pressione specifica di dire che non riescono a regolamentare e chiedono di avere accesso ai farmaci; altrimenti si deve contattare il clinico-farmacista ospedaliero o lasciar morire delle persone che non meritano. Quindi parliamo dei calcio carcinomi e altri, che non vedono assolutamente niente.

Una cosa che è importante, e che secondo noi poteva essere intrigante, è questo: quando noi facciamo sia cost-sharing che risk-sharing ci siamo dati un denominatore comune, di considerare **responder lo stable disease**. Se lo stable disease è considerato come responder nei termini di pagamento e di rimpiazzo, chiaramente ci manca dietro la formazione scientifica, io lo pago come responder quindi vuol dire che è il farmaco che ha agito, ma noi sappiamo che non è così, o almeno che possiamo dimostrare che non è così per tutti. In questo termine qui, lo stable disease ci consente allora di fare anche alcune riflessioni che vengono da altra parte della oncologia, perché come dicevo se ancora viene rappresentato che il carico chemioterapico sul carcinoma ovarico in fase avanzata, rispetto a quello fatto in fase precoce, dà molta più risposta. Vogliamo dire che nei mielomi è stata identificata questa fase di "very good partial responder"? Categoria strana forse difesa dal WWF ma che sempre di più ci fa pensare che l'immagine del farmaco più attivo in oncologia non è quello che distrugge più cellule ma è quello che dà più probabilità di portare a **cronicizzazione della malattia**, e se rapportiamo questo al pleotrofismo delle cellule, allora forse ci rendiamo anche conto del perché il monoclo-

nale agisce non solo come terza linea ma anche come adiuvante in prima e seconda eccetera. Allora, provare a dare e affrontare o ammantare di scientificità questo diritto di portare in “add-on” dei farmaci in prima linea, e oltre alla scientificità, di ammantare con un discorso etico la possibilità di esplorare questo campo dove chiaramente il farmaco biologico essendo one-to-one ha molta più probabilità di agire quando le condizioni sono ancora buone, quando la risposta biologica spontanea è ancora molto alta, ed è un terreno che potremmo scorrere insieme.

Poi ovviamente ci sono degli studi volti a completare degli **end-point surrogati**. Abbiamo qui gli amici di cui abbiamo parlato, del degarex, allora quando ci troviamo davanti al surrogato cosa facciamo, lo ammettiamo o non lo ammettiamo? Se siamo di fronte a una centralizzata. Mah, il rischio è molto grande. Allora, prima cosa è provare a completare un end-point surrogato e provare a **trasformarlo in un end-point clinico vero**, credo che sarebbe un dovere che toglie via la brace a voi ma anche a noi, ecco.

Allora, questo nuovo modo secondo noi può veramente essere questo incremento di tiro, la riflessione di queste tabelle ci fa assolutamente riflettere.

Il secondo elemento che può vedere la collaborazione: per quanto mi riguarda cercheremo di introdurre negli elementi del tavolo oncologico, è sempre questo: il dato che ci ha presentato Maltoni nell'ultima letteratura dei 15 giorni che vedono la morte del 30% dei pazienti oncologici dopo l'ultimo trattamento è un dato che da solo segnala un fatto di allarme: noi stiamo pagando come ente regolatore e come com-

missione oncologica, stiamo avvallo il pagamento **dell'agonia o della vita delle persone?** E questa è una cosa da cui noi dobbiamo assolutamente provare ad uscire. E allora, se riusciamo ad ammantare questi discorsi di ordine farmacologico tipiche dello stable disease con queste altre cose di ordine etico, del pagare sì o no, come o quanto, e ci mettiamo anche questi elementi della **qualità della vita**, che in AIFA hanno ipotizzato ma poi non sono mai stati raccolti, però se noi proviamo a dire effettivamente di un farmaco quanto è il **periodo di benessere** che questo mi assicura. Perché noi, in alcune situazioni, per dire, qui in Lombardia, stiamo affrontando, alla luce di quei dati di Sobrero, di prima, che forse è meglio dare 1500 euro al mese alla famiglia che ha un paziente oncologico in casa dopo il secondo ciclo di chemioterapia di seconda linea, perché è come se partisse un orologio con il conto alla rovescia, e nei due anni successivi almeno mettiamo la famiglia in condizioni di tutelarsi. Per noi questi elementi, che appartengono al grande linguaggio dell'FDA, potrebbero invece diventare un elemento contrattuale che voi potete portare, alleandolo a degli studi, che ci aiutino in questo cammino che secondo noi è quello che potrà portare davvero risultati importanti.

I limiti del cost-sharing, risk-sharing e pay for results: è chiaro che il cost-sharing dà un risparmio certo, il risk-sharing è molto corretto ma non sempre facilmente applicabile, il pay for results dei tardivi non si può assolutamente fare. Tutti questi rappresentano le stesse contraddizioni, che ci sono. Se ora invece ci focalizziamo di più su fatti che possono rendere anche

molto più ammissibili, facili e agevoli i meccanismi di rimborso: perché le schede italiane sono state compilate nel 50%? Ci hanno fatto perdere un sacco di dati, nonostante questo siamo riusciti a recuperare un meccanismo di risparmio sui farmaci analizzati di circa il 20%. Per cui è la resa globale che il tavolo oncologico ha prodotto ad AIFA alla fine. Rispetto ai farmaci che vi ho fatto vedere prima in tabella. Questo meccanismo si può ottimizzare, utilizzando meglio le schede, diffondendole, limitandole solo dove sono necessarie e forse arrivare proprio con l'azienda a contrattare il livello della scheda, perché il livello di sicurezza se venisse contrattato potrebbe già imparare e diventare essa stessa un primo elemento di studio condiviso.

Chiaramente possiamo concludere solo con queste speranze: che le politiche di governo non producano per i pazienti immorali ritardi e impedimenti di accesso al farmaco, come si sta rischiando adesso, visto che la Sanità sta sempre più andando in mano agli economisti e anche i pazienti devono avere il coraggio di rivendicare i loro diritti. Grazie.

CHAIR

Ci sono delle domande?

Q1

Sulla base della sua esperienza, dato che oramai c'è questa condivisione con altre agenzie, ci sono altre agenzie che in Europa si stanno muovendo come l'AIFA su questo tipo di farmaci?

DALL'AGLIO

No, ci risulta che il NICE ha ipotizzato al lato del primo concetto di risk-sharing e sta applicando tuttora

i primi modelli con l'abbinamento dei qualities. E ha iniziato quest'anno a farlo. Però non nei termini come pensiamo noi, non i costi clinici di benessere, perché sapete che il Qaly è molto contestato dai farmaco economisti: abbiamo l'esperto, lasciamo che parli lui.

Q2

Per chi gestisce alla fine a livello operativo questi accordi, negli ospedali, nelle strutture, i farmacisti che devono comprare e devono proseguire sostanzialmente queste cose, la moltiplicazione degli accordi crea dei problemi di natura gestionale? Magari in relazione con le imprese?

Seconda domanda: c'è un'uniformità alla fine di applicazione sul territorio degli accordi stessi? Perché c'è un rischio poi alla fine, a seconda delle diverse circostanze operative e capacità gestionali, che gli accordi siano molto validi dal punto di vista nazionale e poi a livello locale ci sono gambe diverse. Ed è un problema abbastanza rilevante, insomma, che qualcuno paghi di più e qualcuno di meno...

DALL'AGLIO

Le dita nelle piaghe fanno male ma aiutano sempre a riflettere: come dicevo meno del 40% delle schede hanno prodotto poi la scheda di fine trattamento che è abbinata ai meccanismi di rimborso. Quindi in pratica noi abbiamo raccolto tra il 30% e il 40% di quello che sarebbe stato l'atteso se tutte le schede fossero state compilate, questa è la cifra finale, quindi vuol dire che sicuramente oltre a perdere dati **hanno perso anche molti meccanismi di rimborso**. Chiaramente i new-team di maggiore trasparenza si potrebbero anche evitare questi bellissimi mixage o cocktail di etica, economia

e farmacologia che sono queste sottodivisioni che potrebbero continuare, se ci fosse un semplice sconto di prima data e vedere nella scheda poi delle cose realmente significative e assicurarsi che la scheda poi viene compilata, perché ora effettivamente i farmacisti ospedalieri stanno protestando perché poi si trovano spesso nella situazione di dover compilare loro queste schede dell'AIFA, e le schede non compilate non sono solo un vuoto amministrativo, ma un grande bias scientifico, perché dentro nella scheda c'è raccolto il trattamento, l'efficacia, le sospensioni per tossicità, tanti dati che potrebbero essere interessanti, ed è veramente un peccato perdere. L'idea, il diritto di rendere più scientifico il meccanismo di rimborso e intensificare molto di più questo invece potrebbe essere la strada nuova per migliorare il risultato finale.

CHAIR

Posso fare una domanda io?

L'aumento dell'aspettativa di vita che viene fornito da questi farmaci, mi pare di aver inteso che è abbastanza, se non molto, contenuto. Che lei sappia ci sono in sviluppo dei farmaci che possono promettere di più rispetto ai progressi contenuti offerti da questi, oppure no?

DALL'AGLIO

Beh, allora, la domanda è intrigante. Sicuramente i farmaci in sviluppo ci sono e le Aziende lo sanno.

Imparare a usare bene questi farmaci secondo me però è un aspetto molto più importante: pensate che vengono ancora definiti o vengono ancora usati come farmaci prodotti come dose e kg di peso quando non hanno nulla a che vedere. Un farmaco biologico con una molecola one-to-one se mai andrebbe rappor-

tato alle cellule tumorali che una persona ha, non certamente ai kg di peso. Sull'età eccetera, abbiamo già detto prima, ci sono dei vuoti assoluti, e soprattutto quello che mi colpisce è questo: **mentre abbiamo avuto un miglioramento di oltre 60-70% del periodo di sopravvivenza nel caso dell'ematologia, abbiamo avuto invece questo risultato assolutamente deludente nel campo dei tumori solidi**, e questo non può non far pensare che ci siano dei meccanismi che dovrebbero essere enfatizzati, dei meccanismi degli studi di farmacocinetica. Mi toccate un argomento caro perché è una delle cose che stiamo studiando pure alla scuola di Pavia, indirizzo della professoressa Cova, sul tumor interfaccia fluid, cioè il metabolismo lattico del tumore scarica acido lattico che diventa subito glicolicomaleico e crea quindi una degradazione lipoperossidativa che dà forma a un lad peritumorale, che gellifica e protegge il tumore solido, e di fatto ogni farmaco lì ha vita dura a entrarci. Però anche questi qua sono solo dei dati su sarcoma trapiantati. Cioè fare secondo me il migliore utilizzo, oltre che la migliore fase precoce, perché chiaramente continuiamo a dire che in una fase post-chirurgica sarebbe il non-plus-ultra utilizzare un farmaco biologico, quando le cellule tumorali sono in grande re-bounce di fattore di crescita e contemporaneamente non hanno nessun meccanismo di protezione, ma queste restano cose teoriche che dovrebbero essere giustificate da studi di farmacocinetica.

Q3

Questo nuovo approccio di risk-sharing attraverso la ricerca sperimentale, che abbiamo visto per il 50%... ecco, secondo lei il suo best-estimate avrà vita facile al di là

della sperimentazione che ha fatto in un caso?

No, le spiego perché. Perché in Aziende multinazionali, la ricerca, sebbene non sia non profit ma supportata comunque dall'esterno, ha tutto un sistema di approvazione a livello internazionale che io non esiterei a dirle piuttosto pesante, però. Secondo lei potrà avere un futuro?

DALL'AGLIO

Allora, ho detto che bisognerebbe coniugare le nuove esigenze dell'HTA con le nuove esigenze della problematica dei **partial responders**. Nessuno di noi può negare oggi che per il tumore a piccole cellule, la best choice sembrerebbe dei trattamenti chemioterapici: risponde al 100% dei cicli di chemioterapia, scompare completamente e dopo tre

mesi va in recidiva e muore, allora questi sono dati indubitabili. Se cominciamo a dire: smilitarizziamo il messaggio dei farmacologi "sick-and-destroy" e cominciamo a dire che si crea un equilibrio metabolico per una strategia di cronicizzazione, questo lo credo. Se ci viene proibito di innamorarci delle nostre idee siamo finiti. Siate realistici e cercate l'impossibile no?

Q3

No, perché lo dobbiamo anche capire bene prima noi, per poi attuarlo bene.

DALL'AGLIO

Dovete essere convinti voi, tra i vari sottomultipli delle categorie di ricerca che abbiamo visto, qui stiamo cominciando a riflettere anche in

termini molto bizantini, anche all'atto della contrattazione pratica poi ci si trova in enormi difficoltà, si litiga sui tempi di consolidamento, si litiga sul perché si è sospeso il trattamento, etc. Cioè, ci sono delle risorse che sono sempre poco definite. Invece creare un meccanismo molto ben definito, come dire il 50% di sconto per la prima dose. L'orientamento finale di AIFA adesso sta andando in senso opposto: cioè regole di ingaggio e pay for results per tutti, è stato l'ultimo testimone nell'atto di chiusura degli ultimi tavoli oncologici.

Credo però che sia così difficilmente applicabile e disarticolabile, che tutto sommato imploda su se stesso a favore di soluzioni molto più terra-terra ma di buon senso. Speriamo.

ENRICO BOSONE
Direttore Editoriale
SIAR NEWS

La negoziazione dei farmaci innovativi

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

Sarò breve.

Dunque, poche slides perché intanto sapendo che ero l'ultimo relatore ho pensato "non voglio ucciderli" e poi perché mi interessava darvi il punto di vista di un vostro collega coinvolto in molte negoziazioni da parecchi anni, su un argomento che è uno dei temi su cui la SIAR è intervenuta con vari seminari. Per chi è un po' nuovo di questo argomento, vi invito ad andare a vedere i **SIAR news** precedenti, a partire da quello che riportava le presentazioni del seminario del Maggio 2005 dove il dottor Bruzzone e il professor Montanaro diedero una serie di elementi utili per capire il modo in cui viene esaminato il dossier prezzo-rimborso che alcuni di noi faticosamente preparano per le domande di prezzo e rimborso in Italia.

Devo dire che un po' tutta la regolamentazione è una regolamentazione che varia nel tempo e quella della negoziazione dei farmaci innovativi particolarmente. Questo sia perché varia a seconda del medicinale, perché la parola innovativo già di per sé indica che molto spesso si tratta di una negoziazione fatta case-by-case, caso per caso, ognuno rappresenta una situazione spesso molto differente dall'altra, quindi uno scenario in movimento perché sono diversi

farmaci con diverse caratteristiche e anche perché, nel corso degli anni, anche dei mesi a volte, si è un po' cambiata la struttura, il modo di ragionare e gli strumenti per arrivare a definire degli accordi. Avete visto nella presentazione di prima del Dottor Dall'Aglio come negli **ultimi anni** siano uscite cose interessanti e particolarmente nuove.

Allora voglio rappresentare con una figura il concetto di cercare di stabilire con un'immagine qualcosa in movimento. Questo è un quadro futurista, poi vi farò una domanda alla fine della presentazione su questo quadro.

Dunque, alcuni **punti di riferimento** in questo mondo che cambia, in particolare il mondo della negoziazione del prezzo dei farmaci. Intanto un punto di riferimento, oltre a quello che vi dicevo dei seminari SIAR di questi ultimi anni, ma un anno fa circa negli stessi giorni di oggi Maurizio Giaracca ha fatto **una presentazione, riportata nel SIAR News 55**. E qui ho riportato gli elementi essenziali di quella presentazione. Ha parlato dei tetti di spesa, del fatto che c'erano farmaci che avevano superato il tetto prestabilito e che avrebbero dovuto **restituire** una parte del fatturato, cosa che è poi successa nel 2009 per la

maggior parte di questi farmaci: c'è stato un rimborso di una parte del fatturato.

Maurizio ha parlato degli **studi osservazionali** e di come siano stati attivati da AIFA quando c'erano degli elementi critici negli studi per costo e beneficio, e quindi il passato è rappresentato da **Cronos, da Antareb, da Improve, da Psocare, dagli studi sul diabete**. E ha parlato del monitoraggio tramite i **registri AIFA**, già in vigore da qualche anno, e questi registri che hanno l'obiettivo dell'appropriatezza prescrittiva. In realtà se voi leggete l'intervista al Professor Rasi, ed in particolare alcune domande su questo argomento – intendo l'intervista che abbiamo distribuito oggi – in realtà, secondo il professor Rasi, questi registri AIFA sono serviti più per il **contenimento** dei costi che non per l'**appropriatezza prescrittiva**. Forse nel futuro possono essere uno strumento che insieme ad altri, come per esempio la possibilità di fare studi in collaborazione, potrebbero diventare poi un punto di partenza per l'appropriatezza prescrittiva.

I meccanismi di rimborso. Già l'anno scorso Maurizio ci ha parlato del cost-sharing e del payment-by-

results, e del CAP, che ha fatto vedere anche il Dottor Dall'Aglio. C'è un caso di CAP, relativo ad un prodotto della Roche, per cui da un certo punto in avanti il farmaco viene dato scontato o addirittura gratis.

Un altro punto di riferimento è rappresentato da quell'articolo, l'ha richiamato anche il Dottor Dall'Aglio, l'articolo del New England - che viene richiamato anche nelle presentazioni per esempio del Dottor Tomino, ma anche di altri di AIFA - di **Garber del 2007** che ha dato un po' un impulso al payment by results. Vi suggerisco di leggerlo perché è molto interessante. Ci sono luci e ombre ben disegnate in questo articolo, che racconta dell'esempio del Velcade, che è stato il primo esempio di PbR con il NICE, e dell'esigenza di trovare dei sistemi per questi nuovi farmaci promettenti ma costosi, di metterli a disposizione dei pazienti ma con sistemi che consentano qualche tipo di risparmio. Quindi l'accordo del NICE con il SSN che paga solo i responders, e questo dovrebbe costituire un incentivo a usare il farmaco solo o prevalentemente nei pazienti che rispondono, e quindi diventa un rapporto costo-efficacia personalizzato.

Ma lo stesso articolo evidenziava anche dei **problemi pratici**, che poi stiamo vivendo anche noi in Italia, cioè la difficoltà in alcuni casi della **misurazione obiettiva dei risultati, la possibilità di confondere gli effetti del farmaco con l'andamento della malattia o con le conseguenze di altri trattamenti, soprattutto quando sono pazienti anziani pluritrattati**. La necessità di avere un biomarker predittivo di beneficio clinico, e la difficoltà nello stabilire le **soglie** per definire i

responders. Anche l'accordo NICE per Velcade comunque ha mostrato questa difficoltà di definizione. Infatti in quel caso si misura la proteina M. Per l'Azienda il responder poteva essere indicato come il paziente dove la proteina M veniva diminuita del 25%, per il NICE del 50%, questo è riportato nell'articolo. Quindi oltre che stabilire il biomarker bisogna anche stabilire la soglia per cui si possa parlare di responders o meno.

Nell'intervista al Professor Rasi, che avete avuto stamattina, alcune domande sono state concentrate su questa procedura, e quello che lui dice è che al di là di una definizione di un **algoritmo** (dico tra parentesi che noi abbiamo lavorato negli ultimi anni con l'algoritmo detto "algoritmo Montanaro", e poi ci sono anche altri algoritmi che sono stati pubblicati) ma al di là della definizione di un algoritmo il Professor Rasi dice che va distinta l'**innovazione terapeutica** da altro tipo di innovazione, e in questo sembra esserci un consenso da parte di tutti gli esperti di AIFA della importanza da dare alla innovazione clinica per il malato.

Il Professor Rasi vede **L'HTA** in due momenti distinti: il momento della definizione del **valore terapeutico** al momento dell'immissione in commercio, che spesso si basa su dei dati ancora non completi o molto maturi, perlomeno non ci sono i dati che vengono fuori poi dalla commercializzazione, e quello che invece si può poi dare successivamente dopo averlo sperimentato nella pratica clinica. E quindi la necessità di riuscire a trovare un **modo** per definire il valore terapeutico e quindi il prezzo al momento della prima negoziazione, ma poi rivedere que-

sto valore, che può aumentare o diminuire, a seconda di quello che sono i risultati della pratica clinica, e quindi tramite un HTA e quindi anche coinvolgendo le Regioni che possono avere un ruolo importante in questa seconda fase soprattutto. Continueranno, secondo il Professore - queste sono le sue intentions, poi bisogna vedere anche le altre Persone cosa ne pensano, ma questo è ciò che lui si aspetta - una continuità degli schemi di cost e risk-sharing e di payment by results, non solo per gli oncologici, fino a che non si potrà individuare a priori - e qui mi ricollego a quello che diceva il Professor Dall'Aglio - il **paziente responder** che possibilmente non subisce grave tossicità.

Questa naturalmente è una cosa che tutti ci auguriamo, perché capire prima se il farmaco funzionerà e se non sarà particolarmente tossico per quel paziente è una cosa importante, che purtroppo in molti casi ancora non è possibile, ma lavorare su questo penso che sia una cosa effettivamente importante.

La definizione di **quando** restituire il costo della terapia va stabilita caso per caso: il fatto che il medico decida di interrompere la terapia, ovviamente il medico lo può fare perché è un suo diritto, ma legare questo all'elemento del rimborso è un punto critico, perché non sempre nella pratica clinica tutti i medici o tutti gli specialisti, immediatamente, soprattutto per il farmaco innovativo, si adeguano a quelle che sono le linee guida internazionali o a quello che è il meglio dell'evidenza clinica.

La possibilità di **audizioni** con i tavoli degli esperti AIFA, quindi con il tavolo oncologico ma anche con gli altri, quindi l'intenzione di avere un meccanismo strutturato, una procedura strutturata che con-

senta di avere dei contatti, audizioni pubbliche per quanto riguarda AIFA naturalmente, con un verbale, un memorandum, i risultati della riunione, etc.

E un elemento importante che ho sottolineato, perché credo sia molto importante per chi svolge la nostra professione, è la **continuità tra l'assessment delle autorizzazioni all'emissione in commercio e il rimborso**. Cioè il Professor Rasi ha rivendicato questo ruolo importante e singolare in Europa di AIFA, che è l'unica agenzia che oltre a fare degli assessment, nazionali ma anche partecipando alla centralizzata, è responsabile anche del prezzo e rimborso. Professor Rasi riferisce che c'è molto interesse da parte di altre agenzie per questa locazione particolare di AIFA, particolarmente dall'agenzia svedese ma anche da altre, e comunque anche se non è la stessa struttura, lo stesso body che fa l'assessment per l'AIC e la definizione del prezzo e rimborso, è importante che i **due processi siano strettamente collegati**. Naturalmente quando si parla di prezzo e rimborso si parte dai dati di sperimentazioni cliniche che poi sono presenti nel dossier di registrazione, che vengono dalla clinica, ma anche da altre informazioni, per poi discutere del costo-efficacia e del confronto con altre terapie, e così via. In questo a me sembra di cogliere una sottolineatura del valore del **regulatory affair expert**, che non è detto che debba sempre partecipare alle negoziazioni per il prezzo e rimborso ma sicuramente deve e può svolgere un ruolo importante nella preparazione delle documentazioni relative a questa negoziazione.

Cosa sta succedendo l'abbiamo visto forse ancora meglio dal Dottor Dall'Aglio, io vi riporto solamente

due lettere, due comunicazioni di AIFA che voi avrete visto, sull'allineamento della procedura di gestione rimborsi cost e risk-sharing e payment by results. La prima del 13 Novembre 2009, di tipo generale, dove si diceva che le procedure di gestione telematica sono state preannunciate per 10 farmaci nuovi, che vedete, per i quali le negoziazioni sono molto recenti, e si indicava che questa procedura porta alla definizione di un **credito** che deve essere trasformato in **rimborso**, e questa trasformazione viene lasciata al rapporto tra il centro e l'azienda farmaceutica. La condizione necessaria per poter chiedere questo rimborso da parte delle ASL e dei centri è la **compilazione delle schede**. Le aziende farmaceutiche possono verificare e accettare o meno l'erogazione, e possono essere fatti eventuali **controlli** per la verifica di queste **schede di fine trattamento** piuttosto che quelle che monitorano l'andamento della patologia del singolo paziente.

IL 20 Novembre, cioè una settimana dopo, veniva presentata, sempre sul sito AIFA, una comunicazione relativa alla specialità TASIGNA, dove viene indicato il rimborso pari al prezzo del primo ciclo, cioè 4 settimane, dovuto in caso di fallimento terapeutico e interruzione definitiva della terapia, rilevate dal prescrittore durante o immediatamente dopo il primo mese assoluto di terapia. Anche qui si dice che è necessario aver compilato tutte le schede compresa quella di fine trattamento per poter chiedere questo rimborso, ed è confermata la possibilità di verifica da parte delle aziende farmaceutiche, della correttezza di questo rimborso.

Questo è un po' lo status di questi

10 farmaci nominati nella comunicazione del 13 Novembre. Qui ho messo il nome del marchio, il principio attivo, l'azienda, il tipo di malattia, quando è stato fatto l'accordo. Quindi stiamo parlando degli ultimi due anni praticamente e ho indicato anche un risparmio torico che è stato calcolato, per esempio nell'articolo del dr Palozzo su About Pharma di Ottobre dell'anno scorso, dove ha provato, sulla base delle informazioni a sua disposizione, a calcolare quale potesse essere il risparmio teorico massimo. Qui ho messo solo 2 numeri solo per dire che questi risparmi potrebbero anche essere molto consistenti, perché vedete che vanno da un 20% fino a un 45%. Poi il dato reale è quello che ha detto il Dottor Dall'Aglio: circa il 20%.

Quindi qui ho lasciato molti punti di domanda, perché penso che in base alle nuove informazioni che verranno dall'AIFA potremo coprire quei punti di domanda e anche capire come stanno andando queste cose.

Se posso fare un commento finale, e anche lanciare una provocazione, volevo dire che credo che sia di interesse comune cercare di individuare i pazienti effettivamente responders a un determinato farmaco e per cui il farmaco non sia tossico. Però molto spesso è difficile che ci sia il bianco e il nero: ci sono tutti i grigi possibili che possiamo immaginare, e quindi è poi difficile stabilire quando fermarsi in questa operazione. Ma comunque bisognerebbe anche considerare che se c'è un aumento della sopravvivenza di 6 mesi, mediamente, nella popolazione, e ci sono dei non responders, per i quali l'aumento della sopravvivenza è 0, e dei responders, per i quali l'aumento della sopravvivenza è 12 mesi, il mio farmaco che costa 100 quando viene

dato a tutti e l'aumento di sopravvivenza è 6 mesi, dovrebbe costare 200 quando viene dato solamente a quelli che hanno una sopravvivenza di 12 mesi. Con questa piccola riflessione vi lascio.

Vi chiedo solo se qualcuno sa cosa rappresenta questo quadro. Sì, giusto, rappresenta una Cavaliere che cavalca forse verso l'Ignoto... E' di Boccioni, Elasticità (1912).

Grazie.

CHAIR

Domande per il Dottor Bosone?

DALL'AGLIO (credo)

Quanto avete considerato per le off-label nel caso di pay back? Perché noi abbiamo avuto questo dato preoccupante sul quale stiamo lavorando adesso, che in realtà l'atto di chiusura delle schede più che un gesto di negligenza, è stato un meccanismo di storage spontaneo che i singoli reparti si facevano per l'uso off label di un farmaco. Cioè, si è creato questo meccanismo di shift che ci ha spostato il problema, per cui crediamo di riuscire a migliorare soltanto se raccogliamo anche l'offerta sulle schede, però chiedevo a voi se avete... Quando avete calcolato di non sottoposti a pay back in quanto off label, la cifra che avevate in mente.

BOSONE

Perfetto: rispondo per quando riguarda il Revlimid perché per il Velcade non so rispondere.

Siccome il Revlimid ha un sistema molto particolare, cioè che possiamo

dare solo una confezione, quindi la terapia per un mese alla volta, perché essendo simile alla Talidomide ha il problema della teratogenicità, quando abbiamo avuto l'autorizzazione per il Revlimid è stato messo nel registro AIFA, e noi possiamo dare solamente il trattamento per un mese per ogni richiesta. Poi teniamo un database d'accordo con AIFA che inviamo ad AIFA periodicamente, con tutti gli usi off label che sono gratuiti. Gli usi off label vengono, paziente per paziente, approvati dal tavolo oncologico: il tavolo oncologico dà l'autorizzazione, e a questo punto noi mandiamo tutte le informazioni per il RMP ed il piano di prevenzione della gravidanza al medico e al centro, e il medico può chiederci il farmaco e gli viene dato gratis. Attualmente sono circa tra i 100 e i 150 i pazienti in trattamento off label per Revlimid, con il farmaco che viene dato gratis da un anno e mezzo.

DALL'AGLIO

Quindi secondo lei facciamo bene a non accogliere e a respingere la richiesta della Rel di fare – e questo per ricollegarmi al discorso del Professor Jommi prima – di fare una unica scheda di inizio e poi di terminazione e di non dover continuare a fare schede ogni volta, perché questa è una richiesta precisa che noi abbiamo e che ci pone non pochi problemi.

BOSONE

Non lo so, penso che si debba ragio-

nare su cosa fare per i registri caso per caso, come si diceva prima, e se fare eventualmente degli studi osservazionali magari in collaborazione. C'è una domanda al Professor Rasi che abbiamo fatto, per quanto riguarda gli studi: lui ha in mente di fare molto volentieri gli studi per individuare i responders e i non responders, che è in linea con quello che ha detto lei prima. Abbiamo anche il problema di individuare quando si fanno questi studi insieme chi è lo sponsor, perché nel caso degli Stati Uniti c'è l'NIH, dove può essere lei lo sponsor, e l'azienda farmaceutica paga, mette i fondi almeno in parte o completamente, e l'NIH fa lo studio. In Italia però non c'è la normativa che c'è negli Stati Uniti e non c'è l'NIH; quindi bisogna vedere un attimo caso per caso come organizzarsi. Però sicuramente sono temi interessanti e credo che ci possano essere strumenti che alla fine potrebbero essere a vantaggio di tutti, sia per AIFA che per le Aziende farmaceutiche che, soprattutto, per i Pazienti.

CHAIR

Altre domande? Allora, se non ci sono altre domande, io chiederei al Dottor Dall'Aglio e al Professor Jommi se possiamo mettere le loro diapositive sul nostro sito, magari le blocchiamo in PDF, ho visto dei cenni di consenso.

Per cui vi ringrazio, con questo chiuderei questa giornata, ringrazio tutti e in particolare i relatori che spero accetteranno un nostro futuro invito.

Grazie ancora.

CLAUDIO JOMMI

Professore Associato di
Economia Aziendale,
Università del Piemonte
Orientale e Responsabile
Osservatorio Farmaci, Cergas
Bocconi

Analisi delle tendenze della spesa per il 2010 rispetto ai tetti e budget aziendali

Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on www.siar.it

Innanzitutto vi ringrazio per questo invito. Mi fa molto piacere e mi è spiaciuto non essere presente stamattina per impegni precedentemente assunti.

Il tema che mi è stato affidato è molto delicato: si tratta del **trend** della spesa farmaceutica rispetto ai **tetti**. Il vero problema è che, dato il contesto regolatorio, non è facile fare proiezioni.

Il messaggio finale che vi darò è che mentre il 2009 non è a rischio di sfondamento del tetto relativo alla spesa farmaceutica territoriale (aspetto recentemente confermato dai dati Aifa - ndr), mentre lo è da sempre sulla spesa ospedaliera (perché di fatto tale tetto è stato in partenza sottostimato), sul 2010 i rischi di sfondamento ci sono, e sono incrementati laddove la riclassificazione prevista dei farmaci Osp 2 (poi avvenuta - ndr) comporti un onere aggiuntivo a carico del SSN sulla territoriale (cosa che per il momento non è avvenuta). La possibilità di rientrare nel tetto dipende anche da eventuali misure di ulteriore contenimento, che sono oggetto di discussione in questo momento, nell'ambito di un tavolo che è stato creato a partire dal patto per la salute (tale tavolo ha prodotto successivamente alcune proposte operative).

E' probabile, come già successo in passato, che si trovino le soluzioni

per evitare l'applicazione del pay-back a carico delle imprese, anche perché poi alla fine dal punto di vista amministrativo la gestione dello sfondamento sarà estremamente complessa. Tuttavia, visto l'abbattimento del tetto e la mancata proroga del taglio del 12% del prezzo per i generici (che comunque ha avuto un impatto e avrà un impatto molto meno rilevante rispetto al taglio stesso in termini di incremento della spesa), questo rischio esiste e noi possiamo più o meno calcolarlo.

Prima di tutto volevo ricordarvi alcuni aspetti relativi al **patto per la salute e alla finanziaria**; tali provvedimenti vanno al di là del tetto sulla farmaceutica, ma impattano direttamente sulla farmaceutica.

Un primo messaggio importante di questo quadro regolatorio è che sono aumentate le risorse per il SSN. La finanziaria afferma che una quota parte per il 2010 è già messa a disposizione, una quota parte verrà messa a disposizione con successivi provvedimenti da parte del Governo.

Questo ha un rilievo importante: il primo è che si riducono le previsioni di disavanzo sanitario. In altri termini si prospetta per il prossimo triennio un disavanzo di dimensioni decisamente più contenute rispetto a quello che ci sarebbe stato se le maggiori risorse non fos-

sero state approvate. E questo per i fornitori del sistema, che sono stati penalizzati dal patto per la salute e dalla finanziaria, anche dal punto di vista della gestione della cassa, potrebbe essere una boccata d'ossigeno. Il fatto che il disavanzo sia un po' più contenuto e che alcune Regioni possano contare sulla possibilità di mantenere l'equilibrio economico-finanziario fa sì che queste Regioni accettino con maggiore "serenità" il finanziamento parziale del disavanzo di altre attraverso i piani di rientro. Se questo non fosse avvenuto, cioè se in prospettiva tutte le Regioni, comprese quelle che oggi sono in equilibrio o in quasi equilibrio come la Lombardia, il Veneto, l'Emilia, la Toscana, avessero avuto dei grossi problemi di tenuta dei conti pubblici nei prossimi due anni, il federalismo "solidale" sarebbe stato più difficile da applicare. Le risorse non sono comunque sufficienti per arrivare all'equilibrio complessivo a livello nazionale.

L'aumento delle risorse SSN ovviamente crea anche un **incremento del tetto sia sulla farmaceutica territoriale che anche sull'ospedaliera**, non in percentuale perché questi sono già stati fissati rispettivamente al 13,3% e al 2,4%, ma in valori assoluti. In realtà non tutte le risorse del Servizio Sanitario Nazionale vengono considerate per

il calcolo dei tetti: ad esempio, il finanziamento di enti centrali, quali la Croce Rossa Italiana, non rappresenta una somma rendicontata dalle Regioni e non rientra quindi nel tetto sulla farmaceutica.

Altri aspetti rilevanti del patto sono: un aumento degli stanziamenti dei fondi per il programma straordinario d'investimento nell'edilizia, che comprende anche l'investimento nell'apparecchiatura e in impianti, aspetto che consente alle Regioni di avere più risorse per gli investimenti strutturali (e di evitare quindi di utilizzare risorse correnti per tali investimenti, soluzione che in teoria non potrebbe essere praticata). E' previsto poi un sistema nuovo di monitoraggio della spesa. Vengono inoltre rafforzati i meccanismi automatici di copertura in caso di disavanzi previsti e rilevati. E' prevista una riarticolazione della rete di offerta ospedaliera, vengono abbassati gli standard dei posti letto: questo comporta una pressione sulle Regioni a ridurre ulteriormente l'offerta ospedaliera, con impatti differenti tra le Regioni. E' prevista una ri-definizione dei **livelli essenziali di assistenza**, aggiornamento previsto da diverso tempo. Sono previste anche azioni specifiche sul **personale**. Si tratta insomma di un provvedimento ancora decisamente orientato al contenimento della spesa, anche in presenza di risorse aggiuntive per il SSN.

Rielaborando i dati con le nuove risorse complessivamente disponibili, quello che si prospetta per il prossimo futuro è un **disavanzo per il SSN** tra il 3,7% e il 5,4% del finanziamento, ovvero dai 3 miliardi e mezzo fino ai 5-6 miliardi di euro di disavanzo. Avevamo previsto un disavanzo di circa 5 miliardi di euro anche per il 2009: questo è stato recentemente confermato dai dati preliminari dei conti economici

delle aziende sanitarie. Oltre all'entità del disavanzo, uno dei problemi più critici è la variabilità degli stessi a livello regionale: ci sono Regioni che hanno raggiunto una situazione di quasi equilibrio ed altre Regioni invece, come la Regione Lazio, che ha un disavanzo procapite estremamente elevato. Le Regioni Lazio, Campania e Sicilia, di fatto spiegano il 70% del disavanzo complessivo in valori assoluti nel 2001-2008, con aumento di tale quota dal 57% nel 2001-2004 al 75% negli ultimi anni.

Come sta andando la **spesa farmaceutica nei primi 10 mesi del 2009**? Se consideriamo la componente delle farmacie aperte al pubblico, il mercato è sostanzialmente fermo per i prodotti in classe A. La spesa farmaceutica convenzionata, cioè la spesa per farmaci dispensati nelle farmacie aperte al pubblico e rimborsati dal SSN, è invece in calo. La motivazione è una contrazione dei prezzi medi per confezione (i volumi sono aumentati) per effetto del taglio del 12% e per l'applicazione dei prezzi di riferimento alle molecole genericate, oltre alle iniziative regionali / locali finalizzate a ridurre il fenomeno dell'effetto mix, ovvero della tendenza del medico a prescrivere prodotti nuovi e più costosi. I consumi sono quindi il fattore che maggiormente traina il mercato in questo periodo storico, mentre il costo medio lordo per confezione è in calo in molte Regioni. Le ultime proiezioni dell'Osservatorio Farmaci (vi sarà un aggiornamento nel prossimo report previsto per fine maggio - ndr) mostra come un sempre maggior numero di Regioni rispetti il tetto sulla territoriale. Questo non significa che le Regioni allentino la tensione al contenimento della spesa sul territorio: vi ricordo che se le Regioni prevedono di sfondare il proprio tetto sulla territoriale, sono tenute a

recuperare almeno un 30% di questo sfondamento con delle misure di contenimento, inclusa l'adozione di forme alternative di distribuzione dei farmaci. In più comunque la territoriale può essere un "bacino" da cui trarre per misure di contenimento in senso lato.

Molto più critica la **componente ospedaliera**, che include l'attivazione di forme alternative di distribuzione di farmaci in Classe A: notate, ad esempio come l'incidenza della spesa ospedaliera sia più consistente in regioni come Toscana e l'Emilia Romagna e le Regioni che hanno applicato accordi per la distribuzione per conto. Il dato di fatto è che tutte le Regioni sono al di sopra del tetto del 2,4%. Peraltro le Regioni, per quanto siano formalmente responsabilizzate sulla copertura del tetto del 2,4%, considerano di fatto difficile raggiungerlo: in sede di negoziazione con i direttori generali vengono spesso negoziati tetti più elevati o, comunque, più flessibili.

Sul fronte delle misure di contenimento regionale sono state incrementate sensibilmente le partecipazioni alla spesa. Minori sono i dati sulle forme alternative di distribuzione (solo recentemente AIFA ha pubblicato i dati sulla spesa per forme alternative di distribuzione di farmaci in Classe A - ndr): ho considerato questo dato 2008, di fonte AIFA, che misura l'incidenza della spesa per farmaci in classe A distribuita attraverso forme alternative: sulla sinistra ci sono le Regioni che fanno vecchia distribuzione diretta (Toscana e Emilia Romagna), o hanno applicato accordi per la distribuzione per conto (ad esempio, Provincia Autonoma di Bolzano); sulla destra le Regioni, come la Lombardia, che, per motivi istituzionali, strutturali, organizzativi, eroga più farmaci attraverso la distribuzione ordinaria in regime di convenzione. L'AIFA, nella sua

rendicontazione semestrale (cfr. supra per aggiornamento – ndr), ha pubblicato un dato, per alcune Regioni, sulla composizione della spesa per classe A, che conferma il dato 2008.

Chiudo questa relazione con alcune **previsioni** sul triennio 2010-2012, previsioni che saranno oggetto di aggiornamento da parte dell'Osservatorio Farmaci. Quali sono i fattori critici di impatto sul 2010? Il primo fattore è il taglio del 12% sul prezzo dei generici, che, come sapete, non ha riguardato i prodotti di marca. L'impatto della mancata proroga sarà però limitato (e sicuramente non pari ai 430 milioni di Euro di risparmio annuale per effetto del taglio), in quanto diversi brand hanno abbassato il prezzo (e, quindi, i genericisti non lo hanno incrementato a seguito della mancata proroga del taglio, per evitare di avere un prezzo superiore al prezzo del brand). Un'altra misura impattante è lo sconto a carico delle farmacie (ovvero l'extra-sconto annuale dell'1,4%). Su questo l'Osservatorio Farmaci ha applicato per il 2009 ed il 2010 il dato di sconto per "competenza" e non per "cassa", ovvero quanto effettivamente le farmacie hanno versato in termini di extra-sconto. Ovviamente il trend della spesa mensile dipende da quando effettivamente viene pagato lo sconto (dato per cassa): ad esempio, a ottobre, c'è stato un calo della spesa farmaceutica convenzionata di quasi il 6%, per il semplice effetto del pagamento di una tranche rilevante di sconto da parte delle farmacie. Quanto alla riclassificazione degli OSP2, questa è avvenuta per il momento solo ai fini delle condizioni di prescrizione. Ai fini del rimborso (e di appartenenza al tetto di spesa), gli OSP2 rimangono farmaci in fascia H (o C) e, quindi, appartenenti al tetto sull'ospedaliera. Infine, il patto per la salute ha

introdotto un tavolo che entro 30 giorni dovrebbe proporre una proposta organica sulle modalità di governo specifico dell'assistenza farmaceutica ospedaliera, del ricorso ai farmaci fuori indicazione e di sistemi più avanzati di monitoraggio della spesa farmaceutica anche al fine di formulare proposte per assicurare il rispetto dei tetti programmati (il tavolo ha poi prodotto un documento, oggetto di discussione nell'ambito di un secondo tavolo misto, con la presenza di ministero, AIFA e Regioni - ndr). L'ultima proiezione Ossfar pubblicata (in corso di aggiornamento) prevedeva il rispetto del tetto sulla territoriale nel 2010. In realtà la spesa farmaceutica convenzionata sta calando un po' meno rispetto a quanto previsto e la spesa per la distribuzione diretta sta crescendo un po' di più. Il dato 2009 potrebbe essere leggermente più elevato (confermato dai consuntivi AIFA – ndr) e, quindi, potrebbe esserci un leggero sfondamento per il 2010 (anche se esistono ancora incertezze sull'entità effettiva del tetto). Infine, le nostre proiezioni sono valutate al lordo del payback a carico delle imprese. Se si considera il pay-back (ovvero se si valuta lo sfondamento al netto del pay-back) lo sfondamento per il 2010 potrebbe essere decisamente inferiore. Ovviamente, nell'ipotesi in cui passasse l'idea che ci sia una riallocazione di parte degli ex OSP2 sulla territoriale, il rischio di sfondamento sarebbe molto più elevato. Escludendo tutti i prodotti somministrati per endovena, ed andando a togliere gli oncologici, la spesa che transiterebbe sul tetto sulla territoriale sarebbe di circa 700 milioni di euro. Nel 2011 e nel 2012 la situazione ovviamente sarà molto condizionata da quello che succederà nel 2010, ma prevediamo comunque uno sfondamento tendenziale del tetto. Sull'ospedaliera il tetto verrà certamente sfondato e

lo sfondamento sarà crescente, in quanto le risorse SSN cresceranno meno della spesa farmaceutica ospedaliera.

Se si guarda al **medio-lungo periodo**, ci si accorge che di fatto, considerando sia la componente ospedaliera che la componente convenzionata, e considerando i dati e i numeri indice, la spesa farmaceutica sta crescendo a un ritmo tendenzialmente meno sostenuto rispetto alla spesa sanitaria pubblica, che per altro non sta crescendo nel nostro Paese su valori particolarmente elevati (tasso di crescita medio della spesa sanitaria pubblica è attorno al 5% o 5,5% annuo). Il problema del nostro sistema è che c'è un'enorme variabilità interregionale sulla dimensione dei disavanzi: si fa quindi fatica a gestire con principi di equità questi disavanzi. Ovviamente la componente dei farmaci acquistati dalle aziende sanitarie cresce molto di più rispetto a quelli acquistati dalle farmacie aperte al pubblico: quindi quando si effettua una programmazione della spesa si dovrebbero guardare un po' questi grafici prima di pensare di poter imporre un tetto costante del 2,4% sui fondi assegnati. E questo si vede anche dai dati consultati dei conti economici riferiti al trend dal 2001 al 2008: di fatto negli ultimi 8 anni la spesa per farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico, è calato, mentre il costo dei farmaci acquistati dalle aziende sanitarie, includendo anche la distribuzione diretta, è aumentato mediamente del 15%. Questo sia perché la spesa ospedaliera cresce di più, perché gran parte dei prodotti nuovi vengono lanciati sul mercato ospedaliero, sia perché una parte di questa spesa è stata trasferita dalla componente convenzionata a quella ospedaliera per effetto dell'adozione di forme alternative di distribuzione dei farmaci. **Non sarebbe quindi**

irragionevole pensare ad un aumento del tetto sulla spesa farmaceutica ospedaliera.

Questo è tutto, spero di aver soddisfatto almeno in parte le vostre aspettative.

Grazie.

CHAIR

Ci sono domande?

BOSONE

Io ho 3 domande, mi vergogno un po' perché sono domande un po' "naive", però non sono un economista...e quindi mi scuserete. Dunque, la prima domanda è: ma questo tetto dell'ospedaliera, che io ricordo anche in una presentazione fatta più di un anno fa, che è chiaramente sottostimato, perché non viene preso in considerazione il modificarlo poi magari andando a prendere i soldi da altre fonti? Ma, insomma, è una cosa talmente evidente, che si trascina nel tempo, per cui: qual è il motivo strano per cui una cosa così evidente non viene affrontata?

Altra domanda naive. Sempre il Lazio: ma perché il Lazio ha questo sfondamento esagerato rispetto alla Lombardia? E' perché c'è una gestione sbagliata, la Regione è impegnata in altre cose? O ci sono elementi strutturali di vecchia data e se sì quali? Quali sono gli elementi, se ci sono e se si sono capiti, di questa endemica differenza del Lazio? Lasciamo perdere altre Regioni che sappiamo hanno problemi storici eccetera, ma il Lazio?. E la terza domanda: hai parlato della riduzione del 12%, del fatto che al momento non è stata rinnovata; quegli originator che hanno diminuito il prezzo adesso lo possono riaumentare tranquillamente oppure no?

JOMMI

Per la questione prezzi, no: non è possibile riaumentarli. Il motivo

per cui il tetto dell'ospedaliera viene mantenuto non lo conosco; di certo è un tetto sottostimato, mantenuto per stimolare le Regioni ad adottare iniziative rilevanti di governo della componente che della spesa sta crescendo di più. Lo stimolo è sia sulle Regioni in equilibrio, perché comunque il problema del contenimento c'è, e quindi si è ritenuto utile dare un supporto a iniziative di contenimento, sia soprattutto sulle Regioni in condizioni di squilibrio. Peraltro non ha neanche molto senso imporre un tetto uniforme del 2,4% per tutte le Regioni. Per la Regione Lazio sicuramente la Regione Lazio ha un pregresso storico di disavanzo sistemico, ha un sistema sanitario ad alta complessità di governo (ad esempio, eccedenza di posti letto; presenza rilevante del privato accreditato, ecc.) ed un certo deficit amministrativo condiviso da diverse altre regioni del Sud, che si è tradotto, in altre Regioni, in opzioni di commissariamento delle aziende. E poi ci sono alcune scelte politiche storiche come quella di aver deciso, nel momento in cui c'era un disavanzo consistente, di abolire il ticket che poi è stato reintrodotta, come strumento di acquisizione del consenso. Il tasso di crescita medio della spesa sanitaria pubblica in Lazio, è nettamente superiore alla media. Altre Regioni in disavanzo, per esempio la Campania, hanno avuto tassi di crescita più limitati.

Q1

Può succedere quindi secondo te che in caso di pay-back, per tornare a questo discorso del pay-for-result, un'azienda che ha a che fare con il Lazio si troverebbe quindi a chiedere il pay-back prima di essere pagata.

JOMMI

No il pay-back in realtà non riguarda specificamente gli accordi, ma i tetti complessivi. Cioè la

regola è che se il tetto sulla territoriale è sfondato a livello nazionale, si applica il pay-back

Q1

No, parlavo degli accordi risk-sharing. Un'azienda ha fatto risk-sharing, quindi mi deve restituire supponiamo il 30%...

JOMMI

Ma collegato all'accordo di risk-sharing questo?

Q1

Esatto

JOMMI

Non c'entra con lo sfondamento.

Q1

Se però si troverebbe a restituirmi il risk-sharing, ma se lei paga a 2 anni vuol dire che costringerebbe l'azienda a dare indietro i soldi prima di averli usati?

JOMMI

Questo potrebbe avvenire, nei rapporti tra fornitore e acquirente.

Q2

Nell'ambito della farmaceutica territoriale c'è il ticket, perché deve essere raggiunto in termini di spesa e non di bilancio, visto che è una preoccupazione da parte del cittadino?

JOMMI

Per omogeneizzare le Regioni che hanno differenziate il contatto su ticket e forme alternative di distribuzione.

CHAIR

Io ho una domanda molto ingenua. Prima vedevo che faceva riferimento alla riduzione dei posti letto per le diverse regioni. Quando si contano i posti letto si fa riferimento ai soli posti letto pubblici e sono esclusi quelli del privato accreditato, o sono compresi?

JOMMI

No, sono compresi. Cioè, sono tutti i posti letto per acuti e i posti letto per riabilitazione o lunga degenza in strutture ospedaliere, incluso il privato accreditato.

DALL'AGLIO

Scusa, i dati che hai fatto vedere nella seconda diapositiva della distribuzione per conto. La domanda che ci chiediamo tutti è: la distribuzione per conto e la distribuzione diretta, si può sapere se poi porta veramente a un reale guadagno rispetto ad altre modalità?

JOMMI

Sotto il profilo della spesa farmaceutica sì: la distribuzione diretta fa sì che non si paghino i margini. Per gli accordi con la farmacia dipende dal tipo di accordo. Ovviamente vanno considerati anche i costi della distribuzione. Noi facemmo tempo fa uno studio sul caso umbro e c'era comunque un vantaggio di natura strettamente economico-finanziario anche considerando le risorse aggiuntive collegate all'attività di distribuzione diretta (a volte sono risorse aggiuntive, a volte sono una semplice riallocazione di risorse già esistenti). La mia opinione è che esista un ulteriore vantaggio legato ad un controllo sull'uso dei farmaci. Penso comunque che le forme alternative di distribuzione debbano avere un razionale clinico e non ridurre il livello di accesso ai farmaci.

DALL'AGLIO

Scusa, volevo continuare con questo,

perché noi abbiamo questo dato e quindi chiedo conferma. Allora, in medicina generale il monte farmaci per ogni singolo medico è di circa 100 mila euro, però i dati di ricovero, considerando il 15%, se un genericista ha 1500 pazienti sono 225 ricoveri, a 3000 euro per il ricovero sono 600 mila euro, quindi ogni medico di famiglia ha 100 mila euro di monte farmaci contro 600 mila di monte ricoveri. E altre voci di letteratura ci hanno fatto vedere che il 30% dei ricoveri è inappropriato, e di questi il 10% sembra dovuto a brusca interruzione di trattamenti cronici, vale a dire anticoagulanti, farmaci diabetici e anti ipertensivi principalmente, o cardiologici eccetera. Cioè, pensare e dire "se la distribuzione diretta mi fa risparmiare rispetto a quello sull'ex-factory, e questo è intuitivo, ma mi ritarda l'accesso al farmaco, perché se io dicessi va bene, l'Emilia Romagna mette le calcieparine poi mette adesso anche i diabetici in piano terapeutico contraddicendo anche direttamente le normative AIFA a livello contrattuale, quindi ai limiti della legalità. Ma se questo dovesse facilitare l'accesso al farmaco perché ti mando l'anticoagulante a casa o l'antidiabetico a casa, potrebbe avere un senso. Ma costringere una persona alla distribuzione diretta vuol dire andare a prenotare il farmaco e andare a prenderlo, quando noi abbiamo già il dato di difficile gestione della interruzione spontanea anche con la distribuzione della farmacia che le persone interrompono il trattamento anche in casi gravi di ricovero. Allora, da un punto di vista economico...

JOMMI

Allora, una valutazione così completa, cioè qual è l'impatto complessivo sul sistema considerando questi fenomeni, va fatta; ovviamente è molto complessa ma va fatta. Ad esempio, se il farmaco è collegato ad una prestazione sanitaria, la distribuzione diretta non crea problemi rilevanti sotto il profilo dell'accesso, così come la distribuzione per conto prevede normalmente un doppio accesso del paziente alla farmacia, di richiesta e di consegna entro le 24 ore successive.

Q3

Io volevo solo fare un commento: la distribuzione diretta porta a discriminazione tra Regione e Regione sull'accesso ai farmaci dei cittadini e quant'altro, poi comincia a diventare anche una cosa abbastanza scriteriata e sarebbe secondo me il caso di cominciare a ri-descrivere i margini della distribuzione con le relative associazioni del farmaco e dei grossisti, in modo da riequilibrare il sistema e così magari i cittadini in tutta Italia accedrebbero allo stesso modo.

JOMMI

Sì, sono d'accordo, nel senso che una volta che tu cominci a estendere la forma degli accordi, per esempio, con margini negoziati più bassi, che sono sul 60% della popolazione, a questo punto perché non prevedere una ri-negoiazione dei margini? O discutere anche forme alternative di remunerazione "mista" del farmacista.

Nome e Cognome _____

Titolo di studio _____

Specializzazione _____

Qualifica professionale _____

Indirizzo privato _____

Città _____ CAP _____ Tel. _____

Ente di appartenenza _____

Attività dell'Ente _____

Reparto, Ufficio _____

Funzione _____

Indirizzo _____

Città _____ CAP _____ Tel. _____

Indirizzo e-mail _____ Fax n° _____

Partita IVA _____

COMUNICAZIONI _____

Il pagamento della quota associativa dà diritto, per il periodo di pertinenza, al ricevimento della rivista Siar News, alla partecipazione gratuita ai seminari organizzati da SIAR e ad uno sconto sulla quota di iscrizione ai corsi di formazione organizzati da SIAR.

INFORMATIVA EX ART. 13 D.lgs. 196/2003

Egregio Socio,
desideriamo informarLa che il D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali") prevede la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali. Secondo la normativa indicata, tale trattamento sarà improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. n. 196/2003, pertanto, Le forniamo le seguenti informazioni:

1. I dati da Lei forniti verranno trattati per le seguenti finalità
- a) adempimenti connessi all'invio della rivista SIARnews o di altra corrispondenza, anche mediante posta elettronica, pertinente agli scopi della SIAR;
 - b) adempimenti connessi con i rapporti dell'Associazione con i Soci;
 - c) aggiornamento ed eventuale distribuzione ai Soci dell'elenco Soci;
 - d) gestione amministrativa delle quote associative.

Il/la sottoscritto/a, acquisite le informazioni fornite dal titolare del trattamento ai sensi dell'articolo 13 del D.Lgs. 196/2003, l'interessato: - presta il suo consenso al trattamento dei dati personali per i fini indicati nella suddetta informativa.

2. Il trattamento sarà effettuato con modalità manuali e/o informatiche

3. Il conferimento dei dati è facoltativo e l'eventuale rifiuto di fornire tali dati comporta come unica conseguenza l'impossibilità di poterLa comprendere tra i nostri Soci.

4. I dati potranno essere comunicati a:

- a) Istituto di credito per l'invio della richiesta delle quote annuali;
- b) Enti ed istituzioni che ne facciano richiesta motivata qualora possa essere nell'interesse dei Soci. L'elenco di tali Enti ed Istituzioni è consultabile presso la Segreteria SIAR.

5. Il titolare del trattamento è: SIAR (Società Italiana Attività Regolatorie) con sede legale in Corso Mazzini, 13 - 27100 Pavia

6. Il responsabile del trattamento è il Dr. Walter Bianchi

7. Rispetto ai dati in nostro possesso, Ella potrà sempre esercitare i diritti previsti dall'articolo 7 del D.lgs già citato. In particolare, l'interessato può consultare, modificare, integrare o cancellare i propri dati o opporsi al loro utilizzo rivolgendosi al Responsabile del trattamento.

Data: _____

Firma: _____

Da trasmettere a:

SIAR - Corso Mazzini 13 - 27100 PAVIA - Sede Amministrativa

La quota di iscrizione per l'anno 2010 è di € 97,00 ed è da versare mediante bonifico a BANCA INTESA S.p.A - Sede di Pavia c/c n. 049597040101 CIN H - ABI 03069 - CAB 11330 oppure tramite assegno. Si prega di informare la Segreteria SIAR dell'iscrizione (studioparis@studioparis.it). Per informazioni rivolgersi alla Segreteria della SIAR: Telefono: 0382/23312 - Fax: 0382/306798