

# SIARNEWS

GIORNALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE

NUMERO 60

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, DGB 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  
Sabrina Baldanzi  
Pier Luigi Canonico  
Adriana Ceci  
Maria Antonietta Compagnone  
Liliana di Ciano  
Anna Fasola  
Pia Furlani  
Maurizio Giaracca  
Gianfranco Giuliani  
Viviana Mascilongo  
Luisella Majori  
Rodolfo Paoletti  
Maurizio Pennini  
Carlo Piria  
Angelo Romano  
Ruggero Rossi  
Eugenio Santoro  
Alessandro Torsello  
Patrizia Villa

**PUBBLICITÀ E INSERZIONI:**

MATTIOLI 1885 SPA CASA EDITRICE  
Strada di Lodesana 649/sx, loc. Vaio -  
43036 Fidenza (PR)  
Tel: 0524/530383 - Fax: 0524/82537  
E-mail: edit@mattioli1885.com

**Direttore Marketing**

Luca Ranzato

**Editing Staff**

Valeria Ceci, Anna Scotti

**Segreteria**

Elisa Pulvi

## Sommarario - Fascicolo n° 60

- pag. 3 Editoriale
- pag. 4 Note della Presidenza
- pag. 5 **3rd Foresight training Course of the Benzi Foundation**  
Examples of SA in Europe - **O. Tyden** - *EUREDA*
- pag. 7 **IV corso di aggiornamento sui farmaci - 26 gennaio 2011**  
Il decreto 8 maggio 2003 "Expanded Access": esperienze della sua applicazione - **Maria Federica Barchetti** - *AIFA*
- pag. 14 Uso "off-label": esperienza di un oncologo clinico - **Marco Vignetti** -  
*Coordinatore Centro dati e Sperimentazioni cliniche - Fondazione GIMEMA*
- pag. 19 L'esperienza di un Comitato Etico - **Antonio Spagnolo** - *Direttore Ist. Bioetica- Università A. Gemelli*
- pag. 22 L'esperienza di una CRO - **Pino Fioravanti** - *Hippocrates Research*
- pag. 25 L'esperienza di uno sponsor - **Giovan Battista Leproux** - *BMS*
- pag. 28 Discussione
- pag. 31 **57° Seminario SIAR - Aggiornamenti regolatori - 28 Gennaio 2011**  
- **Anna Rosa Marra** - *AIFA*
- pag. 37 Attività dell'Ufficio Assessment Europeo - **Gabriella Conti** - *AIFA*
- pag. 42 Aggiornamenti sulle procedure di autorizzazione dei Medicinali - **Anna Fasola** - *SIAR*
- pag. 47 Discussione
- pag. 53 PIP e attività PDCA-EMA - **Mariana Catapano** - *GISF*

**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 (60/2011) è stato chiuso in tipografia nel Luglio 2011  
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](mailto: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](mailto: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).

ENRICO BOSONE

PAOLO SCURATI

## Editoriale

---

Finalmente abbiamo creato il nuovo sito SIAR ([www.siar.it](http://www.siar.it)) dal 4 Maggio 2011. E' ancora molto modesto ed essenziale, però ci consente di mettere a disposizione dei Soci delle informazioni utili al nostro lavoro ed in generale interessanti anche dal punto di vista della "cultura" regolatoria. Vorremmo farne uno strumento di collaborazione e di partecipazione, con caratteristiche peculiari non riscontrabili in altri siti. Contiamo sui Vostri suggerimenti.

Siamo alle soglie di cambiamenti importanti nel nostro "mondo" sia dal punto di vista legislativo che organizzativo : la Direttiva Europea sulle sperimentazioni cliniche, le nuove normative in preparazione per le approvazioni degli studi clinici in Italia, le novità sul sistema Europeo di farmacovigilanza, i nuovi modelli di valutazione del Beneficio-Rischio, il collegamento tra Assessment per l'AIC e l'HTA,

si aggiungono all'avanzare di nuove tecnologie ed alle modifiche organizzative che si prospettano sia all'EMA che in AIFA, con il prestigioso incarico conferito al Professor Guido Rasi.

Mai come nel prossimo anno avremo bisogno di tenerci aggiornati e di essere "connessi" al sistema in modo tempestivo ed efficiente.

All'inizio di Settembre parteciperemo al Corso della Fondazione Benzi che quest'anno si terrà a Roma e che vedrà la partecipazione di Funzionari EMA, AIFA, altre Agenzie Europee, Membri del CHMP, COMP, PDCO, Clinici e Ricercatori di rilievo. Troviamoci tutti lì per condividere il significato dei cambiamenti che ci riguardano.

Cari Colleghi Vi invitiamo a seguirci ed a contribuire alla nostra "Comunità": mettetevi in contatto con il Consiglio Direttivo di SIAR, Vi aspettiamo.

WALTER BIANCHI  
Presidente SIAR

## Note della Presidenza

---

Confesso di essere orgoglioso che sia stato scelto un italiano per guidare l'EMA e credo che questa scelta, come la nomina di Mario Draghi al vertice della Banca centrale europea, costituisca un grande successo per il nostro Paese.

Con grande piacere approfitto quindi di questo spazio per porgere al professor Rasi le congratulazioni di tutti i Soci della SIAR per il prestigioso incarico che gli è stato conferito. La scelta di far guidare l'Agenzia europea dei medicinali al professor Rasi appare ancora più significativa alla luce del difficile momento che sta vivendo l'EMA per le critiche che sono state rivolte al modo di operare dell'Agenzia, critiche che sono culminate con la decisione presa a grande maggioranza dal Parlamento europeo di negare l'approvazione del bilancio relativo al 2009

Come sappiamo l'EMA fin dalla sua creazione nel 1995 ha generato un importante salto di qualità del sistema regolatorio europeo. L'Agenzia svolge un ruolo fondamentale per tutti i cittadini europei avendo il compito di assicurare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali ed è essenziale, non solo per il settore farmaceutico e per quello della salute ma anche per la fiducia dei cittadini nei confronti delle Istituzioni europee e per il progetto stesso dell'Unione europea, che vengano rimossi tutti i motivi all'origine delle critiche e che in particolare sia rafforzata la sua indipendenza ed accresciuta la trasparenza del suo operare. Per conto di tutti i Soci desidero quindi formulare al professor Rasi l'augurio di un pieno successo nell'importante e delicato incarico che andrà a svolgere.

O. TYDEN  
EUREDA

## 3rd Foresight Training Course organized by the Benzi Foundation Examples of SA in Europe

---

*Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on [www.benzifoundation.org](http://www.benzifoundation.org)*

### Chairman

We are now moving on to the further presentation about scientific advice within Europe, providing some examples. A presentation by Olof Tyden, from EUREDA strategic consulting in Sweden, so welcome Olof.

### Tyden

Thanks. I was giving my talk a broad title, but in making the best use of this talk, I will share reflections with you and start the discussion as we go along.

The first slide, here you find some potential SA objectives, both from regulators and from industries. For industries it is important, to **understand factors driving the regulatory benefit risk assessment**, and maybe – given the talk from Dr. Hudson – a more structured approach from regulators to benefit-risk assessment advice on these matters may be even more helpful in the future.

Predictability of regulatory evaluation and outcomes is key for the pharma business but on the other hand early interactions leading to semi-binding advice can be a disadvantage. For regulators, it's important to have a **consistency** across various development programs within a therapeutic area, and another driver for national agencies is also to understand how to introduce to new sciences and approaches.

And the last point here is perhaps slightly outside the scope of today, but not in a couple of years time, and that is combined advice on methods related to effectiveness that could support marketing authorization as well as **health technology assessment**.

Just a short comment here, I know that the Swedish agency has been involved in around 15 combined advices. I know that has been very popular among industries, and for the first time regulatory and health technology assessor are meeting and listening to each others advice in the same room, thus a learning process. A similar initiative is ongoing with EMA and national reimbursement bodies.

So, here I just enlisted some points of interaction: you have before the first entry, during phase 2, prior phase 3 and those which are recommended later on during submission list of questions and explanations.

When do the interactions take place? These data, I think I took them from a presentation by Dr Saint-Raymond. I suppose that the figures are similar today as 5-6 years ago, and as you see issues related to phase 3 is on the top of the list with 58%.

The interactions prior first entry into man are mainly on the national level. Reasons for companies to go for advice and support is

that there may be no precedence for some of the products, and start up companies have limited experience, so it's important for start ups have another interaction, hands-on. Scientific advice is also an important asset in the fund raising procedure

Typical questions: **is our proposed non-clinical plan complete?** Do you agree to the starting dose and plane for dose escalation? Is the proposed monitoring scheme satisfactory? Some time the questions can be more detailed, but the themes are of the same kind.

Companies often come between phase 1 and phase 2 for advice, and it is advisable to discuss the preparation of PIPs as well. Moreover, you often are advised to go for protocol assistance for orphan drugs, and as well as for new therapies. Just a comment about **PIP**: I would be interested to hear about the experience from Dr Brasseur and Saint-Raymond in advice prior to submitting and PIP. As a consultant, you have the tendency to receive phone calls from people that have run into problems with their PIPs. Some of them may have agreed to a PIP too early in order not delay a planned filing, soon realizing that they cannot deliver according to the agreed PIP and then start to think about modification of the PIP.

In **phase 3** you have the classical questions about endpoints; limitations and selection and, a typical question which is a difficult one for regulators to answer: is the database large enough? Another question I often see is whether one pivotal study would be enough.

What are the **interactions prior to EMA submission**? When national agencies are often appropriate to identify and fine tune any question since the meetings are often informal and facilitating the dialogue. The risk management plan can also be included into this dialogue. It is important to note that you shouldn't ask question if you cannot accept and implement the response. In such a case it is better to take the chance to generate the data. One reason for late interactions prior to filing may be a kind of a pre-review of the dossier **increase interest among potential rapporteurs and corapporteurs**. This is even more important if you are reflecting on the mutual recognition of the decentralized procedure and trying to find a reference member state.

During the review **clarification** meetings, are important to understand questions from the CHMP or from national agencies in order to be able to deliver good responses.

What about **national versus centralized interactions**? It's an impression that early development is better dealt with by the national agencies. This is not surprising considering that national agencies are responsible for decision based on Clinical Trial Applications. Moreover another advantage is to establish a contact with an agency if you consider to go to the DCP.

Another impression is that a centralized advice, sometimes can be difficult to interpret and follow-up advice can be needed to clarify.

If you look into the distribution of topics: **efficacy** is the leading cause of interaction, followed by clinical safety and non-clinical safety. Quality questions are not often in focus for the advice.

This slide is to remind you about the **different players**: national agencies, the scientific advice working party, the CHMP, PDCO for pediatric advice and Committee for advanced therapy (CAT).

This slide is just to show that **health technology assessment bodies are coming into the picture** and needs to be considered. Drugs planned today will be delivered in 2015, and it is probably that documentation requirements are converging between benefit-risk assessment and health technology assessments.

Thank you .

#### Chairman

Thank you doctor Tyden. Perhaps I can open the floor to remarks and questions from the audience?

#### Saint-Raymond

Just a comment: I think the way scientific advice at EMA is evolving, towards integration of the needs: we are trying to have common resources for all committees, so it will not be characterized by a committee providing an advice, and another committee providing another different type of advice. Scientific advice is now involving PDCO members in giving pediatric advice, CAT is integrated strongly with the scientific advice and CHMP, so we really have a sort of integrate components for these slices of committees.

#### Q1

You quoted that sometimes PDCO might be in a different mood from CHMP. In other words, pediatric investigation plans are quite scien-

tific advices that are binding for companies when the company submitting is coming for the first time. We are aware of that, and if ever we have the feeling that there might be contradictory feelings inside the CHMP we will discuss it with them, to make sure we are not confronting with a class of preventing any unfortunate outcome. And we will make sure that the coordination is ok and that we are speaking the same voice.

#### Q2 (Hudson)

If I made add a comment to the debate between national versus European scientific advice.

As a national agency we do about 250 national scientific advice meetings per year, at the MHRA. I think that seat around a table help applicants focus the issues and the questions. We often advice companies to go to 2 or 3 national agencies, and that they may go afterwards to take formal European advice, and I think it's up to applicants to decide what they want, because each one is slightly different from the other.

The question I'd like to propose: you mentioned the joint advice with HTA in Sweden, and I would like to know if you have some more information about that. We just started in the UK the opportunity joint the scientific advice with NICE, with MHRA, and NICE is a pilot, behind the experiences in Sweden, I don't know if you have any more comments.

#### Tyden

I have just high level comment. It seems to working out fine, but it is still two separate meetings under one roof. And that is a starting point. They learn each other, and different cultures, so everyone is positively involved, but they need to be more in contact, to potentiate that, and I personally hope that they may get a coordinator role. **Someone must have to take the lead in Europe.**

MARIA FEDERICA  
BARCHETTI  
AIFA

## IV corso di aggiornamento sui farmaci - 28 gennaio 2011 Il decreto 8 maggio 2003 “Expanded Access”: esperienze della sua applicazione

---

*Note: Si consiglia di leggere questa presentazione avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

### **Criscuolo**

Oggi parliamo di expanded access and off label, uso dei farmaci in situazioni particolari, quindi modieriamo io al posto di Gianni De Crescenzo e Carlo Tomino. Il programma di stamattina prevede alcuni interventi. Il primo è della dottoressa Maria Federica Barchetti, ma do la parola al dottor Tomino per una breve presentazione. Grazie

### **Carlo Tomino**

Grazie ovviamente alla SIAR, alla SSFA e alla SIFO per aver organizzato questo convegno.

Entriamo subito nello specifico dell'argomento di oggi, che è quello di discutere sull'uso di farmaci in situazioni particolari; in altre parole, stiamo parlando di **usi speciali dei farmaci**.

Chiaramente siamo al di fuori sia delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio che di quanto concerne la ricerca clinica (che tutti conosciamo). Queste norme di riferimento sono ormai codificate a livello comunitario: quindi direttiva 2001/20 e tutto quello che poi ne consegue, come la normativa 211 per l'Italia.

L'argomento di oggi si pone in un altro contesto: capire quelli che possono essere riferimenti per un uso speciale dei farmaci.

Quando parliamo di uso speciale ci riferiamo in particolare nel nostro paese a tre grandi normative di riferimento: una è rappresentata dal decreto ministeriale 8 maggio 2003 che ha già citato il dottor Criscuolo nell'introduzione; esso riguarda *l'uso terapeutico di un medicinale già sottoposto a sperimentazione clinica*.

All'interno di questa terminologia si va a comprendere il cosiddetto "expanded access" e "uso compassionevole"; in altri Paesi hanno connotazioni differenti da come noi abbiamo inteso l'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. Sicuramente la dottoressa Barchetti tra poco ci dettaglierà meglio in merito al provvedimento e quelle che possono essere opportunità e criticità di questa norma.

Come certamente sapete, in Italia ci sono altre possibilità di utilizzare farmaci in maniera speciale: una è data dalla **legge 648 del 1996** che consente, nelle fasi di attesa di

autorizzazione di un farmaco, laddove non ci sono valide alternative terapeutiche, di richiedere la possibilità di essere inseriti nelle liste speciali, a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Vi è quindi la possibilità di concedere una estensione temporanea di indicazione (o anticipazione di indicazione terapeutica), in attesa del completamento dell'iter autorizzativo.

Bisogna anche ricordare la **Legge 94 del 1998**, molto più conosciuta come legge "Di Bella", che consente anche qui un utilizzo al di fuori delle indicazioni autorizzate ma che nel tempo (soprattutto dalla finanziaria 2008) è stata un po' uniformata all'uso terapeutico.

Esiste infine la possibilità, da parte dei cittadini italiani, di ricorrere per situazioni di urgenza al **Tribunale**, in virtù dell'articolo 700 della costituzione, cosiddetto articolo 700 *ex specics*. In questi anni abbiamo avuto diversi casi di ricorso ai tribunali per richiedere alcuni farmaci particolari, che non avevano ancora le fasi di sperimentazione avviate. Mi riferisco in particolare all'IGF1 (e IGF-1-BP3) per la SLA; in alcuni casi i cittadini hanno otte-

nuto dal giudice la sentenza in loro favore di poter utilizzare quel prodotto e addirittura metterlo a carico dello Stato. Ovviamente sono casi eccezionali, che però è giusto ricordare..

Posso anticipare che è volontà dell'AIFA e del Ministero della Salute cercare di riorganizzare l'intero settore degli usi speciali, perché è evidente che oggi abbiamo diverse norme e punti di riferimento; in alcuni casi sembrano configgere e dare disomogeneità. Crediamo che, così come pensiamo che la legge delega per la sperimentazione clinica possa poi riorganizzare e rendere nuovamente competitivo il settore della ricerca clinica in Italia, così ritengo che sarebbe opportuno convogliare in un unico testo normativo tutti gli usi speciali dei farmaci. Nei prossimi mesi quindi affronteremo anche questo lavoro di revisione normativa nel tentativo di offrire una visione più chiara sia agli operatori sanitari che ai cittadini.

Ritengo infine che la giornata di oggi possa essere di estrema utilità per fare emergere quelle che sono le criticità e per dar dei suggerimenti a quello che il testo futuro dovrebbe poter contenere; mi aspetto quindi molto dal *Summary* di questo convegno; se ci si prova, insieme si riesce a ridurre gli errori, ed è quello che tutti auspichiamo nelle norme che verranno.

Dopo questa mia breve introduzione, sono molto contento di dare la parola a una mia collaboratrice, la Dottoressa Barchetti che ci racconta delle opportunità e criticità del decreto 8 maggio 2003 che opera in questo settore da diversi anni.

**Maria Federica Barchetti**

*“Il Decreto 8 Maggio 2003 “Expanded Access” esperienze della sua applicazione”*

*Relazione del 26 Gennaio 2011 presso il Ministero della Salute*

Desidero prima di tutto ringraziare SIAR, SIFO e SSFA per l'invito ricevuto a partecipare a questo evento che vuole essere oltre che un momento formativo anche un'occasione importante di incontro, di approfondimento e di condivisione su tematiche che quotidianamente coinvolgono e impegnano, anche se in modo diverso, Pazienti, Medici, Comitati Etici, Aziende Farmaceutiche, Istituzioni.

Nell'ambito del tema trattato in questo corso è stata chiesta, all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell'AIFA, una relazione riguardante in particolare il DM 8/5/2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” con riferimento alle esperienze concrete della sua applicazione maturate in questi anni.

Il contesto applicativo del DM 8/5/2003 verrà letto in particolare nella prospettiva Istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, con particolare riferimento all'attività svolta presso l'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica, prendendo in considerazione anche gli sviluppi avvenuti, in questi ultimi anni, del quadro normativo nazionale e comunitario e all'interno del quale ci troviamo ad operare.

Mission dell'Agenzia è infatti proprio quella di garantire l'unitarietà del sistema sanitario nazionale, di facilitare l'accesso ai farmaci innovativi, ai farmaci orfani e per le malattie rare, di promuovere l'impiego sicuro e appropriato dei

medicinali oltre che di favorire investimenti in ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico in Italia rafforzando i rapporti con le Agenzie Europee.

La commercializzazione di farmaci nuovi e innovativi capaci di soddisfare il crescente bisogno di salute e di benessere della popolazione è un processo lungo e costoso che vede come protagonista principale l'Azienda Farmaceutica.

Infatti solo una molecola fra migliaia raggiunge il mercato farmaceutico dopo circa dieci anni di studio e di ricerche e risulta competitiva e premiata dal mercato nella misura in cui si dimostra innovativa e capace di inserirsi nelle aree cliniche di maggiore bisogno assistenziale. Il progresso della medicina nella diagnosi, nella cura e nella conoscenza dell'eziologia delle malattie è fondato sulla ricerca e sulla sperimentazione clinica che coinvolge soggetti umani e l'iter procedurale da condurre per la commercializzazione di un nuovo farmaco deve superare una lunga e progressiva selezione che comprende la fase preclinica e le tre fasi cliniche, fase I, II, e III necessarie per ottenere dati sufficientemente sicuri sotto il profilo dell'efficacia e della sicurezza d'impiego da sottoporre all'autorità regolatoria per finalità registrative.

Molti i progressi e gli obiettivi terapeutici raggiunti dalla ricerca e dalla medicina soprattutto nel corso dell'ultimo secolo che ha visto l'eradicazione di molte malattie infettive, la possibilità di un maggior controllo della mortalità associata al rischio cardiovascolare, lo sviluppo di mezzi diagnostici e terapeutici sempre più sofisticati e mirati in ambito oncologico.

Ma nonostante i risultati raggiunti molti sono ancora oggi i vuoti tera-

peutici da colmare o se vogliamo i bisogni clinici assistenziali ancora insoddisfatti “*unmet medical needs*” se pensiamo alle malattie rare, ai pazienti non responders alle terapie standard, alla necessità di personalizzare i trattamenti, ai tumori rari, alle popolazioni di pazienti poco coinvolte negli studi clinici come bambini, anziani e donne in età fertile.

E’ proprio in questa posizione di “nicchia terapeutica” che viene a collocarsi il così detto *uso speciale dei medicinali* che rappresenta un particolare settore di attività dell’Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica e nasce con l’obiettivo, di tipo assistenziale, di andare incontro a condizioni cliniche di pazienti che non hanno valide alternative terapeutiche consentendo al medico un ampliamento delle possibilità prescrittive, al di là delle normali condizioni consentite dall’autorizzazione all’immissione in commercio dei medicinali.

I riferimenti normativi attualmente vigenti in Italia per l’uso speciale dei medicinali, seguendo un ordine di tipo cronologico, sono i seguenti:

La Legge n. 648/1996 che istituisce un elenco di farmaci erogabili a totale carico del SSN l’inserimento dei quali è subordinato a parere espresso dalla Commissione Tecnico Scientifica dell’AIFA, attuale CTS;

La Legge n. 94 del 8 Aprile 1998 art. 3 comma 2, così detta anche di Bella, che disciplina i trattamenti così detti off-label, con i successivi interventi restrittivi introdotti, per motivi di sicurezza, dalle leggi finanziarie rispettivamente la Legge 296/2006 (Finanziaria del 2007) art. 1, comma 796, lettera Z, che impediva il ricorso con carattere diffuso e sistematico a tratta-

menti off-label a carico del SSN, e la Legge Finanziaria del 24 Dicembre 2007, art. 2 comma 348-349, che restringeva ulteriormente il campo di applicazione di tali prescrizioni richiedendo l’esistenza a supporto di dati clinici provenienti da sperimentazioni già concluse almeno di fase II.

Il DM 8/5/2003 propriamente detto “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” ma conosciuto anche come *uso compassionevole* dei medicinali che rappresenta l’oggetto principale di questa relazione.

Il DM 8/5/2003, si inserisce nel contesto dello sviluppo clinico di fase III di un medicinale o in alcuni casi particolari anche al termine dello sviluppo clinico di fase II.

Rappresenta infatti lo strumento normativo che in Italia consente la possibilità di accesso a terapie farmacologiche ancora sperimentali, ma per un uso al di fuori della sperimentazione clinica, a pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita (art.1) verificate le condizioni previste in particolare dall’art. 2 riguardanti la presenza di sperimentazioni cliniche in corso o concluse e di dati clinici sufficienti a formulare un favorevole giudizio sulla efficacia e sulla tollerabilità del medicinale giustificandone in questo modo l’impiego a scopo terapeutico. La richiesta di fornitura del medicinale all’impresa produttrice può essere effettuata dal singolo medico per uso nominale del singolo paziente, non trattato nell’ambito di studi clinici, da più medici operanti in diversi centri o ancora da gruppi collaborativi multicentrici facendo riferimento all’art. 3 del decreto. Sempre in riferimento all’art. 3 il decreto consente ai pazienti la prosecuzione del

trattamento al termine della sperimentazione clinica ma diversamente da quanto avviene in altri paesi europei nei quali tali situazioni sono disciplinate da speciali emendamenti al protocollo di ricerca.

Trattandosi di uso terapeutico anticipato di un medicinale sperimentale, tale impiego avviene in condizioni controllate, sulla base di un protocollo che deve essere sottoposto a parere del Comitato Etico locale ai sensi dell’art. 4, mentre l’intero processo è sottoposto alla supervisione dell’Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell’AIFA che ha il compito di vigilare sul rispetto della normativa vivente a tutela della Salute Pubblica e di intervenire anche in maniera restrittiva limitando o vietando l’ulteriore cessione di medicinale in caso di inosservanza delle condizioni e delle limitazioni previste per la corretta applicazione del decreto. In questo contesto risulta importante la notifica al nostro Ufficio dei documenti relativi alle richieste di medicinali formulate dai medici ai sensi del DM 8/5/2003, sulla base di una check-list, predisposta attraverso procedure ufficialmente approvate, e tale da consentire le necessarie verifiche oltre che la corrispondenza con quanto realmente approvato localmente dai Comitati Etici.

Altra fase dell’intero processo che merita, allo stato attuale, una maggiore attenzione risulta quella relativa alla chiusura dei programmi di uso compassionevole in corrispondenza con la data della avvenuta pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana della determinazione AIFA che autorizza la commercializzazione del medicinale sul territorio nazionale e ne stabilisce prezzo e regime di

rimborsabilità. La data di entrata in vigore del provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo medicinale determina il venire meno dei requisiti necessari per l'applicabilità del DM 8/5/2003 e in molti casi predispone una nuova modalità di accesso al medicinale in questione, per esempio attraverso il "Registro dei Medicinali sottoposti a Monitoraggio".

Onde assicurare ai pazienti la somministrazione sicura dei medicinali i Comitati Etici dovranno prendere in considerazione una modifica al decreto apportata dal DM 7 Novembre 2008 che ribadisce i requisiti di qualità richiesti per la produzione e/o importazione di medicinali sperimentali e che rimanda a quanto previsto dalle norme di Buona Fabbricazione dei medicinali, dall'art. 13 del Decreto Legislativo del 24 Giugno 2003, n.211, dal Capo III del decreto legislativo del 6 Novembre 2007, n.200 dalle norme stabilite in ambito comunitario da Annex 13.

Entrando nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica nel sito <http://oss-sperclin.agenziafarmaco.it> è possibile prendere visione di tutti i riferimenti normativi utili, in ambito nazionale e comunitario, a considerare in maniera completa il contesto normativo all'interno del quale si colloca il DM 8/5/2003.

L'attivazione del DM 8/5/2003 ha visto in questi anni la possibilità di mettere a disposizione dei pazienti in Italia, in una fase immediatamente pre-registrativa e fino alla effettiva disponibilità commerciale, medicinali sottoposti ad autorizzazione obbligatoria centralizzata in ambito comunitario, ai sensi del Regolamento n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio,

ovvero riconosciuti orfani ai sensi del Regolamento n. 141/2000, che stabilisce le procedure comunitarie per l'attribuzione della qualifica di medicinale orfano secondo criteri obiettivi basati sulla *prevalenza della affezione* e ancora medicinali innovativi adatti per il trattamento di varie patologie oncologiche, o ancora antiretrovirali con nuovo meccanismo d'azione per pazienti affetti da HIV resistente alle terapie attualmente disponibili.

A completamento del quadro normativo vale la pena richiamare l'importanza assunta, in ambito comunitario, dalle linee guida europee "Guideline on Compassionate Use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation" (EC) N. 726/2004 nel promuovere un processo di armonizzazione e trasparenza operativa e di individuazione della popolazione target da sottoporre ai trattamenti nell'attivazione di programmi di uso compassionevole nei paesi membri dell'unione.

Infatti con il termine di uso compassionevole, in deroga a quanto previsto dall'art. 6 della Direttiva 2001/83/CE, e ai sensi dell'art. 83 del Regolamento n. 726/2004, si intende, in ambito comunitario, *la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale appartenente alle categorie di cui all'art. 3, paragrafi 1 e 2, ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'art. 6 del presente regolamento o essere sottoposto a sperimentazione*

*clinica.*

Presso la FDA americana l'accesso a medicinali sperimentali che non hanno ancora ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio o impiegati per un'indicazione diversa da quella registrata, ancora in fase di sviluppo clinico, prende il nome di "Expanded Access".

Guardando al passato non si può non ripercorrere con la memoria l'impegno affrontato teso a porre le basi ad un'attività ancora tutta da costruire, così come all'elaborazione di procedure che non vogliono essere uno strumento operativo rigidamente vincolante ma al contrario un mezzo dinamico, che riesca a considerare gli aspetti nuovi di volta in volta emergenti nella fase operativa, capace di favorire il necessario rispetto della normativa vigente e costituire per tutti una linea guida operativa comune, costruttiva e condivisa. Al tempo stesso, guardando al futuro, non si può non individuare ampi spazi per un ulteriore miglioramento della qualità dell'intero processo: sul piano normativo, con il recepimento delle linee guida europee, sul piano della sicurezza con il monitoraggio della safety durante i programmi di uso compassionevole, sul piano della tracciabilità delle varie fasi, senza trascurare in prospettiva la possibilità di un processo di informatizzazione che possa rendere più fluido oltre che più veloce ed altrettanto sicuro l'intero processo.

Viste le finalità terapeutiche insite nel DM 8/5/2003 e pur in un contesto che si pone al di fuori della sperimentazione clinica, risulta importante sottolineare l'importanza esercitata dall'osservanza delle Norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice), che rappresentano,

anche in questo caso, uno standard internazionale di riferimento di etica e qualità scientifica per la conduzione di ricerche cliniche e dei principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, considerato anche il ruolo e la responsabilità assunta dai Comitati Etici, coinvolti nel processo di valutazione della documentazione loro sottoposta e dei relativi casi clinici, e chiamati ad esprimere un parere a garanzia della qualità e della sicurezza dei trattamenti, ancora in fase sperimentale, offerta ai pazienti in questo caso anche "vulnerabili".

Desidero concludere questa relazione richiamando quanto previsto dal considerando 2 della Direttiva 2001/83/CE secondo cui "Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione, e all'uso dei medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica". Il farmaco rappresenta un bene per la comunità e uno strumento privilegiato di tutela della salute pubblica. Impegnarsi per migliorare la qualità dell'assistenza farmaceutica significa tutelare la Salute considerata come "diritto fondamentale dell'uomo e interesse della collettività" (Art. 32 della Costituzione italiana).

#### **Tomino**

Grazie dottoressa per la sua relazione molto chiara, dettagliata ed ampia perché ha affrontato gli aspetti sotto il punto di vista nazionale, europeo ed internazionale. Inoltre ha puntualizzato alcune cose che ritengo importanti per la discussione. Abbiamo visto, per esempio, che rispetto alle autorizzazioni il ritorno non è così efficiente.

#### **Criscuolo**

Posso aggiungere un commento? Noi siamo passati da un sistema

dove l'uso compassionevole era molto usato dai medici, ad un sistema regolamentato anche rigidamente, per cui abbiamo procedure, documentazioni da inviare all'AIFA, e come tutte le cose quando si stringono i cordoni, sicuramente c'è bisogno di un tempo di adattamento al sistema. È importante che venga fatta la segnalazione, non tanto perché il nostro database si ampli, diventi più grande, ma solamente perché è previsto dalle norme quello di comunicare all'attività regolatoria l'uso, ai sensi di un provvedimento, e laddove ci possano essere dei problemi gestionali di produzione, noi abbiamo tutti i riferimenti per avvertire i soggetti e le aziende di quelli che possono essere problemi di produzione o sicurezza che derivano da fonti. Non è per tracciare chi fa che cosa solo per il gusto di saperlo, ma perché a nostra volta dobbiamo avere una possibilità di trasferire delle informazioni agli operatori. Cosa che è già successo.

#### **Tomino**

Volevo ufficializzare l'inizio della discussione, prego

#### **Question 1**

Ecco, dato che stiamo iniziando a lavorare per una nuova re-scrittura, un po' come diceva dottor Tomino e come ha segnalato lei dottoressa Barchetti, nel senso di un miglioramento di questo processo, e soprattutto un'armonizzazione a delle varie norme al fine di avere una norma unica. Il fatto di un maggior coinvolgimento dell'azienda sponsor, che in realtà comunque è coinvolta, perché all'interno delle grandi aziende, e di tutte le aziende, nel momento in cui viene attivato un uso compassionevole è a nostra garanzia creare dei processi interni di verifica e controllo

che vengano rispettate le norme, anche da parte del medico che richiede l'uso compassionevole. Forse quello che si potrebbe fare, mi sembra anche semplice, al fine di garantire la notifica all'AIFA che chiaramente garantisce noi come sponsor del fatto che l'uso del farmaco venga veicolato correttamente, il fatto che venga informata l'azienda. Cioè, francamente io trovo che questo non coerente coinvolgimento dell'azienda promotore del farmaco, in questo processo in cui in realtà il farmaco viene fornito gratuitamente, e tra l'altro essendo un farmaco spesso in fase sperimentale, cioè sempre sperimentale, ha una necessità di un maggior controllo e verifica. Noi dobbiamo attivarci all'interno con procedure spesso dissimili che portano anche un gran dispendio di energia, che invece potrebbe essere veicolato in qualcosa per cui nel momento in cui arriva la notifica all'AIFA con i requisiti rispettati, per noi nel momento in cui ne siamo in conoscenza, per noi la garanzia, non so come spiegare dottoressa, e sarebbe poi il momento in cui potremmo attivare...

#### **Tomino**

Forse non siamo stati sufficientemente precisi. La carenza di informazioni non arriva tanto dai processi attivati dalle aziende titolari di quel farmaco. Quando un'Azienda attiva un uso compassionevole, ai sensi dell'8 maggio 2003, noi riceviamo tutto abbastanza correttamente. Il problema è evidente nelle comunicazioni che riceviamo dalle strutture sanitarie e dai singoli medici che applicano spesso l'uso compassionevole senza mettere a conoscenza l'azienda titolare del brevetto. Quello che dobbiamo costruire è una filiera di informazione corretta.

Comunque la ringrazio per aver posto la domanda; proveremo ad individuare lo strumento telematico più adeguato in modo che l'informazione, quando arrivi dal medico, possa essere trasmessa direttamente anche all'azienda.

### **Criscuolo**

Ci sono due domande. Prego

#### **Question 2**

Volevo fare una domanda, un chiarimento più che altro. Nel caso di farmaco autorizzato all'immissione in commercio per una certa indicazione. Da un medico, arriva una richiesta all'azienda per uso compassionevole per un paziente ovviamente specifico con una patologia che è completamente fuori da quelle che sono le indicazioni, malattia ad esito il più delle volte letale, lo posso inquadrare come uso compassionevole? Anche se il farmaco non è in sperimentazione per quella patologia?

### **Tomino**

Se lei ha studi di fasi 3 o almeno di fase seconda per alcune patologie può applicare questa norma, e cioè l'uso terapeutico; se così non è, lei sta utilizzando in off label il prodotto in questione. Questo tema sarà oggetto più avanti di una sessione. Mi perdoni la rigidità, ma è bene definire il raggio d'azione in modo netto, altrimenti, tutto sembrerebbe possibile ed invece così non è.

### **Barchetti**

In queste situazioni viene inoltrata una nota di non conformità al DM 8/5/2003.

#### **Question 3**

Vorrei dare una piccola esperienza personale. Proprio in questi giorni,

sto discutendo con una azienda americana per un uso compassionevole, ed un mio amico ha un tumore della prostata in fase avanzata, ha fatto tutte le opportunità terapeutiche. Esiste, ora non dico il nome ma chi se ne occupa lo sa, esiste un prodotto di una ditta americana in fase di registrazione, sia all'EMA che all'FDA, e quindi mi sono subito attivato.

Allora, cosa ho imparato? Io devo dire francamente, mi rendo conto che per le Aziende l'uso compassionevole è un mal di testa, diciamo francamente, perché esula dalle normali procedure e viene a interferire in un momento delicato della vita del farmaco, che probabilmente ha rappresentato investimenti per decine e anche centinaia di milioni di euro, che si trova alle Agenzie regolatorie. Se succede un incidente in quel periodo c'è un ritardo come minimo di qualche mese, e un danno incalcolabile. Però, mettiamoci dalla parte del paziente che ha finito tutte le opportunità terapeutiche e che, tutto sommato, solo per una questione di tempo, perché se la sua malattia fosse iniziata un anno più tardi, probabilmente il prodotto ci sarebbe stato...

Allora, quello che ho imparato io, mi permetto così di offrirlo alla vostra considerazione. La prima considerazione è che i comitati etici in questi casi funzionano perfettamente. Qui lo dico, perché non c'è segreto. L'Ospedale san Raffaele in due giorni ha una procedura d'urgenza, il comitato etico non si riunisce ma fanno una sorta di riunione telematica via e-mail, quindi in 2 giorni avevo il documento firmato dal Presidente del comitato etico.

Invece poi nei rapporti con l'Azienda sono cominciate le strade in salita irte di ostacoli, e soprat-

tutto vi faccio presente due cose. Oramai, la legge la conosco a memoria. All'articolo 4 dice due affermazioni che possono rappresentare un ostacolo. Allora, innanzitutto dice che l'azienda può fornire il farmaco. La seconda cosa: parla di comparabilità dei pazienti con quelli già studiati. Allora, si da il caso che la moglie di questo amico è uno degli avvocati più tosti di Milano, per altro molto addentro al mondo farmaceutico, e si è molto attivata ed esiste della giurisprudenza italiana e internazionale in merito che ribadisce questi due aspetti. Innanzitutto, nel linguaggio legale nel momento in cui il comitato etico ha dato un parere favorevole, l'azienda deve dare il farmaco: se l'Azienda non lo vuole dare si va in giudizio rapido e il giudice da ragione al paziente. Quindi sta a voi decidere se volete fare brutta figura davanti al giudice. La seconda cosa: comparabilità non vuol dire identità, quindi l'azienda non si può appellare a dire che nella fase 3 i pazienti dovevano avere al massimo 60 anni. Un paziente di 62 anni è comparabile al paziente di 60. Quindi ecco, vi vorrei far riflettere su questi due aspetti perché io sto, per ora amichevolmente, cercando di contestare questa Azienda che si appiglia a questi due cavilli legali che per altro i giudici hanno già interpretato a favore del paziente che ovviamente viene considerata la parte debole in questa vicenda.

### **Tomino**

Sono d'accordo. È molto curioso il discorso sul "può e deve". In italiano hanno significati completamente diversi.

#### **Questioner 3**

Io penso che il giudice abbia interpretato che in questa vicenda la

massima autorità è il Comitato Etico e se lui ha dato parere favorevole si procede.

#### **Tomino**

No, sono d'accordissimo sul fatto che è un elemento obbligatorio: se si ha l'autorizzazione del comitato etico è possibile procedere. Non credo – ma la giurisprudenza è sovrana in questo – che scrivere che l'Azienda “può” dare il farmaco la obblighi a darlo. Poi sull'opportunità di dare a quel paziente quella terapia potrei non essere d'accordo con lei. Va visto caso per caso.

#### **Bosone**

Una richiesta di chiarimento semplice: leggendo la normativa, direi che non è obbligatorio applicare le GCP ad uno studio secondo il decreto maggio 2003, anche se è naturalmente auspicabile ed è sempre una cosa positiva, soprattutto se uno poi pensa di usare tali dati a supporto di domande regolatorie. Però non mi sembra, perché si parla di raccolta di dati tipo studio osservazionale. E studi osservazionali non hanno obbligo GCP.

#### **Tomino**

È corretto, è così. Ovvio, se io voglio usare quei dati a supporto di

una procedura registrativa, farò il più possibile quello che le GCP indicano.

#### **Question 4**

Volevo tornare un attimo sul problema della valutazione dei dati clinici di fase 2 o 3 per attivare un uso compassionevole. Si verifica spesso, soprattutto per malattie rare ma anche per farmaci oncologici, che la disponibilità di pazienti è scarsa, e ci sono magari anche dati pubblicati su riviste internazionali, quindi di peso notevole, sui quali magari l'azienda può fare una valutazione, o si potrebbe pensare di far partire un uso compassionevole, quindi è qualcosa che va un attimo al di fuori del programma aziendale ma ha una sua valenza da punto di vista scientifico. Quindi volevo sapere se questi possono essere comunque utilizzati come base, una casistica di dati da studio spontaneo, per far partire un uso compassionevole in quell'ambito terapeutico.

#### **Tomino**

Lei ha giustamente focalizzato un aspetto critico non ancora risolto. Come lei ha giustamente citato, specie le malattie rare e i tumori rari, probabilmente non arriveranno mai a fare neanche uno studio di

fase 2, vista l'esiguità di soggetti disponibili. Oppure, nella migliore delle ipotesi, proprio lo studio di fase 2 sarà quello registrativo che si porterà nel dossier alle Autorità Regolatorie (EMA o FDA). In quel contesto, un uso compassionevole, stando alle norme attuali, è complesso e quasi inapplicabile.

Ora, nella prevista revisione normativa, l'AIFA di concerto con il Ministero, sta valutando la possibilità per malattie rare di utilizzare anche dati in fase 1 per poter consentire l'uso compassionevole.

Dovremo però concordare sulle liste che saranno prese a riferimento in quanto differiscono in modo sostanziale: la lista delle malattie rare dell'FDA ne cita circa 6400, quelle dell'EMA all'incirca 3000 mentre quelle italiane, concertate tra Ministero della salute, Centro nazionale malattie rare, e Conferenze Stato-Regioni, sono meno di 200.

Oppure dovremo usare il mero dato epidemiologico?

Ecco, però questo sarà uno degli argomenti che affronteremo sicuramente, perché anche noi ci rendiamo conto che per le malattie rare e per alcune situazioni, questa norma così com'è oggi, è difficilmente applicabile, se non addirittura impossibile.

MARCO VIGNETTI

Coordinatore Centro Dati e  
Sperimentazioni cliniche -  
Fondazione GIMEMA

## IV corso di aggiornamento sui farmaci - 26 gennaio 2011 Uso “off-label”: esperienza di un oncologo clinico

*Note: Si consiglia di leggere questo intervento avendo a disposizione le slides che sono reperibili sul sito della SSFA*

### Chairman

Adesso parla il dr Marco Vignetti, che come sempre ringraziamo per la sua disponibilità, sull'uso off label come esperienza di un ematologo clinico.

### Marco Vignetti

Ringrazio io lei, e ringrazio soprattutto tutti voi di accogliermi qui e di avere la pazienza di ascoltarmi, ed in particolare ringrazio Domenico Criscuolo, grande e “vecchio” amico, sia per avermi invitato, ma anche il suo intervento molto emblematico e accurato di poco fa, in cui ci ha descritto quello che avviene nell'animo di un medico quando ci si trova ad affrontare un caso “umano” e ad avere di fronte il singolo paziente come “persona” – come dovrebbe sempre essere. Io oggi qui rappresento il medico che, dal punto di vista “regolatorio”, viene spesso considerato un po' “indisciplinato”: specifico che non sono oncologo ma **ematologo**, e proverò a riportarvi la difficoltà di riuscire ad operare nella “gabbia” imposta da tutte le regole – giustissime e necessarie, sotto alcuni punti di vista - che Lei ha illustrato prima di me in maniera splendida, in particolare quando ha concluso con il richiamo a fare **più sperimentazione, che è la vera soluzione per uscire da questo tipo di problema-**

**tiche**. Anche l'esempio di Domenico è stato quello classico che mette in difficoltà il medico, lacerato tra rispetto della normativa e attenzione al caso umano: noi abbiamo di fronte un paziente, in una situazione di malattia avanzata con scarse speranze, per la mancanza di una terapia “standard” che offra qualche speranza concreta. Spesso questo paziente si è già informato, magari su internet, e sa già che esiste qualche “altra cosa” all'estero, magari in sperimentazione (a volte è lui che lo dice a noi), e per noi è difficile negargli questo spiraglio di speranza e rifiutarci di provare in qualche modo a soddisfare la sua richiesta. Anche se razionalmente sappiamo che quel nuovo farmaco usato off Label, al 99,9%, non servirà a salvarlo, perché nei nostri anni di esperienza non abbiamo mai visto il “miracolo” del bambino o dell'adulto con una malattia ormai avanzatissima e non rispondente a nessuna delle terapie disponibili salvato da un farmaco arrivato dall'estero all'ultimo momento, nonostante ciò noi desideriamo non negare a lui e ai suoi parenti quella forma di assistenza, che serve a dare di fatto solo speranza, a “curare” nel senso latino (prendersi cura), e non americano (guarire), ma semplicemente curare e stare vicino ad una persona, fino

all'ultimo, senza abbandonarlo. E questo è qualcosa che troppo spesso noi medici in reparto ci troviamo a non riuscire a fare se non combattendo con (contro) tutta la burocrazia. Quindi quell'uso off Label, e lo stato d'animo che ne segue, è quello che ha contribuito a rendere necessaria la legge definitiva (con un richiamo triste per la maggioranza di noi) “Di Bella”, che equivale a dire: io sono un malato a cui la medicina moderna ufficiale non può offrire più nessuna speranza, allora se c'è qualcuno che mi offre qualcosa, anche se io stesso so che forse non servirà a nulla, lasciatemelo provare. Questo è il vero ambito in cui bisogna stare molto attenti a non emanare troppe regole, burocrazie e formalismi, perché queste porterebbero al risultato contrario, cioè smetteremmo di proteggere il malato. Anche se ammetto che dobbiamo sempre tenere presente che, se deve essere il sistema sanitario nazionale (cioè tutti noi) a pagare, si deve esercitare un minimo di controllo prima di fornire farmaci magari costosissimi senza che ci sia una pur minima prova della loro utilità.

Dopo questa premessa, iniziando la mia relazione, vi anticipo che forse sarò un po' “fuori tema”, perché non vi parlerò di off label nell'ambito

dell'ultimo decreto, quello del 2003, ma di un po' di storia nell'impiego dei farmaci fuori indicazione. Allora, vediamo cosa è successo prima, un off label ante-litteram, quando non c'era nemmeno la definizione, per certi aspetti, per darvi un riscontro di che cosa potrebbe accadere ad essere troppo rigidi nell'applicare le regole, che cosa non possiamo permetterci il rischio di perdere.

E quindi, perdonatemi se sarò un po' fuori argomento, fuori tema, ma desidero riferirvi due esperienze del gruppo cooperatore GIMEMA su due sperimentazioni cliniche indipendenti - ante litteram perché prima delle normative relative - esperienze che ci hanno portato a degli avanzamenti rivoluzionari in due patologie rare, ma molto gravi.

La prima è quella della **Leucemia Acuta Promielocitica (LAP)**. Siamo nell'89 - mi fa piacere che tra noi ci sia anche la dottoressa Vegna, che per tanti anni ha lavorato con il GIMEMA, ed ha collaborato in particolare in questo studio che adesso vi racconterò.

Nel 1989, il destino di un paziente con LAP è quello mostrato dalla diapositiva, più o meno la metà dei pazienti erano morti a meno di un anno e mezzo dalla diagnosi, sia adulti che bambini. Era una malattia molto grave, per la quale si moriva in poche settimane, perché provoca spesso un quadro emorragico acuto provocato dai blasti leucemici. Ad un certo punto si è saputo di un farmaco usato in Cina, al posto delle antracicline che erano troppo costose per quel Paese. Era l'Acido *All-Trans-Retinoico* (**All-Trans-Retinoic-Acid: ATRA**), e si diceva che era in grado di curare tale leucemia. Inizialmente nessuno

ci credeva, poi hanno provato ad impiegarlo i francesi, e quasi nello stesso periodo noi in Italia. Era uno schema terapeutico che oggi definire off label sarebbe un eufemismo, perché l'ATRA non era disponibile come farmaco per uso umano, e pertanto veniva usata la "polvere" utilizzata in laboratorio, che veniva messa nelle ostie in Reparto e somministrata ai pazienti, con dosaggio di 25-45 milligrammi al metro quadro, parliamo degli anni '90. Insieme all'ATRA associammo l'**Idarubicina**, un'antraciclina prodotta in Italia dalla Farmitalia, nello schema della terapia di induzione. Poi c'era una terapia di consolidamento e poi una randomizzazione per vedere se era utile o meno fare un trattamento di mantenimento per questa patologia. Il protocollo, con un acuto eufemismo, venne chiamato **A(tr)ida(rubicina): Aida**.

Quindi, ricordate i risultati nel trattamento di questa leucemia acuta nel 1992; il 50% dei pazienti moriva entro un anno, un anno e mezza dalla diagnosi. Con la nuova terapia con Aida, il 70% dei pazienti era vivo e senza malattia a 12 anni dalla diagnosi. Questa è stata ovviamente una vera e propria rivoluzione nel trattamento della LAP, ottenuta grazie a questo farmaco che nel frattempo, sulla base dei risultati preliminari di questi protocolli, era stato "adottato" da un'azienda farmaceutica per essere prodotto in modo industriale. Quello degli oltre 50 Centri di Ematologia italiani aderenti al GIMEMA era stato un protocollo "indipendente" degli anni '90, e grazie all'analisi dei suoi risultati noi abbiamo visto che era stata cambiata radicalmente la prognosi di questa malattia. Ma ancora c'erano degli elementi che non ci

soddisfacevano, se vedete in questo quadrato in basso a destra c'è un gruppo di pazienti con LAP che rispetto agli altri aveva una prognosi più sfavorevole, e così intorno al 2000 ci chiedemmo se era possibile migliorare la sopravvivenza anche in quei pazienti, definiti ad alto rischio. E per questo venne disegnato un altro protocollo, l'Aida 2000, nel quale l'ATRA (ora prodotto e fornito dall'industria farmaceutica) veniva utilizzato non solo nella terapia di induzione, ma anche nella terapia di consolidamento, in uno schema abbastanza complesso, associato alla chemioterapia. Anche questo aspetto - quello dell'"associazione" - era qualcosa di assolutamente non testato, un'associazione di farmaci chemioterapici impiegati nell'uso consolidato, a cui veniva aggiunto un farmaco off label, per vedere se si riusciva ad ottenere un miglioramento dei risultati.

Il gruppo di pazienti totali, trattati in questi protocolli, superava i 1000 casi nel corso di oltre 10-12 anni, e qui lo splendido risultato ottenuto, se vediamo i risultati cumulativi dei due studi, questo era il primo protocollo e questo quello successivo nel quale l'ATRA era stata inserita anche nel consolidamento, in particolare gli alti rischi che andavano meno bene con il protocollo finito nel '99-2000, e che poi nel 2003-2004 avevano questo splendido risultato con il nuovo protocollo, grazie alla quasi scomparsa del rischio di recidiva.

Ecco, in questa diapositiva abbiamo sintetizzato cosa significa aver avuto la possibilità di utilizzare questo farmaco in modo totalmente libero nei primi anni '90: essere passati da una sopravvivenza del 30% ad una dell'80% in circa 10 anni: significa aver permesso a 500

malati di guarire e questo è un risultato concreto, ottenuto attraverso l'impiego organizzato - in maniera estremamente formale, corretta, autocontrollata e all'interno di un protocollo - di un farmaco che non era solo un "off label", ma addirittura, nel momento in cui abbiamo iniziato ad usarlo, non esisteva come farmaco per uso umano. Oggi, con le attuali normative, non sarebbe stato possibile. E' facile, inevitabile, doveroso, chiedersi cosa sarebbe accaduto, quanti anni sarebbero passati in più prima di poterlo utilizzare per guarire la gente dalla leucemia.

Infine, nell'ultimo periodo, quando le normative oramai c'erano e quindi operando nell'ambito di protocollo di sperimentazione clinica cosiddetto indipendente, formalmente e correttamente impostato, siamo passati all'ultima domanda, a quella che iniziamo a porci in questi anni: se è possibile arrivare a ridurre o addirittura a fare a meno della chemioterapia per curare pazienti con LAP, perlomeno in quelli che non sono ad alto rischio. E su questo il GIMEMA ha sviluppato un nuovo protocollo internazionale, nel quale sono stati utilizzati e confrontati due trattamenti, quello convenzionale, il migliore che c'era, con uno nuovo che prevede l'associazione dell'ATRA e... del triossido di arsenico! L'arsenico, farmaco "nuovissimo", esiste da 120-130 anni, ma non è registrato per questa indicazione, anche se, sulla base di dati pubblicati da esperienze negli Stati Uniti, sembrava dare splendidi risultati nei pazienti con LAP in recidiva. Ovviamente quando noi parliamo di off label, dobbiamo considerare anche il fatto che non parliamo sempre di un farmaco totalmente nuovo, o di indicazioni per malattie

diverse, o di nuovi dosaggi, ma a volte (farmaco registrato, stessa malattia, stesso dosaggio) solo di una diversa fase di malattia. Nell'ambito dell'ematologia noi abbiamo farmaci che magari sono registrati, o autorizzati, in una fase più avanzata, ma non in prima linea. E questo era il caso del triossido di arsenico, che abbiamo testato quindi in associazione all'ATRA, in uno schema che non prevedeva l'uso di chemioterapia, per trattare pazienti con LAP. Una specie di sogno che sarebbe sembrato di un folle, soltanto 10 anni prima. Con l'obiettivo, in questo caso, visti i risultati molto validi ottenuti già prima, di verificare non una superiorità di risultato, ma "solo" una non inferiorità del trattamento senza chemio; l'obiettivo era quello di offrire un trattamento non tossico al paziente, una qualità di vita migliore, e di ridurre al massimo gli effetti a lungo termine della terapia su pazienti che sono destinati ad essere guariti, quindi che vivranno 5-10-15-20 anni, e avranno dei figli, ai quali quindi è etico provare a risparmiare l'esposizione ad anni di chemio che potrebbe indurre - di fatto induce - patologie secondarie anche maligne nel lungo termine.

E anche in questo caso, questi sono effettivamente dati molto recenti, vedete i pazienti sono pochi, si tratta di una collaborazione italo-tedesca per riuscire ad arruolare poco meno di 200 pazienti, e vedete questo schema solo per dirvi che i morti in tutto sono 7, meno del 5%. Un risultato che sembra incredibile per quanto è bello. E il 97% di remissioni complete e tutti i pazienti che diventano negativi per la malattia anche a livello molecolare, cioè la malattia scompare non

solo a livello morfologico nel midollo, ma a livello molecolare. E questa proiezione è quella della curva più pessimistica che si può fare, cioè dal momento che ci si ammala, qualsiasi evento fa abbassare questa curva. Eppure proietta al 94% la sopravvivenza a quasi due anni. Sono pazienti a rischio basso e intermedio, è vero, ma rappresenta almeno i tre quarti dei pazienti con LAP. Queste poi sono le due curve dei due trattamenti, quello senza chemio e quello con, anche se non sappiamo ancora ciascuna curva a quale trattamento corrisponde (il random è ancora in "cieco"), perché il protocollo non è ancora stato completato. Però queste sono le due curve e già sappiamo che non c'è una differenza tra loro e che quindi sicuramente non c'è un'inferiorità nel trattamento senza chemio. Questo significa che molto presto probabilmente sarà possibile proporre ai malati con LAP un trattamento senza chemio per guarire dalla loro leucemia!

Questa fotografia, che rappresenta la terra vista dallo spazio, al di là della sua bellezza ha un valore metaforico per comprendere cosa c'è dietro quello che io vi ho raccontato in una decina di minuti: una storia che a volo d'uccello è bellissima, ma se in realtà la approfondiamo, cioè "ci avviciniamo" ai suoi particolari, scopriremo che è stata una storia molto più complicata di quanto appare, molto lunga, complessa, piena di problemi, di difficoltà e durata quasi 20 anni. E' stata un'esperienza molto positiva e molto fortunata perché ci siamo imbattuti in un farmaco che funzionava, ma non solo, è andata così e quelle 500 persone con LAP sono

guarite anche perché allora non esistevano regole o procedure che impedissero agli sperimentatori di impiegare un nuovo farmaco rapidamente e su un elevato numero di casi. Queste sono occasioni eccezionali che non possono essere perdute e quindi è fondamentale che la progettazione delle normative – giuste e dedicate a tutelare la sicurezza dei pazienti e la validità dei risultati delle ricerche – avvenga sempre pensando, con lungimiranza, a rispettare condizioni che permetteranno ai clinici di seguire un'intuizione fino ad utilizzare farmaci, anche al di fuori della loro indicazione, al di fuori di quelle che sono le cose già dimostrate, soprattutto nel caso di patologie molto gravi. Ma proprio perché questo è necessario, ed è necessario raccogliere informazioni attendibili e mettere a punto procedure terapeutiche riproducibili, sarebbe opportuno operare sempre nell'ambito di sistemi molto controllati come sono quelli dei trial clinici, anche e soprattutto indipendenti.

In questa diapositiva sono elencati tutti gli eventi avversi raccolti nell'ambito di quel trial.

Ora, mi ha chiesto il dr Tommasi di cercare di guadagnare un pochino di tempo e lo faccio volentieri. Il secondo esempio di cui vi volevo parlare è più recente, sono gli anni 2000-2010, e riguarda la leucemia linfoide acuta (LAL) Philadelphia (Ph) positiva. Anche in questo caso parliamo dell'uso off label di un farmaco (che era stato sviluppato e registrato per la leucemia mieloide cronica) in una patologia che aveva, 10 anni fa, come potete vedere in questa diapositiva, una prognosi estremamente infausta, con un periodo di sopravvivenza mediana di 1 anno e un periodo di remis-

sione mediano di 8 mesi. In parole povere, una diagnosi di questo genere non lasciava praticamente speranza.

In questa leucemia acuta, la LAL Ph positiva, la rivoluzione è stata meno impressionante rispetto a quella che abbiamo visto prima. Qui il lavoro da fare è ancora molto, e c'è soprattutto da promuovere una collaborazione a livello "industriale", sulla quale all'ultimo ritornerò.

Questa diapositiva ci tengo a farla vedere: è una curva, nella quale noi abbiamo voluto confrontare la possibilità di sopravvivenza, in "*intention to treat*", che vuol dire senza considerare – penso che tutti voi sappiate cosa si intenda – effettivamente i trattamenti a cui sono stati assegnati i pazienti, ma solo la possibilità che avrebbero avuto di essere trattati o meno, in rapporto al centro italiano nel quale questi pazienti venivano seguiti. Alcuni centri partecipavano al nostro programma nel quale veniva fornito questo nuovo farmaco, una tirosinchinasi (TKI), per il trattamento della LAL Ph+, oltre chiaramente alle terapie classiche convenzionali. Altri invece non potevano partecipare a questo programma, per problematiche interne che onestamente (io sono sempre molto accalorato su questi aspetti, quindi vi dico quasi esclusivamente) erano quasi esclusivamente di carattere burocratico - regolatorio: non etico, non economico, esclusivamente burocratico.

E noi abbiamo fatto ad un certo punto un'analisi e ci siamo accorti che c'era una differenza di sopravvivenza, cioè un paziente che si rivolgeva ad un centro che – per motivi burocratici appunto – non partecipava al nostro protocollo e quindi

non riceveva questo farmaco, aveva una probabilità di sopravvivenza inferiore a quella di un paziente che veniva curato in un centro che partecipava al protocollo.

Quindi, possiamo discuterci sopra anche 50 anni, ma nulla può cancellare il fatto che, ogni volta che con una normativa – emanata con la massima buona fede – limitiamo la libertà di un medico di decidere, rischiamo oggettivamente di togliere una possibilità ad un paziente e questo, in patologie di questo genere, stiamo parlando di patologie con una prognosi estremamente sfavorevole per le quali le terapie attualmente disponibili non offrono reali possibilità di sopravvivenza e guarigione, potrebbe tradursi nel togliere ad un paziente la possibilità di prolungare la sua sopravvivenza. E quindi bisogna forse – dal nostro punto di vista – stare più attenti a porre dei limiti all'impiego di farmaci per i medici, limiti che magari vanno bene per i farmaci che servono a curare malattie "benigne" – dove abbiamo già molte terapie efficaci – ma che non sappiamo che conseguenze avranno per malati affetti da leucemie, o da tumori. Questo nuovo farmaco, per esempio, si è rivelato in grado di indurre il 100% di remissioni complete in pazienti con leucemia linfoide acuta che avevano più di 60 anni, fino ad 80 anni, al momento della diagnosi. Prima di questo farmaco, questi pazienti non venivano nemmeno curati, ma solo trattati con terapia di supporto e "accompagnati" al decorso infausto. Questi pazienti oggi non sono guariti, ma hanno vissuto più a lungo – molto più a lungo – e senza ricoverarsi in ospedale, ma restando a casa, e soltanto prendendo 4 compresse al giorno per bocca con un bicchiere d'acqua, per uno o due anni, in

ottime condizioni; senza fare trasfusioni, chemioterapia, antibiotici...

Questo rappresenta anche un altro esempio, sempre di usi off label, ma nell'ambito di strutture organizzate, con protocolli coordinati dal GIMEMA.

Infine l'ultimo accenno sulla necessità di collaborare, il fatto che in questo tipo di patologia non abbiamo ottenuto un grande risultato così eclatante dal punto di vista dell'aumento della sopravvivenza, come era accaduto nella LAP, perché probabilmente un solo farmaco non basta, ne servono di più, ed in questo caso si ha la necessità di associare farmaci nuovi diversi prodotti da industrie farmaceutiche diverse. Questo è un aspetto sul quale soltanto un gruppo cooperatore indipendente può operare rapidamente, perché è chiaro che è molto difficile che industrie farmaceutiche diverse si mettano d'accordo per utilizzare insieme in un protocollo di sperimentazione clinica, nuovi farmaci sotto sperimentazione per loro stessi in quel momento. Perché: perché un simile tipo di sperimentazione non darebbe mai le informazioni che sono necessarie alla singola industria. Per questo invece una organizzazione indipendente, non commerciale, che va a collaborare e ad integrarsi con le industrie, può offrire più rapidamente delle informazioni e dei risultati sui quali, eventualmente, l'industria può investire in un secondo tempo. Sempre se questi dati e questi pazienti vengono trattati in un modo controllato, quindi in modo tale da poter poi vedere se le cose che stiamo facendo sono servite.

Quindi in linea di massima il messaggio che volevo darvi è quello di illustrare i riscontri oggettivi di risultati che si possono ottenere utilizzando farmaci al di fuori degli usi registrati e consolidati -in altre parole, off label.

A prescindere della legge del 2003 in questo caso; per questo verosimilmente io sono andato fuori tema, però ho preferito privilegiare l'obiettivo di ricordarci sempre che al di là - e prima - delle normative c'è una domanda, ed una necessità concreta, quella di riuscire ad offrire qualcosa di più ad un malato senza - o con poca - speranza, attraverso questa apparente maggiore libertà.

Questo però non deve significare anarchia terapeutica ! Sarebbe un disastro, per tutti: medici, pazienti, sistema sanitario. E così mi ricollego a quello che ha detto la collega prima, perché la cosa che a nostro avviso è più importante è comunque indirizzare gli usi singoli off label quanto più è possibile all'ambito di una sperimentazione clinica anche se indipendente, o no profit come va di moda chiamarle oggi, perché erogare farmaci al di fuori dell'indicazione registrata in casi singoli, sporadici e in modo differente da caso a caso, si traduce inevitabilmente in una perdita, sia (economica) per il sistema sanitario nazionale, che (di ottimizzazione del trattamento) per il paziente, che (di informazioni) per il medico e per la comunità scientifica. Sta a noi medici quindi da un lato il diritto di reclamare maggiore autonomia nelle scelte terapeutiche, ma dall'altro il dovere di assumerci la responsabilità di organizzare pro-

getti che siano in grado di offrire non solo un'opportunità in più al paziente, ma anche informazioni valide in sistemi che siano controllati, e che ci permettano di raccogliere tutti i dati (positivi e negativi) possibili.

E quindi, ecco di nuovo, corredata da una frase "esplicativa", la foto che vi ho fatto vedere prima: la foto più bella e più dettagliata della Terra disponibile fino ad oggi, che è stata realizzata non con una banale e unica fotografia scattata da un satellite, come si potrebbe credere superficialmente, ma attraverso un lungo lavoro di collaborazione che è durato mesi, attraverso migliaia e centinaia di migliaia di foto, attraverso la collaborazione tra tanti enti diversi... solo così è stato possibile ad un certo punto, senza che voi vi rendeste conto di niente, offrirvi questa fantastico risultato.

Ecco, così è la ricerca clinica, non lo dimentichiamo mai: qualcosa che si basa su un lavoro che dura anni ed anni, sull'intuizione, sulla collaborazione, sulla perseveranza, sull'umiltà, di tutti in tutti gli ambiti. E se da un lato è qualcosa che si deve svolgere nell'ambito di regole molto precise ed accurate, dall'altro non è qualcosa che potrà mai venire "regolamentato" da leggi e normative rigide, perché queste, di per sé, snaturerebbero proprio la qualità prima della ricerca e della scoperta; l'intuizione, l'innovazione. Grazie

#### **Chairman**

Grazie dr Vignetti, che come al solito ci ha appassionato ai risultati ottenuti.

Il tema è sempre la cura del paziente e la sua salute.

ANTONIO SPAGNOLO  
Direttore Istituto di Bioetica  
Università A. Gemelli

## IV corso di aggiornamento sui farmaci - 26 gennaio 2011 L'esperienza di un Comitato Etico

*Note: We suggest reading this presentation looking also at the slides, available on [www.benzifoundation.org](http://www.benzifoundation.org)*

Solo qualche schema per ricordare tutti i punti che mi premeva dire. Innanzitutto ringrazio per questa occasione perché sono troppo poche in realtà le occasioni per cui i Comitati Etici possono confrontarsi, e spesso purtroppo essi sono visti come un organismo burocratico che ostacola la ricerca; infatti sentiamo l'espressione "l'off label sfugge al Comitato Etico", con questa idea appunto che il Comitato Etico possa rappresentare un ostacolo. Forse qualche volta effettivamente lo fa, però la prospettiva da cui vorrei partire è: il protagonista in questa vicenda, off label e expanded access, chi è? Sostanzialmente, è il medico, perché si tratta di un'intuizione, legata all'attività professionale – prima mi è piaciuto l'intervento dell'ematologo che è partito proprio dal punto giusto, cioè di qualcuno che in qualche modo vuole offrire una prospettiva ad un paziente che si trova in una condizione di non avere altre chance. Quindi è affidato al medico questa iniziativa di pensare che il suo paziente possa beneficiare di un farmaco che non corrisponde ai criteri dell'essere nella tabella, dell'avere l'indicazione eccetera.

Dunque faccio riferimento alla libertà e indipendenza della professione del medico, articolo 4 del codice deontologico (lo sottolineo in modo

forte), che sottolinea anche le caratteristiche della prescrizione. Quindi è chiaro che la foga terapeutica è importante e necessaria, e questa posizione in qualche modo che spinge il medico a favorire il paziente, ricade sostanzialmente su di lui, sul piano della responsabilità, tant'è che lo stesso codice gli chiede alcune cose, quindi diretta responsabilità, autonomia nella prescrizione, ispirata a soluzioni sperimentate scientificamente. Quindi si tratta di una prospettiva che è indubbiamente interessante, che coinvolge moltissimo il paziente. Altri commi successivi del Codice Deontologico fanno riferimento alla necessità di adeguare nell'interesse del paziente le decisioni e i risultati scientifici, richiamando quindi alla scientificità ed alla documentazione, non limitandosi all'emotività ed all'intuizione come singolo. Vieta infine la diffusione di terapie diagnostiche non provate scientificamente, ribadendo la necessità di un presupposto scientifico che motiva la richiesta di poter usare un farmaco fuori dall'indicazione che è stata autorizzata.

Possiamo dire che questa potestà di cura, che in generale è una prerogativa del medico, nella sua relazione personale con il paziente si possa estendere anche all'uso off label? Direi che, in qualche modo, bisogna

ipotizzare che questa discrezionalità di prescrizione si estenda anche all'uso off label, all'expanded access, perché in alcune indicazioni, in alcune situazioni questo può essere importante per il paziente, anche se l'uso non è stato ancora approvato, anche se ci sono diverse indicazioni, anche se sul piano normativo ci possono essere delle difficoltà. Rimane come situazione ottimale che ogni farmaco sia supportato da ricerche importanti che mettano in evidenza come il farmaco possa essere utile per il paziente. Quindi una prescrizione responsabile, con i criteri che sono stati via via detti e non li richiamo. Sicuramente le procedure devono essere ben definite.

Qui mi faccio la prima domanda, emersa anche in tutte queste prime relazioni: perché per l'expanded access, quindi per l'uso terapeutico in fase sperimentale, è richiesto il parere del Comitato Etico, e invece non è richiesto per l'off label? La differenza fra questi due strumenti l'abbiamo capita sul piano della collocazione normativa, ma sul piano concreto per il paziente in realtà si tratta della stessa cosa, cioè il paziente sta ricevendo un farmaco che ancora non è entrato comunque nella normativa, che non è commercializzato, e quindi in qualche modo possiamo dire che è un intervento

esperimentale. Stamattina Tomino ha detto siamo nell'uso speciale, in una situazione diversa, una terza posizione rispetto a uso terapeutico e ricerca. Allora, a mio avviso, entrambe le situazioni richiamano la necessità di valutare bene sia l'uso terapeutico di farmaco sperimentale, sia l'uso off label, in qualche modo sono punti e situazioni che coinvolgono la sicurezza del paziente.

Ora, abbiamo detto il protagonista, l'iniziatore in qualche modo della richiesta del parere del Comitato Etico è il medico, per beneficiare il proprio paziente. Ma così si vengono a istaurare delle dinamiche delle quali il Comitato Etico deve tenere conto, e cioè innanzitutto l'entusiasmo del medico si somma alla volontà del paziente che pure vuole il farmaco. Mi è capitato proprio qualche giorno fa una cosa che non mi era mai capitata: mi è stata chiesta una raccomandazione da parte di un paziente per poter fare in modo che il Comitato Etico approvi un uso allargato di un farmaco. I pazienti che non hanno alcuna chance sono pazienti vulnerabili, che non sempre si rendono conto di tutto quello che c'è dietro, e l'unica loro attesa è poter utilizzare finalmente questo farmaco. Qualcuno prima ha detto che prima di parlare con il paziente bisognerebbe ottenere l'autorizzazione del Comitato Etico. Probabilmente è così, perché l'informazione che deve essere data al paziente dovrebbe in qualche modo poi concretizzarsi. E c'è il rischio che per questa vulnerabilità del paziente, si possa sottovalutare le conseguenze, per esempio, di un determinato farmaco. In questo senso, il Comitato Etico deve da un lato dare attuazione a questa richiesta del medico per beneficiare il paziente, dall'altro proteggere il paziente considerando come terzo ciò che effettivamente il medico

prospetta e come il paziente possa beneficiarne.

Quindi, il ruolo del Comitato Etico è previsto per legge per l'expanded access, ma non per l'off label. Io chiederei di ripensarci, perché a mio avviso non c'è molta differenza.

In realtà si tratta appunto di un uso sperimentale, cioè stiamo usando qualcosa non ancora consolidato. Come dice Patrono, nell'off label per il singolo paziente, N dei soggetti in sperimentazione è uguale a 1, mentre la sperimentazione ha un certo numero di pazienti.

Ma faccio allora un'altra riflessione: quando facciamo una sperimentazione no profit, di un farmaco per un'altra indicazione per esempio, il decreto prevede che ci sia un'assicurazione. Perché allora per la sperimentazione spontanea di un farmaco deve essere prevista una situazione specifica, e non per l'off label, e non per l'expanded access? La mia domanda è non tanto perché venga messa la situazione, ma perché non venga considerata la situazione nella sperimentazione spontanea. Prima ho domandato al dottor Crisquolo, riferendomi all'esempio da lui fatto: mettiamo che questa azienda venga costretta da quel può" o quel "deve" a dare il farmaco. Se succede qualcosa in relazione a quel farmaco, chi è responsabile? L'azienda, il medico? Bisogna ipotizzare un'assicurazione anche per queste situazioni. Quindi è una criticità che spesso i Comitati Etici devono affrontare anche se sul piano normativo non c'è nulla.

Benchè non sia previsto per legge, in alcune istituzioni sanitarie la normativa interna della direzione sanitaria ha una commissione che valuta, per esempio, l'uso off label, prevedendo un passaggio al Comitato Etico con procedure accelerate (sicuramente la convocazione telematica è una procedura che molti comitati etici usano, e

quindi si può fare questo passaggio in modo rapido).

Rimane comunque l'esigenza che il Comitato Etico venga periodicamente informato anche dell'uso off label. Per esempio, in una circolare mandata dalla direzione sanitaria del policlinico Gemelli, si chiede che si predispongano dei report mensili, destinati alla direzione sanitaria, alla commissione per la farmacoterapia e al Comitato Etico. Ho sentito oggi che anche sul piano della farmacovigilanza questa esigenza è importante, e evidentemente anche il Comitato Etico può essere informato nell'ambito del monitoraggio della sua attività, includendo anche questo.

Qui c'è tutto il sostegno del rapporto Belmont, sul fatto che ci possa essere una giustificazione ad un uso speciale del farmaco, quindi la motivazione etica, il sostegno etico. Questo documento classico fondamentale della sperimentazione sostiene con molta evidenza la necessità che tutto ciò che l'off label rappresenta deve essere nel migliore interesse del paziente. Questo rappresenta quindi un fondamento più forte rispetto all'ambito della ricerca, perché in generale la sperimentazione allargata cerca di beneficiare i pazienti che partecipano, ma anche i pazienti in futuro. Qui invece si tratta di beneficiare un singolo paziente, quindi la forza etica del porsi di fronte a questo problema del trovare un farmaco è molto più forte, e ovviamente considerando quei pregiudizi, o quelle situazioni nelle quali l'emotività o la vulnerabilità possono spingere. Quindi, la necessità di valutare in modo più concreto.

C'è un altro elemento importante: prima è stata richiamata la dichiarazione di Helsinki. C'è un punto, al numero 35, che sottolinea fortemente questa doverosità etica, e fa riferimento al fatto che il medico

nella sua potestà di cura debba poter applicare i farmaci che ritiene più opportuni con la necessaria valutazione, ma laddove è possibile, l'intervento deve essere fatto oggetto di una ricerca disegnata e valutata nella sua sicurezza ed efficacia. Quindi, inizialmente è importante che si possa fare questo, che il medico possa farlo, ma appena è possibile, bisogna fare uno studio.

Alcuni anni fa erano frequenti le richieste di expanded access per determinati farmaci, quello che mi viene in mente è il sildenafil nell'infezione polmonare in neonatologia. Beh, al Comitato Etico abbiamo visto tante volte, quasi una volta a settimana, la richiesta per ogni singolo paziente, una richiesta nominativa. Ad un certo punto, abbiamo deciso che non si poteva più accettare, e che bisognava iniziare una sperimentazione, proprio anche in ossequio a quello che dice la dichiarazione di Helsinki.

L'altro aspetto è dell'informazione al paziente: il paziente deve essere informato di tutto? Cioè, l'aspetto della situazione regolatoria dovrebbe essere anche un elemento contenuto nell'informazione data al paziente? Qualcuno dice di sì, altri sottolineano che è meno importante evidenziare lo stato di off label rispetto alle evidenze che ne supportano l'uso, quindi sottolineare più le evidenze scientifiche e meno il fatto che questo farmaco ancora non è stato messo in commercio, non è stato approvato, eccetera, perché per esempio alcune corti americane si sono espresse dicendo che lo stato regolatorio non farebbe parte delle informazioni mediche da fornire al paziente sull'uso off label. Quindi bisognerebbe agire di più sull'aspetto sostanziale, più che su quello regolatorio. Rimane dunque questa peculiarità che deve essere definita dal

medico stesso nella sua relazione con il paziente o con la famiglia.

In conclusione il Comitato Etico mi pare che possa svolgere un ruolo di garanzia nell'expanded access, nell'uso terapeutico del farmaco sperimentale, ma a mio avviso anche nell'off label, per valutare bene l'indicazione medica, per valutare le evidenze scientifiche e cliniche dello studio, per valutare l'informazione adeguata al paziente e per la condivisione anche delle informazioni che sono raccolte, quindi la necessità di farsi carico poi e di ricevere dei contributi rispetto a che cosa si è verificato.

In un Comitato Etico in un ospedale pediatrico, dopo numerose richieste di uso off label di un farmaco (il propanorolo negli emangiomi) abbiamo chiesto che i medici venissero a dirci i risultati, constatando così l'impatto enorme del propanorolo nella riduzione degli emangiomi dei bambini. Quindi c'è anche una sorta di verifica, se no finisce che il Comitato Etico mette il timbro e basta. È importante rendersi conto anche degli effetti.

Il Comitato Etico può contribuire anche a implementare la ricerca di evidenze quando sono carenti, e quindi in questo senso proteggere i pazienti da un impiego inutile o dannoso. Questo è uno dei rischi, direi: l'entusiasmo del medico può magari far sottovalutare una situazione particolare, una situazione per cui questo farmaco può essere inutile o dannoso. Il Comitato Etico può anche controllare un incremento notevole e non opportuno dell'accesso al farmaco, e stimolare anche le organizzazioni professionali e le comunità accademiche a identificare gli usi off label e raccogliere informazioni.

Nel Comitato Etico di Brescia, ospedale di Brescia, abbiamo avuto, nel 2010, 9 casi di uso compas-

sionevole, che rappresentano circa il 7% verso gli studi profit e non profit, confermando il dato degli anni precedenti.

Vorrei infine sottolineare un ultimo concetto.

Il decreto 8 maggio 2003 dice che la fornitura del medicinale può essere richiesta per i pazienti che hanno partecipato ad una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati. Allora, di fronte a questo articolo che mi ricordavo bene, in un protocollo di ricerca, nel modulo di informazione al paziente c'è questa frase: il farmaco a trattamento sperimentale sarà disponibile anche dalla fine dello studio? C'è scritto: una volta terminato lo studio, lo sponsor non continuerà a fornirle il farmaco. Allora, la mia domanda è: io coinvolgo il paziente per cercare di offrirgli una terapia, poi questa terapia funziona, e quando finisce la sperimentazione gli tolgo il farmaco. Come si dice delle banche: ti danno l'ombrello quando ce'è il sole e lo rivogliono quando piove.

Questo fatto mi pare che abbia anche un sostegno di ordine Etico. La dichiarazione di Helsinki, al punto 33, dice questo: a conclusione dello studio, ogni paziente partecipante ha titolo ad essere informato dei risultati dello studio, ed a condividere ogni beneficio risultante, per esempio l'accesso a interventi identificati come benefici nello studio. Quindi abbiamo richiesto come Comitato Etico che in qualche modo l'azienda possa rispondere a questa richiesta che eventualmente il medico potrà fare per far continuare a beneficiare i pazienti che hanno partecipato.

Grazie

PINO FIORAVANTI  
Hippocrates Research

## IV corso di aggiornamento sui farmaci - 26 gennaio 2011 L'esperienza di una CRO

*Note: Si consiglia di leggere questo intervento avendo a disposizione le slides che sono reperibili sul sito della SSFA*

Buongiorno a tutti, sono il direttore medico di una CRO che lavora prevalentemente in campo oncologico, non solo ma prevalentemente. Da alcuni anni ci siamo trovati coinvolti nella condivisione delle problematiche che abbiamo sentito, molto serie, esposte quest'oggi.

Nel presentare una rapidissima relazione, vorrei passare da un fatto aneddotico e finire con un'esperienza pratica.

Ho sentito prima la bellissima relazione del dr Vignetti che parlava di un episodio accaduto nel '89. Vado indietro ulteriormente di qualche anno: il primo grosso problema che ho dovuto affrontare nella mia attività professionale, lavorando nell'ambito dell'industria farmaceutica, è stato un problema relativo all'uso compassionevole dei farmaci. Ne ricordo anche la data: il 4 dicembre del 1986. Stavo pensando agli acquisti di Natale, quando mi chiamò il prof Mandelli, perché quel giorno era stato pubblicato un articolo sul New England General Medicine: "un uso non noto di un farmaco". Di cosa si trattava? Io lavoravo per una multinazionale in quel periodo, qui a Roma, e mi interessavo fra gli altri anche di alcuni farmaci oncologici maturi, la cui gestione non mi dava nessun problema, salvo qualche volta per il fatto che mi chiamava qualche medico su problemi di interazione.

Uno di questi farmaci si chiamava mitramicina e veniva utilizzato nel trattamento dei tumori testicolari e nel trattamento di alcune forme di ipercalcemia. Farmaco tranquillissimo, fino a quel giorno.

Sul New England General Medicine comparve questo articolo come apertura del numero. Chiariamo il contesto: i pazienti con leucemia mieloide cronica tutto sommato vivono relativamente con una buona qualità della vita a lungo, fino a quando non compare una cosa drammatica, la crisi blastica. Dopo la sua comparsa, purtroppo la durata della vita è molto breve. È un'evenienza drammatica proprio per questo motivo. Al tempo non c'erano strumenti per controllare questa situazione. A seguito dell'articolo cominciai a ricevere telefonate all'inizio direttamente da ematologi, poi medici di base, poi addirittura dai pazienti. Molti di questi qui, tanto era elevata la domanda, erano riusciti ad ottenere il mio numero privato di casa. Non so tuttora come hanno fatto, ma mi chiamavano a casa. Tutte le ematologie di Italia, o una buona parte, chiedevano questo farmaco, e in qualche caso anche per casi personali all'interno del reparto. Il problema era che questo farmaco aveva indicazioni minime: tumori testicolari. Non era più possibile, con le scorte che c'erano in Italia e in Europa,

fare fronte a questa richiesta. E qui si apre un primo problema aperto prima da Domenico Criscuolo: il produttore "deve fornire il farmaco". I legali sono più ferrati di me sul concetto di "deve", ma produrre un farmaco non è come usare il "piccolo chimico" ed averlo il giorno dopo. Significa metterlo in produzione e adattarlo ai processi e ai piani dell'azienda. Quindi questo era già un problema che immagino non abbia ancora una risposta. Come sono state gestite queste decine di casi?

I prodotti arrivavano sulla mia scrivania, mettevo a confronto quello che c'era di disponibilità con quelle che erano le richieste, nell'ordine - con tutta l'onestà che potevo - di cronologia, di priorità, facendo una distinzione per significatività del caso, ordine di arrivo e via dicendo e mandavamo il farmaco via corriere. Cioè, la farmacia non era coinvolta.

Mandavamo con il corriere direttamente al medico. Quando andavo a casa alla sera, passavo davanti al Sant Eugenio, dove c'era il professor Papa, e glielasciavo sulla scrivania.

Questa cosa durò per un po' di tempo, finché lo studio del New England, su 16 pazienti nei quali il trattamento con mitramicina cambiava completamente le prospettive di superare la crisi blastica, venne

perfezionato da un trial controllato che dimostrò che rappresentava un risultato casuale. Era cioè semplicemente un caso per cui pazienti, che per qualche motivo avevano preso la mitromicina, si erano trovati in condizioni meno gravi. Sottoposto ad uno studio controllato, questo non ha avuto conferma. Il caso si sgonfiò qualche settimana dopo.

Di quell'esperienza sull'uso compassionevole mi è rimasto l'aspetto umano, io ho avuto pazienti che nel chiamarmi mi chiamavano disperati. C'è una persona di La Spezia che mi mandò dei fiori in ufficio. Un'esperienza che ricordo tuttora con emozione.

Passando da questo fatto aneddottico, che sarà utile forse per fare delle considerazioni, andiamo a quella che è la normativa che oggi c'è e che in realtà ha le sue radici nell'articolo 32 della Costituzione, che dice: la repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo, e interesse della collettività è garantire le cure gratuite agli indigenti.

Certamente il diritto a ricevere un trattamento adeguato è già scritto nella nostra costituzione. Al secondo comma dell'art. 32 si legge: nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge, cosa che punta al consenso informato. Quindi, è un diritto ricevere tutti quei trattamenti che anche se con modeste probabilità di successo possano rappresentare una speranza per queste persone, purché ci sia il consenso. All'ultimo punto, la Costituzione fissa anche i limiti: "la legge non può in nessuno caso violare i limiti imposti nel rispetto della persona umana". Tutto ciò che abbiamo sentito oggi è la maturazione di tutto quanto è maturato successivamente all'episo-

dio che vi ho raccontato perché a quel tempo, nel '86, non c'erano GCP, comitati etici, non c'era consenso. Ricordo la normativa che introduce in Italia le GCP del '92 che recepisce la famosa 507/91 della direttiva europea.

Le stesse cose su cui parlo si trovano anche nel codice deontologico. Fondamentalmente riportano le stesse indicazioni.

A questo punto volevo saltare all'aspetto più pragmatico.

Che cosa fa, o può fare una CRO nell'ambito dei trattamenti compassionevoli?

Qui ho riportato uno schema semplicissimo: le attività che noi facciamo, quando ce le richiedono ovviamente. Il numero nel box sulla destra indica quanto è impattante, cioè quanto frequentemente ci viene chiesto, quel servizio.

SOP aziendali. Premetto una cosa importante: tutta la nostra attività nell'ambito degli usi compassionevoli è sempre a lato di un impegno in un protocollo di solito in campo oncologico o ematologico, quindi sotto certi aspetti è un sottoprodotto, un'appendice. Ci sono alcune aziende che prima di imbarcarsi in uno studio compassionevole ci richiedono di armonizzare le SOP aziendali con le specifiche esigenze italiane. Questa richiesta non viene di solito dalle direzioni mediche, ma più che altro dagli uffici legali, per i quali più o meno il ragionamento che sottende questa attività è il seguente: questa dell'uso compassionevole è un'attività ad alto rischio, perché si usano farmaci non conosciuti, spesso ad alta tossicità, su pazienti molto compromessi o in pericolo di vita; se si apre un contenzioso giudiziario dovete dimostrare che lavorate al meglio, o comunque nella condizione di minore rischio. Quindi la revisione,

l'adattamento alla normativa italiana delle SOP aziendali, ci viene richiesta con relativa frequenza.

C'è poi tutta un'altra serie di attività. Siccome l'azienda è quella che produce il farmaco, c'è necessità di armonizzazione, di mettere insieme in un package, di cui l'azienda farmaceutica si fa carico, dell'aspetto organizzativo. Quando il medico accetta la responsabilità di usare un prodotto a scopo compassionevole, deve fare una serie di dichiarazioni, deve fornire il suo curriculum, ecc. cosa che è bene sia proceduralizzata. Ci viene chiesto anche di allestire una documentazione che serva a dimostrare perché e come il farmaco è utilizzabile nell'ambito dell'uso compassionevole, per cui di solito l'industria farmaceutica ci mette a disposizione un set di letteratura già ufficializzata al quale – qualche volta – alleghiamo una ricerca bibliografica che facciamo noi oppure in collaborazione con il medico. Poi c'è spesso da scrivere un protocollo, per quanto semplice. Esso varia da azienda ad azienda, da ricercatore a ricercatore. Può anche essere un protocollo quasi GCP. Perché? Di solito in uno studio compassionevole non è previsto che vengano raccolti dati, però qualche volta, in accordo con il ricercatore o con il comitato etico può accadere che a 3 mesi, 6 mesi e 1 anno il ricercatore fornisca un certo numero di dati minimi, come ad esempio l'esito della terapia, del tipo: migliorato, peggiorato, sopravvissuto. Se questo è previsto, bisogna prevedere una forma sia pur elementare di CRF. L'elemento che sottende alla nostra esperienza è legato prevalentemente, per quanto riguarda la raccolta dei dati, all'accettazione delle parti: il paziente può rifiutarsi di far raccogliere questi dati, ogni tanto anche

il ricercatore. Quando vengano raccolti dei dati, delle informazioni di imaging, come radiografie e biopsie, questo è fatto solo su base volontaria e l'industria farmaceutica si fa carico dei costi.

Poi interveniamo sempre su tutto quanto riguarda l'informativa al paziente, consenso informato, privacy eccetera, con adattamenti molto spesso specifici per il comitato etico, o almeno con accordi con il comitato etico. L'informativa per il paziente non riguarda solo questo aspetto, ma frequentemente interveniamo nella traduzione del consenso quando per certe patologie si possono coinvolgere soggetti che non parlano l'italiano come lingua nativa – cinese, arabo, per problemi che potete immaginare per la loro validazione.

La lettera del medico curante è quasi una costante. Non interveniamo ovviamente nelle dichiarazioni circa la fornitura del farmaco, perché è un requisito che viene rilasciato dall'industria farmaceutica, come pure la copertura assicurativa – e qui si apre una specie di buco nero, perché c'è di tutto: chi non vuole sentirne parlare, chi deve negoziare un qualche documento che serva a dire che in ogni caso il medico ha alcune responsabilità, sia pur minime. Non di rado intervengono direttamente gli avvocati con qualcosa di contenuto spesso tautologico, tipo: il medico è responsabile delle cose di cui è responsabile, l'industria farmaceutica idem. Cose che tuttavia non credo spostino molto il problema.

Una costante nelle richieste ricevute è la notifica di questo pac-

chetto all'AIFA. Se c'è una buona collaborazione tra il medico e l'industria farmaceutica, ho visto che questa parte viene molto ben rispettata. La CRO talvolta interviene nella fornitura del prodotto, nel senso che tiene la contabilità dell'invio e del ritorno del farmaco da un determinato stock o da un vendor che fa il servizio di farmacia. È abbastanza frequente che ci venga richiesto un minimo di attività di monitoraggio, per verificare e che tutto ciò che comporta la gestione del paziente sia conforme al fatto che ci sia un lotto destinato assegnato a pazienti identificabili con nome e cognome, che abbiano firmato il consenso, che questo elenco sia stato notificato al comitato etico, e via dicendo.

Qualche volta interveniamo anche nel raccogliere tutta quanta la documentazione che lo sponsor può decidere di prendere in esame per svariati motivi.

Per concludere, vorrei passare ad una situazione peculiare per chiunque lavori con molecole in campo ematologico, oncologico, oncoematologico in sviluppo: la situazione in cui al termine di studi di fase 3 si ha un centro, o pochi centri, con magari uno o due pazienti da inserire per motivi etici e legali in un protocollo di continuazione, sempre di fase 3. Tutto ciò comporta un'esposizione, dal punto di vista regolatorio, dello sponsor, che non può facilmente decidere di sospendere lo studio, ad esempio perché il paziente sta rispondendo al trattamento. Quindi si ha il collidere di tre istanze diverse: il centro che

non ha sempre risorse da poter dedicare a quella sperimentazione aggiuntiva perché magari ce n'è un'altra più importante e più di frontiera, lo sponsor che è responsabile della raccolta dei dati e della loro qualità e il paziente che ha diritto ad essere trattato.

In questi casi, l'uso compassionevole può rappresentare una ragionevole soluzione. Lo abbiamo fatto più volte e proprio ieri eravamo in una multinazionale a discutere di questa eventualità. In accordo con il comitato etico, in totale trasparenza, si può portare avanti questo discorso: il paziente ha il diritto di essere trattato, il centro non ha risorse per raccogliere dati di sufficiente qualità, lo sponsor è responsabile di questi dati; invece di uno studio di continuazione i pazienti potrebbero essere inseriti immediatamente in un programma compassionevole. In questo modo la domanda di risorse al centro è inferiore. Ciò di solito viene accettato, e può essere pilotato senza gap nella continuità del trattamento se il protocollo compassionevole viene approvato prima che venga chiuso lo studio principale. Non sempre lo sponsor lo accetta, però è una soluzione ragionevole per salvare capra e cavoli, vale a dire garantire il paziente, continuare a monitorare l'andamento del trattamento e mantenere controllati i costi.

Con questo io concludo, tenendo conto che questo quadro è maturato negli ultimi 18 mesi. Fino a due anni fa queste attività per uso compassionevole erano pressoché assenti. Vi ringrazio.

GIOVAN BATTISTA  
LEPROUX  
BMS

## IV corso di aggiornamento sui farmaci - 26 gennaio 2011 L'esperienza di uno sponsor

*Note: Si consiglia di leggere questo intervento avendo a disposizione le slides che sono reperibili sul sito della SSFA*

Ringrazio anche io quanti hanno avuto la cortesia di invitarmi.

Cercherò di essere breve quindi non mi soffermo su concetti già espressi da altri.

Quando mi è stato chiesto se ero interessato a parlare di "compassionate use" e "expanded access" ho ritenuto utile accettare perché noi stiamo conducendo un programma di expanded access innovativo, e quindi mi faceva piacere parlarne e condividere con voi la nostra esperienza, sperando che possa essere utile.

Ad oggi il decreto italiano 8 maggio 2003 dice che, per attivare un programma compassionevole è necessario avere o studi clinici di fase 3 in corso, o studi di fase 2 già conclusi nel caso di patologie che pongano il paziente in pericolo di vita. Noi in Bristol-Myers Squibb, come tutte le aziende, abbiamo parecchi documenti procedurali interni che riguardano l'Expanded Access: abbiamo una direttiva e una standard operating procedure, che abbiamo implementato, perché vogliamo fornire uno strumento terapeutico anche prima che questo sia accessibile su ampia scala, tutte le volte che sia possibile farlo.

In Bristol-Myers Squibb l'analisi dell'avvio di un compassionate o di un expanded access program è gestito dal massimo livello di competenza

scientifica dell'azienda, ovvero da ciò che chiamiamo l'MRG, Medical Review Group di cui fanno parte il presidente dell'R&D, il presidente del Global Medical, e tutta una serie di figure tecniche legate allo specifico farmaco, riuniti allo scopo di prendere la decisione migliore sulla base dei dati disponibili in quel momento. Uno dei criteri fondamentali, quando si parla di expanded access è l'esistenza di una sufficiente evidenza di efficacia ma ancora più di sicurezza del farmaco. Infatti, nelle nostre procedure che regolano l'expanded access, si sottolinea che tale programma sarà immediatamente terminato allorché il rapporto rischio-beneficio vari a sfavore del beneficio. L'azione di monitoraggio riveste dunque un'importanza particolare: tanto più è precoce l'uso e/o innovativo il meccanismo di azione del farmaco, tanto è più importante tale azione di monitoraggio soprattutto rispetto alla safety.

Attualmente in Bristol-Myers Squibb abbiamo un expanded access program attivo al fine di rendere accessibile ai medici il farmaco ipilimumab per la cura di un melanoma metastatico che non risponde ai trattamenti disponibili.

L'expanded access program di ipilimumab rappresenta per BMS un programma innovativo. In primo

luogo perché ipilimumab è un farmaco che cambia davvero il concetto di terapia in questi pazienti. Esso, infatti, non agisce su un target oncologico, ma sul sistema immunitario, determinandone una stimolazione a reagire contro il tumore.

Inoltre in Italia – lo dico con molto piacere perché si è parlato del problema di fare ricerca in Italia – abbiamo due centri tra i più importanti nello sviluppo mondiale di questo farmaco. Si può quindi, con ragione, sostenere che l'Italia ha dato un contributo molto significativo allo sviluppo di questo principio attivo.

Di seguito la gestione di questo progetto.

(Slide 1) Un medico – mai a titolo nominale ma sempre come esponente di un'ente che può erogare cure – invia a BMS una richiesta, su carta intestata dell'Ente, di partecipazione all'expanded access program. L'azienda, dopo aver ricevuto la richiesta, invia una lettera con allegata della documentazione contenente tutte le informazioni inerenti la conduzione del programma: la gestione dei pazienti, il consenso informato, la responsabilità del medico nei confronti del comitato etico, la gestione della safety, eccetera. In seguito all'invio da parte del medico del verbale di approvazione del Comitato Etico del programma,

Figure 1: Avvio della procedura di apertura del EAP IPILIMUMAB

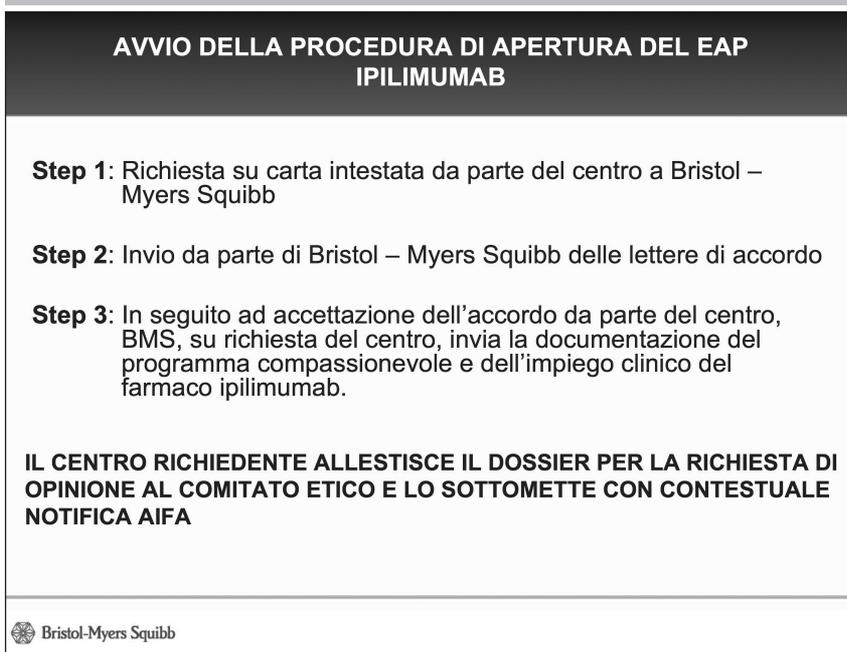
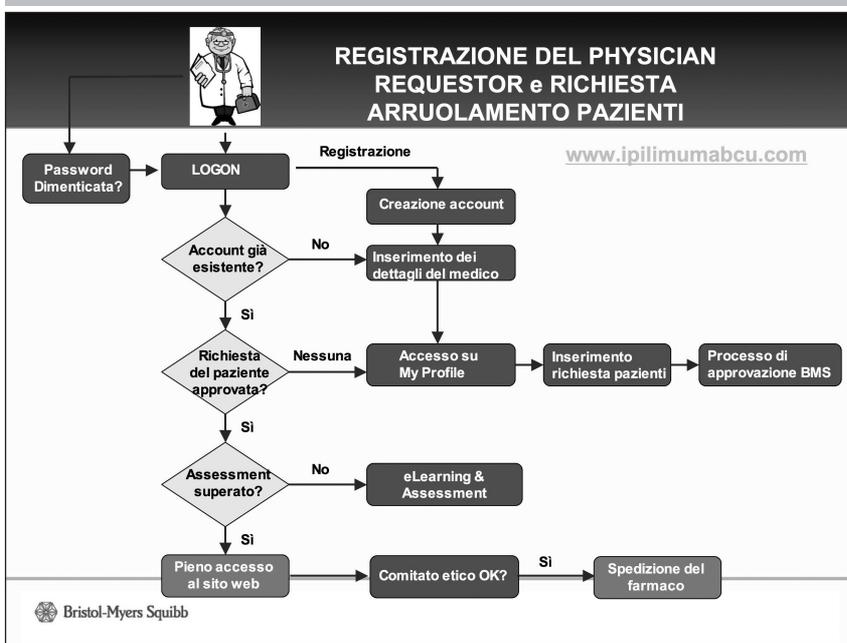


Figure 2: Procedura EAP Ipilimumab



l'azienda dà il via libera alla spedizione del farmaco.

È ribadita la responsabilità del centro sperimentale di gestire la richiesta e l'allestimento del dossier per la sottomissione al comitato etico con contestuale notifica all'AIFA.

(Slide 2) La Bristol-Myers Squibb ha implementato un sito web che ha lo scopo di consentire un rapido accesso all'expanded access program di ipilimumab, fornendo una piattaforma attraverso la quale è possibile effettuare le richieste di arruolamento dei

pazienti e successivamente consultare tutta la documentazione necessaria per la corretta gestione del programma (Guidelines, Investigator Brochure, FAQs, Algoritmi per la gestione degli eventi avversi, ecc).

È chiaro che, se chiede di partecipare un centro che ha già fatto sperimentazione clinica, gran parte di quello che si può apprezzare in questa flow chart è ridondante, ma noi dobbiamo tenere conto del fatto che questo è un expanded access globale, e che anche in Italia possono partecipare centri che non hanno avuto esperienza precedente con il farmaco.

Per l'accesso al sito Web, è necessario che il medico richiedente effettui una registrazione per la creazione di un proprio account. Si aprirà a questo punto una via obbligata verso la richiesta di arruolamento dei pazienti nel programma.

Per valutare l'eleggibilità di un paziente, sarà necessario rispondere ad una serie di domande chiave per la valutazione dei criteri di inclusione.

Il medico di prodotto e il suo equivalente europeo, analizzano il caso all'interno di BMS, lo discutono, valutano l'eleggibilità del paziente e, se si rispettano i criteri di inclusione previsti dal range di safety accettato, il medico viene autorizzato al trattamento.

Una volta ottenuta tale approvazione, il medico, utilizzando il medesimo sito, sarà indirizzato verso una sessione di e-learning individuale su ipilimumab, composto da 4 moduli:

- Modalità d'azione
- Dosaggio e Scheda
- Patterns di risposta
- Gestione degli eventi avversi

Successivamente si aprirà una sessione di assessment che, se superata con un punteggio pari o superiore all'80%, consentirà l'accesso all'intero sito Web. Il superamento del test è condizione necessaria per poter pro-

cedere con la richiesta di invio del farmaco.

È, infatti, importante che il medico, non solo abbia letto il materiale che gli è stato inviato, ma che lo abbia recepito. E non naturalmente perché noi siamo fiscali, ma perché è fondamentale – essendo un farmaco nuovo – che il medico ne conosca il peculiare meccanismo di azione e il profilo di efficacia/tossicità.

In considerazione del fatto che il farmaco viene gestito non unicamente dal medico, diventa molto importante che anche le altre figure professionali ad esso esposte quali: infermieri, farmacisti e data manager ricevano adeguate informazioni preliminari all'avvio del programma.

Questo sito web rappresenta un portale anche per loro. Infatti sono disponibili materiali di training per il personale infermieristico e per i farmacisti ospedalieri.

Inoltre sono reperibili altri materiali informativi importanti quali: la lettera di riferimento per il medico curante, la lettera informativa per il paziente e il modulo di consenso informato, FAQ e algoritmi interattivi di gestione degli eventi avversi (previsti specifici algoritmi per ognuno degli eventi attesi). Quindi sul sito web è disponibile 24h/7giorni tutto il materiale necessario affinché il paziente possa essere trattato nel migliore dei modi.

In più, è stata implementata una linea telefonica attiva anch'essa 24 h su 24 e 7 giorni alla settimana per la gestione di qualunque tipo di emergenza legata ai pazienti durante la loro terapia con ipilimumab.

La direzione medica di Bristol-Myers Squibb ha organizzato una

struttura di medici sul territorio, gli MSM (Medical Science Manager) i quali sono stati trainati anche per questo specifico progetto.

Gli MSM, su invito del centro, sono disponibili a illustrare a tutto il personale sanitario interessato, il programma compassionevole allorché il centro abbia manifestato la sua intenzione di accedere al programma.

È importante chiarire che, in questo incontro preliminare, non si parlano di farmaco ma del progetto e delle fasi in cui esso è articolato.

Una volta che sia stata attivata la richiesta di farmaco, l'MSM di competenza è tenuto a visitare il centro in corrispondenza di:

- Inserimento del primo paziente
- 6 settimane dopo la 1° visita del primo paziente.
- 12 settimane dopo la 1° visita del primo paziente.
- Inserimento di ulteriori pazienti

La scelta di una visita a cadenza di 6 settimane è motivata dai dati di safety ad oggi disponibili che indicano in questo intervallo di tempo il possibile insorgere di eventi avversi. Lo scopo quindi è quello di aiutare il centro, assicurando la corretta gestione e segnalazione dell'evento avverso.

Per quanto concerne il sistema di fornitura del farmaco, al fine di garantire una sua fedele tracciabilità, gli ordini vengono gestiti centralmente da Casa Madre negli USA. La BMS Italia, una volta ricevuto il parere favorevole del comitato etico, invia una richiesta di delivery di farmaco in America, l'America lo registra, lo inserisce nel sistema elettronico (il sistema IXRS), e automaticamente un centro di smistamento situato a Bruxelles invia il farmaco nei diversi siti.

Questo sistema di fornitura ci consente di avere una trasparente tracciabilità del farmaco attraverso la visibilità delle visite-paziente e l'assegnazione al paziente delle singole fiale, inoltre ci permette di assicurare una fornitura capillare e di avere una panoramica generale di tutti i pazienti (arruolati e/o in trattamento) nei diversi centri.

In tal modo, in qualunque momento ci dovesse essere un problema, l'azienda è in grado di rintracciare il lotto da richiamare, perché abbiamo un'immagine completa della gestione del farmaco.

Infine, ma non meno importante, c'è l'aspetto di sicurezza, di safety. Credo che si debba ragionare in termini di interesse del paziente: stiamo gestendo farmaci dei quali si ha ancora una conoscenza limitata. Fermo restando che la nostra azienda non considera l'expanded access come uno studio e non raccoglie dati di efficacia, pretende però un'assoluta attenzione alla safety e quindi noi chiediamo la compilazione di CRF (Clinical Report Form) prima del trattamento, poi nell'induction phase e, quando necessario, nella re-induction phase.

In caso di eventi avversi gravi il centro deve rispettare la normativa italiana per la loro segnalazione. Per quanto concerne le procedure aziendali, se sono eventi avversi seri devono essere comunicati entro 24 ore al nostro Ufficio di Farmacovigilanza, mentre gli eventi avversi non seri, che in genere non è necessario trasmettere immediatamente, vengono trasmessi con più calma durante il corso del trattamento.

ANTONIO SPAGNOLO  
Direttore Istituto di Bioetica  
Università A. Gemelli

PINO FIORAVANTI  
Hippocrates Research

GIOVAN BATTISTA  
LEPROUX  
BMS

## IV corso di aggiornamento sui farmaci - 26 gennaio 2011 Discussione

### Chairman

Grazie.

Punto numero 1: un commento di ognuno a queste tre relazioni.

### Spagnolo

Le due relazioni sono state molto interessanti. Ho capito per esempio che la mia idea che avevo del consenso informato, e cioè del richiedere che comunque il paziente potesse continuare, si può concretizzare con un piano di accesso allargato programmato già nel momento della sperimentazione. Quindi penso sia legittimo che il comitato etico lo possa chiedere.

L'ultima relazione è molto interessante perché tutti i programmi, se avessero questa struttura, tranquillizzerebbero anche i comitati etici, perché è un'organizzazione molto sicura, e bisognerebbe quindi aspirare a questo tipo di procedure.

### Fioravanti

Mi veniva in mente, in relazione alla presentazione del dr Spagnolo, una proposta che butto lì, senza andare a complicare troppo le cose: nell'ambito dell'approvazione da parte dei comitati etici, perché nell'ambito del FNACE non definite

delle linee guida che possano rappresentare, senza che ci sia obbligo di legge, senza obblighi formali, senza che il ministero legiferi, quelli che possono essere aspetti che spesso per noi rappresentano un problema? Aspetti legati alla copertura assicurativa o a come deve essere eventualmente strutturato il protocollo. Ecco, in questo modo tutto potrebbe essere regolamentato senza che si esprima il ministero, o eventualmente in congiunzione con esso...

Per quanto riguarda Giovanni, apprezzo lo stato dell'arte.

### Leproux

Io devo dire che la presentazione di Pino è di fatto quello che vi ho detto poi nel dettaglio, ma lui ha illustrato ovviamente dalla parte della CRO. Se devo dare una visione ad elicottero, devo dire che c'è un processo di maturazione in atto molto forte, e questo mi fa molto piacere. Cioè non solo le aziende sono coinvolte, ma oggi abbiamo sentito parlare molto di medici e comitati etici. Se mi guardo indietro, non agli albori della mia carriera ma solo a 10 anni fa, e confronto con la situazione di oggi, vedo che sono stati fatti passi da gigante. E quello che io dico

sempre è: parlare di pazienti non vuol dire niente. Quando al paziente si sostituisce il nome di tuo fratello, tua madre, tuo padre, la cosa acquista un valore diverso. Su quest'ottica noi dobbiamo ragionare: dobbiamo trattare con il massimo dell'eticità. Ogni paziente ha il diritto di essere trattato con il massimo di eticità. Quindi a me fa piacere vedere che questo processo di crescita sta andando avanti, oggi si è fatto un dialogo davvero importante da questo punto di vista.

Il dr Spagnolo ha fatto una bellissima relazione, e ha messo di nuovo il dito nella piaga: l'off label rimane a mio avviso una terra sconosciuta. Io vi ho detto nell'incipit, che sono rimasto molto colpito da quello che ha detto il dr Venturini sulla necessità di curare il paziente perché la sento una cosa importante. Però dobbiamo ragionare in termini grandi. Purtroppo il caso del paziente singolo ti porterebbe emotivamente a prendere una certa decisione, ma il caso del paziente singolo si deve poi ripercuotere sul globale di quei pazienti che sono nella stessa condizione. Ed io dico che se non ci sono le evidenze di safety prima di tutto (perché in casi come questi, quando il paziente è condannato a morte,

l'efficacia diventa qualcosa "nice to have") io credo che non sia eticamente corretto fare un trattamento per farlo. Aggiunge solo rischi. Quindi francamente questa è la mia percezione del problema oggi. Credo che il dialogo di stamattina abbia messo a fuoco questo problema. Sul l'off label c'è tanto da fare.

#### **Chairman**

Bene, approfittiamo adesso delle domande, perché poi vanno via. Dottor Vignetti

#### **Vignetti**

Grazie, ne profitto per fare un commento. Ringrazio per quello che avete detto.

Operativamente, un commento da medico perché io credo che le normative in Italia alla fine ci siano e siano abbastanza soddisfacenti per quello che possono essere le normative. Il commento che vorrei fare è il seguente: vedendo la sua relazione, dr Leproux, mi ha colpito il discorso del sito web. Io sono sempre stato molto affascinato dall'informatica, ma il punto poi è pratico, perché come lei dice ci troviamo poi con il fratello, la madre, e allora lì domani deve essere tutto pronto. Allora questa è la chiave: noi abbiamo bisogno di controllo e rapidità. Controllo di cosa succede con questi farmaci, dove vanno, quanti ne sono usati, effetti collaterali eccetera, e controllo anche dal punto di vista economico perché non possiamo far finta che le risorse sono infinite. E rapidità nelle decisioni.

Quindi io credo che una cosa sulla quale bisognerebbe investire, regolatori, industrie ed ospedali, è questo aspetto: rendere più efficienti le operazioni. In questo modo si avrebbero molte più soluzioni che non magari imbastendo delle complesse strutture

legali. Le strutture legali poi temo che non saranno mai in grado di darci la soluzione a questo aspetto di off label, di compassionate use, chiamiamolo come vogliamo, che è sempre una emergenza ed è sempre legato ad una ricerca industriale che sarà sempre più rapida, che metterà sul mercato sempre più nuove molecole. Per questo motivo è molto difficile che si possa pensare ad una struttura normativa che sia in condizioni di prevedere quello che avremo sul mercato tra due o tre anni, perché se non ci stiamo dietro noi con le sperimentazioni, immaginiamoci il legislatore come fa a stare dietro a tutto il sistema. E allora, rapidità attraverso risorse informatiche, controllo ma meno regole legali diciamo.

#### **Leproux**

Sono d'accordo su tutto, io credo che oggi lo strumento informatico sia quello che nel momento permette di essere più rapidi possibile. Già questo tool ci ha permesso di accelerare enormemente. Non siamo comunque all'ottimo. Io credo sia un problema di molti, non solo decisionale dell'azienda. Io sono partigiano, sono dell'azienda, devo dire ciò che penso: l'azienda ha l'obbligo di difendere il suo farmaco, ma credetemi l'interesse del paziente è strategicamente intelligente. È irragionevole lavorare contro l'interesse del paziente. Il punto è che sono processi complicati, e quindi l'azienda deve imparare a comprimerli ancora di più, ma io credo che anche i centri debbano imparare ancora tanto, nella gestione del farmaco, del paziente, nella reportistica.

#### **Bosone**

Ho due domande brevi per il dr Spagnolo, in realtà sono due punti che ha toccato anche la dottoressa

Venturini, però li faccio a lui perché li ha toccati anche lui.

Tutta la normativa italiana, e non solo italiana, dell'uso off label si basa sul fatto che non ci sia un'alternativa terapeutica valida. Io sono un regolatorio, quindi quando dico una "valida alternativa terapeutica" penso prima di tutto all'AIC. Recentemente c'è stata una sentenza della corte costituzionale contro la regione Emilia Romagna per quanto riguarda l'uso off label di farmaci avendo alternative terapeutiche. Volevo sapere cosa ne pensa Lei come membro del comitato etico, e se a livello di Comitati Etici e magari anche di Regioni, questa cosa è stata discussa e che posizione c'è, se c'è una posizione condivisa o posizioni diverse.

La seconda domanda è sui Registri: Lei ha parlato della possibilità di registri sull'uso off label: mi sembrerebbe una cosa bellissima e credo potrebbe essere condivisa da tutti. Mi chiedo a che punto siete, cioè se avete un'iniziativa come Comitato etico e/o come Regioni per fare i registri. Credo potrebbe essere una funzione importante dei Comitati Etici e delle Regioni: fare dei registri a livello anche nazionale, e poi metterli in rete, sugli usi off label dei farmaci, magari partendo dall'oncologia.

Grazie

#### **Spagnolo**

Sì, la prima riguarda il come oggi la medicina sia cambiata proprio perché sono intervenuti i magistrati. E' una riflessione generale che tocca anche questo aspetto, e cioè: quando qualcuno dall'esterno deve esaminare delle carte ed entra nel merito della potestà di cura del medico, io sono molto preoccupato. A mio avviso il fatto che esistano alternative terapeutiche non vuol dire nulla, perché si

tratta di vedere se quelle alternative valgono per la casistica comunicata nel manuale di terapia, o se vale per quel paziente. Quindi se il medico ha ritenuto di utilizzare questo farmaco pur in presenza di alternative, si tratterà di vedere perché lo ha fatto, probabilmente perché quelle alternative non erano adatte a quel paziente. La potestà di cura del medico rimane a mio avviso e fa male – credo – quando i tribunali entrano in questa cosa.

L'altra del registro è una cosa interessante, ma siccome non passano sempre gli off label al comitato etico, ma c'è questa commissione, so che in alcuni comitati etici ci passa solo perché una direttiva interna prevede che venga fatta una supervisione, quindi di fatto oggi ancora il comitato etico non ha una parte attiva. Sarebbe interessante invece che si arrivasse a fare questa procedura in modo che

sistematicamente il comitato etico possa prendere visione e anche esprimersi sull'off label, con la tempistica rapida prevista, e poi attivare questi registri. Io so che esistono dei registri nazionali, sicuramente in Lazio, la commissione sanitaria mi dice questo. Non so a che punto siano, ma sarebbe opportuno coinvolgere il comitato etico.

#### **Q1**

A proposito proprio dei registri, volevo condividere il nostro contributo nella nostra regione, in Liguria. Con una delibera abbiamo normato la gestione dei farmaci fuori indicazione, singoli casi, definendo uno specifico percorso autorizzativo intendendo proprio l'istituzione di un flusso informativo che ogni azienda ospedaliera, sanitaria, deve trasmettere alla regione Liguria che lo raccoglie in un database

#### **Spagnolo**

Ma è previsto il comitato etico?

#### **Q1**

No, nel percorso autorizzativo è previsto che il farmacista, raccolta la richiesta del medico, produca una relazione che venga poi inoltrata al direttore sanitario che è l'ultima chiave per esprimere il parere positivo o negativo. Interessante il fatto che l'obiettivo della delibera sia quello di intercettare gli usi ricorrenti, per poi indirizzarli verso percorsi virtuosi, dall'analisi poi dei dati quello che è emerso è che la difficoltà è quella di intercettare gli off label, perché se registro l'applicazione personalizzata della terapia al paziente è possibile intercettarlo. Ove questo non sia disponibile, se il medico non fa richiesta, è difficile poi intercettarlo.

ANNA ROSA MARRA  
AIFA

## 57° Seminario SIAR - Aggiornamenti regolatori - Gennaio 2011

# Attività dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione

*Note: Si consiglia di leggere questa presentazione avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

### Bianchi

C'è una piccola modifica del programma, in quanto il prof De Braud, che non potrà essere presente nel pomeriggio, terrà la relazione in mattinata, e ringraziamo il dr Pruni che ha accettato di spostare il suo intervento nel pomeriggio.

Il pranzo è previsto per le ore 13, circa, e la ripresa dei lavori alle ore 14. Il programma è molto fitto, per cui cedo subito la parola al primo relatore, che è la dottoressa Marra, che come sapete è il coordinatore dell'area regolatoria dell'AIFA, e so che siete tutti ansiosi di ascoltarla, quindi prego drssa.

### Marra

Buongiorno a tutti, grazie alla SIAR per questo invito. Sono molto felice di essere qui per la seconda volta, così prendiamo buone abitudini, di vederci almeno una volta l'anno per fare il punto della situazione.

Sono contenta anche innanzitutto per come vedrete stanno andando le nostre attività, e quindi mi faceva piacere cogliere questa occasione per raccontarvi il consultivo di un durissimo lavoro che abbiamo fatto, e alla luce anche di tutta l'energia che l'AIFA ha voluto spendere per

poter investire in una situazione nuova, al fine di poter garantire migliori risultati e anche una migliore rappresentanza del nostro paese a livello internazionale.

Noi lo scorso anno ci siamo visti e abbiamo approfittato dell'occasione per parlare de regolamento variazioni, l'avevamo appena implementato quindi c'erano tante cose da fare, non soltanto a livello organizzativo e pianificativo ma anche esplorativo, perché per noi tutti, sia dalla parte del regolatorio, che per voi, era una nuova esperienza. Quest'anno invece, visto il titolo che mi è stato affidato, ho pensato di parlarvi un po' di tutto quello che abbiamo fatto, anche perché l'esperienza sul nuovo regolamento oramai l'abbiamo, quindi possiamo dire se siamo stati soddisfatti e lusinganti anche nell'applicazione di questo regolamento anche sul settore delle **nazionali**, oppure no.

Quindi, lo sapete, è quello che è accaduto, la situazione è sicuramente stata vantaggiosa, almeno dal nostro punto di vista spero anche dal vostro, e ci ha consentito di classificare una serie di variazioni e altre sono in fase di classificazione perché ce ne sono parecchie ancora considerate unforseen, però di fatto ha dato buoni risultati, per-

ché ci consente di snellire il lavoro, raggruppare le variazioni, e quindi poter anche velocizzare gli iter.

### Slide 1

Gli aggiornamenti di conseguenza che ci sono stati nell'applicazione del regolamento, sono stati:

- la determina del silenzio-assenso, e vi anticipo che ci sarà ancora qualche piccola novità nel corso dell'anno, per cui stiamo per uscire con delle nuove comunicazioni.
- un aggiornamento del sistema di check point per poter ricevere, gestire e lavorare le procedure di tipo II.
- la casella Regolamento per poter gestire le vostre richieste e le nostre risposte ai chiarimenti
  - le procedure per il cambio nome e trasferimento di titolarità, abbiamo armonizzato tra quello che era, tra il nazionale e il mutuo, quindi gestendo contemporaneamente nella stessa medesima maniera le procedure
  - per le tipo 1B con modifica stampati, abbiamo previsto una notifica per la domanda con una revisione puntiforme di quello che deve essere rivisto negli stampati stessi

- le revoche delle confezioni, e anche dell'intera specialità quando necessario, sono state gestite all'interno del regolamento, così come previsto, come una variazione, ma sempre dallo stesso ufficio che le aveva gestite prima, quindi il check point ha iniziato ad essere usato in maniera trasversale, solo l'inizio, ma è uno strumento che poi sarà usato da più uffici contemporaneamente.

## Slide 2

Altre attività dell'anno passato, oltre a quella ordinaria, c'è stata una forte attività di smaltimento dell'arretrato, poi vedrete i nostri numeri, che sono tutti veri, garantisco, anche perché ora abbiamo un sistema di controllo di gestione che ci comporta una rendicontazione trimestrale del nostro operato, quindi abbiamo il punto della situazione trimestre per trimestre, quindi vedrete che è stato un lavoro intensissimo.

L'attività di unificazione dei due ex uffici AIC e UPC, che come sapete erano in attività prima del nuovo regolamento AIFA, praticamente è stata completata, anche se ci sono ancora aspetti diversi che piano piano possono essere ancora meglio armonizzati, e poi ci sono le peculiarità specifiche delle procedure, quelle naturalmente continueranno ad avere la loro diversità.

Sono stati creati gruppi di lavoro specifici, e quindi abbiamo un lavoro anche qui armonizzato e trasversale, poi vedrete di seguito.

Sono stati creati dei coordinamenti importanti, questa è la maggiore novità organizzativa interna, quali il coordinamento dei biologici, il

coordinamento delle procedure con l'Italia RMS, e il coordinamento dei generici.

Queste erano esigenze forti che sentivamo, proprio perché i biologici hanno la loro peculiarità, per cui richiedono un'attenzione particolare e anche una specifica esperienza, o un'esperienza da fare, ma cmq una dedizione diversa da quella del farmaco di sintesi o cmq di altra derivazione.

E quindi abbiamo pensato di dedicare delle persone assolutamente a tempo pieno solo sul settore dei biologici. Questo nucleo è ancora piccolo, però sta crescendo, stiamo reclutando anche persone con professionalità specifica, proprio per dare maggiore slancio e attenzione a questa tipologia di medicinali.

Per quanto riguarda invece le procedure a partenza Italia, anche questa era una forte esigenza per noi, proprio per dare maggior slancio e per le seguire meglio. Quindi è stato creato questo coordinamento. Quello dei generici perché è una materia che richiede anche qui una visione trasversale e globale, perché ci sono aspetti che a volte sfuggivano tra le procedure nazionali e quelle di mutuo, e quindi era bene avere una visione generale. E poi un'altra cosa, per la quale io immediatamente ho sentito la necessità di prendere provvedimenti, era la riorganizzazione del settore archivio e protocollo, che io ritengo essere il cuore di un ufficio, e quando non funziona il lavoro non è fluido.

Anche qui è stata riorganizzata l'attività con un coordinamento specifico e con delle persone dedicate.

## Slide 3

Abbiamo portato avanti questa attività di semplificazione delle

procedure, ancora tanto si può fare però siamo sulla buona strada, quindi l'armonizzazione dei provvedimenti di nazionale e di mutuo per le tipo II e le tipo I, lavoreremo anche per le nuove AIC. Le schede di istruttoria per le CTS, adesso sono uguali mentre prima erano diverse, proprio perché provenivano da uffici diversi con impostazioni diverse, e questo ha aiutato molto sia i componenti della sottocommissione, che i membri CTS, nella valutazione degli elementi che loro necessitano per la conclusione ed emanazione del parere.

L'armonizzazione di procedura di cambio di titolarità e della procedura di notifica degli atti è in corso e vedrete che poi nelle prossime settimane cercheremo anche lì di dare un'impostazione univoca.

Attività in corso in questo momento, e sono veramente ad uno stadio avanzato, sono quelle del check point. Tra veramente poco, successivamente vi dirò nella primavera, ma io penso anche prima, lo apriremo per le tipo II, quindi abbiamo completato tutta l'attività che era necessaria per costruire questa altra fetta di check point, e quindi avremo la possibilità di gestire insieme con le modalità che abbiamo imparato tutti, le variazioni di tipo II all'interno del check point. Questo sarà un vantaggio enorme da un punto di vista organizzativo, ma anche di semplificazione sia per la gestione delle procedure ma anche nell'ottica di limitare sempre più il cartaceo. E quindi vi dico abbiamo completato, è stato fatto tutto, siamo in una fase di training per il personale interno dell'AIFA, quindi è veramente fatto tutto. Per le nuove AIC mancherà a questo punto poco, perché il grosso lavoro era proprio sulle tipo II. Siccome i percorsi di valu-

tazione sono spesso molto simili, quasi sovrapponibili, tra nuove AIC e alcune tipo II, costruito lo scheletro delle tipo II, è facilmente estensibile anche alle nuove AIC.

Stiamo lavorando alla banca dati stampati, questa è un'altra sfida che abbiamo. Vi assicuro, non è facile, perché ci sono delle criticità che intervengono. La banca dati stampati, oltre ad essere una nostra esigenza, abbiamo visto che è un'esigenza forte dall'esterno, da parte di tutti i nostri stakeholders, non solo aziendali ma anche di tutte le professionalità del mondo sanitario e del farmaco. Ci arrivano numerose richieste di chiarimenti, di consultazione, quindi è un'esigenza forte.

Poiché poi l'aggiornamento degli stampati è un lavoro davvero oneroso, vedrete anche i numeri dopo, le procedure da gestire sono una quantità enorme, e quindi è un lavoro mai statico, in continuo fermento ed evoluzione. Ci sono sempre variazioni che vanno a modificare uno stampato anche se appena completato. È molto complicato. Quindi dobbiamo trovare anche qui, non solo lo strumento informatico utile sia per la gestione che per la consultazione, ma anche per gestire queste revisioni continue degli stampati, che per semplificazione devono anche essere puntiformi, non possiamo ri-emettere sempre uno stampato integrale. È impossibile. E vi assicuro che questo problema non lo abbiamo solo noi, ma ci siamo confrontati con le altre autorità regolatorie, ed è un problema comune. Quindi per forza di cose è un lavoro sempre in itinere e di difficile gestione anche perché non è gestito solo dall'ufficio valutazione autorizzazione, ma anche da altri uffici che emettono provvedimenti per la variazione

negli stampati, e quindi questo lavoro a più mani crea maggiori criticità.

Stiamo lavorando molto sulle nostre procedure operative interne, e per il bench marking, perché è funzionale a quello che sarà una tappa – credo, non ho aggiornamenti recenti, però intorno al prossimo maggio noi dovremmo avere un confronto di bench marking a livello europeo, quindi ci stiamo organizzando da questo punto di vista e per un'agenzia come la nostra che deve recuperare un gap temporale, organizzativo, di arretrato, le procedure operative sono difficili da implementare quando spesso si deve lavorare anche in emergenza. Però lo sforzo è grande, quindi ce la stiamo mettendo tutta. Dall'altra parte c'è un lavoro trasversale con altri enti, perché abbiamo iniziato a lavorare anche sui dispositivi medici per la parte che riguarda il farmaco, quindi quella che è di nostra diretta competenza, e abbiamo avuto già diverse richieste di valutazione dagli enti certificatori, quindi anche questo richiede un'organizzazione interna per dedicare delle persone a questa attività. Sui farmaci LASA; quelli cosiddetti look-alike-sound-alike, abbiamo contribuito a quello che è stata la raccomandazione del ministero della salute, e stiamo elaborando una lista da pubblicare che riporterà i farmaci che possono creare errori nella prescrizione o nell'uso. Lavoriamo continuamente con l'unità anti contraffazione per quanto riguarda potenziali rischi di contraffazione appunto. E poi l'altra attività che riguarda l'area e anche l'ufficio, perché questo è solo l'inizio di quello che poi sarà il 2011, è la maggiore disponibilità anche dell'ufficio – e non solo del settore dedicato che è quello coor-

dinato dalla drssa Conti – per le procedure centralizzate e lo scientific advice. Stiamo partendo anche per lo scientific advice, vedrete che tra un po' sarà pubblicata una linea guida, quindi abbiamo costruito una struttura interna per portare avanti questo impegno che avevamo promesso di seguire, con forte input della direzione generale quindi lo stiamo portando avanti.

#### Slide 4

Il coordinamento dei biologici, come ho anticipato, era una forte esigenza. Afferiscono al settore dei biologici, quindi in particolare i vaccini ed emoderivati, ma anche tutti gli altri prodotti di origine biologica. Abbiamo pensato di concentrare delle persone dedicate solo a questo. Abbiamo sia farmacisti, che biologi, anzi due farmacisti, un biologo ed un medico per ora, però è una struttura organizzata in questa maniera che può trasversalmente per tutte le procedure sia di mutuo riconoscimento decentrato, dei nazionali, concentrare lo stesso tipo di approccio e metodologia. Allo stesso coordinamento afferiscono anche le attività che riguardano import e export di plasma, di cui l'ufficio si occupa. L'altra attività è quella di formazione di nuovi assessor sui quali ci stiamo attrezzando.

#### Slide 5

Il coordinamento delle procedure per l'Italia RMS, molti di voi penso che abbiano già avuto modo di confrontarsi, è un gruppo anche questo trasversale all'interno dell'ufficio, che segue particolarmente le procedure a partenza Italia, e anche qui cerchiamo di dare il massimo della nostra disponibilità, in passato abbiamo dovuto rifiutare

alcune di queste procedure proprio perché non avevamo slot, possibilità di inserirle nel nostro calendario, proprio per carichi di lavoro eccessivi. Questo invece man mano con il tempo si sta riducendo, e quindi stiamo prendendo sempre più procedure, con maggiore impegno da parte nostra ma con la voglia di dire che l'Italia c'è a livello europeo.

### Slide 6

Per i generici, l'attività è appena cominciata, le prime problematiche che abbiamo riscontrato erano questo diverso approccio che c'era nella gestione interna ma anche la difficoltà di gestire questo tipo di procedura con coperture brevettuali esistenti, con contenziosi piuttosto importanti che ci hanno visto coinvolti, insomma è un lavoro anche questo molto difficile perché non c'era una linea ben definita di come procedere, e quindi nel corso dell'anno si sono definiti tutta una serie di parametri condivisi con il nostro ufficio legale, e con la direzione generale. Quindi adesso credo che le cose possano andare sicuramente meglio.

Difficoltà ce ne sono ancora, difficoltà anche nella possibilità di gestire molto velocemente alcune procedure, vista la numerosità, perché arrivano cluster interi a blocchi anche di 30-40 procedure per volta, sullo stesso principio attivo, e quindi insomma richiedono tutte la stessa attenzione e richiedono di conseguenza personale dedicato.

### Slide 7

Quello che mi fa piacere comunicarvi è che tutte le nostre attività nell'anno si sono poi dimostrate in crescita,

### Slide 8

Vedrete i nostri trend, oltre all'azzeramento di questo pending storico sui CLV, che oramai viaggiano a discreta velocità.

### Slide 9

Per le nuove AIC abbiamo avuto una regressione del pending del -60% per le procedure nazionali, e questo ha richiesto da parte nostra veramente un grande impegno. Le procedure di mutuo e decentrate hanno le loro tempistiche europee, e come sapete l'emanazione della determina non è fatta dall'ufficio che dirigo, quindi per noi qui calcolare esattamente le tempistiche diventa più difficile.

Però credo che i segnali siano piuttosto importanti.

### Slide 10

Questo per me è un valore eccezionale, abbiamo praticamente azzerato il pending sulle variazioni di tipo II nazionali, avevamo cominciato un anno con una zavorra vi dico da brivido, e oltre a tutto quello che entra nell'anno in corso, quindi arrivare a ridurre del 96% l'arretrato quasi non ci si crede, ecco.

### Slide 11

Per quanto riguarda le variazioni di tipo II, di mutuo e decentrate, anche qui il segnale è importante, del meno 22%, e la cosa alla quale tengo molto è il fatto che tutto quello che abbiamo fatto lo abbiamo fatto con una buona fetta di personale precario, che speriamo di riuscire a mantenere con i percorsi concorsuali in corso, però qualora li dovessimo perdere, come

qualcuno probabilmente si perderà, sarà per noi un duro colpo.

### Slide 12

Come vedete sulle variazioni tipo I, i numeri anche qui sono piuttosto importanti, superiamo le 9000 procedure, e sono tutte state seguite, anche se qui c'è il silenzio assenso e quindi non per tutte diamo un diretto riscontro, però vi assicuro che sono state tutte seguite.

### Slide 13

Le diversità, vi avevo parlato in altri incontri che ci sono stati durante l'anno, delle peculiarità delle varie tipologie di procedure, e continuiamo ad avere un numero piuttosto alto anche delle unforseen, quindi che cosa significa?

### Slide 14

Che il regolamento non è riuscito ad individuare tutte le tipologie di variazione, quindi sono ancora fuori alcune che invece sono di uso ricorrente, quindi l'esperienza del 2010 aiuterà poi il gruppo preposto a definire meglio queste procedure non classificate.

Sui grouping anche abbiamo avuto un numero abbastanza alto, anche se le variazioni singole continuano ad essere quelle più numerose. Il work sharing ancora non è stato scelto tra le modalità preferite.

Queste tipologie di variazioni che vi ho individuato, mettendo in evidenza le modifiche stampati, è perché volevo rendervi evidente quanto incidono anche solo le tipo I sulle variazioni stampati: 1218 sono tantissime, e questo significa che - queste sono fuori dal silenzio assenso - per noi sono tutti atti seppur non dei veri provvedimenti

ma delle notifiche, da lavorare, emanare e rilasciare. Quindi anche su alcune tipologie di modifiche stampati noi stiamo rivedendo il nostro modo di operare per semplificare ancora di più e gestire questi numeri che sono sempre più in crescita.

### Slide 15

Per quanto riguarda le procedure seguite dall'Italia come RMS, vi ho portato una sintesi, abbiamo avuto 13 pre-submission meeting, che per noi oramai sono diventati di routine ogni volta che un'azienda ci prospetta l'idea e la volontà di partire con una procedura dall'Italia. Quindi anche qui ci stiamo muovendo.

### Slide 16

Le categorie invece cosiddette speciali che abbiamo seguito quest'anno, e alle quali abbiamo cercato di dare impulso, o completare alcuni lavori che erano in corso, sono diverse, e non sono tutte allo stesso livello.

- Sui gas medicinali abbiamo completato l'impegno che ci veniva dato dal decreto ministeriale, quindi sono stati tutti autorizzati nei tempi, entro il 31 dicembre 2010, e quindi abbiamo regolamentato una categoria che era in una sorta di limbo.
- Un altro limbo sul quale stiamo lavorando tanto è il settore dei radio farmaci, il gruppo di lavoro che ha un'attività trasversale, vedrete poi come ha messo ordine in un settore dove era difficile mettere ordine, abbiamo instaurato anche ottimi rapporti di collaborazione con l'AIN, e con professionisti della radio farmacia, e quindi con loro lavoriamo

davvero a più mani su un settore un po' particolare.

- Quello che invece deve ancora ricevere il suo slancio è il settore degli allergeni. Abbiamo cominciato con la prima fase di valutazione, per alcuni aspetti di qualità, per verificare lo status dei prodotti considerati di elezione per le aziende, abbiamo fatto scegliere dei campioni alle aziende, e la prima fase di valutazione non è stata incoraggiante, quindi adesso dovremo incontrarci per discutere con loro quali sono le criticità.
- Sugli omeopatici abbiamo attuato l'art 17, con la pubblicazione del modello di presentazione delle domande di registrazione, anche qui è un lavoro impegnativo per quanto riguarda tutti quelli che attualmente sono in commercio e che sono stati notificati. Abbiamo come data limite il 2015, e la numerosità e la peculiarità di questo settore richiedono una attività dedicata, una modalità di approccio diversa da quella a cui siamo abituati, quindi abbiamo iniziato anche ad avere incontri con l'associazione di categoria e con alcune aziende che hanno delle richieste particolari, e penso che anche il rapporto di collaborazione e di assoluta trasparenza sarà sicuramente di aiuto.
- Per gli ex galenici da formulario, invece, argomento che faceva rizzare i capelli a tutti quelli che lo nominavano, abbiamo iniziato a dare degli input – dopo li descrivo meglio, anche perché abbiamo pubblicato due determine e quindi su questi cerchiamo anche qui di dare tempistiche e regole.
- Sugli emoderivati come ho detto ci occupiamo di import ed export oltre che gestire attività regolatorie.

- E poi seguiamo le importazioni parallele.

### Slide 17

Allora, sui gas non mi ripeto, abbiamo autorizzato in particolare 27 AIC per ossigeno, 11 per l'azoto protossido, e 10 per l'area medica. Mentre ce ne sono altre in corso, per le miscele che sono molto più variabili, non c'è una chiara standardizzazione, però anche per questi la strada è definita.

### Slide 18

Sui radio farmaci, gli aspetti importanti che abbiamo affrontato nel gruppo di lavoro, che ha appunto una mission trasversale, oltre che la valutazione dei dossier dei cosiddetti pre-'92, quelli che continuano ad essere in commercio a seguito di questa deroga-proroga del decreto ministeriale del '91. Ci siamo occupati anche di altre attività che venivano proprio richieste dagli esperti del settore, quindi abbiamo affrontato i problemi di usi off label, di sperimentazione clinica, abbiamo gestito la carenza di molibdeno e di conseguenza di tecnezio che c'è stata nell'anno in corso, che sembrava dovesse creare una catastrofe mondiale, invece poi fortunatamente è stata una crisi contenuta, ma ha richiesto la gestione di un registro, di un uso controllato di questi prodotti fino a quando non si andrà a regime.

### Slide 19

Sugli ex galenici, abbiamo pensato di affrontare la problematica in una maniera morbida, visto che si tratta di prodotti che sono in commercio da sempre, però allo stesso tempo con regole precise. La prima esi-

genza era quella di regolarizzare gli stampati. Questi erano prodotti in circolazione nonostante avessero equivalenti che erano stati oggetto di valutazione e di autorizzazione, ma erano in commercio e lo sono ancora senza stampati autorizzati, senza indicazioni terapeutiche spesso e volentieri, quindi in una situazione davvero incontrollata. Per questo motivo abbiamo iniziato a pubblicare delle determine, nelle quali abbiamo autorizzato i format degli stampati, lasciando alle aziende l'obbligo di aggiornare la parte variabile, quella personalizzata che ogni farmaco ha di suo, non solo i dati relativi all'azienda, titolarità, le officine, ma spesso la differenza è in termini di eccipienti, composizione quali-quantitativa, notizie che non erano presenti in AIFA. E questa cosa creava grandissimi problemi, e crea grandi problemi. Quindi abbiamo stabilito questo, di pubblicare gli stampati, li stiamo pubblicando a tranches, man mano che li abbiamo elaborati, ma non solo il format stampati, ma l'elenco dei prodotti che a noi risultano in banca dati, a cui fanno riferimento quegli stampati. Abbiamo aggiornato gli standard terms, così finalmente anche questi prodotti hanno un crisma di collegamento con Farmeruopa e con gli altri medicinali simili. Il regime di fornitura, anche questo era assolutamente disomogeneo. L'obbligo di invio del modulo 3 del CTD perché anche di questo non abbiamo assolutamente traccia, perché questi prodotti furono autorizzati a suo tempo con questo maxi decreto del

'93, e quindi non abbiamo un dossier, non abbiamo nulla. A volte neanche le ditte si ritrovano i dati, quindi l'obbligo dell'aggiornamento del modulo 3, con l'invio in AIFA, con tutte le certificazioni necessarie, e l'acquisizione degli studi di bioequivalenza laddove necessario. Qui non abbiamo dato termini tassativi, anche sulle bioequivalenze siamo stati morbidi, ma c'è un obbligo, perché questi prodotti si trovano nelle liste di trasparenza, quindi non è possibile che siano prodotti senza bioequivalenza.

#### Slide 20

Quindi abbiamo già pubblicato queste due determine, per 19 principi attivi. Le tempistiche previste per l'implementazione sono di 180 giorni dalla pubblicazione in gazzetta. Abbiamo recepito tutte le osservazioni di Asso Generici, abbiamo avuto diversi incontri con loro, e però dei termini dovevano essere dati, sono i termini più ampi che potevamo consentire. Trascorsi 90 giorni dal deposito in AIFA degli stampati in assenza di comunicazioni da parte dell'ufficio si intenderanno approvati, quindi non emetteremo nessun provvedimento, ci sarà un silenzio-assenso sugli stampati. A meno che non comunicheremo che ci sono difformità. E i lotti già prodotti alla scadenza dei 180 giorni potranno essere commercializzati fino alla scadenza naturale in etichetta, quindi non abbiamo previsto smaltimento scorte.

#### Slide 21

Per l'eCTD, che è un'altra esigenza forte che abbiamo tutti, è stata avviata una task force che sta lavorando all'implementazione. Considerati i lavori che sono già stati completati per la parte front end, quello che ora ci rimane da fare è tutta la parte dell'eCTD, ma anche qui i lavori credo siano a buon punto. Non vi so dare una data precisa, perché non dipende tutto da noi, e quindi poi inizieranno anche ad essere pianificati degli incontri con le associazioni di categoria per condividere le modalità. Però per quello che mi riguarda purtroppo è un po' prematuro.

Quindi vi ho detto ci sono queste procedure in corso, per i check point al massimo per la primavera avrete comunicazioni di apertura, e quindi inizieremo a ricevere le tipo II da quella parte lì.

#### Slide 22

E poi abbiamo in corso la banca dati stampati.

#### Slide 23

Io ho finito.

Grazie

#### Bianchi

Io ringrazio la drssa Marra, che ci ha mostrato la complessità del lavoro che l'AIFA si trova a dover affrontare, e il formidabile lavoro svolto che ci fa ben sperare per il futuro.

Adesso viceversa cedo la parola alla drssa Conti, che è direttore dell'ufficio assessment europeo come sapete.

GABRIELLA CONTI  
AIFA

## 57° Seminario SIA - Aggiornamenti regolatori - Gennaio 2011 Attività dell'Ufficio Assessment Europeo

*Note: Si consiglia di leggere questa presentazione avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

### Chairman

Adesso cedo la parola alla Dottoressa Conti, Direttore dell'ufficio Assessment Europeo.

### Conti

Buongiorno a tutti.

Ringrazio gli organizzatori di avermi invitata, è un momento anche particolare perché per la prima volta mi trovo a poter illustrare l'attività che svolge l'ufficio Assessment Europeo che ha completamente cambiato fisionomia nell'ultimo anno, rispetto all'attività che svolgeva prima.

Io ho pensato di organizzare questa mia presentazione per darvi un'idea più ampia possibile dell'attività che noi facciamo, e sostanzialmente potrei dire che l'attività dell'ufficio fa capo a due grossi filoni:

la valutazione Scientifica dei dossier che sono presentati all'EMA, un'attività di segretariato Scientifico e amministrativo-regolatorio che di fatto fa da supporto trasversale a tutte le attività di valutazione scientifica.

### Slide 1

Le attività di valutazione Scientifica afferiscono all'attività che si svolge prevalentemente a livello di alcuni Comitati Scientifici che si riuniscono all'EMA.

Sono sottoposte a valutazione Scientifica le documentazioni presentate all'EMA, nell'ambito dei compiti assegnati a:

Committee for Human Medicinal Products (CHMP) (Procedure Centralizzate, Referrals)

Scientific Advice Working Party (SAWP) (Procedure di Scientific Advice e Protocol Assistance pre-submission)

Paediatric Committee, considerando che l'attività ad esso correlata da meno di un anno è stata incorporata all'interno dell'ufficio Assessment Europeo.

### Slide 2

L'attività segretariale è variegata come un po' tutte le attività segretariali, e sostanzialmente è un'attività di supporto in tutta la fase di valutazione dei dossier (pre e post autorizzazione) e nella fase successiva all'opinione del CHMP per quanto riguarda la revisione degli stampati e varie altre attività, ed è poi una attività anche di collaborazione con l'ufficio Prezzi e Rimborso per quello che riguarda l'attivazione della procedura negoziale dell'AIFA.

Quindi nell'attività Scientifico-regolatoria di questo segretariato, abbiamo fondamentalmente la revi-

sione linguistica degli stampati post opinion CHMP, di cui parleremo meglio dopo, l'elaborazione complessa della documentazione che ci proviene dall'EMA a seguito dei meeting del CHMP e PDCO ed infine la procedura di nomina e di gestione degli esperti esterni all'AIFA.

Viene poi sviluppata un'attività regolatoria-amministrativa di fatto comune a quella che viene svolta anche da altri uffici, e che prevede anche per i medicinali di procedura centralizzata l'assegnazione del numero di identificazione nazionale che chiamiamo così per non confonderlo con il numero di AIC, in quanto il numero di AIC per la procedura centralizzata è quello che viene dato dalla Decisione della Commissione Europea. Noi abbiamo comunque la necessità di assegnare un codice di identificazione nazionale, per ciascuna confezione. Infine l'aggiornamento delle banche dati dei farmaci AIFA, e le risposte ai quesiti regolatori per procedure centralizzate e relative anche all'attività dell'EMA.

### Slide 4

Non mi dilungo sulle basi legali delle procedure centralizzate perché sono ben note a tutti.

**Slide 5**

A quali medicinali si applica tale procedura?

Anche questo è qualcosa di noto, comunque giova sempre rinfrescarsi la mente, perché di fatto sempre più classi di medicinali stanno afferendo alla procedura centralizzata, partendo da quelli oramai quasi storici, come i medicinali ottenuti con procedimenti biotecnologici (i primi ad essere inseriti nelle procedure centralizzate) e poi via via nuovi principi attivi che afferiscono al trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita, farmaci oncologici, disordini neurodegenerativi, diabete, malattie autoimmuni, medicinali per malattie virali ed infine i farmaci orfani, che costituiscono sempre di più una percentuale alta delle procedure centralizzate a livello EMA.

Poi esiste la possibilità di un accesso facoltativo piuttosto significativo nell'ambito della procedura centralizzata, attraverso una procedura di eligibility, per i medicinali giudicati innovativi o dal punto di vista terapeutico, o scientifico, o tecnologico, oppure che possano apportare un beneficio significativo per il paziente.

**Slide 6**

L'attività del CHMP si svolge attraverso l'assegnazione della responsabilità fondamentale della valutazione a un Rapporteur e un Co-rapporteur. Tutti gli altri membri del CHMP, sono comunque liberi di effettuare la valutazione, anche se i documenti di base, che sono gli Assessment Reports, le lists of questions, e le revisioni degli stampati illustrativi, vengono sostanzialmente redatti dal Rapporteur e Co-rapporteur che tengono conto dei commenti e dei contributi degli altri membri del CHMP. E quindi è fondamentale l'assunzione

della responsabilità di (Co) Rapporteurship, nel corso degli anni, a partire dal '98. Qui trovate un piccolo grafico in cui sono indicate le procedure a (Co)Rapporteurship italiana e che sono state autorizzate a partire dal '98. Come end point viene considerata l'opinione positiva dell'EMA. Come vedete, nel 2010 cominciamo a crescere rispetto ad un andamento che negli anni è stato variabile, sono 6 le procedure a Co-rapporteurship italiana che sono giunte nel corso del 2010 a opinione favorevole da parte dell'EMA. Ovviamente non significa che siano state tutte procedure valutate nel 2010, perché comunque il periodo di valutazione è lungo, ma in ogni caso 6 sono arrivate a conclusione.

**Slide 7**

Ho riportato qui una suddivisione per ATC. Come vedete si è creata una sorta di specializzazione da parte dell'autorità italiana, nei confronti delle rapporteurship. Perché come vedete, la colonnina più alta riguarda i cardiovascolari, ma subito dopo potete vedere che nel settore dei farmaci oncologici e immunomodulatori noi abbiamo gestito molte rapporteurship. Subito dopo, ci sono i farmaci emoderivati e i farmaci del sistema nervoso centrale. Questo è quanto si verifica in generale a livello di EMA: i vari paesi stanno seguendo una via di specializzazione, di eccellenza nella valutazione, attraverso la selezione di gruppi di esperti particolarmente specializzati nella valutazione di alcune tipologie di farmaco.

**Slide 8**

Come sapete il CHMP è responsabile della valutazione di tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate in

procedura centralizzata ed è responsabile sia per la prima autorizzazione, quindi nuove AIC, sia successivamente per tutto il post autorizzazione, quindi domande di variazione, estensione di indicazioni terapeutiche, referrals, follow up measures, le specific obligations, eccetera.

Per quanto riguarda le follow up measures, si sta prevedendo un loro superamento, in quanto l'esperienza ha dimostrato nel tempo l'estrema complessità nella gestione delle FUM sia da parte delle aziende sia da parte delle Autorità regolatorie e la difficoltà di riuscire ad individuare un commitment certo cui venisse dato adempimento in un tempo certo. Quindi, in futuro, durante la fase di valutazione, verrà posta un'attenzione particolare sulla reale importanza delle misure post autorizzative che vengono richieste. Se queste misure sono considerate veramente necessarie ed importanti potranno essere incluse nelle condizioni specifiche, che sono riportate nell'allegato II alla decisione, oppure nel Risk Management Plan, in modo da risultare più cogenti. Il CHMP e l'EMA stanno ancora lavorando sulla casistica, ma comunque questo è lo sviluppo futuro.

**Slide 9**

L'attività del CHMP è gestita tradizionalmente attraverso una serie molto ampia e numerosa di gruppi di lavoro, che fanno tutti capo ad esso.

Vi ho riportato questa slide che ho già usato in altre occasioni, che però riporta la vecchia struttura dei gruppi di lavoro. Una struttura che ha funzionato per anni ma con una serie di limiti notevoli, di cui il fondamentale è che i vari gruppi di lavoro erano troppo autonomi uno dall'altro, quindi potevano verificarsi sovrapposizioni più o meno parziali di attività

e di campi di interesse, con la conseguente difficoltà di integrazione di documenti predisposti da diversi gruppi di lavoro su argomenti sovrapponibili. Pertanto l'esperienza ha evidenziato la necessità di un coordinamento maggiore.

#### Slide 10

Con questa nuova struttura organizzativa, che è più gerarchica rispetto alla precedente, si pensa di ottenere un maggiore coordinamento: come si può vedere, il CHMP è gerarchicamente superiore, rispetto a tutti gli altri Comitati, che comunque, sono tutti di grande rilevanza.

Nel gruppo altri Comitati troviamo il PDCO, il COMP – Comitato dei Farmaci Orfani – il Comitato degli Herbal ed il CAT, Comitato delle terapie avanzate, e poi l'ulteriore Comitato che fa parte dell'EMA, ma non afferisce al CHMP, che è quello dei farmaci veterinari.

Ancora al di sotto troviamo lo Scientific Advice Working Party, che ha acquisito un ruolo di maggior rilevanza rispetto al passato. Poi ancora trovate in orizzontale tre gruppi di lavoro organizzati per tipologia di dossier: il Safety Working Party, il Biotech Working Party e il Quality Working Party. Questi Comitati sono tutti attraversati con un disegno a matrice, come vedete, dalle attività trasversali di vari Working Group e Drafting Group. Quindi questo modello tende a costruire una maggior interazione tra i vari gruppi di lavoro che operano a livello EMA.

#### Slide 11

Come si organizza l'ufficio per la gestione di una procedura centralizzata?

Sostanzialmente, per qualunque procedura in cui i membri italiani del

CHMP agiscono da Rapporteur e Co-rapporteur, vengono definiti, all'interno dell'ufficio e di concerto con il Rapporteur ed il Co-Rapporteur, un referente principale e un referente secondario, a sostegno del referente principale. Poi viene definito il gruppo di esperti che possono essere esperti interni o esterni all'AIFA, che valutano la procedura.

#### Slide 12

Ho pensato di illustrare le differenti responsabilità delle figure che operano all'interno dell'AIFA sostanzialmente, per quanto riguarda le procedure centralizzate. Il (Co)Rapporteur ha la funzione fondamentale nella valutazione di una procedura centralizzata. Una volta presentata la candidatura e ottenuta la nomina come (Co) Rapporteur:

Nomina gli assessor interni ed esterni, ed una volta proceduto alla nomina ne informa l'EMA. Verifica la necessità di eventuali meeting pre-submission, di preparazione alla procedura, evitando che questi meeting si trasformino in una sorta di pre Assessment Scientifico del dossier.

Valuta se può essere accettabile o meno l'eventuale richiesta di valutazione accelerata.

Una volta partita la procedura, il Rapporteur ha la piena responsabilità della preparazione degli Assessment Reports, lists of questions, per le varie fasi della procedura, dal day 80 che corrisponde all'Assessment Report più impegnativo, al day 150 quando viene predisposto il Joint Assessment Report con il Co-Rapporteur, e poi successivamente fino alla fine.

Propone l'opinione positiva o negativa e la list of questions per le varie fasi, propone un SPC che tenga conto di quanto emerso durante la valutazione, eventuali condizioni d'uso o restrizioni, commitment post

autorizzazione. Inoltre, insieme agli altri membri CHMP, identifica se c'è la necessità di coinvolgere nella valutazione i SAG, cioè gli Scientific Advisory Groups, convocati ad hoc su specifici quesiti scientifici in ambito prevalentemente clinico, per i quali il CHMP ritiene necessario conoscere la valutazione di esperti clinici.

#### Slide 13

A questo punto ho pensato di introdurre un chiarimento su cosa sono i SAG.

I SAG sono una serie di gruppi nominati in modo permanente, con dei core members ed altri membri che possono aggiungersi a seconda dei quesiti che vengono posti.

Sono generalmente composti da esperti clinici, che lavorano direttamente sul trattamento terapeutico del paziente, oppure sulla sperimentazione dei farmaci, che quindi hanno una conoscenza molto approfondita sia di classi terapeutiche, sia di medicinali specifici. In genere vengono riuniti su domande specifiche formulate dal CHMP. Il Rapporteur ed il Co-rapporteur partecipano a queste riunioni per fornire tutte le informazioni necessarie. Il SAG decide possibilmente all'unanimità ma anche a maggioranza, però se ci sono opinioni divergenti da quelle della maggioranza queste opinioni devono essere annotate nel verbale della riunione. La posizione del SAG viene riflessa nell'Assessment Report del CHMP.

#### Slide 14

Il referente dell'Ufficio Assessment Europeo.

È un lavoro molto impegnativo quello che deve svolgere il referente, soprattutto intorno alle scadenze e di

fatto, devo riconoscere in certi momenti, sostanzialmente senza orario. Purtroppo spesso non si può fare diversamente. Il referente deve mantenere i contatti con gli esperti, il Rapporteur e Co-rapporteur, con il PTL (Product Team leader dell'EMA), per tutta la durata della procedura e soprattutto in prossimità delle scadenze.

Si tratta di un ruolo molto importante, sia dal punto di vista scientifico che organizzativo:

- di fatto predispone il template critico dell'Assessment Report, cioè uno strumento parzialmente predigerito che viene fornito agli esperti per facilitare la loro attività;
- raccoglie i commenti degli esperti, li inserisce nell'Assessment Report di cui deve verificare la coerenza interna (affinché non ci siano contraddizioni tra le diverse parti);
- invia poi la bozza di Assessment Report al (Co)Rapporteur per la verifica e una volta definita la versione definitiva dell'AR, lo inoltra all'EMA insieme alla proposta di SPC, alla list of questions, sempre in accordo alle timetable definite dalla procedura, nell'ambito delle varie fasi.

#### Slide 15

La procedura centralizzata si conclude con una serie di documenti:

L'Assessment Report che, al termine della procedura, è l'Assessment Report approvato dal CHMP

Gli stampati illustrativi approvati dal CHMP.

Eventuali condizioni per l'autorizzazione.

L'EPAR, European Public Assessment Report, che viene inizialmente redatto dal Segretariato dell'EMA ma poi rivisto dal Rapporteur e referente sulla base dell'Assessment Report del CHMP.

Una volta rilasciata l'opinione si apre la fase di revisione linguistica degli stampati che è coordinata dal Quality Review Working Group.

Successivamente si sviluppa la fase di verifica da parte della Commissione Europea che poi predispone la bozza di Decisione con gli allegati.

#### Slide 16

La revisione linguistica degli stampati è un'attività che sta diventando anch'essa molto impegnativa, perché è concentrata in un periodo di tempo ristretto dopo ogni riunione del CHMP. In generale, verso la metà della settimana successiva al CHMP, arrivano alle Autorità Regolatorie circa 60-70 stampati da revisionare, nel corso di 10 giorni lavorativi. Ovviamente non si tratta solo di nuove AIC, ma anche di rinnovi, variazioni e referrals: si tratta di una quantità notevole di stampati, di cui bisogna revisionare non solo la traduzione linguistica ma anche che tale traduzione segua determinati standard, che il linguaggio, armonizzato, segua delle convenzioni adottate all'interno del gruppo QRD.

#### Slides 17 e 18

Per completare la descrizione delle attività correlate all'Assessment Scientifico, è necessario fare riferimento anche allo Scientific Advice Working Party.

Si tratta di un gruppo di lavoro permanente, multidisciplinare che deve fornire Scientific Advices e Protocol Assistance. I pareri del SAWP sono sottoposti al CHMP.

È costituito da 28 membri che comprendono anche 3 membri del COMP, 1 del PDCO e 1 del CAT, questo a dimostrare l'integrazione di saperi ed esperienze che è necessaria per l'espressione degli Scientific

Advices. Si riunisce mensilmente, quindi 12 volte all'anno, per 3-4 giorni, due settimane prima del CHMP. Per ogni procedura di Scientific Advice, il Chair del Working Party nomina due Coordinator che effettuano la valutazione con un team di esperti. Da ottobre 2010 è membro dello Scientific Advice Working Party il prof Pani, ad oggi già nominato Coordinator per una procedura di Scientific Advice.

#### Slide 19

Il Paediatric Committee.

Il regolamento pediatrico è stato costruito per stimolare la ricerca di farmaci destinati ai bambini, una ricerca etica di qualità elevata, per agevolare l'accessibilità ai medicinali autorizzati all'uso in pediatria, con il fine di ridurre il più possibile gli studi non necessari sui bambini, e non ritardare le autorizzazioni di medicinali per gli adulti.

#### Slide 20

Fondamenti del regolamento pediatrico sono il PDCO, cioè il Comitato di esperti sui farmaci pediatrici, e il PIP, Piano di Investigazione Pediatrica, documento in continua evoluzione, che viene definito in maniera concertata tra azienda e PDCO.

#### Slide 21

In esso vengono definiti gli studi che devono essere effettuati per le diverse sottopopolazioni pediatriche, ed è uno strumento fondamentale perché risulta cogente per il successivo sviluppo del farmaco, e quindi condiziona la domanda di autorizzazione del medicinale che viene poi presentata a livello centralizzato.

Il PIP è talmente importante, che se il dossier di autorizzazione all'immis-

sione in commercio del medicinale che viene presentato dall'azienda, è conforme agli studi previsti nel PIP, l'azienda può godere di 6 mesi di estensione di brevetto, o addirittura in caso di farmaco orfano, di 2 anni. Il PDCO ha svolto un'attività enorme, sono stati valutati nel corso di questi anni, dal 2006, più di 1000 PIP. L'Italia ha dato un contributo enorme grazie all'attività del membro titolare del PDCO che è il Prof Paolo Rossi dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, ed all'impegno di un gruppo di pediatri del Bambin Gesù, insieme alla Dottoressa Rocchi, alternate italian member del PDCO, che lavora nell'ufficio Assessment Europeo.

#### Slide 22

Un'altra attività che si sta sviluppando è quella della gestione degli esperti esterni. Infatti, è fondamentale avere a disposizione validi esperti per la valutazione scientifica approfondita del dossier; tuttavia, la nomina di esperti esterni richiama sui Membri del CHMP e sull'Agenzia, la gestione di responsabilità importanti.

Il (Co)Rapporteur individua gli esperti esterni, che vengono nominati, e il loro nominativo deve essere comunicato all'EMA. Esperti esterni vengono nominati sia per la valutazione dei dossier delle procedure centralizzate, sia per la partecipazione a gruppi di lavoro dell'EMA.

Ogni esperto deve compilare una Nomination Form in cui dichiara il proprio campo di expertise in maniera dettagliata, e deve compilare una dichiarazione relativa ai propri conflitti di interesse ed uno statement in cui si impegna a garantire la confidenzialità delle documentazioni. Sulla dichiarazione dei conflitti di interesse ritorneremo dopo.

Se l'esperto non è già incluso nel database dell'EMA, viene predisposta una nomina per il suo inserimento. Il suo nominativo viene anche inserito nel Data Base dell'AIFA. Nel caso in cui l'esperto sia nominato per partecipare alla valutazione di una procedura centralizzata viene anche predisposta una lettera di incarico specifica per la specifica procedura, con la quale vengono fornite indicazioni ulteriori, comprese le timetable.

#### La gestione dei conflitti di interesse.

Questo è un punto critico e importante, perché tutto il sistema delle procedure centralizzate ruota intorno alle valutazioni scientifiche, che pertanto devono essere il più possibile oggettive, trasparenti. Fino ad ora la responsabilità fondamentale sulla gestione dei conflitti di interesse è stata in capo all'EMA, che assegnava ad ogni esperto un livello di rischio. Da un livello di nessun rischio (Rischio 1), a un livello 3, corrispondente ad un rischio elevato. La nuova Policy dell'EMA prevede una casistica molto dettagliata delle possibili situazioni di conflitto di interesse, con una maggior condivisione di responsabilità con le Agenzie nazionali.

Ovviamente la questione è molto importante: se noi cerchiamo gli esperti più validi nei vari settori, spesso individuiamo persone che hanno partecipato a sperimentazioni, e quindi hanno avuto una qualche relazione con una qualche azienda.

Quindi il sistema EMA/Stati Membri deve ragionare su se stesso per poter adottare delle misure di minimizzazione del rischio, di gestione del rischio, e di conseguenza individuare, a seconda delle diverse procedure e del conflitto di interesse dichiarato dall'esperto, quale possa

essere il corretto livello di partecipazione all'attività di valutazione o se un dato esperto debba addirittura essere escluso da una specifica attività di valutazione. Si tratta quindi di una riflessione di grande importanza che accomuna tutte le Agenzie, perché la solidità e coerenza del sistema si basa sul fatto che tutti i Paesi seguano gli stessi criteri.

#### Slide 23 e 24

#### Elaborazione dei documenti post meeting.

I documenti che arrivano dall'EMA sono sempre estremamente elaborati, e molto spesso anche difficili da gestire, perché si tratta di documenti pesanti comprendenti le minute del CHMP, che possono arrivare a contare anche un centinaio e oltre di pagine, le Tables of Decisions, completate da tabelle Excel contenenti le informazioni relative alle variazioni, ai referrals, alle Follow up Measures. Si tratta dunque di una enorme quantità di informazioni, presentate generalmente in formati che non ne facilitano la gestione, per l'estrazione delle informazioni rilevanti.

Quindi stiamo sviluppando un sistema informatico che, con un sistema di *parsing* capta una serie di parole chiave relative alle procedure da noi seguite in (Co) Rapporteurship, consentendoci di costruire il calendario delle procedure e delle timetable con le scadenze.

A seguito di ogni riunione del CHMP, vengono anche sviluppate altre azioni:

Presentazione della candidatura per delle nuove (Co) Rapporteurship  
Nomina degli esperti per i gruppi di lavoro che si riuniscono all'EMA.

#### Slide 25

Grazie

A. FASOLA  
SIAR

## 57° Seminario SIA - Aggiornamenti regolatori - Gennaio 2011 Aggiornamenti sulle procedure di autorizzazione dei Medicinali

*Note: Si consiglia di leggere questa presentazione avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

### Chairman

Adesso abbiamo la penultima presentazione della giornata. La dottoressa Fasola che ci fa un excursus, una lettura magistrale

### Fasola

Una lettura magistrale delle novità del 2010. Sì.

In effetti alcuni argomenti sono già stati toccati dagli altri relatori, per cui non è un male che sia stata fatta alla fine questa relazione perché così compendia un po' tutto.

Un anno è lungo, per cui certe cose sembrano magari superate da secoli è invece è solo passato un anno, me ne rendo conto io quando faccio questa raccolta prima di fare la relazione per questa giornata.

Allora, l'AIFA si è trasferita ad aprile nella nuova sede centrale in via del Tritone, sapete tutti che poi c'è l'altra via laterale per il deposito della posta. L'accesso invece dei procuratori o di chi deve ritirare o colloquiare con i funzionari dell'AIFA è sempre in via del Tritone, bisogna munirsi di apposito badge, sono diventati molto severi su questo aspetto. Io per ogni slide, oltre al titolo, sotto al titolo, ho sempre messo il comunicato AIFA di riferimento, con la data, in modo tale che siano informazioni comunque sempre reperibili ed esatte.

Ho cercato di arricchire un po' l'organigramma così come compare sul sito dell'AIFA, mettendo un po' di nomi.

Questo è un mio tentativo, lo spazio è poco per cui ho cercato di scrivere, se vi interessa, tanto queste sono slides che io lascio qui alla SIAR.

Il sistema di front end, come diceva stamattina la dr.ssa Marra si è notevolmente arricchito, e nell'area di ricerca e sviluppo sono aumentate alcune voci, ad esempio questa sulla ricerca online ed è stato reso disponibile questo nuovo portale sulla ricerca clinica sui farmaci, come fonte di informazione pubblica sulle sperimentazioni, sulle norme e i principi etici che regolano la ricerca, e sulle iniziative in materia di sperimentazione promosse dall'AIFA.

Sempre nell'area del front end, Ricerca e Sviluppo, sono pubblicati anche gli accordi di programma, cioè praticamente quegli accordi che sono stati presi tra aziende e AIFA, per lo sviluppo di nuovi progetti, per i quali l'AIFA compartecipa alla spesa. E online è possibile leggere la graduatoria delle aziende aggiudicatrici.

Poi, sempre nel front end Ricerca e Sviluppo è comparsa l'area del registro degli studi osservazionali, che è una raccolta prospettica in un unico archivio nazionale dei dati relativi alle ricerche cliniche non interventisti-

che. Il registro degli studi osservazionali costituisce il naturale completamento del progetto avviato con l'osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica, che era già disponibile dal 2000.

Tramite indirizzo internet, possono collegarsi a questo sito per la trasmissione dei dati richiesti, i promotori e organizzazioni di ricerca a contratto, cioè le CRO, delegate, che intendono condurre uno studio osservazionale in Italia, e i comitati etici locali competenti.

L'AIFA ha ospitato nell'estate del 2010 il quarto Pharmaceutical Health Information System meeting dedicato ad un progetto europeo relativo all'analisi dei farmaci. È un progetto volto a sviluppare la conoscenza e lo scambio di informazioni sulle politiche del farmaco con particolare riferimento ai sistemi farmaceutici di prezzi e di rimborso che ci sono nei vari stati, per cercare di trovare un modo comune di mettere in commercio il medicinale, sia in ambito ospedaliero che territoriale.

Questo progetto è suddiviso in 8 work packages, l'AIFA è la capofila del progetto quarto che riguarda la stesura di un glossario per tutti i paesi dell'UE. I termini del glossario sono stati selezionati sulla base della loro rilevanza per il sistema farmaceutico

dei prezzi e rimborso, sia ospedaliero che territoriale. La definizione dei termini è basata sulla struttura che segue, cioè una definizione generale principale di poche righe, un'ulteriore definizione di ciò che esattamente il termine comprende, e una definizione di quello che invece non si deve comprendere in quel termine.

Il primo settembre del 2010 è stato approvato il regolamento per l'attuazione degli articoli della legge 241, per l'accesso ai documenti amministrativi e per la dematerializzazione. Tale regolamento risponde alle esigenze di procedere alla regolamentazione dei termini entro i quali devono concludersi i procedimenti di competenza dell'AIFA, consentire l'individuazione del responsabile dei procedimenti, regolamentare l'accesso ai documenti amministrativi formali e detenuti dall'AIFA, e snellire le procedure mediante la previsione della dematerializzazione dei documenti, e in parte questi argomenti sono stati trattati stamattina dalla dottoressa Marra.

Comunicazione AIFA sul rilascio AIC di farmaci generici e inserimento nelle liste di trasparenza. È una novità questa, so che alcune aziende già hanno partecipato a questi audit. L'agenzia Italiana del farmaco, al fine di garantire il rispetto delle esigenze di trasparenza, stabilite dalla legge 241 del '90, quindi non molto recente, in analogia comunque con quello che succede anche per altri paesi europei, seguendo le direttive dell'EMA, con cadenza mensile a partire dal mese di ottobre, pubblica la lista delle sostanze attive per le quali è stata avviata una procedura nazionale, decentrata di mutuo riconoscimento, oppure si è attivata la procedura di classificazione e prezzo per i prodotti registrati con procedura

centralizzata. E pubblica la procedura di valutazione per il rilascio dell'autorizzazione a seguito della validazione amministrativa della pratica.

In pratica, sarà concesso ai soggetti interessati che ne facciano motivata richiesta solo al termine della fase istruttoria, e quindi alla fine del parere della CTS ed eventualmente poi del parere del CPR, di sapere a che stato dell'iter registrativo è un determinato prodotto. La comunicazione dell'avvio del procedimento e l'accesso ai documenti consentono alle aziende interessate di trasferire ogni eventuale disputa in materia brevettuale nelle competenti sedi di giudizio. Praticamente, l'AIFA ritiene in questa maniera di dover giustificare la propria attività dal punto di vista dell'applicazione del 219, ma non entra assolutamente nel merito di quelle che sono le diatribe di brevetto. Quindi, un'azienda può presentare la richiesta di generico se rientra nei termini previsti dal 219, l'AIFA giudica la molecola, ma non rientra nel merito della legittimità di mettere poi il prodotto in commercio o meno. È un discorso che riguarda il brevetto, quindi un altro tipo di giudizio, e l'AIFA ritiene di poter mettere questi prodotti nelle liste di trasparenza nel momento in cui questi sono disponibili in commercio.

L'iter procedurale, per la negoziazione del prezzo dei farmaci equivalenti con principio attivo in scadenza di brevetto. È un comunicato dell'AIFA dell'8 di dicembre, le aziende vengono convocate nello stesso momento, cioè più aziende che depositano la stessa domanda di registrazione per un uguale principio attivo. La negoziazione avviene separatamente per ogni azienda, però deve concludersi in qualche maniera qualunque sia la classe che sia stata negoziata.

In caso di negoziazione in classe C l'azienda può ripresentare domanda di classificazione. La successiva riclassificazione della classe C alla classe A e H deve configurare vantaggio economico per il servizio sanitario nazionale. Penso che si intenda che in questo caso il prezzo viene abbassato. Durante la negoziazione è possibile una breve sospensione, però il comunicato dice che la sospensione è condotta in maniera tale che si possa evitare che le aziende che partecipano possano mettersi d'accordo.

Un piccolo richiamo a quello che è successo sui prezzi, visto che comunque ci coinvolge più o meno direttamente: il 31 maggio è stato emanato un decreto legge che poi è stato convertito con una legge, che ha comportato una riduzione del prezzo del 12,5% al pubblico dei medicinali equivalenti, che quindi hanno visto modificare e ridurre il loro prezzo dal primo giugno al 31.12.2010.

Il decreto legge Mille Proroghe, che è stato pubblicato il 29 dicembre, ha fatto decadere questa riduzione temporanea, quindi dall'1 gennaio 2011 il prezzo di questi prodotti al pubblico è ritornato quello che era alla data del 31 maggio. Il decreto mille proroghe ha bloccato quello che era stato stabilito dalla legge 122, ma invece ha mantenuto invariate le altre scontistiche che erano state stabilite con il DL 31 maggio '78, e quindi sono rimasti uguali i margini sui medicinali erogati in regime di servizio sanitario nazionale.

Il funzionamento e la struttura dei commentati prezzi e rimborso, e la commissione tecnico-scientifica, sono stati stabiliti con una comunicazione AIFA del 15 marzo 2010, quindi una cosa abbastanza recente. Le slides sono tante, però non voglio entrare troppo del dettaglio.

Una cosa importante è che il parere della CTS è di natura obbligatorio-facoltativa ma non è vincolante. Il prof De Braud stamattina ha parlato spesso di parere vincolante della CTS, questo contrasta invece un po' con quello che dice proprio il comunicato. I pareri sono finalizzati all'emanazione di un provvedimento finale da parte del direttore generale dell'AIFA, però può essere anche che il parere non venga seguito nel dettaglio. La votazione si effettua in un modo palese, secondo il principio della maggioranza e nel caso della CTS devono essere presenti almeno 10 membri.

CPR, attività di supporto tecnico-scientifico all'AIFA.

Istruzione della pratica negoziale dei prezzi dei farmaci sulla base della documentazione prodotta dagli uffici, dal dossier proposto dal richiedente e dalla classificazione proposta dalla CTS.

Anche qui, voto palese e per maggioranza.

Disposizioni comuni, esistono delle segreterie, le decisioni della CTS e i pareri della CPR vengono resi entro 90 giorni, c'è un normale accesso agli atti e i verbali possono essere richiesti mediante l'invio dell'apposito modulo compilato all'indirizzo di posta elettronica dedicato.

È comparso un comunicato cumulativo della presidenza del consiglio dei ministri, che ha prorogato di ulteriori due anni la composizione della CTS e della CPR, per cui praticamente le composizioni attuali sono valide fino al 31 gennaio 2012.

Ecco, nell'aprile del 2010 è stato poi istituito ufficialmente l'ispettorato di buona pratica di farmacovigilanza, nell'ambito dell'area di post marketing, della dottoressa Ferrazin. In questo modo si è cercato di ottemperare alle disposizioni stabilite dal

titolo IX che recepisce il Notice to Applicant sulla Farmacovigilanza.

L'ottemperanza alle disposizioni del titolo IX prevede un'ispezione dei locali, una valutazione dello stato registrativo dei medicinali, una valutazione dei documenti dei titolari dell'AIC, e poi il tutto viene raccolto nel cosiddetto modulo RSF, o riassunto del sistema di farmacovigilanza, che fornisce all'ispettorato di farmacovigilanza una visione generale del sistema di farmacovigilanza utilizzato dall'azienda.

Valutazione della conformità delle aziende farmaceutiche alla normativa Italiana legislazione comunitaria, questo è uno degli aspetti di valutazione delle ispezioni di farmacovigilanza, e nell'ambito dell'attività del gruppo di buona pratica di farmacovigilanza dell'ispettorato c'è anche la valutazione degli studi clinici e quindi dell'attività di monitoraggio nell'ambito degli studi clinici.

Come avviene un'ispezione di farmacovigilanza: viene inviata una notifica preliminare al marketing authorisation holder, che prevede che venga compilato entro 7 settimane il modulo RSF che è abbastanza impegnativo. Una volta che l'ispettorato di farmacovigilanza ha ricevuto le informazioni contenuto nell'RSF, viene comunicata la data di ispezione. Avviene l'ispezione, durante la quale viene redatto un verbale, che non necessariamente viene condiviso per la mia esperienza personale, alla fine dell'ispezione. A noi il verbale è arrivato nella stesura definitiva con tutto l'elenco delle deviazioni, dopo circa 2 mesi dalla fine dell'ispezione. Il titolare AIC ha mi sembra 1 mese di tempo per rispondere alle obiezioni, alle deviazioni, proponendo un piano di azione correttiva, che viene inviato al gruppo di farmacovigilanza.

Proprio a fine anno sono stati approvati il nuovo regolamento del parla-

mento, la nuova direttiva, che riguardano alcune variazioni, alcuni aggiornamenti appunto sulla normativa della farmacovigilanza.

Io in particolare ho segnalato in rosso la possibilità che le sospette reazioni avverse vengano segnalate da parte dei pazienti, che questo è una novità, e si sta lavorando sulle modalità di trasmissione di queste informazioni. Importantissimo questo per quanto riguarda noi soprattutto del Regulatory: l'introduzione del Pharmacovigilance System Master File, per evitare quindi che ogni specialità, ogni medicinale abbia un suo DDPS, cioè un suo dettagliato sistema di farmacovigilanza, ma si ragiona in termini di azienda.

Sono stati previsti dei siti web a livello nazionale per la diffusione di informazioni di aggiornamento dei medicinali, un ulteriore aggiornamento del sistema di Eudravigilance e un miglioramento del sistema di invio dei rapporti di sicurezza. Ma su questo sicuramente verranno fatte pubblicazioni e si sapranno nel dettaglio le valutazioni finali.

Un richiamo soltanto a quello che è successo a giugno, quando finalmente anche l'Italia si è adeguata al resto dell'Europa, eliminando quella forma di limbo in cui erano sistemati alcuni nostri medicinali e/o confezioni. In pratica è variato il principio della decadenza che vale per medicinale e non per confezione, come era prima invece il discorso della sospensione.

È stato concesso di poter riattivare, o rinunciare definitivamente a una confezione/medicinale sospeso senza pagamento di alcuna tariffa, entro 3 mesi dall'entrata in vigore di questo comunicato. Dopo di che dal 19 settembre 2010 bisogna fare delle variazioni per rinunciare, o una presentazione e in questo caso è una variazione di tipo 1B, o una confezione, tipo 1A, o una revoca di un medicinale.

nale, in questo caso non c'è nessuna variazione quindi non va pagato nulla.

Da tenere presente, il discorso dell'aumento dei farmaci di fascia C, che aumentano solo nei mesi di gennaio e negli anni dispari.

Nuovo sistema di check point anche per le procedure di rinnovo secondo mutuo riconoscimento. Precisazioni sulle modalità di versamento delle tariffe. Aggiornamento dei diritti spettanti all'EMA, e l'ultimo risale all'ottobre 2010, tenendo conto le nuove AIC, modifiche di autorizzazioni, rinnovi, ispezioni, trasferimenti di titolarità, rilascio di certificati e advice. Teniamo presente che noi siamo fermi al 24 maggio 2004, per cui non so se c'è idea di fare qualche aggiustamento, perché in effetti siamo fermi a 7 anni fa.

Qui ho riportato il discorso dell'auto-certificazione, perché ogni anno vengono fatti piccoli aggiustamenti a questo tributo che dobbiamo pagare entro la fine di aprile, e che riguarda sia i medicinali che anche i medical device. Ho riportato il calcolo di queste spese, per togliere dubbi su che spese bisogna inserire, ed è parecchia roba, considerando anche i medical device.

Un accenno al fatto che in relazione all'applicazione degli articoli 45 e 46 per i prodotti per uso pediatrico, sono stati fatti degli aggiornamenti per molecola, e /o per medicinale. Questi aggiornamenti vengono periodicamente pubblicati sul sito del CMDh, per cui le aziende che si riconoscono o per principio attivo o per medicinale sono obbligate a presentare una variazione entro 90 giorni dalla pubblicazione dell'assessment report. Queste variazioni non richiedono la

presentazione di altre documentazioni ma i titolari AIC devono certificare che i testi sono gli stessi che sono stati approvati alla fine della procedura di worksharing. Occorre verificare quindi costantemente la pubblicazione di nuovi assessment report sul sito per vedere se alcuni prodotti del proprio listino sono stati coinvolti, perché non necessariamente veniamo contattati direttamente. La stessa cosa vale per quanto riguarda le procedure di referral, in base all'art 30, per cui sono stati armonizzati i testi di alcuni principi attivi, anche in questo caso vengono fatte pubblicazioni mensilmente sul sito del CMDh, e periodicamente noi titolari di principi attivi registrati nel corso degli anni dobbiamo verificare se siamo coinvolti. In questo caso anche le aziende produttrici di generici devono presentare una variazione di tipo 1B che deve essere presentata entro 90 giorni e il processo di armonizzazione è applicato anche ai generici registrati con procedura nazionale.

È stato emanato un nuovo decreto che cerca di dare una valutazione definitiva e completa di come deve essere allestito un dossier AIC per medicinali di terapia genica, e per medicinali di terapia cellulare e somatica. E anche nel caso di medicinali omeopatici, è stato pubblicato un comunicato AIFA, lo diceva stamattina la dr.ssa Marra, in cui sono state dettagliate le informazioni che devono essere inserite nel dossier AIC di un medicinale omeopatico, e anche la dr.ssa Marra stamattina parlava di una scadenza entro il 31 dicembre 2015 per l'implementazione definitiva.

Prima si parlava con il dr Pruni della possibilità di mandare i testi di informazione scientifica attraverso un

sistema online. In realtà il Ministero della Salute per la pubblicità ha già attivato un sistema che potrebbe essere considerato simile a un sistema online. È una procedura sperimentale che prevede la presentazione delle domande di autorizzazione della pubblicità sanitaria attraverso posta elettronica certificata. La procedura sperimentale è durata 3 mesi ed è finita il 31 dicembre 2010, è stata valutata positivamente.

Non è ancora obbligatoria, quindi è ancora possibile fare la trasmissione della domanda in via cartacea, ma in ogni caso viene preferita. Viene fornito un indirizzo al quale mandare la documentazione, i documenti vengono mandati in formato PDF e c'è una lunga discussione su come deve essere mandata la marca da bollo.

Ecco, segnalazione del giugno dell'anno scorso, dell'area dell'ufficio qualità dei prodotti, la dr.ssa Del Bò, che si è sentita in dover di dover sottolineare ulteriormente quali sono le norme comportamentali nel caso di carenza di medicinali. La carenza sul mercato di medicinali può avvenire o per problemi connesse alla produzione, ad esempio caso banale quello dell'approvvigionamento della materia prima, o per decisioni aziendali e motivi economici. Nessuno contesta. Però sarebbe meglio programmare la cessazione della produzione del medicinale, per permettere all'AIFA di iniziare delle attività alternative in maniera da avere il tempo di poterlo fare. La mancata segnalazione di temporaneo/definitiva reperibilità, scatena un'attività di emergenza che l'AIFA preferirebbe non dover adottare. È chiaro che non sempre si può pensare o sapere con anticipo se ci saranno problemi di mancanza, ad esempio, di materia prima. Vale ancora il decreto del maggio del 2001, che prevede che almeno 6 mesi

prima si diano le seguenti informazioni all'AIFA: data di cessazione della produzione, eventuali cause, data di inizio, i provvedimenti intrapresi, presunta data di conclusione della carenza, decisioni aziendali che possono essere anche motivi economici che non vengono discussi. Tutto ciò per permettere di poter attivare in caso di necessità, per prodotti che magari sono considerati senza alternativa terapeutica valida, seguendo quello che viene stabilito dai decreti dell'11 febbraio 1997 e il decreto del settembre 2000, per il plasma e i derivati, l'attività di importazione dall'estero da parte delle ASL o dell'azienda stessa. E c'è un modulo che va compilato appositamente per questo. Sempre nell'ambito di processo di maggiore trasparenza delle attività dell'agenzia, l'Italia è uno dei primi paesi europei – dice il dr Massimi – che ha reso accessibili al pubblico le informazioni, attraverso la banca dati comunitaria EudraGMP, relativa a tutti i produttori di medicinali e di gas medicinali presenti sul territorio Italiano. Per ogni officina di produzione, vengono messi a disposizione i MIA; che riguardano l'autorizzazione alla produzione e importazione di quella determinata officina, e i certificati di conformità alle GMP. La pubblicazione di queste informazioni viene tenuta, secondo il comunicato, costantemente aggiornata. Sulla gazzetta del settembre 2010 è stato pubblicato per la prima volta l'elenco di tutte le officine di produzione, alla data del 30 giugno, autorizzate, divise a seconda delle caratteristiche, quindi produzione e controllo dei medicinali, produzione materie prime, di medicinali per sperimentazioni cliniche e di gas medicinali.

Il 20 gennaio 2010 è stato fatto un aggiornamento dei farmaci erogabili a carico del sistema sanitario nazionale, inserendo in un nuovo distinto

allegato i farmaci con uso consolidati nel trattamento di patologie cardiache pediatriche, per indicazioni anche diverse da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, per cui praticamente è stato concesso e commentato un uso off label di questi prodotti.

Sempre nel gennaio 2010 sono state modificate le condizioni di fornitura ma non di rimborsabilità dei farmaci, sono stati meglio catalogati i farmaci di classe H, intendendo gli HOSP1, che sono diventati HOSP normali, o anche gli HOSP2 che hanno assunto diverse condizioni di fornitura a seconda delle loro caratteristiche.

E poi sempre in aggiornamento al precedente decreto, c'è stata la determinazione del marzo 2010 con aggiornamento dei centri prescrittori dei medicinali, medicinali con regime di fornitura, ricetta ripetibile o non, che possono essere venduti al pubblico nelle farmacie convenzionate solo su prescrizione, e poi il fatto che questi confezionamenti devono essere adeguati. Altro decreto che riguarda l'adeguamento della disponibilità di questi medicinali al di fuori dell'ospedale, con cosiddetto protuario distribuzione diretta. È stata pubblicata la legge con disposizione in materia di sicurezza stradale che prevede una modifica dei testi dei nostri prodotti, però dopo 4 mesi nonostante fosse previsto dalla legge, non è stato pubblicato il decreto con l'elenco dei principi attivi coinvolti, per cui le date slittano.

La legge finanziaria come una volta conoscevamo ora si chiama legge di stabilità, non ha portato nessuna particolare rilevanza per il nostro settore, perché è stata coperta dal decreto mille proroghe.

C'è una forte attività da parte del ministero della salute per la lotta alla

contraffazione, doveva essere oggetto di una giornata solo questo argomento, e dall'1 gennaio 2011 sono state introdotte delle modifiche, la trasmissione delle informazioni relative ai bollini distrutti in fase di produzione.

Tra le varie c'è stata una modifica delle registrazioni con sistemi informatici della movimentazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, che è stata poi anche ulteriormente aggiornata con una circolare.

La legge comunitaria del 2009 prevede, all'art 40, il Recepimento delle direttive 2005/62/CE e 2001/83/CE in materia di emoderivati, mentre all'art. 45, delega il Governo per il riordino, l'attuazione e l'adeguamento della normativa interna ai regolamenti comunitari in tema di precursori di droga, di cui all'art. 73 del DPR 309/90. Lo schema di decreto legislativo, che modifica anche l'apparato sanzionatorio, è stato assegnato alle Commissioni Parlamentari, per la formulazione del parere entro il 22.01.2011. Quindi molto probabilmente ci sarà una pesante modifica al decreto del presidente della repubblica 309/90 proprio sul discorso degli stupefacenti e delle droghe.

Ho finito, grazie.

#### **Chairman**

Adesso direi che la discussione la spostiamo a dopo, e lascerei la parola al dottor Giaracca per l'ultimo intervento della giornata. Volevo intanto che lui prepara la sua presentazione, volevo ricordare a tutti che fuori è disponibile il programma per un incontro che ci sarà il 1 aprile, e che è dedicato alle ispezioni di farmacovigilanza, audit e legge 231. Per cui chi fosse interessato può recuperare il programma.

ANNA ROSA MARRA  
AIFA  
GABRIELLA CONTI  
AIFA

## 57° Seminario SIA - Aggiornamenti regolatori - Gennaio 2011 Discussione

---

*Note: Si consiglia di leggere questa presentazione avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

### **Chairman**

Chiedo alla dottoressa Marra se si vuole accomodare, ringrazio la dottoressa Conti per la sua chiara ed esaustiva presentazione che certamente ci aiuta tutti a comprendere meglio e auspicabilmente anche ad interagire meglio con l'agenzia e con il suo ufficio.

Adesso facciamo la discussione relativa a queste due presentazioni, perché le dottoresse ci devono lasciare, hanno un taxi prenotato alle 11.15, perché devono prendere il treno. Quindi, prego alle domande

### **Scurati**

Buongiorno, Scurati, Bayer, una domanda per la dr.ssa Marra. Mi potrebbe per cortesia spiegare meglio il funzionamento di quei gruppi di coordinamento che ha illustrato? Nel senso, sono gruppi di coordinamento all'interno del suo ufficio, o sono cross su altri uffici? Se ho ad esempio esigenze di chiarimenti su sperimentazioni cliniche o autorizzazioni di officine per radio farmaci, mi riferisco a questo gruppo o vado come al solito dal dr Tomino e dr Massimi?

### **Marra**

Allora, i gruppi sono interni, a parte i gruppi di lavoro stabiliti con una determina, come il gruppo radio farmaci o il gruppo allergeni,

dove abbiamo esperti esterni che collaborano con noi, quindi i gruppi si riuniscono con cadenza periodica e un ordine del giorno prestabilito. I coordinamenti interni all'ufficio servono per una miglior gestione interna del lavoro, ma sono anche come punto di contatto e di riferimento per eventuali problematiche, quindi ci sono delle persone nominate a coordinamento di questi gruppi, che gestiscono anche delle problematiche di natura trasversale. Però quelle che sono attività precise di determinati uffici è ovvio che afferiscono lì. Cioè, se la problematica è legata ad un'officina, è innanzitutto l'ufficio dedicato all'autorizzazione delle officine a occuparsene. Ma nel gruppo radio farmaci, per esempio, abbiamo un rappresentante dell'ufficio officine, perché è un lavoro trasversale. Quindi nel gruppo radiofarmaci abbiamo il dr Tomino che si occupa della parte della sperimentazione clinica, abbiamo rappresentanti della farmacovigilanza, delle officine, delle GMP, in modo che quando ci sono problematiche trasversali le affrontiamo insieme. Recentemente abbiamo discusso di un uso off label che era un'esigenza forte da parte dei clinici e lo abbiamo affrontato congiuntamente con il dr Tomino, il suo ufficio, e poi è stato fatto un lavoro ai fini della 648, quest'uso sarà inserito

nella 648. Quindi dipende dalle problematiche, ma è ovvio che il riferimento principale sono gli uffici preposti. Poi la discussione la portiamo all'interno dei gruppi quando è necessario. Però questo sta dando buoni risultati perché non si lavora più a compartimenti stagni, le problematiche sono affrontate da più punti di vista, perché ognuno porta la propria esperienza, consentendo di avere una visione globale. Mentre poi il gruppo biologici o il coordinamento sulle procedure RMS eccetera, sono proprio intrinseche all'ufficio. I gruppi trasversali sono allergeni e radio farmaci per ora. Poi ci sarà un gruppo denominazioni. Ho un embrione di determina già pronta, ci sarà un gruppo omeopatici. Insomma stiamo lavorando un po' su tutto.

### **Riva**

Per la dr.ssa Marra, sono Riva della LoFarma.

Lei ha parlato del gruppo di coordinamento allergeni, che noi produttori sappiamo che è stato istituito. Ecco, quello che mi sembra per ora mancare, e lei ne ha accennato prima, è un tavolo più tecnico, in cui possano partecipare anche i rappresentanti delle officine. Avere una discussione non solo con gli esperti dall'altra parte, ma anche di chi vive tutti i giorni le problemati-

che. Ora, io non so se questo sia previsto, quando sia previsto, ma a noi preme molto che questo possa avvenire presto, anche perché lei sa bene che avete inviato la lettera di valutazione, e per noi è importante avere dei chiarimenti.

### **Marra**

Guardi dottoressa, il settore degli allergeni ci ha trovati tutti un po' impreparati, anche noi, perché a differenza dei radio farmaci, anche se vengono tutti da questo decreto pre '92, i radio farmaci quantomeno erano elencati. Gli allergeni no. Quindi in questo cocktail c'è di tutto e di più, e anche molti che non sono pre '92. Però è ovvio che adesso ricominciamo da capo. E quindi anche crearci innanzitutto delle regole per come lavorare, perché noi ci siamo incontrati con le aziende, in un paio di occasioni, abbiamo concordato un primo approccio morbido per iniziare a valutare quei prodotti che erano considerati il fiore all'occhiello, da un punto di vista documentale. E quindi da questa prima valutazione che abbiamo fatto, emerge un quadro un po' preoccupante, anche per aziende di livello. Voglio dire, anche quelle che hanno avuto un'esperienza registrativa con procedure di mutuo riconoscimento, perché qualche allergene è stato registrato con mutuo riconoscimento, però di fatto questi sono prodotti veramente difficili, sia dal nostro punto di vista da valutare, che per le aziende allestire una documentazione adeguata. Quindi volevamo fare un percorso condiviso. Non volevamo abbandonarvi a voi stessi, darvi una data tassativa di presentazione dei dossier, e poi lasciarvi a voi stessi, a quello che sarebbe stata la sorte dopo la valutazione.

Non è stato facile innanzitutto pensare ad un percorso. Questo percorso lo abbiamo avviato, ci sono stati tempi lunghi per ottenere le prime valutazioni dai colleghi dell'istituto superiore che hanno fatto la prevalutazione per verificare un po' lo stato dell'arte. Però era nelle nostre intenzioni incontrare le aziende, non possiamo calendarizzare un incontro in maniera sistematica, anche perché con tutte le cose che facciamo, cerchiamo di fare tutto ma purtroppo un calendario fisso non possiamo averlo. Però dopo queste lettere che sono partite a dicembre, con la proroga che abbiamo dato ulteriore perché a quel punto era inevitabile, dobbiamo incontrare le aziende. Già era nelle nostre intenzioni, perché abbiamo visto che forse non ci siamo capiti o forse le aziende non hanno capito bene cosa devono fare. Quindi è necessario.

La data sarà comunicata, ci sarà. È difficile inquadrare questo settore, anche perché non riusciamo a pianificare il lavoro perché non sappiamo esattamente quanti ne dovremo autorizzare. Cioè, il numero esatto ancora non c'è. Per i radio farmaci avevamo le idee chiare, e quindi avevamo anche la possibilità di pianificare e organizzare il nostro lavoro, come abbiamo fatto, sono uscite le prime autorizzazioni e qualche diniego. Abbiamo dato tutta la possibilità di discutere la questione con le aziende. Però, sugli allergeni è una situazione talmente nebulosa che mette fortemente in difficoltà. Io non vorrei uscire con un qualcosa di rigido e severo, non è nelle mie intenzioni e spero di non doverlo fare, però al contempo...

Sicuramente a breve ci vedremo.

### **Bosone**

Sono tre piccole domande alla dr.ssa Conti.

La prima: lei ha detto che ci sono 6 rapporteurship italiane positive, volevo sapere se ce ne sono state anche di negative.

La seconda invece è: scientific advice. Credo si possa fare in modi diversi, per esempio ho sentito parlare di un possibile scientific advice italiano per officine farmaceutiche, quindi molto allargato a temi che possono essere di interesse anche a livello nazionale. In Europa, molte aziende usano il scientific advice nazionale come pre-scientific advice europeo, e anche per avere dei primi contatti con le autorità che sono molto collegate ai membri CHMP, per poi far rientrare i membri stessi e le autorità per vedere se c'è un interesse a fare da rapporteur o corapporteur. C'è questa intenzione anche da parte di AIFA?

La terza e ultima domanda: nel passato si aveva l'impressione che i mondi dei gruppi di lavoro italiani, piuttosto che di quelli europei, dei membri del CHMP rispetto ai membri della CTS, eccetera, fossero dei mondi che non si parlavano molto. Faccio riferimento per esempio a decisioni di prezzo e rimborso del 648 diverse dalle decisioni a livello europeo, e altre valutazioni anche dei gruppi di lavoro diversi. L'intenzione di AIFA, mi sembra di aver capito, è quella di un maggior dialogo, di un maggior contatto e una maggiore comunicazione tra questi diversi mondi?

### **Conti**

Allora, prima domanda, rapporteurship. A mia conoscenza, soprattutto in quelle degli ultimi anni, le rapporteurship sono andate tutte a buon fine, anzi direi che proprio recentemente i nostri rapporteur, i membri del CHMP avevano proposto una posizione favorevole ma un pelo più restrittiva su

un prodotto ad un nostro rapporteurship, ed invece sono stati messi in minoranza dal CHMP. Insomma, lo presento come un segnale di valutazione di dossier fatta in maniera talmente approfondita, di cui il grado di approfondimento e validità viene riconosciuto dagli altri paesi, al punto che si fidano tanto della valutazione da permettersi pure di dire che forse sono stati troppo severi su questi.

Per quanto riguarda lo scientific advice, do una risposta parziale perché poi cedo anche la parola, alla dr.ssa Marra. Abbiamo due ambiti ben distinti ma comunque fortemente interconnessi. L'ambito delle valutazioni scientific advice gestite dall'EMA, che quindi vengono presentate direttamente dalle aziende all'EMA, e lì c'è tutto il lavoro del working party EMA. L'ambito delle valutazioni di scientific advice presentate all'AIFA. Su questo stiamo lavorando, ed è la dr.ssa Marra che coordina, insieme al dr. Cori, il lavoro che stiamo preparando, ma comunque una cosa la voglio dire: abbiamo avuto in passato l'idea che non ci fosse una base legale per poter fare anche in Italia, come autorità nazionale, scientific advice che potessero anche avere un impatto sulle procedure centralizzate. Rileggendo ancora più approfonditamente il regolamento, ci siamo resi conto che pur se nulla di specifico viene detto sulla possibilità da parte delle autorità nazionali di fare scientific advice che potrebbero afferire a procedure centralizzate, non c'è comunque nulla contro. E non solo: tra le righe, si capisce che il legislatore europeo prevedeva questa possibilità, laddove ci sono articoli del regolamento che citano l'ipotesi di possibile conflitto tra un'opinione

di scientific advice fornita dall'EMA, e le opinioni fornite da altri organismi istituzionali europei. E quindi da lì si arguisce che se il legislatore prevede che ci possa essere un conflitto di opinioni, è possibile che ci sia anche l'opinione dell'autorità nazionale. Sciolto questo punto, sicuramente tutta l'attività che si svolgerà all'interno dell'AIFA sugli scientific advice, e che è in definizione, comprenderà anche la possibilità di uno scientific advice previsto per una procedura centralizzata. Adesso poi lascio la parola alla dr.ssa Marra per un aggiornamento più ampio sul tema generale di scientific advice nazionali.

L'ultima domanda: i mondi che non si parlano. I mondi si devono parlare, assolutamente. E credo che anche la scelta della prof Melchiorri come membro del CHMP, e del prof Pani come alternate, sia molto significativa da questo punto di vista, perché vedo che loro cmq hanno sempre presente questa istanza del passo successivo, quindi della negoziabilità del prodotto a livello nazionale, nel senso che la valutazione scientifica che loro fanno è una valutazione scientifica del prodotto, ma nella loro mente è sempre presente l'ambito generale in cui poi questo prodotto si andrà a collocare. E quindi è un percorso che si costruisce già in corso di valutazione del medicinale in procedura centralizzata, e non alla fine, quando oramai l'opinione è data, la decisione c'è e bisogna ricominciare a studiare l'impatto eventuale sul SSN.

#### **Chairman**

La dr.ssa Marra, se ci vuole dire qualcosa sui scientific advice.

#### **Marra**

Sì, per quanto riguarda la parte nazionale dello scientific advice,

quindi l'attività diretta di AIFA, abbiamo già esperito dei casi pilota. Ne abbiamo già fatti alcuni, non avevamo definito chiaramente ancora una procedura operativa standard interna, e la definizione chiara di tutti i ruoli e delle responsabilità coinvolte, cosa che invece adesso si sta definendo. Risolto il problema di natura normativa, abbiamo ritenuto necessario e non solo opportuno muoverci su questo campo, quindi ci stiamo definendo in tal senso, la responsabilità generale dello scientific advice afferirà all'ufficio che io dirigo e all'area registrazione. Il coordinamento dello scientific advice sarà del dr. Cori, che è il responsabile dell'unità di supporto scientifico dell'area. E sarà costituito un gruppo di coordinamento, quindi con delle persone nominate all'interno dell'AIFA, che insieme al dr. Cori gestiranno le procedure ogni volta che queste si presenteranno, con la verifica in una fase preliminare e poi successiva e formale della richiesta, e delle tipologie di richiesta. Poi noi pubblicheremo una linea guida dove saranno dati tutti i dettagli, e quindi le aziende sapranno esattamente come presentare una richiesta, a chi, con la modulistica adeguata. E poi naturalmente saranno nominati esperti interni o esterni a seconda della tipologia di richiesta. Sicuramente al momento il perimetro dello scientific advice sarà primariamente dedicato al settore autorizzazione. L'intenzione è quella di estenderlo un po' a tutte le aree di attività dell'AIFA, però ci siamo resi conto che è proprio difficile, specialmente in prima battuta, fare questa operazione. Da un punto di vista organizzativo, anche nostro.

Quindi la prima fase sicuramente è quella più conosciuta, classica di

scientific advice, i dettagli naturalmente saranno nella linea guida. Non escludiamo completamente la possibilità al settore produzione, che sarebbe il secondo in linea di richieste di esigenze da parte delle aziende perché abbiamo già avuto tantissime di richieste. Su questo dobbiamo lavorarci un po', per poter prevedere anche questa fase in un secondo momento. Però si stanno definendo molto meglio anche i ruoli e le responsabilità con delle persone dedicate, e quindi a breve avrete notizie della pubblicazione della linea guida. La nostra procedura interna e la determina della costituzione del gruppo di coordinamento sono in fase finale.

#### **Marioli**

Buongiorno, sono Marioli. Una domanda per la dr.ssa Conti. Nel corso degli ultimi anni, quante sono più o meno le domande di procedura centralizzata presentate da ditte italiane, con casa madre italiana?

#### **Conti**

Come quantità sinceramente il dato non ce l'ho. Però, ci sono domande presentate da aziende italiane. Alcune sono rappresentate anche qui. Non credo sia opportuno far nomi, ma cmq c'è chi in Italia si sta sicuramente attrezzando e si è già attrezzato per presentare le domande, magari su aspetti specifici, su ATC, su ambiti terapeutici specifici. Comunque c'è, l'Italia è presente. Ovviamente, è una presenza che può essere ulteriormente incrementata, meriterebbe di essere incrementata, considerando il mercato che siamo. Siamo il quinto mercato in Europa, certamente non siamo come numero di domande, di procedure centralizzate presentate all'EMA le aziende italiane

non sono le quinte di certo, però appunto possiamo cogliere il dato come un dato di possibile sviluppo.

#### **Villa**

Una curiosità che potrebbe interessare che condividevo prima con la dr.ssa Marra. Ho sentito parlare della candidatura alla rapporteurship. Come avviene e su che basi?

#### **Marra**

Prima di tutto vengono definite, mese per mese al termine delle CHMP, quali sono le procedure che partiranno da lì a un tempo X. Quelle che comunque sono state presentate dalle aziende, sono state ammesse alla procedura centralizzata. A quel punto, il rapporteur presenta una candidatura, cioè un modulo, un format, per la presentazione della propria candidatura, in cui il membro del CHMP indica se presenta candidatura per rapporteurship, corapporteurship o peer review, e nel presentarla deve essere in grado di dare i nomi del suo team di valutazione. Nomi e campo di expertise. Per quello che riguarda la proposta di candidatura, noi ci regoliamo sostanzialmente sulle classi terapeutiche sulle quali ci sentiamo più forti, e riteniamo di avere gli esperti migliori da poter spendere nel capo internazionale. E quindi avete visto sono soprattutto le aree terapeutiche su cui si è consolidata nel tempo l'attività dell'AIFA. Naturalmente, i criteri con cui l'EMA assegna poi le rapporteurship sono criteri di valutazione da parte del segretariato della forza del team presentato, criteri ovviamente anche di distribuzione, che vanno sempre tenuti in considerazione, l'EMA deve tenere in equilibrio una serie di elementi. È poi l'EMA che decide.

Comunque devo dire che ultima-

mente quello che abbiamo chiesto ci è stato assegnato, magari in alcuni casi possiamo aver chiesto a rapporteurship e può essere stata data la corapporteurship, però le nostre candidature sono tenute in considerazione.

Ci sono poi una serie di procedure che non voglio dire che nessuno voglia fare all'interno del CHMP, ma che insomma non portano contributi economici alle autorità che fanno la valutazione, perché i referral sono completamente non remunerati, tutti i reassessment neanche, l'attività dei peer reviewer stessa non è remunerata pur essendo un'attività impegnativa. E allora lì, un tanto per uno, si è divisa mensilmente.

#### **Giaracca**

Grazie. Roche. Domanda per la dr.ssa Conti, che ringrazio molto per la presentazione che ho trovato interessante. Fa molto ben sperare per quello che potrà essere il ruolo delle nostre istituzioni per le attività di centralizzata. Anche perché, come multinazionali, quantomeno io parlo per noi ma credo che sia un po' un'idea comune, l'idea di poter avere molto più spesso l'Italia come paese membro, rapporteur o corapporteur ci farebbe molto piacere, perché ad oggi questo a noi multinazionali non ci è ancora capitato di poterlo fare forse perché non c'è stata abbastanza visibilità da parte delle istituzioni verso il CHMP.

La domanda che volevo fare era: se io non ho visto nulla di relativo a quella che può essere interazione tra azienda, o ufficio azienda e istituzione, pur sapendo che ci sono regole precise che limitano e danno dei percorsi molto precisi per quello che può essere il rapporto aziende-istituzioni, però credo che questo potrebbe aiutare a incrementare la

conoscenza dell'AIFA, l'eventuale rapporteur o corapporteur, dei prodotti che sono in valutazione per potersi spingere a offrirsi come diceva lei prima, come ruolo di rapporteur o corapporteur, perché sinceramente non credo che rapporteur o corapporteur che si presenta come candidato, sia così poco addentro alla conoscenza del prodotto, e in qualche maniera non abbia avuto una condivisione di alcune informazioni sul prodotto dalle aziende.

Questo credo che tutto sommato è inutile che ci diciamo che questo non avviene, perché ritengo difficile che un membro del CHMP un giorno si svegli e dica "beh, facciamo il rapporteur di questo prodotto". Ecco, volevo chiedere se è previsto o se si può preveder un apporto tra aziende e istituzioni in questo campo.

### **Conti**

Sì, in effetti non ho indicato nulla di questo. Ci sono delle vie che stiamo sperimentando: una è quella della possibilità di incontri tra i membri del CHMP con le aziende per la presentazione delle pipeline delle aziende. Questo è stato fatto in un caso o due, quando qualche azienda ci ha chiesto, con delle regole precise. La regola precisa principale è che i nostri membri CHMP decidono che qualunque tipo di attività e di incontro con l'azienda sia in ogni caso trasparente all'EMA. Qualunque tipo di incontro svolto nell'ambito di una procedura centralizzata in corso, o anche ipotetica a venire, è sempre da parte nostra comunicato all'EMA con un ordine del giorno che loro comunque conoscono. Però incontri preventivi sulle pipeline aziendali sono sicuramente ben accetti, e se siete interessati a chie-

dere incontri su questo orientamento, la richiesta può benissimo pervenire, la potete indirizzare a me e ai due membri del CHMP e la gestiamo di comune accordo. È fondamentale questo aspetto, perché è chiaro che per acquisire poi una rapporteurship sapere, o almeno avere una idea di quelle che possono essere le problematiche, le questioni connesse a un determinato principio attivo è importante. Come l'attività svolta nel campo dello scientific advice sia a livello del gruppo di lavoro, sia su una proiezione di centralizzate, è chiaro che favorisce il percorso verso la rapporteurship italiana. Perché prendiamo il prodotto da quando è piccolino, e ci mettiamo già una nostra ipoteca, si può anche ragionare in questi termini, gli altri paesi lo fanno quindi non è che dobbiamo temere anche noi di parlare in questi termini. La cosa fondamentale è che tutto ciò viene fatto il più possibile in stretto contatto con l'EMA.

### **Chairman**

Intanto che il dr Bosone percorre la strada, colgo l'occasione per ringraziare Gillead dell'ospitalità.

### **Bonari**

Di Alcom. Una domanda per la dr.ssa Marra. Volevo sapere come siete organizzati all'interno del vostro gruppo per la revisione stampati. Cioè, se come modus operandi vi siete divisi per esempio in relazione alle categorie ATC, o altri criteri, e qual è il livello di collaborazione con l'ufficio di farmacovigilanza.

Poi una domanda pratica: abbiamo presentato recentemente una variazione stampati piuttosto pesante: a parte indicazioni e posologia abbiamo cambiato quasi tutto. E ci è

stato chiesto di presentare a parte due variazioni di tipo 2 per un unico stampato. Ovviamente ci auspichiamo che la valutazione sia comunque complessiva per quello stampato, e in un'ottica di pianificazione, anche intermini di budget, di eventuali altre variazioni, immagino una specialità con diverse forme farmaceutiche. Qual è il criterio? Cioè, una variazione per ogni sezione? Per ogni forma farmaceutica? Non so se è chiara la domanda.

### **Marra**

Dipende da caso a caso, non si può rispondere in modo generale, quindi francamente non saprei dirle. Se le è stato chiesto di presentare un'altra variazione vuol dire che era necessario. Ha detto lei che era una revisione completa dello stampato quindi massiva. Di fatto, come avrete visto, sia nell'ambito delle attività gestite dal mio ufficio, ma anche per quelle gestite dall'ufficio della dr.ssa Conti, il settore stampati è un settore critico, per numeri e per tipo di impegno. Personalmente, io immediatamente appena ho preso la gestione di questi due uffici che poi si sono fusi, ho trovato la maggiore criticità proprio nella gestione stampati. Il maggior arretrato, ho dovuto fare task force per concentrare l'attività, perché è un continuo, senza sosta, un'attività che non finisce mai. E nasce da richieste delle aziende, attività di farmacovigilanza, provvedimenti di farmacovigilanza che da un unico provvedimento fanno nascere centinaia di variazioni. Quindi non è soltanto un problema di organizzazione interna sul quale stiamo lavorando, le do assicurazione sulla collaborazione piena con la farmacovigilanza al punto tale che persone del mio gruppo stampati, perché ho creato un gruppo stampati, ci sono prevalentemente farmacisti,

biologi e qualche medico, che lavorano esclusivamente sugli stampati. Alcuni di questi partecipano costantemente anche alle sottocommissioni di farmacovigilanza, alle riunioni prima delle CTS, per partecipare alle decisioni che vengono prese e condividere con loro i provvedimenti, in modo tale che noi lo sappiamo in anticipo e possiamo anche dare delle indicazioni operative. Recentemente abbiamo fatto una riunione dedicata solo a questo con la presenza dei dirigenti, quindi con la mia presenza, la dr.ssa Ferrazin, per condividere altre linee strategiche e per poter semplificare il più possibile, perché purtroppo anche loro dalla loro parte si trovano costretti ad emanare dei provvedimenti, ma non si rendono conto degli effetti devastanti che ciò ha dal punto di vista operativo per il nostro ufficio che li deve poi elaborare. Quindi stiamo cercando di fare un lavoro a 4 mani incontrandoci sempre più spesso quando ci sono problematiche che hanno poi dirette ricadute su di noi. Abbiamo pensato anche di snellire alcuni passaggi, usciremo tra un paio di settimane con qualche comunicato al riguardo, e vi daremo dei dettagli.

Però sicuramente è molto difficile e anche oneroso, numericamente oneroso.

Per quanto riguarda la valutazione armonizzata di più procedure afferenti allo stesso prodotto? Sicura-

mente sì, perché le persone che si occupano dell'assegnazione delle procedure sono persone che lavorano sugli stampati, quindi non è l'amministrativo che assegna a random a chi capita, ma è un farmacista che si occupa di stampati. E di conseguenza ha la possibilità e capacità di verificare la natura della variazione, e l'opportunità di valutarle congiuntamente. Contemporaneamente abbiamo fatto anche una grossa opera radicale di ripulitura nel nostro sistema di tracking. Noi abbiamo un vecchio sistema di tracking che adesso a breve dismetteremo, che è il vecchio office. Per me è famigerato e odiato, però esiste, lo dobbiamo usare fino a quando non lo elimineremo completamente. E lo elimineremo man mano che incrementiamo il check point. Quindi abbiamo già chiuso un pezzo di office per le tipo I, chiuderemo l'altro pezzo per le tipo II, e via dicendo. Questo ci consente di lavorare meglio, il check point ci permette di estrapolare dati, accorpate delle procedure, lavorarle per tipologia, cosa che office non ci consente di fare. Allo stesso tempo, in office abbiamo trovato un disastro perché c'erano tante procedure non chiuse, non sapevamo a che punto fossero, quindi abbiamo dovuto rivederle, e ancora non abbiamo completato questo processo. Da un punto di vista di assegnazione delle procedure e della loro

valutazione, questo è fondamentale, perché chi assegna le procedure deve poter avere un quadro chiaro di quello che è arrivato. Se non riesce a vederlo facendo delle estrapolazioni di dati, la situazione è disomogenea, quindi abbiamo iniziato questa ripulitura di office e chiuderemo anche quello delle tipo II tra poco. Così funzioneremo meglio.

### **Chairman**

Purtroppo il tempo è finito, è arrivato il taxi. Per cui, io le ringrazierei, anzi inviterei tutti ad un applauso di ringraziamento, e speriamo l'anno prossimo o anche prima di averle ancora nostre ospiti perché i loro interventi sono molto preziosi per tutti quanti noi, e gliene siamo veramente molto grati.

A questo punto ci sarebbe un piccolo cambiamento di programma, del quale mi scuso ancora con la dr.ssa Fasola. Lascieremo quindi la parola adesso al prof De Braud. Se qualcuno ci aiuta, Cinzia, a sbloccare il computer, il prof. De Braud è il direttore della divisione di farmacologia clinica dei nuovi farmaci dell'istituto europeo di oncologia, e membro della CTS.

Lo ringraziamo tantissimo per aver trovato il tempo da dedicare a questo incontro, e ci parlerà delle attività del gruppo di lavoro delle terapie oncologiche.

M. CATAPANO  
GISF

## 57° Seminario SIA - Aggiornamenti regolatori - 28 Gennaio 2011 PIP e attività PDCO-EMA

*Note: Si consiglia di leggere questa presentazione avendo scaricato le slides dal sito [www.siar.it](http://www.siar.it)*

### Chairman

Adesso abbiamo la drssa Catapano: la dottoressa sostituisce la professoressa Ceci che è ammalata. La dottoressa è direttore del gruppo italiano studi farmaco economici, e quindi le cedo senz'altro la parola, e al termine ci sarà un breve spazio per le domande e poi il pranzo.

### Catapano

Buongiorno. La mia presentazione verterà sul regolamento pediatrico, sulla composizione e i compiti che il Comitato Pediatrico svolge presso l'EMA, sul PIP, e sui risultati finora raggiunti.

Come avete avuto modo stamane di ascoltare, il Regolamento Pediatrico nasce con l'obiettivo di favorire lo sviluppo dei farmaci destinati alla popolazione pediatrica, farmaci quindi appropriatamente studiati e autorizzati per questa popolazione. Il Regolamento pediatrico si prefigge anche di aumentare le informazioni disponibili sull'uso di tutti i farmaci impiegati nella popolazione pediatrica. Tutto questo evitando studi non necessari e ovviamente evitando di ritardare l'immissione in commercio dei prodotti destinati alla popolazione adulta.

Il Regolamento Pediatrico è entrato in vigore da pochi anni e stabilisce regole per poter sviluppare i farmaci pediatrici in risposta a dei bisogni terapeutici della popolazione pediatrica. Definisce anche cosa si intende per farmaco pediatrico, ovvero quel farmaco con una indicazione pediatrica (per tutta la popolazione pediatrica o per alcune fasce di età pediatrica) e/o una posologia "pediatrica". Il Regolamento Pediatrico definisce anche la popolazione pediatrica, che va dalla nascita ai 18 anni non ancora compiuti.

### *Quali sono gli aspetti principali del Regolamento Pediatrico?*

Si possono così riassumere:

Istituzione di un Comitato Pediatrico

obbligo di presentare un piano di indagine pediatrico (PIP)

un sistema di obblighi e incentivi per i farmaci ancora coperti da brevetto

incentivi per lo sviluppo di farmaci non più coperti da brevetto specificatamente destinati alla popolazione pediatrica.

Più in dettaglio, per i farmaci non ancora autorizzati nella comunità è previsto l'obbligo di includere i risultati degli studi condotti

secondo un PIP precedentemente approvato, o eventualmente una decisione che concede loro una "waiver", ovvero un esonero dal condurre un piano di sviluppo pediatrico, o un differimento, nella domanda di registrazione. Stesso obbligo si applica ai farmaci già autorizzati e presenti sul mercato, ancora coperti da brevetto che vanno incontro a delle variazioni per indicazione, vie di somministrazione o nuove formulazioni. L'incentivo previsto in questi casi è un'estensione della copertura brevettuale di 6 mesi.

Per i farmaci orfani è previsto un altro incentivo, ovvero 2 ulteriori anni all'esclusiva di mercato (10 + 2 anni), concessa dal Regolamento dei farmaci orfani.

Infine il Regolamento Pediatrico ha istituito un'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (PUMA) *ad hoc* per i farmaci non più coperti da brevetto se sviluppati per la popolazione pediatrica, con un'indicazione e/o una posologia e/o una formulazione appropriata pediatrica. Il PUMA garantisce 10 anni di protezione dei dati e se è lo stesso titolare AIC, possibilità di mantenere il nome della specialità "originator". Per questi farmaci non più coperti da

brevetto, il Regolamento Pediatrico stabilisce anche la possibilità di accedere a dei finanziamenti messi a disposizione dalla Comunità Europea nell'ambito del programma quadro di ricerca.

*Comitato Pediatrico: da chi è costituito e quali compiti svolge.*

È un comitato specifico di esperti del settore in grado di valutare e fornire un parere scientifico sugli aspetti inerenti lo sviluppo dei farmaci pediatrici.

È costituito da:

5 membri del CHMP,

un rappresentante di ciascuno Stato Membro a meno che non sia già uno dei 5 membri del CHMP

6 rappresentanti delle Associazioni dei pazienti e dei professionisti.

A tal proposito vorrei sottolineare che l'Italia è abbastanza "presente" in questo comitato, essendo rappresentata non solo dal prof Rossi e dalla dottoressa Rocchi, rappresentanti del Stato Membro Italia, ma anche dalla prof. ssa Ceci e il prof Paolucci, rappresentanti dell'Associazione dei pediatri Europei.

*Quali sono i compiti che il PDCO deve svolgere?*

Ovviamente, valutare i PIP che vengono sottomessi, e nel valutarli tener conto del bisogno terapeutico pediatrico.

Il Comitato Pediatrico svolge anche un ruolo di "advisory", per l'EMA e la Commissione Europea. In accordo a quanto stabilisce il Regolamento Pediatrico, il Comitato Pediatrico inoltre concorre a istituire un network europeo per gli studi pediatrici, l'EnPREMA, nato recentemente che coinvolge tutti i network a livello europeo che si occupano di trial clinici con l'obiettivo di fornire un expertise pediatrica in questo campo.

Un altro compito del Comitato Pediatrico previsto dal Regolamento Pediatrico è quello di istituire una lista, un inventory di bisogni terapeutici della popolazione pediatrica. Tale inventory era prevista per inizio gennaio 2010, ma per vari problemi non è ancora stata pubblicata.

Il Comitato Paediatrico non solo valuta e approva il PIP, ma interviene anche successivamente, nella fase di compliance check, per garantire l'aderenza del piano effettivamente svolto con il PIP approvato, prima di presentare richiesta di registrazione. Inoltre ha anche il compito di stilare una lista di farmaci non più coperti da brevetto per i quali è stato identificato un elevato bisogno terapeutico. Ad oggi, sono state pubblicate tre liste, 3 "call" del 7° Programma Quadro sono state pubblicate e 12 progetti sono stati selezionati e hanno ottenuto finanziamenti per lo sviluppo di farmaci non più coperti da brevetto destinati alla popolazione pediatrica (anche neonati) per il trattamento di malattie oncologiche, malattie infettive, psichiatriche e immunologiche e in vista di una futura richiesta di PUMA.

Il PDCO interagisce anche con altri comitati dell'EMA, quali il COMP, nel caso di malattie rare, con il CHMP e anche con gli altri gruppi di lavoro, quali lo Scientific Advice Working Party. Inoltre, durante la valutazione del PIP, possono essere richieste expertise particolari e a tale scopo possono intervenire anche altri gruppi di lavoro, come ad esempio il working group pediatrici sulle formulazioni e quello sulla pre-clinica.

*Che cos'è il PIP?*

Il piano di indagine pediatrico è un piano di sviluppo pediatrico, un

processo dinamico, una strada che porterà alla registrazione del prodotto pediatrico.

Si tratta di un programma di ricerca e sviluppo del farmaco, che include tutte le tempistiche e le misure che verranno adottate per dimostrare la qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto. È un documento che contiene una serie di informazioni di tipo amministrativo (riguardante il farmaco e lo sponsor) e di tipo scientifico, relative alla condizione, al farmaco, al meccanismo d'azione, al razionale di sviluppo, e al piano di sviluppo che viene proposto per l'approvazione (sviluppo di quality, pre-clinico e clinico).

E, molto importante, il PIP è vincolante per lo Sponsor, nel senso che si dovrà rispettare il piano proposto in vista del compliance check, prima della registrazione. Nel caso il piano di sviluppo realmente condotto si discostasse da quello precedentemente approvato, occorrerà quindi emendare il PIP approvato.

*Come avviene la procedura di valutazione del PIP da parte del PDCO?*

Due mesi prima di sottomettere il PIP, occorre informare l'EMA con una lettera di intenti. Durante questi due mesi vengono nominati a) un coordinatore, che fa parte dello staff EMA e b) un rapporteur e un peer reviewer membri del Comitato Pediatrico.

Dopo la sottomissione del PIP segue il processo di validazione della documentazione che dura all'incirca 1 mese e successivamente inizia la valutazione da parte del Comitato Pediatrico di 60 giorni. Al termine dei 60 giorni di valutazione il Comitato Pediatrico rilascerà o un parere o come avviene nella maggior parte dei casi richiederà modifiche al piano presentato.

In quest'ultimo caso, è previsto un "clock stop" che a seconda delle richieste avanzate, del tempo necessario per poter rispondere potrà durare 1-3 mesi, o anche di più. Al termine del clock stop, si risottometterà il PIP revisionato e inizierà nuovamente la valutazione del Comitato Pediatrico (altri 60 giorni). Al termine di questa valutazione il Comitato Pediatrico rilascerà un parere (positivo o negativo).

Durante questa procedura di valutazione, il coordinatore EMA e il Rapporteur e Peer Reviewer preparano un Summary Report del PIP sottomesso che include le loro valutazioni. Questo Report viene poi presentato agli altri membri del Comitato Pediatrico e già al giorno 30 della procedura di valutazione in accordo con la politica di trasparenza dell'EMA, viene inviato per visione anche allo Sponsor del PIP. Ovviamente le valutazioni e le eventuali richieste di modifica si finalizzeranno al giorno 60. La possibilità di poter visionare questo Summary report permette allo Sponsor di avere un primo feedback del PDCO, seppur preliminare non ancora definitivo, sulla valutazione del PIP ed eventualmente iniziare a prepararsi per la revisione dello stesso.

#### *Quali i risultati finora raggiunti?*

Finora sono state validate 956 domande di PIP, di cui 214 riguardano una richiesta di "waiver" per tutta la popolazione pediatrica. Si tratta di circa 1364 indicazioni, e solo una piccolissima percentuale si riferisce a prodotti non più coperti da brevetto che verranno sviluppati per la popolazione pediatrica in

vista di una futura richiesta di PUMA.

Delle 1000 domande di PIP, per circa 600 il Comitato Pediatrico ha rilasciato un parere (positivo o negativo).

Inoltre sono anche state presentate richieste di emendamenti a PIP già approvati.

#### **Chairman**

Allora, grazie mille. Ci sono delle domande?

#### **Bosone**

Non ho fatto in tempo a leggere la road map dell'emea che è appena stata pubblicata l'altro ieri, e quindi non so che cosa dice a riguardo. Ho letto la bozza ma poi hanno ricevuto 70 suggerimenti e raccomandazioni e poi a gennaio avevano detto che avrebbero pubblicato la road map per i prossimi 5 anni e adesso l'hanno fatto.

Nei mesi scorsi c'era stata un'indagine da parte di un'organizzazione esterna per conto della commissione sul modo di lavorare dell'EMA, e c'erano state delle criticità, delle critiche. In particolare al PDCO perché si era rilevato in qualche caso, forse proprio a causa della mole di lavoro che è stata impressionante, di non allineamenti tra opinioni che erano state date.

Volevo sapere se poi, a seguito di queste critiche, c'era stato qualche ripensamento organizzativo nei rapporti tra PDCO, CHMP, EMA eccetera, e se nella road map dei 5 anni c'è qualcosa a questo riguardo.

#### **Catapano**

Non ho ancora avuto modo di leggere la "Road Map", ma certamente occorre sottolineare che il Comitato

Pediatrico è un comitato relativamente "giovane", nato da poco che sta acquisendo sempre più esperienza nella valutazione dei PIP.

Quello che ci si può auspicare è che nel futuro si instauri un rapporto sempre più stretto e un maggiore coinvolgimento con il CHMP, comitato che mantiene comunque un ruolo importante e fondamentale nella registrazione dei farmaci.

#### **Chairman**

Altre domande?

Allora provo a farla io. Noi sappiamo che ci sono tante necessità terapeutiche insoddisfatte per i bambini in termini di medicinali autorizzati. Quello che volevo sapere, se poteva darci magari un'indicazione, ove fosse disponibile, un'informazione su quanti sono i medicinali che sono disponibili per l'adulto e che sarebbero potenzialmente utili per i bambini per l'impiego in pediatria, che non hanno ancora l'indicazione?

#### **Catapano**

Sono molti. Un'analisi condotta da gruppi di esperti pediatrici in varie aree terapeutiche, istituiti nell'ambito del network TEDDY, Taskforce in Europe for Drug Development for the Young, progetto finanziato dal 6° Programma Quadro e nato nel 2005, ha identificato circa 500 prodotti in 10 aree terapeutiche che dovrebbero essere sviluppati specificatamente per la popolazione pediatrica. Circa la metà di tali prodotti risulta essere autorizzata per l'adulto o per altre fasce d'età pediatrica.

#### **Chairman**

Grazie.

Nome e Cognome \_\_\_\_\_

Titolo di studio \_\_\_\_\_

Specializzazione \_\_\_\_\_

Qualifica professionale \_\_\_\_\_

Indirizzo privato \_\_\_\_\_

Città \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Ente di appartenenza/Azienda \_\_\_\_\_

Attività dell'Ente \_\_\_\_\_

Funzione \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Città \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Indirizzo e-mail \_\_\_\_\_ Fax n° \_\_\_\_\_

Partita IVA \_\_\_\_\_

**NOTE** \_\_\_\_\_

Il pagamento della quota associativa dà diritto, per il periodo di pertinenza, al ricevimento della rivista Siar News, all'accesso all'area riservata del sito SIAR, 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 - Via della Rocchetta 2 - 27100 PAVIA - Sede Amministrativa

La quota di iscrizione per l'anno 2011 è di € 97,00 ed è da versare mediante bonifico a: CARIPARMA - PAVIA - AG. 2

IBAN: IT 75 0 06230 11330 000046460968

oppure tramite assegno.

Per informazioni rivolgersi alla segreteria SIAR: tel. 0382/23312

fax 0382/306798 - e mail [siar@studioparis.it](mailto:siar@studioparis.it)