



SIARNEWS

GIORNALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE

NUMERO 62

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



MATTIOLI 1885

SIARNEWS

Il Giornale della
Società Italiana Attività Regolatorie

Presidente

Walter Bianchi

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

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

Registrazione del Tribunale di Milano
N. 77 del 23.02.1995

Direttore Responsabile

Claudio C. Gandolfo

Direttori Editoriali

Enrico Bosone
Paolo Scurati

Direttore Pubblicità

Pia Furlani

Comitato Editoriale

Cinzia Bascarin
Sabrina Baldanzi
Pier Luigi Canonico
Adriana Ceci
Maria Antonietta Compagnone
Liliana di Ciano
Anna Fasola
Pia Furlani
Armando Genazzani
Maurizio Giaracca
Gianfranco Giuliani
Viviana Mascilongo
Luisella Majori
Rodolfo Paoletti
Maurizio Pennini
Carlo Piria
Angelo Romano
Eugenio Santoro
Patrizia Villa

PUBBLICITÀ E INSERZIONI:

MATTIOLI 1885 SRL 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° 62

- pag. 3 Editoriale - **Enrico Bosone** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*, **Paolo Scurati** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*
- pag. 4 Note della Presidenza - **Walter Bianchi** - *Presidente SIAR*
- 4th Foresight training Course of the Gianni Benzi Foundation
Evidences from Rational Therapies: From Newborn to Elderly Population 1-3 September 2011, Rome, Italy**
- pag. 6 • **How to provide scientific Evidences**
Specific Diseases: haematology-oncology - **Daniele Alberti** - *Medical Director - Novartis Oncology*
- pag. 9 • **Welcome session**
How to address orphan therapeutic needs - **Kristin Westermark** - *COMP (Committee for Orphan Medicinal Products - EMA)*
- pag. 12 • **Round Table I: The future European Legislation for CTs**
Discussion - **Kristin Westermark** - *COMP (Committee for Orphan Medicinal Products - EMA)*
- pag. 14 La pubblicità al pubblico dei dispositivi medici - **Alessandra Canali** - *Rappresentante Tavolo Interassociativo Dispositivi Medici, Regulatory & Medical Affairs Director GlaxoSmithKline Consumer Healthcare*
- 58° Seminario SIAR - Aggiornamenti Regolatori - Milano 20 Gennaio 2012**
- pag. 16 Studi clinici: novità della Direttiva Europea - **Adriana Ceci** - *Teddy Network Coordinator, PDCO Member*
- pag. 20 Aggiornamenti regolatori - **Anna Fasola** - *Socia SIAR*
- pag. 29 Le attività della CPR - **Carlo Lucchina** - *Direttore Generale, Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia*
- pag. 33 Discussione
- pag. 37 Aggiornamento procedura prezzo e rimborso - **Maurizio Giaracca** - *Socio SIAR*
- pag. 40 Attività regolatorie con le regioni - **Enrica Ferrari** - *Socia SIAR*

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

Questo numero (62/2012) è stato chiuso in tipografia nel Maggio 2012
Tiratura: 2000 copie

Norme per gli Autori

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

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

I testi su supporto cartaceo e informatico, su dischetto MS-DOS (3,5") in formato Word per Windows, dovranno pervenire al seguente indirizzo: Dr. Enrico Bosone - Celgene Srl - C.so Garibaldi, 86 - 20121 Milano (tel. +39 02 91434335; Fax +39 02 91434280; email: ebosone@celgene.com) oppure Dr. Paolo Scurati - Bayer spa, Viale Certosa, 210 - 20156 Milano (tel. +39 0239782779; fax. +39 0239784973; email: paolo.scurati@bayer.com)

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 del Decreto Legs. 196/03 Art. 13, 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 del Decreto Legs. 196/03 fra cui quello di chiedere la correzione o la cancellazione dei dati.

Titolare del trattamento è la Mattioli 1885 srl 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 srl Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR).

ENRICO BOSONE
Direttore Editoriale SIAR

PAOLO SCURATI
Direttore Editoriale SIAR

Editoriale

L'abbattimento dei "muri", di qualsiasi tipo, è diventato una costante della nostra vita di tutti i giorni, anche se il fenomeno non è sempre lineare: nuovi "muri" vengono alzati e poi magari abbattuti in tempi più o meno lunghi.

In realtà è un fenomeno abituale della nostra storia ma negli ultimi anni è aumentato di frequenza e di intensità, forse grazie, o a causa, dei sistemi di comunicazione sempre più diffusi e potenti. La realtà esterna ispira o comunque è in sintonia con quanto avviene all'interno delle singole realtà dove i diversi Uffici devono operare in collegamento fra loro.

Detto questo, ci sono anche nuovi "muri" comunque utili: basti pensare ai "firewall" nell'IT.

Nel nostro piccolo mondo sanitario sembrano cadere i muri tra le Regioni ed AIFA, tra le Agenzie Regolatorie e le Istituzioni che regolano i prezzi ed i rimborsi, tra gli Stati Membri dell'Unione ed anche tra i diversi Continenti.

L'articolo sulla "adaptive licence", che abbiamo segnalato recentemente sul

sito SIAR, è solo uno degli esempi di questo fenomeno che vorrebbe trovare nuove soluzioni "totali" e cioè valide per tutti gli attori, e quindi per la Società nel suo complesso, a vecchi problemi risolti in modo non soddisfacente. Tutto ciò ci induce ad un cauto ottimismo, nonostante la crisi globale e particolarmente Europea.

Anche OPEN-AIFA si colloca in questo scenario di "trasparenza globale". Il giorno 8 Maggio i rappresentanti di SIAR hanno incontrato AIFA e condiviso alcune iniziative che riteniamo saranno di utilità per tutti ed in particolare per i Soci SIAR.

In questo numero di SIAR NEWS trovate alcune presentazioni al quarto Corso della Fondazione Benzi, le relazioni presentate durante il Seminario SIAR di fine Gennaio a Milano e l'articolo di Alessandra Canali relativo alla pubblicità per i dispositivi medici.

Rinnoviamo l'invito a partecipare alle riunioni del Consiglio Direttivo che sono aperte a tutti i Soci, previa comunicazione in Segreteria.

WALTER BIANCHI
Presidente SIAR

Note della Presidenza

Choosing Wisely

Negli ultimi anni l'Italia ha saputo controllare la dinamica della spesa sanitaria meglio di altri paesi. La crescita della spesa pro-capite del nostro Paese è stata infatti tra il 2000 e il 2009 dell'1,6 per cento all'anno, contro una media Ocse del 4 per cento.

Questo importante risultato a tutela dell'unitarietà del servizio sanitario nazionale è stato conseguito con misure spesso impopolari.

Tali misure hanno compreso la riduzione del numero di strutture ospedaliere, da 1068 nel 1995 a 657 nel 2007 con una conseguente riduzione del numero dei posti letto da circa 357.000 nel 1995 a poco più di 228.000 nel 2007. L'incidenza del costo per il personale sulla spesa sanitaria si è ridotto dal 43,3% nel 1997 al 33% nel 2008. Ben noti a tutti sono i numerosi provvedimenti che sono stati adottati per ridurre la spesa farmaceutica. Per perseguire lo scopo è stato fatto anche ricorso alla leva fiscale (addizionale IRPEF, addizionale IRAP, bollo auto) e alla compartecipazione alla spesa sanitaria (ticket sul pronto soccorso per le prestazioni non urgenti e sull'assistenza farmaceutica).

L'andamento demografico e il progresso delle tecnologie continueranno anche nei prossimi anni ad agire come fattori che tendono a determinare un incremento della spesa.

Considerata l'emergenza economica che stiamo vivendo ogni possibile iniziativa che possa contribuire a fronteggiare tale spinta all'incremento della spesa sanitaria

senza conseguenze negative sulla qualità delle prestazioni sanitarie deve essere benvenuta.

In questa prospettiva *Choosing Wisely* (scegliere saggiamente) è una campagna che dovrebbe essere esaminata con grande attenzione perché potrebbe forse essere proposta anche in Italia con importanti benefici per i pazienti e per il Paese.

Per chi non ne avesse ancora avuto notizia *Choosing Wisely* <http://www.choosingwisely.org> è una campagna che è stata lanciata da ABIM Foundation.

Tale iniziativa ha preso le mosse dalla consapevolezza che esistono aree in cui la spesa sanitaria non determina un beneficio per l'individuo e per la comunità. Questo perché negli USA secondo le stime più basse più del 20% della spesa sanitaria sarebbe originato da sprechi.

In Italia l'utilizzo della spesa sanitaria è certamente molto più efficiente che negli USA tuttavia anche se lo spreco fosse solo un quarto di quello degli Stati Uniti, cioè il 5% della nostra spesa sanitaria, se si riuscisse ad eliminare tale spreco si libererebbero ingenti risorse che sarebbero preziose per sostenere i costi sanitari dell'invecchiamento della popolazione e dell'innovazione tecnologica e farmacologica.

Ad oggi il risultato tangibile della campagna *Choosing Wisely* sono le liste, ciascuna composta di cinque elementi, delle cose di cui devono discutere medici e pazienti pubblicate da nove società scientifiche americane.

Queste liste contengono specifiche raccomandazioni che medici e pazienti devono discutere ed hanno lo scopo di aiutare ad assumere nella singola situazione corrette decisioni che siano supportate dall'evidenza, che non duplichino esami o procedure già eseguiti, che non siano dan-

nose e che siano veramente necessarie. I benefici della campagna saranno proporzionali all'adesione che ad essa daranno i singoli medici e pazienti. Mentre sembra molto verosimile che alcune delle indicazioni emerse dal lavoro di *Choosing Wisely* potranno essere riprese dagli

specialisti italiani con conseguenti benefici per i conti del Servizio Sanitario Nazionale e per i pazienti, sarebbe anche auspicabile che l'iniziativa venga esaminata con attenzione e se del caso riproposta con le ovvie necessarie modifiche anche in Italia.

DANIELE ALBERTI
Medical Director – Novartis
Oncology

4th Foresight Training Course of the Gianni Benzi Foundation - Evidences from Rational Therapies: From Newborn to Elderly Population HOW TO PROVIDE SCIENTIFIC EVIDENCES Specific Diseases: haematology-oncology

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

I thank very much the organizers of this foresight course. I'll try to be short.

In my presentation, I'm going to give you an overview about which are the new development strategies for the target therapies in onco-haematology, giving an example coming from my company, Imatinib, not describing what Imatinib cures, but to show how this model changes the organization over research development in a Company.

Before Imatinib there was in many companies an empiric drug development, so generic drugs are to kill every cell including the mutated cells, and this approach was carried out according to a traditional drug development, which was driving the entire organization of pharmaceutical companies, but also the regulatory parties of the research units. As soon as you get results, you may adjust the development strategy, modify a molecule, having a continuous possibility of improving the outcome, and one point I want to underline is that the biomarkers, in addition to the usual aspects of drug development, may play a critical role.

With Imatinib we moved from empirical to a selected drug development, which was successful, because the survival of these patients reacted more or less the expected survival for the same age classes. However, having understood that not all the patients were responding to this approach, there was an improvement of the molecule, developing a new more selective drug, which is more able to interact with tyrosinase responsible of the leukemia cell growth. The results with the new drug, nilotinib, are even better than those obtained with Imatinib. We hope thus to reach with nilotinib the eradication of the disease.

As a result of this, this example of the ability of effectiveness of personalized therapy, the company changed its organization completely. What I'd like to underline in this slide is that we set up a unit of translational medicine, which is a bridge between traditional pre-clinical research and clinical development. However, this unit is also accompanied by a unit focused on molecular diagnostic and more importantly, they can access thousands of tumoral cells lines, in order to get inputs to continuously

improve the outcome for the patients with different types of cancer.

Our unit is located in Cambridge (Massachusetts, USA). This morning some colleagues spoke about the multidisciplinary approach. This unit is bridging all of the knowledge, not only inside our company, but being in Cambridge, Massachusetts, it's interacting with the MIT, Harvard University and other institutions, because even a big pharma is unable to take care of all the aspects in the target therapies.

Why do all this? For many reasons: patients are higher in the list of priorities, in the attempt to offer the better and better anticancer therapies, but also there is a pharmaco-economic outcome, because we pay only for effective drugs, and we are not trying to get drug in general way, hoping that somebody will respond. That should be taken in account also by the regulatory agencies in order to change this model of drug evaluation also at the level of these stakeholders.

Is it true? One of the main consequences of this is that we are moving to trials on preselected patients, which have signals, a pathological pathway and some biomarkers. As

the result of this approach, we will have the possibility to reduce the number of sample size in trials and also shortening the overall time of development. That is important in a situation of limited resources. Does it work? I don't want to speak only about my company, ask to De Santo whether this approach is validated outside Novartis. It works well, because if they had followed the traditional approach of unselected patients for Trastuzumab, they would have needed 2000 patients, evaluated for many years. Preselecting the population, they are able to show effectiveness with the patients with this type of disease.

In conclusion, we are moving not choosing a drug but a target, preselecting patients with this target, testing the designed drug for this target and checking whether it works or not.

As I said, this approach requires a huge organization, using biomarkers experts, using cells lines as incubator to develop the drug, and the pre-selection is no longer made empirically, but using the different DNA profiling.

Does it work? Yes, and just showing that having followed this approach we are no longer haemato-oncologist treating indications, according to the anatomy, the location of a disease, but we are selecting patients according to their target, and checking which is the best drug to be given. Just to give you an example, which could be used for any type of drug, you see that a SMO-inhibitor, initially developed for basaliomas. You see that even if it is a benign disease, it could work in patients with such huge implications for the skull, but this pattern is also present in some patients with medullo-blastoma, and you see after 2 cycles what could be the outcome. Where should we follow this approach? Of course, when there is a single pathway, as in CML leukemia, it's the

easier model. However, in some cancers where we have many known pathways, it would be an approach worth to explore. Just 3 days ago in the web I found that a new target therapy for non small cellular cancer and health inhibitor was able to get the approval with only 2 trials, and phase 1 trial extension, plus a phase 2, with of course the commitment of doing all of the series of steps necessary.

I think we are leading a revolution, because when I joined many years ago the pharmaceutical company, it was impossible to think about this. Remember last century, it was written that tirosin-Kynases are something which we don't know what do they mean. Now there is a total change of this paradigm.

What are the consequences? The biomarkers and molecular targeting of cancers to design new drugs are a key factors, and these biomarkers are developed for many purposes, to monitor the pharmacodynamic effect, the safety, to predict the clinical outcome. So, this is something that we are trying to do, many other companies are trying, in parallel to the traditional drug development, in order to present to the agencies not only the results of a trial, but the biomarker which is able to pre-identify the patients able to respond to a new drug.

These slides are coming from prof Rasi, he presented these 2 years ago in Pavia. Also the agencies are looking to this approach of personalized medicine in order to identify drugs able to respond, tools able to identify the patients, in order to have a more focused scientific approach but also to save money, because the money, especially in this period, is not so available to everybody.

To conclude, what are the consequences of this approach for the companies, the physicians, the hospitals and the patients? The trials could be much smaller than in the

past, focused on patient subpopulations, and the one of the consequences would be that doing smaller trials in these patients. In addition, fewer centers would be involved. So we would need to address the issue of competition among clinical centers: only the effective and well organized one would become attractive for industries, agencies, appealing and becoming able to attract resources and investments in clinical research. Another consequence is that the centers, with pathologists, imaging facilities, should be able to run in parallel trials in the same pathological indication, but on different pathways in order to have a single trial on a specific pathway. This is something, which requires a total different approach. An ethical review board should authorize a pre-trial diagnosis of a pathway in order to allocate the patient to the right compound, which could be of benefit for the patient.

Another consequence is that in phase I studies we are not looking only to the safety or the kinetics of a new compound, but we are looking also for activity. In phase II trials we aim also for the registration of a new compound within the context of target therapy, and in phase III, trials on target therapies in subset-populations could be part of a post-marketing surveillance program to prove and confirm the activity of the drug. All of this should be acknowledged by the agencies, which should adjust their roles. I'm very happy to listen about flexibility, but companies require not only flexibility, but also new rules to drive the decision making processes and investments.

Thank you very much for your attention.

Discussion

Bosone

A new paradigm. Do we expect that it will be possible to expand this

new methodology with the personalized medicine to the other diseases, for example in my mind I have the Amiotrophic lateral sclerosis, which is a disease without any valid treatment for the moment. I've seen that for example in multiple sclerosis natalizumab is a target therapy, and interferon beta wasn't, so can we expect that this paradigm can be used also in other fields?

Alberti

I think that we need to be sure that we have the true target, and once we have identified the target we have to make an attempt. I'm not used to be very optimistic. We have started a new approach, we are at the beginning, we are very lucky to live this situation, but we have to be prepared to some frustrations, because we don't know exactly all of the molecular basis of most of the diseases. As soon as we have a better knowledge of the specific or unique, or more targets working together, then we can try to develop a new pharmacological agent.

Ceci

I understand that the model you proposed is the future model, and it may be for many cases. It's able to reduce the sample size, and I understand this is possible to do if efficacy is the goal. But how can you reduce the sample size without lowering the power for acquiring safety data with this new approach?

Alberti

I've focused my presentation on activity in onco-haematological indications. For safety we need to keep open all of the present

approaches, for the post-marketing surveillance, we haven't just passive reports but specific programs of sentinel studies, observational studies, in order to have enough numbers to get information also on the rare adverse reactions. For sure.

One more point, if I can add a comment to prof Ceci's one. We have a small sample size on patients who have the mutation pathway, but what I forgot to mention is that we have to screen many more patients to identify a potential target/pathway. And that could have an impact on the costs of development. We are doing a trial on an alk-inhibitor. To get one patient, we have screened 45 patients, with all the analyses to identify a pathway.

Rossi

I'd like to add something to this topic because I think it's extremely important when we are trying to develop innovative medicine. Of course safety is extremely important, but with innovative medicines it's very unpredictable what kind of safety signals you have to follow, and we have some interesting examples from Miriam this morning, even a vaccine was associated with something that was totally unexpected.

So, it's not on the basis of the classical clinical trial that we will be able to follow the effect of therapies that are targeting molecular mechanisms, but the same type of model that Miriam was showing this morning. So, I don't think that just clinical trials will address this.

Paolucci

I want to reinforce the conscious-

ness I mentioned, because we are concerning target therapies at a very first part of a very interesting learning curve, but we cannot step forward in this field without making clear concepts. So, if we have one interleukine, and we try to inhibit that interleukine, it's one thing. If we have a monogenic disease, we know what it is, and one gene it's involved. As I showed in that colored cartoon, cancer is a genomic disease. The tumor cell is not a tumor cell because it prevents apoptosis. Period. So, you have an anti-apoptotic targeting and we solve the problem of cancer. It's not the way it works. It has apoptotic inhibition, capability of making metastasis to resist to whatever. There are ten marks in this picture, and it's very simplistic to think that you interact with one gene and you have solved the problem. We must be aware that we have to go step by step toward this direction, but we must cool down a lot of enthusiasm, because it will take ages before we can have in our hands all the target therapies able to freeze down a tumor cell. And indeed, the second point will be, and we have a very negative issue about this, when we try to associate only two target therapies, all the trials have been stopped after few months because of toxicity. So, we have to be very cautious. We don't want to deny a scientific progress, that's the way to go, but we have to be very well aware that it will take time, and so enthusiasm is a good thing, but in the relationship with the patient we have to take into consideration this aspect.

KRISTIN WESTERMARK
COMP (Committee for
Orphan Medicinal Products –
EMA)

4th Foresight Training Course of the Gianni Benzi Foundation Evidences from Rational Therapies: From Newborn to Elderly Population 1-3 September 2011 – Rome – Italy WELCOME SESSION How to address orphan therapeutic needs

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

Bianchi

I'd like to take the opportunity to thank the Benzi foundation and professor Ceci for the invitation to this very interesting meeting.

I immediately introduce Kerstin Westermarck, senior expert at the Medical Products Agency in Sweden, and the chairperson of the Committee for the Orphan Medicinal Products.

Westermarck

Thank you very much for this kind invitation, and especially, I would like to thank professors Ceci and Bosone. I don't know if you all know that professor Benzi was actually one of the first members of the committee for orphan medical products, as representative for the EMA, so I'm particularly honored to be here.

How to address orphan therapeutic needs? There are many questions - obviously I will try to answer from a regulatory point of view.

I'd like to give you some views on the current status; What has been achieved in 10 years of orphan regulation, and what can be learned from

those years, what are the unmet medical needs, the challenges? What are the characteristics of orphan drug development and further - beyond orphan regulation what are the experiences and challenges on the EU level and international level.

The orphan regulation clearly states that patients suffering from rare conditions should have the same quality of treatment as other patients. Orphan medicinal Products should pass the CHMP evaluation for marketing authorisation, and be at the same standards as medicines for common conditions. However, realizing that pharmaceutical industry wouldn't like to develop a medicinal product for rare diseases at normal marketing conditions, incentives would be needed since the costs would otherwise be too high to justify the expenses for drug development.

The criteria for orphan designation are: the prevalence criterion - not more than 5 in 10000 in the EU, or insufficient return on investment criterion and the seriousness criterion - chronically debilitating or life threatening condition and

either no satisfactory treatment or if satisfactory treatment exists - significant benefit criterion. In the latter case, significant benefit over currently authorized methods in the EU would have to be demonstrated in order for the new drug to be authorized in the EU.

Up to June 2011 - around 11 years of orphan regulation - the COMP has received 1300 applications, 900 of which have received orphan designation. This corresponds to over 300 orphan conditions. There have been more than 300 withdrawals of orphan designation applications and a few negative opinions. If the sponsor withdraws its application, he can come back at any time with an improved application. This happens quite frequently. There have been 64 marketing authorizations, corresponding to 54 different orphan conditions, mostly in the field of oncology, but also in metabolism etcetera.

Of those medicinal products designated as orphans, 10% affect the pediatric population only, whereas 48%, affect both adults and pediatrics.

Out of the 64 marketing authorizations, more than half affected less than 1 in 10000 EU citizens. The average time from orphan designation to marketing authorization was 3 years. Thirty-eight percent of the marketing authorizations were made 'under exceptional circumstances' and 6% were 'conditional approvals'. This means that there were limited data available at the time of marketing authorization. In most of the cases, post marketing obligations were necessary.

The majority of marketing authorizations' was in oncology, but metabolism also took a big share, in particular the enzyme-replacement therapies for metabolic diseases. Some of these were authorized at an early stage of the orphan regulation.

I present some examples of the most frequently designated orphan conditions, and their corresponding marketing authorizations. Leukaemias are well represented among the malignant conditions, but cystic fibrosis also has had several orphan designations. Pancreatic and renal cell carcinoma and multiple myeloma have been designated a number of times and also resulted in a number of marketing authorizations. However, glioma has had many orphan designations but so far only one drug has come to the market.

Pulmonary arterial hypertension has also attracted a lot of interest, and out of 15 designations, 4 have received marketing authorizations. Regarding Duchenne's muscular dystrophy, where are having advanced therapies under development, and hopefully there will not be a zero on MAs in this condition the next time I give this presentation.

There are neglected areas: orphan designations are made within most of the main ATC codes, but few, in e.g. skin diseases. There are a few good examples, like engineered skin product for epidermolysis bullosa. Further, the orphan regulation

provides also for designation and support for drugs for diseases in the third world as long as it is rare in the EU.

A few anti-infectives have been designated, e.g., in tuberculosis. So far the only example of an orphan designation on the economic criterion was made in a tuberculosis booster vaccine.

Still remaining are around 5 to 7 thousand different rare conditions. Of course all of these cannot be treated with pharmaceutical product, but at least two thirds of the 5000 should be treatable. So far, we have designated around 300 different conditions and products have come to the market for around 50 different conditions, so there remain unmet needs.

The incentives provided by the orphan regulation are very important. Fee reductions: orphan designation is free of charge. For protocol assistance, (Small – and Medium-sized Enterprise) SMEs receive a 100% fee reduction whereas non-SMEs have a 75% reduction. For marketing authorization application, SMEs have 100%, and non-SMEs a 10% fee reduction. Other important incentives are the EU marketing authorization, priority to EU research framework programs and access to Member States incentives. Regarding the Member States incentives, more could be done but there are a few very good examples - Italy is one, France another. Protocol Assistance is very much used and definitely a road to success in marketing authorization applications. There exist guidelines for clinical trials in small populations to support the development of orphan drugs. In addition, other guidelines written by the CHMP apply as well, but the guideline on clinical trials in small populations takes into particular consideration the difficulties faced by orphan drug developers. Further - the main

incentive for most companies is the EU marketing authorization - mandatory for orphan drugs. The Company gets 10 years of market exclusivity from the date of marketing authorization plus 2 years if pediatrics data are included in the Summary of Product Characteristics (SPC).

What are the challenges in orphan drugs development? First: the lack of public awareness of rare diseases. These are invisible diseases which necessitates raising of in the society. Lack of clinical experts and reference centers, delay on diagnosis, unavailability of genetic testing in many countries, small size populations, heterogeneous conditions, geographic dispersion of patients, life threatening/chronically debilitating conditions, lack of validated biomarkers and surrogate endpoints. Lack of predictive/validated preclinical animal models. There is also a lack of natural history data, and a lack of valid clinical endpoints. If you don't know the natural history, how do you validate and find a clinical endpoint? The registers available are very poor, and the participative role of patients is insufficient. This has been improved in the last few years, but it can definitely be much more developed.

What are the characteristic features of clinical trials in orphan medical conditions and what are the factors decisive for a successful result?

The developments of orphan medicinal products are typically linked to an unmet medical need and this is reflected in the way they are authorized. Obviously, randomized controlled trials are an advantage, not always possible, but the studies performed should always aim at the highest possible level. One pivotal study is often performed rather than proceeding in a conventional way with first phase II and later on phase III trials. However, the data have really to be compelling in

order for the regulators to draw the correct conclusions from a single pivotal study. A clinically relevant primary endpoint is crucial for the demonstration of the criterion of significant benefit.

Regulatory dialogue between the company and the EMA - from the very early stage in orphan medicinal product development is of great importance. Knowledge about the natural history of disease progress, the correct conduct of trials and adherence to the advice given in protocol assistance improves the chances for a positive outcome in terms of a marketing authorization. Companies can also use the parallel scientific advice/protocol assistance available with EMA and FDA together.

It should be emphasized that marketing authorization applications are judged by the CHMP according to the same standards as products for common conditions, while recognizing the difficulty in patients' recruitment - studies in 10 000 patients cannot be done if there are 100 patients available.

Regulators' dilemma is - and will continue to be - how to weight uncertainties in the evidence for efficacy and safety of orphan medicinal products, versus the high medical need at the time of marketing authorization application. A pragmatic approach has to be bal-

anced to keep the scientific standards.

What are the incentives beyond orphan regulation? Even if drugs are authorized, patients don't get access to treatment if not reimbursement in the member states. One action intended to improve this situation is the CAVOD ('clinical added value of an orphan drugs') project - initiated by the EU Commission and recently finalized by Ernst & Young. This feasibility study aims at a mechanism for exchange of knowledge between Member States and European Authorities on the scientific assessment of the clinical added value - 'drug effectiveness/relative effectiveness' of orphan medicines. So, to summarize - today we have one EU-common procedure for orphan designation and marketing authorization - yet more challenges remain regarding the accessibility for patients to treatment at the national level. Hopefully there will be solutions also for this. Incentives beyond the EU orphan regulation will be crucial - the EU Council recommendation on national plans, centers of expertise, patient empowerment will certainly also influence patients' access to treatment.

What is really encouraging is that preclinical and clinical development of substances with a clear

potential of orphan drugs, observational trials in rare diseases and further best practice and knowledge sharing in the clinical management of rare diseases is supported within the EU Framework program 7. Further, another initiative is being launched - the international rare disease consortium (IRDIRC) a collaboration between the EU DG Research and US NIH. This will be an international collaboration not only between the EU and US, but globally. The aims are very ambitious: to deliver by 2020, 200 new therapies for rare diseases and diagnostic tests for all rare diseases. Finally, there is important collaboration on the international regulatory level: between the FDA/OOPD and the EMA/COMP under a confidentiality agreement, a common application form for orphan designation, a common annual report on development progress, regular teleconferences etc. The aim is to try to harmonize, while respecting the respective orphan regulations.

Similar discussions and agreements is in process with Japan and initiated with Canada and Australia. Further, other countries, like in Latin America and the former Soviet Union, are looking to the European orphan regulation. So, the EU orphan regulation seems to attract attention on a global level and could be seen as a 'role model'.

KRISTIN WESTERMARK
COMP (Committee for
Orphan Medicinal Products –
EMA)

4th Foresight Training Course of the Gianni Benzi Foundation Evidences from Rational Therapies: From Newborn to Elderly Population 1-3 September 2011 – Rome – Italy ROUND TABLE I: THE FUTURE EUROPEAN LEGISLATION FOR CTs Discussion

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

Starting from the conclusion. I think that the change of the legislation for the clinical trials could be of a tremendous positive importance for the orphan drug development. EUDRACT (the EU Clinical Trials database): the benefits for patients with rare diseases should be included in the clinical trials database, but this would be a remarkable change from the current state. The public would have access to the official Register, and this would allow search by patients and doctors, and the opportunity to join clinical trials, and this has been much asked for, because nowadays there is nothing to inform the patients, or the doctors, that a clinical trial is going on in a specific rare disease, somewhere.

Unfortunately there is no information about CT outside the EU, if we compared with the pediatrics, where there is a PIP, we would like to see that, but anyway this is a tremendous improvement.

Also, in an indirect way, you could have knowledge on areas not being studied, patients looking for his or

her disease, doctor looking for a specific disease and not finding it, it might even indicate medical needs and there could be something done about it. When it comes to the changes of the clinical trial directive, I've written orphan use, and I've also looked into the authors given by the MPA to this public consultation about the directive, and I agree on most parts.

So, we feel that a single submission with a correlated assessment procedure CAP would be crucial in the context of orphan drugs: rare diseases are small size populations, patients are geographically spread. The CAP should be mandatory, I think, to all multinational trials. This is necessary when it comes to orphan drugs, having burden on the sponsor to apply to multiple member states for few patients in each country. And also, we keep EU level when there is a disagreement with potential central assessment report, that should be referred to the decision at an EU level, and that we have a common decision, are the same arguments previously stated.

So, I think that the CAP would increase recruitment, we would see more patients in clinical trials, and obviously more reliable data. A single portal that I just compare with the orphan designation application.

So, enlarging the definition of non-interventional trial. I think personally it would be better to come up with a harmonized and proportional requirements applicable to all the clinical trials falling into the scope of the clinical trials directive, this should take care of the academics who have problems today.

So, I don't think they should be excluded, but better harmonized to proportional requirements.

A single sponsor, yes, will be more efficient and easier to define the roles, but also the requirements of the sponsor can be identified, not only defined. And emergency clinical trials: we have fought for this in Sweden since the very start of the new clinical trials directive, and this would be extremely welcome, and it also applies to several rare condi-

tions. And of course, I think GCP compliance should be guaranteed in third countries.

In conclusion, orphan designation is centralized in the EU. Scientific advice is given centrally in the EU. Marketing authorization applica-

tion and authorization is centralized and it's mandatory for orphan drugs in the EU. Post-marketing follow ups, clinical trials, are centralized in the EU. So, the EU kept all clinical trials in orphan drugs would be something natural, a nat-

ural component of orphan drugs development. About easy harmonization, that is something to prey for, and it should be explored and there should be some core report on that for a start.

Thank you for your attention.

ALESSANDRA CANALI
Rappresentante Tavolo
Interassociativo Dispositivi
Medici, Regulatory & Medical
Affairs Director Glaxo-
SmithKline Consumer
Healthcare

La pubblicità al pubblico dei dispositivi medici

La conferenza nazionale dei dispositivi medici, promossa dalla Direzione Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure del Ministero della Salute e giunta il 31 maggio - 1 giugno 2011 alla sua IV edizione, è il forum principale di discussione su scala nazionale delle tematiche attinenti i dispositivi medici. Sono infatti presenti tutti i principali stakeholders del mondo dei dispositivi, a partire dagli organismi istituzionali centrali e locali, al mondo accademico e ospedaliero, alle associazioni degli operatori sanitari, alle associazioni di industriali del settore, alle associazioni di pazienti.

Nel programma 2011 la Sessione "L'Informazione del cittadino nel settore dei Dispositivi Medici: Pubblicità e Informazione Scientifica" ha trattato il tema dell'informazione su questo tipo di prodotti a valenza salutare, che assume sempre più rilevanza anche alla luce della crescente diffusione dei media digitali.

Nell'ambito di tale sessione, ho avuto il piacere di presentare una relazione a nome del Tavolo Interassociativo dei Dispositivi Medici, relativa alla Pubblicità al Pubblico dei Dispositivi Medici.

Il Tavolo Interassociativo, attivo dal 1998, è costituito da Unipro (Asso-

ciatione Italiana delle Imprese Cosmetiche), Assottica-Assomep (gruppo Contattologia) e Unidi (Unione Nazionale Industrie Dentarie Italiane) e si occupa dei Dispositivi Medici del mercato c.d. "privato", rappresentato dai dispositivi medici destinati al consumatore finale (GDO, farmacie, ottici) e dispositivi medici ad uso professionale (canale professionale).

La sessione cui ho partecipato ha visto come moderatore e relatore la Dssa Paola D'Alessandro, Direttore reggente Ufficio Pubblicità nell'ambito della Direzione Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure del Ministero della Salute. Oltre alla sottoscritta gli altri relatori della sessione erano: Dr. L. Boggio Presidente Assobio-medicali, Dr.ssa F. Moccia Coordinatore Nazionale Tribunale per i Diritti del Malato, Dr.ssa M. Biglia Presidente Associazione Insieme Amici Obesi.

L'obiettivo della mia presentazione è stato fornire un quadro delle principali sfide per le aziende che commercializzano dispositivi medici e comunicano al pubblico i propri prodotti, nonché formulare delle proposte operative. Il testo della presentazione è reperibile sul sito del Ministero della Salute (www.salute.gov.it).

I dispositivi medici su cui le aziende effettuano pubblicità al pubblico sono dispositivi non soggetti a prescrizione medica, caratterizzati da semplicità di impiego, elevato rapporto beneficio/rischio, ridotto rischio di abuso o uso improprio. Spesso trattasi di prodotti soggetti a rapida evoluzione e innovazione tecnologica, che l'azienda comunica al paziente.

Il riferimento normativo principale per la pubblicità al pubblico dei dispositivi medici continuano ad essere l'articolo 21 del DLgs 46 del 24.02.1997 e l'articolo 118 commi 8-13 del DLgs 219 del 24 aprile 2006.

La normativa prevede la stessa procedura di approvazione preventiva prevista per i medicinali di automedicazione. La normativa non prevede, per i dispositivi medici, i contenuti pubblicitari minimi e le limitazioni ad oggi presenti per i farmaci di automedicazione.

Dal punto di vista procedurale va sottolineato che dall'ottobre 2010 il Ministero della Salute ha messo a punto con successo la procedura di presentazione on-line delle domande di autorizzazione alla pubblicità tramite posta elettronica certificata (PEC). Molte aziende hanno quindi abbandonato la procedura di presen-

tazione di domande cartacee per passare alla presentazione on-line delle istanze, che risulta semplificata e più veloce rispetto alla procedura di invio del cartaceo.

Nel febbraio 2010 il Ministero della Salute ha emesso Linee Guida in merito all'utilizzo di nuovi mezzi di diffusione nella pubblicità sanitaria, concernenti le seguenti tipologie di prodotti: medicinali di automedicazione, dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro, presidi medico-chirurgici, medicinali veterinari.

La Linea Guida del febbraio 2010 ha indubbiamente costituito un grosso passo avanti per guidare le aziende nel processo di approvazione regolatoria e nella divulgazione dei materiali pubblicitari al pubblico destinati ai c.d. new media: sono presenti informazioni per la gestione di siti internet e relativi links, banner, redazionali, pubblicità istituzionali, link da siti/banners/altri frames, SMS, MMS, numeri verdi etc. È presente anche una breve sezione dedicata alla pubblicità sul web destinata agli operatori sanitari.

La peculiarità della normativa italiana sulla pubblicità dei dispositivi medici, che prevede un processo di approvazione preventiva (tramite procedura di silenzio-assenso di 45 giorni) del testo pubblicitario che l'azienda intende utilizzare, pone alcune criticità nel caso dei new media, che per definizione sono mezzi dai contenuti in continua evoluzione.

Ad esempio nel caso di impiego di banners, così come frames a scomparsa o in sovrapposizione, può risultare difficile per l'azienda fornire al Ministero della Salute informazioni circa le pagine inter-

net in cui i propri messaggi pubblicitari verranno pubblicati. Lo stesso dicasi per le pagine pubblicitarie che vengono pubblicate nei social networks.

In merito alla pubblicità rivolta agli operatori sanitari, si registrano difficoltà operative nell'istituire aree criptate, in quanto la creazione, la manutenzione e l'aggiornamento del database degli operatori sanitari ai sensi delle attuali normative - inclusa la normativa privacy- risulta molto complessa.

Anche l'impiego di numeri verdi con risponditore non automatico è ancora di difficile effettuazione considerata la necessità da parte del Ministero di controllare preventivamente i messaggi forniti attraverso il numero verde.

I social networks, mezzo di comunicazione di impiego crescente soprattutto tra i giovani, sono ancora aree poco esplorate dalle aziende di dispositivi medici che intendono promuovere i propri prodotti al pubblico: ad esempio, secondo l'attuale normativa in Italia l'azienda avrebbe difficoltà a inserire/esprimere nei forum di discussione le propria posizione sui prodotti, dal momento che non può trattarsi di pagine statiche approvate preventivamente ma di testi confezionati in base all'andamento della discussione.

È quindi auspicabile un confronto costruttivo con il Ministero della Salute e con la Commissione Pubblicità per discutere le difficoltà affrontate dalle aziende nel pubblicizzare i propri dispositivi sui new media e valutare aree di miglioramento dell'attuale normativa.

In questo senso il Tavolo Interassociativo, unitamente ad Assobio-medica, ha avviato già da tempo un

proficuo dialogo con le autorità sul tema della pubblicità sui nuovi media, ed ha formulato al Ministero della Salute delle proposte operative che vanno nella direzione di semplificare i processi e rivedere alcune delle disposizioni previste nella Linea Guida del febbraio 2010.

Può venire in aiuto, in merito ai new media, una sentenza della Corte di Giustizia Europea del 5 maggio 2011 in materia di pubblicità di medicinali, citata anche dalla Dssa D'Alessandro durante la Conferenza, che ha stabilito che è ammessa la pubblicazione su un sito internet di riproduzione integrale del Riassunto della Caratteristiche di Prodotto, del Foglio Illustrativo e della confezione di farmaci soggetti a prescrizione, qualora tali informazioni siano accessibili su tale sito unicamente a colui che vuole ottenerle.

Un altro elemento di interesse per la discussione tra le Associazioni di Categoria e il Ministero della Salute è rappresentato dall'art. 21 del DLgs 25.01.2010 n. 37, laddove prevede l'individuazione di tipologie di messaggi pubblicitari che non necessitano di autorizzazione preventiva. L'ambito dei social networks e dei siti aziendali potrebbe, ad esempio, rappresentare una delle aree da esplorare ai fini dell'applicazione dell'art. 21 sopraindicato.

Ad esempio, si potrebbe ipotizzare un progetto pilota in cui il Ministero della Salute attiva un monitoraggio dei contenuti pubblicati dalle aziende, al termine del quale il Ministero sarebbe in grado di valutare la possibilità di cambiamenti all'attuale normativa (in linea con quanto già avviene nei paesi anglosassoni).

ADRIANA CECI

Teddy Network Coordinator,
PDCO Member

58° Seminario SIAR Aggiornamenti regolatori Milano 20 Gennaio 2012 Studi clinici: novità dalla Direttiva Europea

Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito www.siar.it

Walter Bianchi

Buongiorno a tutti, grazie per aver voluto essere presenti qui oggi. Come prima cosa voglio ringraziare i Relatori che hanno voluto accettare di partecipare a questo nostro Seminario e in particolare la professoressa Adriana Ceci che voi tutti ben conoscete, che sarà la prima Relatrice della giornata.

Prima di andare avanti però ho un compito che mai avrei voluto, che è quello di ricordare un nostro collega e amico Alessandro Torsello che è scomparso recentemente, che credo moltissimi di voi sicuramente avranno conosciuto. Era una persona per certi versi anche semplice e ingenua ma una persona schietta di grande generosità che si è sempre fatto in quattro per aiutare i colleghi e che certamente è stato una delle persone che maggiormente hanno contribuito alla crescita della nostra associazione, alle iniziative che sono state portate avanti nel corso degli anni passati. È lui che ha portato tanti di noi ad aderire alla SIAR e quindi lo voglio ricordare perché era veramente un amico. Adesso leggerò due righe di un biglietto che ci ha fatto pervenire la moglie: "In ricordo di Alessandro ringrazio tutti coloro che gli sono stati vicino e che gli hanno voluto bene". La signora Tor-

sello ha anche fatto pervenire delle fotografie ricordo di Alessandro e chi vorrà potrà averne una copia all'intervallo al banchetto che abbiamo preparato.

Un'altra informazione devo dare ed è quella che oggi ci sono le elezioni del Consiglio Direttivo e quindi a partire dal break quanti sono in regola con l'iscrizione alla società, con la quota del 2011 o del 2012 avranno la possibilità di votare.

Nel pomeriggio è prevista l'assemblea dei soci alle 14.30, non si svolgerà qui ma nell'auditorium della Gilead, in via Marostica.

Adesso veniamo al programma. Presentare la Prof. Ceci è sicuramente inutile in quanto tutti la conoscete: è Presidente della Fondazione Gianni Benzi, con la quale abbiamo realizzato nel corso degli ultimi anni degli eventi che sono stati certamente gli eventi più significativi in ambito regolatorio che si svolti in Italia e anche all'estero. La Fondazione opera in memoria del prof. Gianni Benzi, che i giovani forse avranno conosciuto ma certamente quelli, non dico anziani, ma tutti quelli dai trent'anni in su sicuramente hanno conosciuto. Il Prof. Benzi è stato uno dei principali artefici della legislazione a livello europeo, è stato uno Scienziato e Ricercatore insi-

gne. Purtroppo è venuto a mancare qualche anno fa. Lui è stato molto vicino alla nostra associazione e siamo contenti che la Fondazione, per volontà della prof. Ceci, voglia continuare ad essere sempre vicina alla nostra Associazione. Quindi cedo la parola alla Professoressa, la cui relazione sarà sugli studi clinici, le novità nella direttiva europea.

Prof. Ceci

Io ho bisogno di mezzo minuto per ringraziare Te ed Enrico in particolare per mantenere viva questa collaborazione che nasce da molto lontano, quando in Italia di discipline regolatorie non parlava nessuno. Però fortunatamente la SIAR ha cominciato a parlarne e non mi dispiace ricordare che ha cominciato a parlarne insieme al professor Benzi. Tutto quello che io ho imparato l'ho imparato da voi e spero di non dimenticarlo e poter continuare a metterlo a frutto. Quindi sono particolarmente contenta di essere qua e negli anni questa esperienza si è sicuramente arricchita e siete ovviamente tutti invitati al prossimo 5° corso della Fondazione Benzi come sempre organizzato in collaborazione con la SIAR. L'argomento di oggi è quello delle modifiche che ci attendiamo sul

piano della normativa relativa alle sperimentazioni cliniche. Dopo di me ci saranno altri interventi, in particolare quello della Dottoressa Fasola che toccherà questi punti, per cui è importante tener presente che parlando della Direttiva Europea e di quello che si sta muovendo intorno alla Direttiva Europea, in realtà parliamo di quello che si sta muovendo in Italia intorno alle norme che in Italia regolano la sperimentazione clinica. La direttiva 2001/20 è sicuramente un caposaldo nel framework etico e legale che regola le sperimentazioni. Non è l'unico strumento, il corpo delle norme, comprensivo di direttive e linee guida, è molto complesso, come dirò in seguito non manca un ruolo importante di alcuni regolamenti, quindi ancora più impositivo ed in particolare è il regolamento pediatrico che ha introdotto ulteriori complessità nell'ambito della conduzione di sperimentazioni cliniche.

Su questa direttiva vi ricordo molto brevemente quello che a mio avviso sono stati gli input principali.

Il primo era quello di armonizzare, e armonizzare a partire dalle garanzie comuni che bisognava dare ai soggetti della sperimentazione. Questo era il messaggio più alto che la direttiva si proponeva. Stiamo parlando di un terreno in cui allora erano 16 gli stati membri ma erano 16 legislazioni nazionali. Quindi il tentativo di armonizzare era già vivissimo. Parliamo di anni in cui andavano a compimento alcuni percorsi come la creazione della procedura centralizzata e così via. Questo obiettivo dall'armonizzazione delle garanzie però già allora si legava ad un secondo importante obiettivo che era quello della semplificazione. Questo punto viene facilmente dimenticato perché è un settore in cui in Italia passi avanti ne sono stati fatti veramente pochi, ma nella direttiva si parla già di "single opinion", e questa single opinion era

focalizzata ovviamente sugli studi multicentrici e multinazionali. Infine la direttiva ha dovuto fare i conti anche con l'obbligo di mantenere e rispettare le autonomie nazionali. Quindi, come al solito, questo è un discorso che possiamo intravedere in tante altre situazioni analoghe, in cui la necessità di far coincidere due esigenze (da un lato quello di avere degli standard comuni, affidabili e condivisi, dall'altro quello di non venire meno al rispetto degli obblighi nazionali) crea difficoltà... mi limito a dire che crea difficoltà. Quindi poiché questa legislazione non dice come vanno fatte le cose per farle in maniera comune, si è dovuto dare seguito ad un lungo percorso per creare una condivisione di come ad esempio debba essere un CTA form o come debba essere un assessment e non ci siamo ancora arrivati, in quanto abbiamo potuto documentare in più sedi che la direttiva viene applicata in maniera diversa in diversi stati membri. Alla fine, per la mancanza di uno strumento più compulsivo, la direttiva si può considerare solo parzialmente realizzata nel suo intento di creare armonizzazione e si possono verificare una serie di aree in cui le difficoltà sono persistenti.

Ma, come sempre, poiché quello che muove il mondo è l'economia, quando si è cominciato a dire "E, no, così non va"? Quando ci si è resi conto che l'Europa comincia a non essere più così attrattiva come sede in cui fare la sperimentazione clinica. Questo è un dato di grande importanza evidenziato in un report discusso a livello europeo in cui si vede chiaramente come il resto del mondo, che era molto più indietro fino al 2005, sta progressivamente conquistando terreno. Abbiamo anche poi altri dati in cui questi cambiamenti vengono visualizzati e possiamo anche vedere che paesi come Brasile, Cina, India, Russia e tutto il vecchio est europeo stanno praticamente mettendo in difficoltà

i paesi europei. Quindi di fronte all'evidenza che non siamo riusciti a creare un luogo dove è facile, è interessante, è collaborativo fare la sperimentazione clinica, si è arrivati a concepire l'idea di dover intervenire in qualche modo. Per tale scopo è stata lanciata una prima bozza di proposte di modifica della Direttiva 20/2001 e ci son state tre consultazioni pubbliche già nel 2008. Il percorso delle modifiche non è breve, consultare come si può dedurre guardando sul sito dell'EMEA la quantità di osservazioni, di commenti che sono arrivati alla bozza consolidata: ci si aspetta che entro quest'anno, addirittura si è detto entro la prima metà di quest'anno, si possa arrivare a una vera e propria formalizzazione delle proposte di modifica su almeno questi tre punti: 1-come fare l'assessment delle application. Una singola sottomissione che poi può essere seguita, da un assessment separato in ogni paese in cui poi la sperimentazione è diretta, il che è un po' simile a quello che già oggi c'è perché i clinical trial che vengono immessi direttamente in EUDRA-CT (l'Italia si distingue perché il dato va in Osservatorio e di qui in EUDRA-CT). Dall'EUDRA-CT il singolo paese preleva il CTR form e fa il suo assessment. L'alternativa proposta è quella di avere un assessment centralizzato che potrebbe svolgersi con due diverse modalità: un assessment veramente centralizzato, tipo una centralizzata per le marketing authorization o un assessment con meccanismo di coordinamento che è più simile a una decentralizzata.

2-Il secondo punto in discussione è quello di come modificare le norme per la definizione di risk assessment. Queste non sarebbero più le stesse qualunque sia il tipo di sperimentazione, ma si potrebbe creare una sorta di "grading" per cui il risk assessment sarà più intenso laddove maggiore è il rischio che la sperimentazione comporta. Questo è un

punto estremamente delicato come potete capire perché ha a che fare con chi decide qual è il livello di rischio, qual è l'interfaccia con i comitati etici, chi si assume la responsabilità di dire che il rischio è minore e quindi si può procedere con meno garanzie, e così via. Però è un punto che viene ritenuto molto importante specie dagli sponsor 'profit'. Il rilievo di questo punto deriva proprio dal fatto che si ritiene che la sperimentazione sia più attrattiva in quei paesi dove i condizionamenti sono inferiori. E allora le strade sono due: o facciamo sì che anche in quei paesi i livelli di garanzie si elevino e diventino pari e quindi ritorniamo a discutere su un piano di parità (ed è questa la mia opinione personale), oppure necessariamente dobbiamo essere noi a calare un po' quello che oggi è l'high level standard dei paesi europei.

3-Di conseguenza il terzo punto in discussione è rappresentato dalla necessità di mettere tutte le sperimentazioni sullo stesso piano di garanzia (incluse le non-profit e gli studi nei Paesi Terzi) o rimanere su un doppio binario tra studi regolatori/sponsorizzati e tutti gli altri. Su questo delicato aspetto se si va a una modifica legislativa, questa modifica dovrà mettere d'accordo un po' tutti: il Parlamento, il Consiglio, la Commissione e arrivare ad un consenso condiviso tra le parti.

Al momento lo stato dell'arte: possiamo vedere lo stato dell'arte può essere riassunto attraverso le posizioni prevalenti nei diversi stock-holders. A livello dell'industria si è molto favorevoli alla "single submission"; si ritiene che il separate assessment non cambierebbe molto le cose, non c'è una grande propensione ad un assessment centralizzato anche se viene considerato sufficientemente interessante. Si è immaginato un meccanismo un po' di compromesso, tipo procedura decentralizzata in cui alcuni paesi si specializzano nell'assessment di certi tipi di

sperimentazione. Questa è una cosa a mio avviso controversa, da discutere. Personalmente sono del parere che in questo modo si vada ad aumentare la distanza già esistente tra paesi che danno di più nel contesto europeo, e paesi che danno di meno, come per molto tempo siamo stati anche noi in Italia.

Un altro punto invece su cui questa modifica di direttiva ci potrà portare a fare dei passi avanti è quello di riallineare le sperimentazioni non profit e le sperimentazioni profit. Il concetto che si sta spingendo è quello di avere uno stesso modello comportamentale nell'uno e nell'altro per cui i requirement e le obbligazioni non devono essere discriminati in questi due settori. Questo è un punto che ovviamente preoccupa anche i ricercatori. Altre posizioni sul single sponsorship, sulla multiple sponsorship e sulla assicurazione sono ovviamente temi che sono fortemente guardati con grande attenzione. E poi l'industria è particolarmente attiva nel sostenere che bisogna andare ad equiparare i paesi terzi, i paesi non europei e i paesi europei anche se nell'industria c'è, come vi ho detto prima, la propensione a stabilire questo concetto del rischio proporzionale e non deciso una volta per tutte.

In conclusione il punto di vista dell'industria è di vedere che questa divergente applicazione della direttiva non aiuti il progresso dell'attività produttiva in questo settore, che bisogna ridurre il peso delle procedure amministrative, che bisogna andare ad una visione sempre più globale mentre l'attuale direttiva non è adatta a favorire questo processo di sviluppo globale e quindi c'è una presenza molto forte, molto interessata a riuscire a intervenire sulla direttiva. Dal punto di vista dei ricercatori c'è maggiore flessibilità perché probabilmente anche il meccanismo regolatorio del centralizzato o del non centralizzato è meno chiaro, l'importante per i ricercatori

è quello di arrivare ad un modello meno disomogeneo nei diversi paesi, perché l'esperienza comune anche in Italia è che molte volte alcuni paesi sono pronti a partire con una sperimentazione quando il reclutamento è già finito negli altri paesi. E quindi questo è assolutamente perdente e demoralizzante. I ricercatori sono comunque d'accordo a coprire sia le sperimentazioni sponsorizzate o non sponsorizzate elevando i livelli anche di metodologia applicata nell'una e nell'altra possibilità con l'intento di migliorare la direttiva purché questa diventi poi patrimonio da applicare anche a livello nazionale. Un aspetto un po' particolare è rappresentato dalla parte pediatrica. La revisione della direttiva comporta un diverso approccio quando andiamo a guardare l'aspetto dei farmaci pediatrici.

La brevissima premessa è che l'interesse in questo settore è ovviamente in crescita, che questo è un campo estremamente complesso e che finisce col coinvolgere non solo l'industria, ma ovviamente anche il regolatorio, i ricercatori e i medici. Questo perché il percorso di aggiornamento della direttiva si è intrecciato in maniera molto stretta con le nuove norme introdotte dal regolamento pediatrico ed al fatto che per la pediatria non parliamo di un assessment del singolo studio ma parliamo del fatto che un organismo istituito ex novo, che è il Pediatric Committee, interviene e fa un pre assessment dell'intero piano di sviluppo. E questo cambia la regola del gioco perché quando io vado a proporre il mio clinical trial, quello è un clinical trial che è già stato condiviso con l'autorità regolatoria e io non posso fare un clinical trial che non sia stato incluso nel PIP, nel Pediatric Investigation Plan. Questa è la differenza, quindi alla fine c'è già stata una cessione di autonomia e una condivisione di responsabilità. Questo sul piano del rischio/beneficio per esempio è estremamente importante.

Allora, vi do semplicemente qualche numero, poi se volete possiamo tornare su altri aspetti pediatrici. Quello che possiamo vedere ad oggi è che negli ultimi 10 anni il numero dei clinical trials che interessano i bambini è comunque rimasto limitato, siamo a non oltre il 10%, e questo dato fa a pugno col regolamento pediatrico, perché il regolamento pediatrico dice espressamente che un farmaco va sviluppato in tutte le età pediatriche, quindi il farmaco A non può essere studiato a 18 anni e non essere stato studiato nel neonato se necessita anche per il neonato. Ciononostante ci sono stati più di mille piani pediatrici già approvati, una minoranza si è conclusa con un pieno esonero dal fare gli studi pediatrici, la maggioranza con opinion in cui si dice che questi studi devono essere fatti. Ad oggi migliaia di studi pediatrici sono inseriti in PIPs approvati dal PDCO, in previsione di essere svolti nel giro dei prossimi 5/10 anni. E queste migliaia di studi pediatrici, se non vengono svolti, porteranno un ritardo importante nelle procedure di immissione in commercio, perché prima di poter andare a commercializzare un farmaco, qualunque esso sia, occorre superare il cosiddetto Compliance Check, cioè occorre dimostrare che è stato seguito alla lettera il PIP, e se non l'ha seguito in commercio quel farmaco non ci va.

Ma anche se questa che è la forte novità del regolamento pediatrico in realtà ritengo che essa comincerà ad avere un impatto solo nei prossimi anni.

Al momento migliaia di trial premono alla porta ma le aziende non hanno ancora colto in pieno cosa questo significa, e nella realtà gli studi pediatrici sono ancora molto pochi. Il succo della pediatric regulation ad oggi sono 5 procedure centralizzate e 6 procedure decentralizzate o nazionali in cui la MA è avve-

nuta a seguito di un PIP approvato. Quindi di tutto questo sforzo cosa è arrivato alla pratica clinica? Che 5 farmaci centralizzati hanno l'indicazione pediatrica e 6 farmaci decentralizzati hanno avuto una variazione pediatrica secondo quello che il PDCO aveva indicato. Serve quindi tuttora uno sforzo importante per dare veramente un senso al regolamento pediatrico e ottenere dei risultati più visibili. Questo sforzo è ampiamente sostenuto da gruppi pediatrici particolare come quelli coinvolti nel Network of Excellence "Teddy" (e più recentemente il network di ricerca "GRIP" Global Research in Paediatric, che ha introdotto in sé i contenuti del network di ricerca "Teddy" ma espandendoli in ambito globale comprendendo anche Stati Uniti, Canada, Giappone). Questi Gruppi si sono espressi ad esempio a favore di una procedura centralizzata vera che potrebbe aiutare a fare gli studi di pediatria superando il livello di frammentazione di uno studio pediatrico che coinvolge piccole popolazioni, in cui i comitati etici non si sentono in grado di definire il livello di rischio e che debbano far questo in 27 paesi in maniera diversa. In casi simili arruolare anche solo 5 pazienti diventa un'impresa insormontabile! Quindi ci sono alcuni ambiti, ed il ragionamento si estende ovviamente alle malattie rare e neglette, in cui un assessment centralizzato è l'unica strada se vogliamo veramente smuovere e rimuovere tutti i blocchi amministrativi e procedurali che oggi affossano la sperimentazione clinica in Europa.

Inoltre il punto di vista dei Networks pediatrici è pienamente favorevole a unificare le norme tra studi commerciali e studi non commerciali perché in pediatria c'è molta attività fatta da gruppi validi e non sponsorizzati e soprattutto si

ritiene necessario poter utilizzare, anche a scopo registrativo, i risultati di studi non formali. Ci sono infatti numerosi studi promossi soprattutto dai gruppi clinici, molte volte in collaborazione con le aziende, ma che non hanno già dall'inizio una vocazione registrativa. Bene, poter raccogliere i risultati di questi studi, (ad esempio attraverso grandi registri, o studi osservazionali fatti con metodo statisticamente valido con tutte le garanzie etiche, con tutte le garanzie che la sicurezza del paziente richiede) potrebbe aiutare anche le aziende ad utilizzare i risultati di questi studi quando finalmente poi decidono di portare avanti la registrazione di un farmaco pediatrico. Quindi anche sul fronte pediatrico la modifica della direttiva può essere uno strumento molto importante purché inserisca all'interno tutto quello che abbiamo conquistato col regolamento pediatrico perché purtroppo, forse mi son dimenticata di dirlo, ma nell'attuale formulazione della modifica della direttiva, ancora una volta, la parola pediatria non c'è mai. E questo potrebbe essere un grave danno perché potremmo poi ritrovarci con uno strumento che non aggiunge nulla a quello che finora abbiamo potuto realizzare. E in questo ovviamente chiediamo la collaborazione degli altri soggetti interessati, sia nel campo delle autorità registrative sia nel campo delle industrie produttrici.

Dottor Bianchi

Ringrazio Adriana per questa splendida presentazione, ha fatto il punto sulla direttiva e per la passione con cui tratta l'argomento in particolare quello della pediatria e delle malattie rare.

Inviterei ora la Dott.ssa Fasola per la sua usuale lettura magistrale sulle novità dell'anno trascorso in ambito regolatorio.

ANNA FASOLA
Socia SIAR

58° Seminario SIAR Aggiornamenti regolatori Milano 20 Gennaio 2012 Aggiornamenti Regolatori

Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito www.siar.it

Walter Bianchi

Inviterei ora la Dott.sa Fasola per la sua usuale lettura magistrale sulle novità dell'anno trascorso in ambito regolatorio.

Anna Fasola

Visto che siamo qui raccolti tutti rappresentanti regolatori io chiedo, naturalmente che mi interrompiate magari anche senza aspettare la discussione se c'è qualcosa che non vi convince. Io ho raccolto tante cose, ma non sarò stata sicuramente esaustiva, per cui se c'è da aggiungere ben volentieri poi nella discussione parleremo anche di altro. Io ho fatto un clock stop il 13 gennaio, già ieri e oggi arrivavano cose nuove, per cui a un certo punto bisogna fermarsi. Innanzitutto cominciamo con la struttura dell'Agenzia. Giusto per richiamare un po' di date l'8 giugno dell'anno passato il Professor Rasi è stato nominato ufficialmente Direttore Generale dell'Agenzia Regolatoria Europea: è entrato in carica il 16 novembre e uscito lui è arrivato subito il nuovo Direttore Generale Luca Pani. Il quale naturalmente, come tutti i Direttori Generali di un'azienda, sta portando delle novità, forse qui non c'è nessuno dei rappresentanti dell'AIFA, forse si stanno un po' organizzando. Penso che abbiate visto tutti ad esempio che è stato pubblicato questo annuncio in cui si comunica

che l'AIFA è disponibile a fare degli incontri periodici con le aziende su richiesta, in seguito a segnalazione di particolari problematiche. Il primo sarà il 27 gennaio, io non so se qualcuno di voi ha fatto richiesta, ieri mi diceva però la mia procuratrice che sì, apertura c'è ma non così ampia perché sembra che sia più un discorso di approccio politico a istituzioni, aziende, a grosse problematiche aziendali anche di ASL e non soltanto industrie farmaceutiche. Comunque vedremo dopo il 27 gennaio se qualcuno ha partecipato come andranno le cose.

Sempre parlando dell'AIFA: la legge 111 che è entrata in vigore, dopo pubblicazione nel luglio 2011, all'art 17 riprende tutto un discorso che riguarda il contenimento della spesa sanitaria e al comma 10 si parla in particolare dell'Agenzia e viene detto che entro 90 giorni dall'entrata in vigore della Legge di Conversione, e quindi i 90 gg sono già passati, si sarebbe dovuto emanare un decreto per un nuovo Regolamento dell'AIFA al fine di garantire la massima funzionalità dell'Agenzia, potenziare la gestione delle aree strategiche d'azione corrispondente agli indirizzi assegnati dal Ministero della Salute e realizzare gli obiettivi di semplificazione. In realtà questo decreto, questo regolamento (probabilmente non sarà un decreto) non è ancora

uscito. In particolare però al punto d) di questo comma si parla di introdurre un diritto annuale a carico di ciascun titolare AIC per permettere all'Agenzia di lavorare perché pare che i proventi delle nostre variazioni non siano sufficienti. Un diritto annuale che dovrebbe servire per il funzionamento, l'aggiornamento e l'implementazione delle funzionalità informatiche della banca dati dei farmaci. Nell'obiettivo dell'AIFA c'è quello di organizzare appunto questa banca dati, soprattutto con la raccolta che finalmente dovrebbe essere completa ed esaustiva di fogli illustrativi e di RCP dei prodotti registrati in Italia, e poi per la gestione informatica delle varie pratiche autorizzative. E devo dire che già adesso stiamo vedendo che a mano a mano diventano sempre più le pratiche che vengono fatte direttamente online. Ad un convegno ho sentito parlare di cifre che variano dai 500 ai 1000 euro perché verrebbe fatto uno sconto alle aziende medio/piccole. È un diritto annuale per AIC, e quando ho ascoltato io questo congresso a settembre del 2011 sembrava che dovesse essere implementato entro la fine dell'anno. Invece il 2011 è passato e suppongo arriverà nel 2012. Per questo discorso di implementazione dei sistemi informatici è stato siglato un protocollo d'intesa tra l'AIFA e l'Agenzia

Olandese del farmaco che si basa sul reciproco riconoscimento delle esperienze acquisite nel campo della gestione informatica allo scopo di implementare soluzioni ICT user friendly ed economicamente efficaci per cui speriamo che questo porti a qualche risultato. Riporto come nota simpatica che Cineca ha attivato una nuova policy per l'accesso al front end: la password sarà valida solo per un periodo di tre mesi e per qualsiasi problema l'interlocutore è Cineca e non AIFA.

Codice SIS. Anche questo è una delle tante attività dell'AIFA che oramai sono state informatizzate: è stata istituita una casella e-mail per poter adottare nuovi codici SIS. L'azienda deve precisare i propri dati, deve dire il motivo per cui viene richiesto il codice SIS, allegare vari documenti che comunque in Italia sono ancora validi, vari certificati, bollati ecc, e fornire tutte le informazioni che normalmente vengono inserite in una circolare 9. Eventuali documenti autentici devono essere invece trasmessi per via cartacea direttamente all'indirizzo di questa casella Attribuzione Codice SIS. Poi ogni anno che viene, ogni volta descrivo la nuova procedura per l'accreditamento del procuratore dell'industria. Anche in questo caso c'è una casella nel portale del front end, c'è un sistema di accreditamento, ma vi consiglio di andare a controllare perché io ci sono andata proprio facendo questa relazione 15 giorni fa e ho scoperto che ad esempio il mio nome non compare in una delle aziende che seguiamo. Per cui, se volete un consiglio, controllate perché non è sicuramente esaustiva, perché evidentemente anche loro hanno implementato i dati che avevano. Io ho un aggiornamento delle procure fatte al punto zero nel 2006 quando è stata istituita l'AIFA poi sono stati fatti degli aggiustamenti sulla base dei comunicati che ogni anno

vengono fuori, però controllate perché non è detto che la situazione sia veramente aggiornata. Non mi sembra di aver più ritrovato sul sito dell'AIFA questo organigramma, ma ci sono solo le foto per direzione. Per cui mi tengo cara questa cosa, che ormai è molto brutta, dovrei imparare a rifarla completamente, dove a mano a mano aggiorno i nomi dei funzionari e degli uffici, anche se devo dire che adesso la situazione è abbastanza costante, non ci sono grandi variazioni.

Vi segnalo solamente questa novità sulla Informazione Scientifica. Nell'ambito dell'informazione scientifica c'è questo servizio "farmaci line", io ho ricevuto un comunicato da questa dottoressa che non conosco su un discorso di carattere generale ad es., per quanto mi riguarda, di protocolli che noi abbiamo firmato nel lontano 2000 con il Ministero di allora per la vendita di prodotti anti Alzheimer, non so se fra voi c'è qualcuno di aziende che hanno firmato questo famoso protocollo, che è stato uno dei primi diciamo di contrattazione di un certo tipo di distribuzione dei farmaci anti Alzheimer. Ho ricevuto non personalmente, ma è stato inviata alle associazioni e mi è arrivata per via indiretta, questa comunicazione di questo servizio di farmaci line, che è la prima volta che mi capita di vedere.

La commissione CTS ha stabilito così come avviene a livello di EMA le regole per richiamare le ditte farmaceutiche, esponenti nazionali ed esteri del mondo accademico, società scientifiche, in audizione presso la CTS. Le modalità ricalcano abbastanza quelle dell'EMA: cioè l'audizione di soggetti terzi avviene su invito da parte della CTS anche a seguito di un'eventuale domanda del richiedente con apposita comunicazione della Segreteria Organi Collegiali. Viene comunicata la data, il

momento in cui viene fatta l'audizione e poi viene fatta anche una richiesta di documenti se questi sono necessari ai fini della discussione. Il soggetto è tenuto ad inviare entro i tempi indicati dalla nota un unico set di slides, e ogni altro tipo di documentazione deve essere allegato ma non necessariamente verrà discusso nel momento della vera e propria discussione. Le audizioni avranno durata di trenta minuti, si svolgeranno in lingua italiana e saranno articolate in due parti di 15 minuti, una dedicata alle aziende e una dedicata alle autorità. Bisogna comunicare chi parteciperà e non potranno essere presenti più di tre persone. Di contro è stata attivata, per facilitare le nostre attività, una casella elettronica della segreteria CTS e CPR dedicata alle unità di coordinamento Segreteria Organi Collegiali relative alle attività della CPR e della CTS. A questo indirizzo possono essere trasmesse istanze di audizione presso le Commissioni oppure qualsiasi altra forma di comunicazione o di richiesta di notizie. È possibile attraverso questa casella elettronica arrivare anche a richiedere gli estratti dei verbali della CTS o della CPR. Quindi queste comunicazioni non dovranno più essere inviate ai singoli funzionari, anche se si conoscono e si sa che hanno lavorato su una determinata pratica, ma devono sempre essere ricondotte a livello di questo diciamo indirizzo di carattere generale.

A seguito dell'entrata in vigore del sistema obbligatorio di pagamento attraverso il cosiddetto POL, l'AIFA ha definito anche nuove modalità di presentazione delle istanze di rimborso per i versamenti non dovuti. Non so voi, ma io ho istanze di rimborso ferme anche da parecchi anni. Alcune sono arrivate, devo dire, alcune evidentemente si sono perse, per cui un 50% viene rimborsato, un 50% rimane nel limbo. Io parlo della

situazione precedente. Sembra che adesso, avendo tutto fatto online con il POL dovrebbe essere tutto più semplice. Al termine dell'istruttoria il dirigente dell'area di Coordinamento Affari Amministrativi deve emettere un'apposita determinazione di accoglimento o di diniego della pratica di rimborso, entro 60 giorni. Entro 30 giorni l'AIFA deve predisporre il rimborso. La determina che è stata emanata dall'AIFA deve essere poi da noi utilizzata per chiedere al Ministero della Salute il rimborso della parte più importante del versamento perché sapete che i versamenti sono devoluti ad esso per l'80%. Io proprio in virtù di questa nota ho provato a fare una ricerca perché ormai, dopo la pubblicazione nel giugno del 2011, i 60 gg sono bene o male passati, il funzionario non ha saputo darmi spiegazioni su alcune pratiche. La nota parla di rimborsi che avvengono in automatico, cosa che non penso sia assolutamente possibile perché comunque una verifica sui dati bancari viene sempre fatta anche se noi non l'abbiamo messa nella richiesta di rimborso per cui se volete un consiglio fate delle verifiche perché in realtà il sistema non è ancora andato pienamente a regime.

Per quanto riguarda la farmacovigilanza, è stato emanato all'inizio dell'anno un comunicato sulle modalità di trasmissione degli PSUR, nel caso di procedura centralizzata in cui l'Italia sia Rapporteur e Co-rapporteur una copia su formato CD va mandata all'ufficio European Assessment Unit dell'AIFA e una copia CD va indirizzata ufficialmente al Rapporteur e al Co-rapporteur dell'EMA. In caso di procedura centralizzata in cui l'Italia non sia Rapporteur e Co-rapporteur una copia invece va inviata alla Pharmacovigilance Unit e una copia sempre all'indirizzo ufficiale del Rapporteur e Co-rap-

porteur dell'EMA. Nel caso invece di procedura di mutuo riconoscimento decentrata due copie del CD vanno mandate alla Pharmacovigilance Unit AIFA, nel caso di Domande di Autorizzazione dove l'Italia agisce da paese di riferimento.

Per le nuove AIC, line extension, repeated use con l'Italia, come RMS è necessaria una richiesta ufficiale da parte dell'azienda, da inviare in via cartacea o via email all'attenzione della dt.sa Braghiroli e l'accettazione da parte dell'AIFA dà inizio naturalmente alla fase di pre-submission.

Per le variazioni di tipo II il richiedente è tenuto ad informare il referente via email per un accordo preliminare, per quanto riguarda la documentazione da presentare a supporto della domanda e per quanto riguarda la tempistica della procedura e relativo deposito. Per le variazioni di tipo I il richiedente anche qui è tenuto ad informare preventivamente, via email almeno una settimana prima della submission, con l'application form e il ToC della domanda, indicando una data ipotetica per il deposito della domanda all'AIFA. Le informazioni via email devono essere tutte inviate all'indirizzo elettronico della dott.sa Braghiroli a meno che non sia già stato individuato all'interno dell'ufficio un riferimento esatto per il singolo prodotto. A me è capitato e in effetti la stessa procedura l'ho condotta esattamente con il funzionario che sapevo stava già seguendo altre procedure del mio prodotto.

Medicinali equivalenti: sono cambiate le modalità di comunicazione dei prezzi nell'ambito della lista di trasparenza dei medicinali equivalenti per quanto riguarda il prezzo del medicinale e il prezzo di riferimento in vigore dal 15 Aprile 2011. Questo in virtù dell'art 11 del Decreto Legge 78 che poi è stato trasformato in Legge, la

Legge 122. Quindi il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, a conclusione di un confronto con i rappresentanti delle associazioni di categoria, ha approvato una metodologia finale che porta alla definizione dei nuovi prezzi di riferimento. L'AIFA in attuazione di questa norma ha ridotto il prezzo di riferimento dei farmaci a brevetto scaduto, compresi nelle liste di trasparenza, con effetti decorrenti dal 15 Aprile 2011. Quindi sulla base di questa nuova metodologia sono state cambiate le liste dei medicinali equivalenti in maniera che si vedano quali sono i prezzi in vigore di riferimento per i medicinali equivalenti dal 15 Luglio 2011. Vi spiego meglio. In pratica sono riferiti i prezzi: il prezzo al pubblico ad es. dell'ultima lista che è comparsa a Gennaio di quest'anno, il prezzo al pubblico e il prezzo di riferimento al 15 Aprile 2011. Per cui se c'è una differenza per effetto del brevetto tra il prezzo di riferimento e il prezzo al pubblico questo viene indicato. Questa è un'altra cosa molto importante: viene fatta sempre insistenza al farmacista di proporre e al cittadino di richiedere la sostituzione della prescrizione associata ad una compartecipazione con quella relativa ad un prodotto equivalente senza alcun onere aggiuntivo o comunque se questo c'è indicare qual è il prodotto con differenza più bassa.

Sempre nell'ambito della scadenza dei diritti di brevetto dei medicinali in commercio derivati dai certificati complementari è comparso questo decreto del Ministro dello Sviluppo Economico su una GU del novembre 2011, il quale ha individuato la data di scadenza dei certificati di protezione complementari perché secondo la legge 31 i diritti di brevetto dei medicinali sono quelli derivanti dai certificati di protezione complementare che non erano ancora scaduti alla data di entrata in vigore della legge 222. La

legge 222 dice che per la definizione del budget l'AIFA utilizza anche il 60% delle risorse rese disponibili dalla riduzione della spesa per effetto della decadenza del brevetto. Per cui è stato necessario indicare la data di scadenza dei diritti di brevetto dei medicinali in commercio alla data di entrata in vigore della legge 31. Per cui è stato pubblicato questo decreto nel novembre 2011 da parte del Ministero dello Sviluppo Economico.

Scientific advice: personalmente ho preso atto che è stato istituito il Scientific Advice all'AIFA perché è comparso il 25 luglio il comunicato della pausa estiva. Non so voi se l'avete scoperto prima, io l'ho scoperto in quel contesto. Poi andando a cercare è comparso un comunicato dell'AIFA dell'11 maggio 2011 che istituisce il servizio di Scientific Advice nei casi previsti anche dall'EMA, nel corso dello sviluppo clinico di un prodotto, prima della fase di sviluppo di un determinato progetto, durante la fase post autorizzativa, durante la fase di esecuzione di un progetto e poi eventualmente anche il follow up di questo advice per verificare gli effetti e gli atti che ne sono seguiti

Variazioni di tipo I: sono state fatte diverse comunicazioni, determine successive al regolamento 1234 da parte dell'AIFA per aggiustare un po' il tiro sull'interpretazione italiana che è stata fatta di alcuni tipi di variazioni. Questa determina del Direttore Generale del 25/08/2011 ha sostituito la precedente del 18/12/2009 e aggiorna il principio di applicazione della procedura di silenzio-assenso ad altre tipologie di variazione. La determina del 25/08/2011 si è resa necessaria perché l'AIFA si adegua a quanto previsto dalla classificazione della Commissione Europea e rischiava di non essere sufficientemente adeguata per quanto riguarda l'applicazione della procedura di

silenzio-assenso. In pratica la determina del 4/11/2008 è stata abrogata dalla determina del 18/12/2009, che è stata abrogata da quella del 25/08/2011, la nota esplicativa del 29/12/2009 invece è ancora in vita, c'è un'altra nota esplicativa del 29/03/2011, e poi c'è questa determina del 25/08/2011 che in pratica sostanzialmente a mio giudizio distingue principalmente tra le C.I.1 a) e 1 b) in cui non vengono imposti tempi di smaltimento scorte e le C.I.3 a) dove invece possono essere imposti dei tempi di smaltimento scorte su richiesta specifica dell'Ufficio di Farmaco Vigilanza quando le variazioni sono di un certo tipo.

A partire dal 14/11/2011, il sistema di check point è stato esteso anche alle variazioni di tipo II. Per le variazioni di tipo 1 e di tipo 2 con una nota del dicembre 2011 l'AIFA chiede che nella descrizione della variazione si individui se il medicinale oggetto della variazione è di origine biologica.

Per chi ha frequentazione con questo argomento, sono state chiarite meglio le modalità per le richieste di certificato del prodotto farmaceutico. La domanda è da redigere secondo uno standard fornito dall'AIFA; i documenti da allegare sono la ricevuta rilasciata dall'AIFA e il POL, il certificato analitico dell'ultimo lotto, la fotocopia dei decreti delle officine, la fotocopia dell'ultimo decreto di autorizzazione della confezione oggetto della richiesta, l'ultimo RCP e l'ultimo foglio illustrativo. Vi ho elencato nel dettaglio queste cose perché purtroppo tutta questa documentazione è molto pesante e tutte le domande che vengono fatte, che comprendono appunto questo elenco di documentazione sono sempre tutte molto corpose. Le modalità operative: la richiesta di certificati di prodotto farmaceutico deve riguardare una sola confezione ed è valida solo per i paesi extra

CEE. Le richieste di certificato con diversi codici non devono essere poste nella stessa unica cartellina, quindi tutto è replicato. Non devono assolutamente essere allegate le marche da bollo; questa cosa delle marche da bollo deve essere un problema grosso a livello di AIFA perché il Ministero l'ha risolta in un certo modo, poi lo vedremo. Evidentemente è una questione legale, di Diritto Civile, di Diritto Amministrativo, perché è molto sentita per l'invio dei certificati, se potessimo pagare 14 euro in più il POL e basta, ma probabilmente è una giurisdizione diversa. Devono essere fornite le informazioni della circolare 9, quindi si ritorna sempre a bomba, e qualora una identica richiesta sia già stata presentata nei 12 mesi precedenti si può fare un richiamo allegando una copia della Gazzetta. Noi lavoriamo molto con l'estero e abbiamo moltissimi certificati ed è veramente una battaglia infinita, perché con tanta buona volontà da parte dei funzionari i problemi ci sono sempre.

Questa è una cosa veramente recente, io ve la riporto così come l'ho vista scritta, non ho esperienza e quindi non so che cosa può portare. Sono state emanate con questo comunicato le modalità di presentazione di certificati di conformità alla Farmacopea Europea. Le domande di variazione relativamente ai CEP per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o di origine animale devono essere presentate secondo una variazione B.III.1.a.3 ed è necessario presentare in caso di un nuovo produttore preferibilmente in forma di grouping queste due tipologie di variazioni: B.III.1.a.3 oppure B.I.z tipo II. Io ho fatto una richiesta a cavallo di questo comunicato e mi è arrivata la richiesta che devo fornire il modulo III.2. a.2 che per me rappresenta una novità e infatti fa

parte del modulo 3. Anche i miei colleghi della Chemistry non mi sanno aiutare molto, dobbiamo capire come fare.

Io vi avevo detto l'anno scorso che l'AIFA aveva ospitato il IV Pharmaceutical Health Information System perché l'Italia partecipa come rappresentante del quarto Work Page Terminology, quello finalizzato alla realizzazione di un glossario unico all'interno dei paesi dell'Unione Europea. Ecco, quest'anno nell'aprile 2011 c'è stato un aggiornamento, giusto per richiamare quello che è stato detto l'anno scorso, che compare sul sito dell'Agenzia. La procedura è gestita dall'AIFA, io qui vi ho fatto un esempio di come compaiono le definizioni e di quali sono le persone coinvolte a livello di Agenzia.

Io penso che abbiate ricevuto tutti da parte dell'AIFA una specifica nota con la quale si richiedeva in forza del comunicato dell'EMA del 13/10/2010 di comunicare quali sono i consulenti che lavorano per la propria azienda e se eventualmente ci potevano essere dei conflitti di interesse. Il 17 gennaio scorso è uscita proprio ufficialmente una nota dell'AIFA che riprende la policy EMA per la regolamentazione dei conflitti di interesse dei membri e degli esperti dei Comitati Scientifici. Voi ricordate che l'anno scorso era venuta a parlare la dott.sa Conti dell'AIFA che aveva detto che uno dei più grossi problemi era proprio trovare degli esperti, anche a livello di EMA, di figure diciamo di consulenti, per le quali si potesse dimostrare che non ci fossero conflitti di interesse. La dottoressa spiegava che è una cosa estremamente complessa perché per determinate patologie, non solo le orfane, ma per patologie specifiche è difficile trovare un clinico che non sia stato in qualche modo coinvolto in una sperimentazione.

Proseguo nella carrellata: nell'aprile

del 2011 è stato pubblicato questo comunicato per la commercializzazione dei farmaci in provincia di Bolzano. Evidentemente c'è ancora qualche azienda che non si sta adeguando alla necessaria traduzione in lingua tedesca.

Il Ministero della Salute: il Ministro è cambiato, il sottosegretario è cambiato, ho messo nella colonna di sinistra i riferimenti dell'attuale struttura del Ministero e il 29 Luglio sulla Gazzetta appunto del luglio 2011 è entrato in vigore il DPR 108 dell'11 marzo 2011 che ha modificato l'organizzazione del Ministero della Salute, con lo scopo di garantire continuità alle attività del Ministero. Fino alla piena attuazione della nuova organizzazione, però si deve continuare a far riferimento alle preesistenti strutture di seguito elencate. Per cui se in virtù del precedente decreto, della precedente legge del 2009 il Ministero era articolato in quattro Dipartimenti, ora invece col DPR del 2011 il Ministero della Salute si articola in tre Dipartimenti, un Ufficio Generale delle risorse e le organizzazioni del bilancio, un Consiglio Superiore di Sanità e un Comitato Nazionale per la sicurezza alimentare. Quindi da 4, i dipartimenti diventano 3, non sono ancora funzionanti come diceva la nota prima, però sono stati individuati per i tre dipartimenti i rispettivi Direttori: Romano Marabelli che è storico e rimane sempre a livello veterinario e per la sicurezza alimentare, Filippo Palumbo e Fabrizio Oleari. Per cui come nota di cronaca ad es. per la pubblicità OTC, presidi ecc. ho ricevuto recentemente un decreto, la carta intestata è del dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale, quindi è il nuovo dipartimento, però la carta intestata riporta "Ufficio secondo ex DGFDM" e il direttore reggente, visto che i Direttori non sono

ancora stati individuati, è ancora la Dott.sa D'Alessandro.

Parlando di bollo, anche qui è arrivato questo comunicato, direttore reggente in questo caso è la Dott.sa Giovanna Nisticò, per risolvere il problema del bollo il Ministero si è organizzato in questo modo: o un'autocertificazione di pagamento dell'imposta di bollo, oppure l'apposizione direttamente sulle istanze di tutte le marche da bollo necessarie per il buon fine del procedimento debitamente annullate ed incollate. Che è un po' un approccio diverso da quello che ha l'AIFA che invece vuole che le marche da bollo vengano portate al momento. Però può darsi che anche l'AIFA risolti i suoi problemi interni si adeguerà e cercherà una soluzione alternativa.

Dipartimento dell'Innovazione: il nuovo Dipartimento con la nuova struttura data la necessità di adottare una disciplina omogenea che regoli l'esercizio del diritto di accesso ai documenti amministrativi in linea con la normativa vigente anche il Ministero della Salute ha pubblicato un proprio Decreto datato 4/08/ 2011 che disciplina le modalità di esercizio del diritto di accesso ai documenti amministrativi secondo la legge 241 del 1990. L'anno scorso io avevo parlato della stessa procedura per l'AIFA. In questo caso adesso si è adeguato anche il Ministero.

Io ho richiamato un attimo tutto quello che sta succedendo sulla farmacovigilanza ma è un argomento veramente molto molto. Io l'ho richiamato oggi: questa è una slide dell'anno scorso perché la Direttiva e il Regolamento sono stati pubblicati nel dicembre del 2010, perché il Regolamento e la Direttiva che devono essere implementate e recepite in Italia entro il luglio di quest'anno, sicuramente all'art. 57 comma 2 riporta una grossa novità per quanto riguarda la farmacovigilanza. L'EMA ha pubblicato nel

Settembre 2011 la versione aggiornata che è la versione 2 del nuovo formato per la presentazione elettronica all'Agenzia dell'informazione sui prodotti medicinali per uso umano autorizzati nell'unione Europea indipendentemente dalla procedura. Il formato pubblicato è XEVPRM e il vocabolario utilizzato è l'XEVMPPD che ormai stiamo conoscendo tutti perché purtroppo è una catastrofe che sta cadendo sulle nostre teste, chi è più fortunato, chi meno, io sono meno fortunata perché sono casa madre e perché la mia farmacovigilanza ha deciso che questo è un lavoro da regolatorio. Lo riporto solo come informazione, non voglio entrare nel merito, non è questa la sede per farlo. Comunque entro il 2 Luglio dovremo adottare il nuovo formato, dovremo aggiornare tutte le informazioni inserite e inserire informazioni relative a variazioni e sospensioni entro 15 gg dalla loro adozione. È comunque un processo in continua revisione e al momento non vi so dire niente di più. L'unica cosa è che la mia collega ha dovuto partecipare al famoso corso di San Marino, l'unico che c'è stato organizzato quest'anno e ha ricevuto la certificazione per poter accedere al sito dell'EudraVigilance quindi almeno questo è stato fatto. Sempre nei termini di **farmacovigilanza** è entrata in vigore l'8 luglio del 2011, pur essendo una comunicazione del 23 Agosto 2011, una nuova policy adottata dall'EMA per l'applicazione dei principi di trasparenza relativamente alla raccolta, dalla gestione alla diffusione dell'informazioni sulle sospette reazioni avverse. Ed entro il 2012 sul sito dell'EMA saranno disponibili singoli rapporti di sicurezza contenenti un numero di informazioni conciliabili con il regolamento sulla protezione dei dati personali.

Sempre per quanto riguarda la revisione nel giugno 2011 è stata pubblicata l'entrata in vigore di una

nuova linea guida sulla raccolta, la verifica e la presentazione delle reazioni avverse e quindi delle SUSAR in corso di sperimentazione clinica. La revisione ha sostituito i seguenti tre documenti: la revisione 2, una linea guida precedente sulla trasmissione dei dati in corso di sperimentazione clinica e le questions and answers che vengono collegate a queste guide line.

Informatori scientifici: giusto per ricordare che ogni anno a fine gennaio bisogna mandare le informazioni e che sul sito della trasparenza front end ci sono gli elenchi di riferimento del 2011.

Determina: ecco entriamo un attimo di più nel merito delle informazioni che riguardano GMP Ufficio Autorizzazione Officine. Il 23 agosto è entrata in vigore la determina direttoriale che ha sostituito integralmente la precedente del 13 aprile 2001. La Determina direttoriale: l'art 50 del Decreto Legislativo 219 con il successivo aggiornamento, il comma 5 bis, sostiene che l'AIFA avrebbe dovuto individuare le modifiche diverse da quelle previste dal comma 5 e che l'interessato è tenuto a comunicare all'Agenzia stessa. Per cui in pratica, secondo l'art 50, tutto quello che non era stato autorizzato con la determina dell'Officina e che veniva modificato doveva essere necessariamente oggetto di ulteriore determina dal parte dell'AIFA. L'art 5 bis diceva invece che sarebbero state individuate quelle modifiche cosiddette "non essenziali" e che si sarebbe individuato un sistema per la loro implementazione al di là della revisione di tutta la determina. Qui sono elencate le determine non essenziali cioè i criteri con i quali si deve stabilire se una modifica è essenziale o no. Ciascuna modifica oggetto di comunicazione può essere implementata dalla data di ricevimento da parte dell'AIFA. Rispetto alla precedente dell'aprile 2001 la

novità di questa nota dell'agosto 2011 è che l'implementazione della modifica può essere attuata nel momento in cui si ha la certezza che tutta la documentazione, tutta la domanda sia stata presentata all'AIFA. Il decreto legislativo in questi termini si applica sia alla produzione delle materie prime sia alla produzione del medicinale finito. Più variazioni possono anche essere conglobate in un'unica comunicazione che va fatta pagando una tassa, con una certa serie di documenti, ecc. Dopo proteste delle varie associazioni, l'AFI, Assochimica ecc è stato deciso che anziché 30 gg di silenzio-assenso l'implementazione può essere fatta praticamente subito, al momento del deposito della comunicazione. L'AIFA si riserva naturalmente di fare delle osservazioni se non è stata fatta una valutazione corretta.

Doping: con un decreto pubblicato sull'aprile 2011 è stata rinnovata la Commissione per la vigilanza e il controllo del doping che scadrà però il 21 luglio 2012. Con una pubblicazione sulla Gazzetta del settembre 2011 è stata rivista la lista delle sostanze che possono essere considerate doping. La lista è suddivisa in 5 sezioni e ha subito delle modifiche rispetto alle versioni precedenti in alcuni punti, ad es. nella sezione 1 (classi vietate) è stata inserita una nuova classe denominata "Sostanze non approvate", sono state aggiunte alcune sostanze attive, insomma va vista, è un supplemento e va vista nella sua interezza.

Ho richiamato queste slide che sono dell'anno scorso perché riportano i comunicati AIFA del giugno 2010 per richiamare un attimo l'aspetto che riguarda la situazione della carenza dei medicinali sul territorio nazionale. Perché evidentemente nonostante i ripetuti comunicati, l'ultimo del 2010, c'è ancora un grosso problema in alcuni casi di carenza di prodotti sul mercato. E

quindi è stato stilato un protocollo d'intesa tra Farindustria, Federfarma, Fofi, Assofarma e adf per un sistema elettronico di comunicazione tra il settore produttivo e la distribuzione intermedia e finale e la gestione di questi stati di carenza. Evidentemente il fenomeno della eliminazione dei prodotti dal mercato si sta facendo molto forte.

Sempre per richiamare quello che era successo già anche l'anno scorso per un comunicato AIFA del settembre 2011 è stato pubblicato l'elenco aggiornato delle officine autorizzate alla data del 30 giugno 2011 con l'inserimento in questo caso anche delle officine autorizzate alla produzione di gas medicali. Per quanto riguarda sempre la parte produttiva è stata approvata una nuova linea guida di procedura sulle ispezioni e lo scambio di informazioni che seguono a queste ispezioni, e in particolare le modifiche introdotte riguardano la cancellazione della procedura relativa allo scambio tra le autorità competenti nella Comunità Europea delle informazioni sui produttori, sulle autorizzazioni alla produzione e alla distribuzione.

Ve lo richiamo perché può essere utile. È stato rivisto, ed è in vigore da novembre 2011 l'annex 14 del volume delle GMP per quanto riguarda la produzione di prodotti derivati da sangue e da plasma, e questo si è reso necessario in considerazione delle modifiche introdotte dalla Direttiva 2002/98 che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. C'è una revisione del volume 4 sempre delle GMP che riguarda la preparazione del side master file per adeguarlo al modello PIC, anche questo ve lo richiamo nel caso foste coinvolti direttamente in queste cose.

E poi solamente richiamo la famosa Direttiva 2011/62 che è quella che riguarda il discorso dei medicinali falsificati. È una direttiva molto importante, molto imponente che entrerà in vigore in pieno il prossimo anno, giusto per ricordare che si è discusso a lungo e che adesso è stata emanata questa direttiva che in particolare ha dato dei punti fermi nelle definizioni. Di particolare importanza la definizione nuova di sostanza attiva, che sarà molto pesante per noi, perché per sostanza attiva si intende qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata ad essere usata nella fabbricazione di un medicinale e che diventa, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche. Eccipiente è tutto quello che non è sostanza attiva. Medicinale falsificato, che è un'altra definizione molto importante da dare per dire tutto quello che viene coinvolto nella direttiva nuova e tutto quello che invece è fuori. La Direttiva sulla falsificazione verrà poi implementata con gli Atti delegati che dovranno essere messi in atto entro l'1 gennaio 2013. Questo richiama il discorso fatto prima sulle GMP perché è stato istituito proprio un working group sulla definizione del Drug Master File.

Farmaci di Classe C: è possibile vedere sul sito del Ministero della Salute: tracciabilità del farmaco> strumenti>, tutti i dati relativi ai prezzi dei farmaci in Classe C che i farmacisti devono chiaramente esporre in farmacia, per i medicinali che vengono venduti a prezzo libero, perché devono chiaramente indicare al paziente che entra quali sono i prezzi e il paziente deve poter scegliere il prodotto che ha prezzo migliore, più conveniente.

Diritti spettanti all'EMA, noi

stiamo aspettando che anche l'AIFA riveda il proprio decreto sulle tariffe visto che l'ultimo decreto italiano è del 2004. Stanno pensando non soltanto di aumentare le tasse, ma anche di proporre dei pagamenti anche per azioni all'AIFA che in questo momento non sono soggette a pagamento, ad es. i depositi degli PSUR per cui il deposito dello PSUR verrà pagato e devono essere stabilite le tariffe.

Io non so chi di voi segua **l'informazione scientifica, e la presentazione delle domande per i congressi**. Sul sito dell'Agenzia Age.na.s, che è quella per i servizi sanitari sulla quale confluiscono le informazioni delle ECM sono state rese disponibili tre tipologie di modello di contratto per la sponsorizzazione degli eventi di Educazione Continua in Medicina: tra Provider e Sponsor, tra Provider, Partner accreditato e Sponsor, e tra Provider, Segreteria organizzativa e Sponsor. È stato molto specificato nel comunicato che si tratta solamente di contratti che vengono dati indicativamente perché non possono assolutamente dare indicazioni più precise. E quindi si possono consultare. Per quanto riguarda proprio i provider che gestiscono tutte le organizzazioni dei congressi, l'AIFA ha chiesto, con un comunicato del marzo 2011, ai provider di organizzarsi in maniera tale da poter permettere alle aziende che sono costrette a fare la domanda 60 gg prima per la partecipazione ai congressi di fornire in tempo utile i loro documenti, visto che invece loro hanno altri 30 gg di tempo per poterli allestire. Per cui l'AIFA ha fatto questo richiamo e ha comunque esplicitato per chi lavora in questo settore che le informazioni che non vengono date in tempo sufficiente dai provider possono essere eventualmente integrate successivamente ma quello che conta e che il sistema richiede è che la domanda

venga fatta entro i 60 gg dalla data del convegno.

La Finanziaria di quest'anno non ha dato nessuna comunicazione di rilievo per quanto riguarda il nostro ambito farmaceutico.

C'è stata una revisione del DPR dell'ottobre del 1990, il 309, per quanto riguarda i precursori di droghe che è entrata in vigore nell'aprile 2011 su questa Gazzetta Ufficiale; il decreto legislativo è stato pubblicato e in pratica è diviso in 4 articoli. Va visto, però la cosa importante è che viene data una definizione dei precursori di droghe in luogo di quella utilizzata nel testo unico cioè sono "sostanze suscettibili di impiego per la produzione di sostanze stupefacenti o psicotrope".

Farmaci innovativi: da Doctornews dell'ottobre 2011, poi in realtà la notizia non l'ho più vista pubblicata diversamente, Ferruccio Fazio, allora Ministro della Salute, nell'ambito di un convegno aveva dichiarato che anche i medici di famiglia presto avrebbero potuto prescrivere i farmaci innovativi. Spiegava il ministro che "è un'evoluzione recente, ne ho parlato a livello di colloquio con il direttore dell'AIFA di allora e ora dovremo approfondire la questione. In questa fase non si possono fare previsioni sui tempi" però probabilmente tutto è legato a un discorso più globale di aggiornamento dell'AIFA. Per quanto riguarda i farmaci innovativi ho riportato questo avviso, poi magari qualcuno di voi è stato coinvolto direttamente perché titolari di AIC di questi principi attivi, però ho sottolineato questo comunicato perché i prodotti contenenti questi principi attivi, che erano stati inseriti nell'apposito fondo dell'innovatività del 20%.

Sono state pubblicate, se qualcuno di voi lavora con i galenici, diverse monografie di RCP di principi attivi appartenenti appunto alla categoria degli ex galenici. In pra-

tica diventano tutti generici con il nome del principio attivo più il nome dell'azienda. A me ha fatto particolare impressione il fatto che su questi decreti autorizzativi ci sia l'obbligo da parte delle aziende di rifare il Modulo 3 completamente. Non so questo cosa significhi per chi lavora in questo settore, ed eventualmente di fornire uno studio di bioequivalenza, salvo una giustificazione accertata che possa essere evitato.

Questo è un argomento di cui vi avevo già parlato l'anno scorso perché alla data del dicembre 2010 è stata fatta una prima pubblicazione sul sito del Ministero di una prima raccolta di nomi di marchi di prodotti che possono essere confusi o per quanto riguarda la scrittura o per quanto riguarda la fonetica. Ho riportato giusto la prima riga in cui come vedete c'è l'indicazione, ad es. in questo caso medicinale 1, medicinale 2, è lo stesso medicinale, quello che cambia è il dosaggio però viene praticamente indicato comunque. In altri casi l'azienda farmaceutica è uguale ma il prodotto è diverso per cui vengono fatte diverse distinzioni che a volte non sono neanche così pertinenti.

Volevo ricordare che c'è una revisione della direttiva per quanto riguarda la possibilità di fare **pubblicità al pubblico** anche dei medicinali su prescrizione, perché in realtà la situazione italiana è un po' diversa da quella degli altri paesi europei. In effetti io ho trovato questa fonte, però una fonte normativa non sono riuscita veramente a trovarla. Sembrerebbe di capire che comunque anche a livello di Parlamento Europeo non ci sia così tanta apertura nei confronti della pubblicità di medicinali su prescrizione e quindi questo allargamento che veniva chiesto soprattutto dalle associazioni di categorie di pazienti in realtà non ci sarà perché ci sarà comunque e sempre una limitazione dell'informazione resa dispo-

nibile al pubblico per i medicinali su prescrizione.

È stato recepito con un decreto pubblicato sulla Gazzetta del 22 di luglio ma in realtà il recepimento vale dal 1° luglio, il capitolo revisionato della Farmacopea Europea 5.2.8 che ha modificato leggermente le regole per la minimizzazione del rischio di trasmissione delle Encefalopatie Spongiformi. E che è il decreto di riferimento che adesso bisogna citare quando facciamo le dichiarazioni di assenza di BSE. Un dettaglio regolatorio è la legge comunitaria 95-97 che prevede che le modifiche dei capitoli della farmacopea Europea debbano essere recepiti con un decreto.

Questo è semplicemente un piano per una procedura in atto di revisione delle guide line sulla modalità scrittura dei testi dei prodotti senza prescrizione, prodotti OTC, in particolare per quanto riguarda l'inserimento dei loghi, dei simboli. Si stanno cercando delle regole generali, in maniera che non ci sia troppa differenza tra i vari paesi a parità di prodotto. Però è anche vero che bisogna tener conto che il regime di distribuzione di questi prodotti non è uguale in vari paesi, in particolare parlando dell'Italia, almeno fino adesso.

La Legge Comunitaria 2011 è stata approvata con un D.L.gvo non è stata ancora pubblicata, verrà pubblicata quest'anno, nel 2012. Non ha particolare rilevanza questa volta se non per una particolare disposizione sulle etichettature delle sostanze alimentari.

Richiamo un attimo i vari D.L. e leggi che sono stati recepiti in quest'ultimo periodo. La legge 111 è quella che abbiamo visto prima per quanto riguarda all'art.17 l'aggiornamento della struttura dell'AIFA. La Legge 148 è quella che ha portato all'aumento dell'IVA al 21%, lasciando però al 10% l'IVA dei farmaci e degli integratori e del 4% degli alimentari. Il D.D.L. 216

che è quello che non è stato ancora convertito, parla di una proroga dal 31.12.2011 al 31.12.2012 della facoltà data alle aziende di sostituire la riduzione del 5% del prezzo con un importo corrispondente versato direttamente alle singole Regioni praticamente in payback. È quello che per nostra fortuna, io sono ancora coinvolta, ha prorogato al 3 luglio 2013 l'entrata in vigore del D.L. 219 che prevede la certificazione in GMP per tutti i principi attivi. La legge 214 è quello che ha portato la vendita di medicinali di classe C fuori dal canale, tranne stupefacenti, prodotti ormonali e iniettabili. Qui c'è una precisazione nella legge: entro 60 gg il Ministero della Salute deve fissare i requisiti che devono avere gli esercizi commerciali, ed entro 120 gg il Ministero della Salute deve stilare un elenco di farmaci per i quali permane l'obbligo della ricetta medica e che quindi non possono essere venduti al di fuori del canale farmacia. È uscito un comunicato stampa di AIFA che dice che sta lavorando sui criteri e non su una lista. Quindi si devono un po' capire sui termini perché il decreto legge parla esattamente di lista, il Comunicato AIFA parla di criteri e non di lista.

Delimitazione esercizi commerciali: c'è un mantenimento dell'inaccessibilità al pubblico visto che si venderanno anche prodotti che non sono OTC. Ed infine un invito alle aziende perché venga rispettata la medesima pratica commerciale e non ci siano quindi differenze tra farmacie e parafarmacie.

Ricordo che è ancora in atto una conseguenza della legge sulla disposizione in materia di sicurezza stradale che in teoria dovrebbe costringerci per alcune categorie di prodotto alla modifica degli astucci, ed è dal 2010 che quanto proposto dalla legge non viene in realtà fatto. Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche si è svolta a Roma il 31 maggio 2011 la Riunione del Clinical Trial Facilitation Group per la revisione delle procedure della normativa in tema di sperimentazione clinica, di cui ha parlato prima la prof.sa Ceci. Questo è soltanto un richiamo normativo.

Non so se alcuni di voi sono già entrati nel merito del DSUR, che è il Development Safety Update Report al posto dell'Annual Safety Report, che deve essere obbligatoriamente fatto per studi clinici a partire dal settembre 2011. Il Safety Report deve essere redatto alla scadenza del 365° giorno del DLP che

sarebbe la data del Development Lock Point. L'invio va fatto per e-mail all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica perché pur trattandosi di un argomento di farmacovigilanza in realtà se ne occupa l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche. Per quanto riguarda la modifica del D.M. 21.12.2007 è stata pubblicata una determina AIFA sulla Gazzetta di marzo 2011 per quanto riguarda modulistica e modelli da utilizzare per richiesta di autorizzazione alla sperimentazione clinica, comunicazione di emendamenti, e dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica. Questa è una circolare AIFA dell'aprile 2011 molto simpatica perché in pratica è stata fatta una spiegazione ufficiale di quello che è previsto dall'art. 7 del decreto legislativo 2011, perché noi siamo stati coinvolti dalla Commissione Europea per una procedura di infrazione perché, secondo la procedura europea, il nostro art.7, che è quello che prevede che ci sia un comitato etico centrale al quale possono arrivare i pareri dei comitati Satelliti, e non era molto chiaro che tipo di potere potevano avere questi pareri rispetto al parere del Comitato Etico Centrale. L'AIFA ha dovuto riconfermare che il parere che vale è quello del Comitato Etico Centrale.

CARLO LUCCHINA

Direttore Generale,
Direzione Generale Sanità,
Regione Lombardia

58° Seminario SIAR Aggiornamenti regolatori Milano 20 Gennaio 2012 Le attività della CPR

Walter Bianchi

Ringrazio, a nome di tutti, il Dottor Lucchina, per aver accolto il nostro invito. Il dott. Lucchina è stato Direttore Generale della Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" di Varese è dal 2003 ricopre il ruolo di Direttore Generale della Sanità della Regione Lombardia, Direzione Generale che ha il compito di stabilire le regole, di programmare, finanziare e controllare la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni sanitarie in un contesto uguale e in certi casi maggiore di alcuni paesi dell'Unione europea. Negli ultimi nove anni il sistema sanitario lombardo ha ottenuto il pareggio di bilancio ed è stato indicato come modello di eccellenza. A questo punto cedo la parola al direttore.

Grazie.

Carlo Lucchina

Buongiorno a tutti, ho accolto con piacere la possibilità di intervenire in questa sede poiché, visto che mi rivolgo a rappresentanti che ben conoscono la materia, ancora una volta la problematica del farmaco diviene centrale nel governo delle risorse sanitarie del paese. Tutto ha avuto inizio con la farmacia territoriale ed ora si stanno facendo i conti con l'entrata nel mercato dei farmaci generici. Come noto la proposta di decreto legge "sulle liberalizzazioni", in questo

momento sul tavolo del Presidente del Consiglio, prevede un articolo proprio sulla farmaceutica con particolare riferimento ai farmaci equivalenti.

Vorrei rilevare che proprio sui farmaci equivalenti esiste una notevole criticità poiché dall'andamento del mercato emerge che la ricerca della industrie farmaceutiche è sempre più concentrata sulle patologie c.d. "pesanti", quindi ospedaliere, e debbo ammettere, con tristezza, che questo si ripercuote probabilmente a scapito della ricerca sui farmaci territoriali dove non appaiono molecole. Può sembrare che la ricerca si sia esaurita con la scoperta fondamentale degli antibiotici, e dei farmaci per la cura delle patologie croniche storiche: il diabete, l'ipertensione, le cardiopatie ecc, come se non ci fosse più niente da scoprire. In compenso la ricerca farmacologica si concentra sempre più sulle patologie oncologiche, sulle oncoematologiche, sulle epatiche, sui retrovirali ecc.

La mia qualità di componente della Commissione sui Prezzi e Rimborsi (CPR), mi fa assistere a questa problematica, da due orizzonti diversi: quello lombardo, focalizzato sul governo dei farmaci ad alto costo e quello nazionale. Sul fronte nazionale vorrei sottolineare che alcuni colleghi poco padroni della materia sanitaria nazionale, sostengono che il problema del farmaco sia ricon-

ducibile esclusivamente all'ambito monetario e conseguentemente, sempre secondo questi, l'Agenzia Italiana del Farmaco non dovrebbe mettere in prontuario quei determinati farmaci. In realtà, occorre chiarire la situazione partendo proprio della normativa europea che viene recepita a livello nazionale.

In tale contesto quando l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) inserisce in prontuario un farmaco, l'AIFA non ha possibilità di scelta poiché si limita ad applicare la normativa europea vincolante e può soltanto prenderne atto e recepirlo nel prontuario nazionale. Infatti, quando l'EMA inserisce nel prontuario un farmaco è solo questione di tempo, ma l'AIFA non può che prenderne atto. È pur vero che rimane aperta la questione del prezzo, dato che lo stesso non è omogeneo in tutti i paesi dell'Unione Europea: a volte succede che la Germania ha un prezzo maggiore, la Spagna un prezzo inferiore, sul Portogallo o la Francia il prezzo è ancora diverso.

È molto difficile in sede di CPR contemperare le due anime che si contrappongono: i rappresentanti ministeriali e quelli delle Regioni. Le due parti non hanno interessi contrapposti ma quella regionale tende comunque a stare molto attenta all'impatto finanziario dell'entrata del nuovo farmaco. È utile a tal proposito citare il seguente

esempio: la CPR tra poco sarà chiamata a determinare il prezzo di un farmaco, che ha un impatto finanziario spaventoso e nell'ambito delle relative audizioni, è stato sentito un rappresentante dell'industria, che, legittimamente, ha sostenuto che dalla determinazione del prezzo del farmaco possa dipendere anche un problema di natura occupazionale e di sviluppo industriale.

Si crea così una situazione difficile da contemperare e spesso oggetto di contrattazione dove per salvare il sistema regionale bisogna penalizzare l'industria del farmaco italiana che tra l'altro non è più l'industria di trent'anni fa. È pur vero che ormai l'industria del farmaco genera occupazione ed è parte integrante di un mercato di natura multinazionale e in alcune realtà, anzi, produce anche per altri paesi.

L'ideale sarebbe il giocare a carte scoperte e avviare una riflessione collettiva da questo punto di vista. Infatti, ipotizzando che l'AIFA metta in prontuario un farmaco ospedaliero ad alto costo e preveda che sullo stesso debba essere compilato il registro, per capire se è vero che il farmaco, così come viene presentato dalle sperimentazioni, ha (un esempio classico che faccio da anni) sul tumore alla prostata un allungamento dell'aspettativa di vita di due anni e mezzo; nonché se è il caso di applicare tutta una serie di clausole che AIFA ha già da tempo adottato, è necessario che tutte le regioni d'Italia e tutti i professionisti che operano con questo farmaco, si adeguino compilando nel modo più chiaro possibile il registro, per arrivare a comprendere se questo farmaco prolunghi effettivamente l'aspettativa di vita di due anni o di sole quattro settimane.

In questo momento devo dire che forse, sotto certi aspetti, conviene sostenere la crescita industriale. Però, d'altra parte, il sistema deve avere anche il coraggio di capire fino a che

punto un farmaco è appropriato per la cura di una determinata patologia. E al di là del problema etico, è evidente che se un paziente si trova in stato terminale, bisogna trovare il coraggio di comunicare a lui e alla sua famiglia che è inutile continuare a somministrargli il farmaco o l'infusione. Si ribadisce da un lato che non si tratta di un problema etico e dall'altro si afferma che il sistema italiano si rifiuta di immaginare più o meno contrabbandati i problemi di eutanasia, o di non assistenza delle cure come per esempio ha fatto o sta ancora tentando di fare la Gran Bretagna.

L'Italia è un paese che si è dotato di un riforma sanitaria fondata sull'assistenza universalistica e sul benessere psicofisico della persona. È importante che si continui su questa strada, considerando però determinate situazioni da analizzare oggettivamente. Il rischio, che ultimamente sta diventando una costante, è che l'attività sanitaria a cominciare dai fior di professionisti che operano in questa attività, siano considerati solo dal punto di vista finanziario, ponendo l'attenzione sui numeri. In tale contesto la mia formazione in economia e commercio mi aiuta a comprendere meglio tale lettura, orientata al bilancio, basata sulla lettura dell'ultima pagina che contiene la perdita o l'utile. Allora se noi continuiamo, o meglio, se noi non riusciamo a recuperare l'autorevolezza di natura professionale dei sistemi sanitari in generale, maturata nei decenni, che ha creato delle scuole cliniche di pensiero, che spesso e volentieri esportiamo nel mondo, (salvo che poi che tutti questi eminenti ricercatori che sono in giro per il mondo chissà perché appena possono rientrano in Italia a lavorare per noi: ovviamente la stampa dice solo quelli che sono fuori, mai quelli che rientrano, ma questo è un altro problema quindi uscirei dall'oggetto del mio intervento) allora

finiremo per perdere la guerra.

Come noto dal 2013 scatta il pay-back anche sull'ospedaliero. Per affrontare nel migliore dei modi il problema è opportuno aprire il dibattito e lavorare insieme per capire e trovare soluzioni alternative di governo. A tal proposito posso citare come esempio la problematica delle farmacie con particolare riferimento alle previsioni del decreto delle liberalizzazioni: si ricorda che la questione era stata già prevista nel decreto salva-Italia, successivamente stralciata. Nella bozza di decreto sulle liberalizzazioni che sta circolando si rileva un problema con le farmacie, sorto da una mediazione: i famosi centri parafarmaceutici non vengono previsti come si aspettava qualcuno però il numero delle farmacie viene determinato in uno ogni tremila abitanti. Vorrei ricordare che quattro anni fa dissi a un autorevole esponente delle farmacie: "guardate che vi fanno le parafarmacie". "Ma no, dottore cosa dice, non c'è problema". "Guardate che c'è nel cassetto di un Ministro, allora Bersani, il decreto sulle parafarmacie". "Ma no, non è vero, non si può toccare..". Alla fine è stato pubblicato il decreto sulle parafarmacie.

Nel periodo storico attuale, non è possibile continuare a fare riferimento a accordi, convenzioni nazionali pensate trent'anni fa. Si pensi, ad esempio, che trent'anni fa in sanità, l'ernia inguinale la operavamo in ricovero ospedaliero con quattro giorni perlomeno di ricovero ospedaliero, se non di più. Oggi l'ernia inguinale la operiamo in Day Surgery alle 9 di mattina, fino alle 2 del pomeriggio.

In sintesi, vorrei lasciare una riflessione complessiva sul fatto che il mercato del farmaco non è solo il mercato dell'industria del farmaco. Vi sono i grossisti, i farmacisti, vale a dire tutto un insieme di filiera che va considerato nella propria complessità. Tanto che mentre si conti-

nua a discutere in CPR oppure con gli assessorati delle varie regioni, in alcuni casi la decisione è stata già presa direttamente a Roma. Vi ringrazio.

Bianchi

Io voglio ringraziare il dottor Lucchina per la sua presentazione certamente molto concreta e che fornisce delle prospettive per il futuro che sono certamente delle prospettive molto interessanti che penso debbano essere valutate, percorse, accolte. Se adesso il Dottore ce lo consente e ha ancora qualche minuto da dedicarci credo che ci sia il tempo per qualche domanda.

Bosone - domanda

Io gliene faccio una, poi se non ci sono altre domande gliene faccio un'altra se no lascio la parola ai Colleghi. È chiaro che è importante assicurare l'uso razionale dei farmaci: si parla sempre di appropriatezza e di risparmiare laddove si può risparmiare. Allora c'è un caso che mi colpisce ormai da qualche anno, che è il caso del Fattore Simile all'Insulina, "Insulin Like Factor" che è un farmaco che è stato studiato e ristudiato per varie indicazioni, ha delle indicazioni orfane approvate negli Stati Uniti ma è stato studiato anche per la Sclerosi Amiotrofica Laterale e c'è un bel documento della CTS, di un gruppo di esperti pubblicato sul sito dell'AIFA nel Novembre del 2006. Mi risulta che ancora oggi, per ingiunzione di un giudice, il Servizio Sanitario Nazionale spende più di 10 milioni di € all'anno per questo farmaco per la Sclerosi Amiotrofica Laterale. L'Italia è l'unico paese che ha questa spesa, senza avere delle evidenze di efficacia neanche di un giorno di aumento di sopravvivenza. Questo perché c'è un contrasto, normativo evidentemente, per cui non si riesce, quando c'è un'ingiunzione da parte di un giudice, a superare questo elemento. È una cosa di cui

avete discusso, pensate di fare qualcosa? Perché mi pare che quella sia una spesa inutile, una spesa di più di 10 milioni di € che va in niente: quei soldi potrebbero essere usati per fare qualcosa d'altro. Naturalmente la cifra non è molto elevata, però è importante anche il principio, perché se il principio è che i giudici possono decidere delle cose laddove l'AIFA e il Ministero della Salute danno un parere negativo, mi sembra ci sia un problema da risolvere.

Dottor Lucchina - risposta

Sulla base della normativa italiana, in generale nel momento in cui un magistrato emette un provvedimento l'amministrazione deve adeguarsi. Si rileva, altresì, la possibilità per l'organismo interessato di adottare provvedimenti di autotutela, di scrivere norme di legge oppure di promuovere ricorso. Quest'ultima azione mi permette di introdurre una parentesi sui tempi del contenzioso e sulla conseguente necessità che sia inserito anche parzialmente nel decreto delle liberalizzazioni un meccanismo che riduca i tempi dei processi poiché alla liberalizzazione del mercato non può corrispondere un contenzioso che blocca l'attività per anni.

Il fatto che la CPR finora non abbia mai affrontato l'argomento può essere visto come una conseguenza della tanto che potrebbe essere interpretato come un fenomeno paragonato al conclave laddove chi entra papa in genere esce cardinale, e chi entra cardinale è possibile che esca papa. Infatti nel momento in cui si prepara un disegno di legge, un emendamento ecc., fermo restando i contatti con le forze politiche e i rappresentanti del parlamento, il risultato non è scontato.

Quest'ultima questione, sulla quale non si vuole fare polemica, non appare risolvibile nell'immediato. In realtà vorrei sottolineare come il vero problema sia un altro.

Oggi sul Fondo Sanitario Nazionale la farmaceutica in generale, ter-

ritoriale e ospedaliera incide per circa 18 miliardi di €. Praticamente per il 2013 a fronte di questa spesa dobbiamo recuperare poco più del 5%: 1 miliardo. Io vi prego di guardare, di riuscire a vedere, cosa non facile, il problema dal punto di vista del sistema. Perché io quando ragiono a Roma la settimana prossima della farmaceutica, ragiono su 18 miliardi e 300 milioni di € e allora state attenti che su 18 miliardi e 300 milioni di € quando si tratta di decidere la decisione non può che essere sulle patologie e tutto quanto connesso di maggioranza relativa. Quando si tratta di affrontare un problema di questo tipo io cito sempre la teoria del supermercato: ogni supermercato statisticamente e ciclicamente ha il 3% di furti della propria merce. Dato statistico, voi andate a leggere tutte le ricerche e gli studi, mediamente il 3% della merce posta sul mercato viene rubata. Quando hanno fatto i conti per capire che cosa gli costava intercettare quel 3%, ammesso e non concesso di riuscirci fino all'1%, hanno scoperto che gli costava di più intercettare quel 3 che lasciare il 3. Da allora tutti i supermercati danno per scontato di perdere il 3% della merce. Si agitano quando la percentuale aumenta. Quando lei fa un discorso di natura macro come questo, non ce la fa ad arrivare al 100% dei problemi. Cosa succede, che se io intercetto 5, 6, 7, 10 patologie o cose di questo tipo che sommate mi danno l'85% della dimensione naturalmente vado a vedere lì che cosa posso fare, perché faccio meno fatica e ci metto meno tempo.

Lenzo - domanda

Io ho una domanda: volevo conoscere la sua prospettiva rispetto a quella delle aziende farmaceutiche per quanto riguarda ad esempio i prezzi dei farmaci, farmaci cosiddetti innovativi. Questo è un paese che non riconosce l'innovazione, se

la riconosce non la “predica” poi per limiti di bilancio e altri. Non solo, visto dalla nostra prospettiva sembra che, ad esempio in CPR, ci si ostina a considerare soltanto il tema dell’impatto sul budget senza considerare tutto il valore del farmaco, per cui anche farmaci innovativi e tutto l’insieme del risparmio che potrebbero portare sull’intero sistema di cui lei parlava prima, con tutti i tantissimi anni di studio vengono riconosciuti in altri paesi; nel nostro paese vengono raffrontati a livello di prezzo con un farmaco di trent’anni fa e ci si chiede di non discostarsi più di tanto da quello che oggi il Servizio Sanitario Nazionale paga ad esempio per quel tipo di farmaco. Questa è la nostra prospettiva. Visto dall’esterno, mi interessava conoscere invece la sua, visto che da tanti anni la vive dall’interno. Grazie

Dottor Lucchina - risposta

Per poter rispondere è opportuno accordarsi sul significato del termine da attribuire al farmaco innovativo che permette di rendere cronica una patologia mortale. Per motivi personali cito la leucemia mieloide cronica. Se lo stesso muta solo la metodologia di cure rispetto a un farmaco presente sul mercato magari anche migliorandola, questo non è il momento storico perché si possa ragionevolmente difendere un’ipotesi di questo tipo.

Lenzo

Io definisco un farmaco innovativo seguendo l’algoritmo che ancora dovrebbe essere in atto che esclude le cose che lei sta dicendo adesso

Dott Lucchina

Il problema è proprio questo, il mercato del farmaco non può essere accusato solo per principio, perché costa troppo, perché ci sono dei problemi prima di tutto all’interno del sistema, se si riuscisse a risol-

vere almeno la metà del problema all’interno del sistema, allora probabilmente la posizione sarebbe diversa. Uno di questi, che è un argomento in questo momento recentissimo in CPR la discussione è cominciata nella riunione di ieri o dell’altro ieri su questo aspetto dell’algoritmo perché probabilmente il criterio dell’algoritmo fin qui usato è ormai superato. Sottolineo che la definizione scientifica di farmaco innovativo che viene dall’algoritmo non si discute ma è necessario tenere in debito conto l’impatto del sistema perché da lì si deve passare, si viene misurati e bisogna sempre trovare un equilibrio fra le risorse disponibili e il costo dell’entrata del nuovo farmaco in procedura.

Giaracca - domanda

Grazie. Io ho seguito veramente con tanto interesse la sua relazione. Volevo ritornare sull’ultima frase della sua relazione che è stata quella del dire che non bisogna litigare in CPR sul discorso dei farmaci. Siccome io sono spesso presente in CPR condivido assolutamente la sua prospettiva. Il problema che io vedo e sul quale volevo capire un po’ il suo punto di vista è che intanto che l’AIFA e la CPR sarà responsabilizzata solo e unicamente del costo della farmaceutica, ci troveremo veramente in difficoltà perché farmaco innovativo sì o farmaco innovativo no poi ci saranno altri esempi dove capire o no l’innovatività del farmaco. Però parlare di HTA, parlare di farmacoeconomia, parlare di un farmaco oncologico orale che è efficace tanto quanto un vecchio farmaco di trent’anni fa iniettivo, ma che costa di più ma che d’altra parte evita il ricovero ecc, sono cose che in CPR non vengono prese in considerazione. Questo è un ostacolo che impedisce anche ai farmaci innovativi di trovare un loro sviluppo. È qualcosa che secondo me va risolta

in qualche maniera, non so lei cosa ne pensa.

Dottor Lucchina - risposta

Si tratta di un problema di natura culturale. Premesso che in AIFA c’è in questo momento una riflessione sui vari compiti delle due commissioni CTS e CPR, anche la CTS probabilmente sta riflettendo insieme al Consiglio di Amministrazione su come fare un aggiornamento delle proprie funzioni sempre più sulla qualità. La situazione ideale si presenterebbe nel seguente modo: un farmaco innovativo antitumorale che viene preso per bocca e che evita la flebo e conseguentemente il Day Hospital, a me piacerebbe fare un provvedimento nel quale nel momento in cui tu approvi questo farmaco proibisci l’accesso in Day Hospital per questo tipo di cura di patologia e conseguentemente i vincoli dei sistemi regionali. Il concetto economicistico è riassunto in modo molto semplice: un dare e un avere. Che in genere si equivalgono o c’è una differenza che genera l’utile o la perdita.

È necessario quantificare il dare e l’avere. Con specifico riferimento alla ipotesi sopra riportata, occorre arrivare a dire che occorre assolutamente evitare per non dire vietare il ricovero in Day Hospital. Questo si traduce in un costo in meno per il sistema. Il problema è che continuiamo ad essere su un sommergibile a compartimenti stagni. Quello a prua è la farmaceutica: sta lì e si chiude la sua bella porta corazzata, in mezzo ci sta il sistema, a poppa ci stanno gli ospedali. Così secondo me continueremo a far fatica, ma è necessario andare avanti, come giustamente ricorda lei, la prima volta no, sospendiamo la trattativa, la contrattazione, si torna una seconda volta, si verificano i prezzi, in genere finisce all’italiana, una mediazione ma il risultato comunque non è mai quello che dovrebbe essere. Grazie a voi.

58° Seminario SIAR

Aggiornamenti regolatori

Milano 20 Gennaio 2012

Discussione

Bosone

È pensabile che, di queste procedure, quella centralizzata per le sperimentazioni cliniche, quella di “voluntary harmonization”, quella nazionale, quelle che ci sono attualmente e quella centralizzata siano non sostitutive l’una delle altre ma che alla fine ci saranno varie procedure e che si potrà scegliere tra i vari strumenti e poi sarà un po’ la pratica quotidiana che ci dirà quale di questi strumenti è più utilizzato, quale funziona meglio, un po’ come succede per le applications per la AIC? Nelle procedure per le AIC ci sono alcuni vincoli, perché per alcuni prodotti bisogna forzatamente fare la centralizzata e per altri no, però tutto sommato coesistono varie procedure. È pensabile che anche per le sperimentazioni cliniche continueranno in futuro, qualunque sia il destino della direttiva, a coesistere varie procedure oppure dobbiamo aspettarci dei vincoli da questo punto di vista?

Prof.ssa Ceci

Sicuramente dei vincoli sulla presentazione centralizzata leggermente maggiori di quelli che abbiamo adesso, sì; sulla questione dell’assessment quello che tu prospetti è esattamente la posizione che abbiamo noi come gruppo pediatrico che è quella di individuare delle categorie di sperimentazione in cui l’approccio centralizzato sembra essere il più pratico e altre

in cui invece il decentralizzato può essere di maggiore interesse. Queste due procedure sono entrambe nel paper che riassume tutte le osservazioni avute. La tua curiosità si potrà risolvere nelle prossime settimane quando verrà fuori la proposta che poi inizierà l’iter parlamentare e così via. Quindi sicuramente la risposta è sì, possiamo aspettarci al momento che coesistano le diverse procedure. Quello che probabilmente dobbiamo dimenticare è che possano esistere le diverse procedure nazionali quando trattasi di una sperimentazione multicentrica e multinazionale, come invece adesso tuttora avviene.

Scurati

Una domanda per la Prof.ssa Ceci e per la Dott.ssa Fasola: sappiamo che AIFA sta preparando un decreto di revisione della normativa sulle sperimentazioni cliniche e uno dei cambiamenti che probabilmente verrà introdotto sta nella definizione di autorità competente di cui si discute il possibile accentramento su AIFA di questa funzione. Da un lato tale cambiamento viene argomentato dicendo che è per superare una anomalia italiana e anche per essere più pronti a un recepimento di questo futuro disegno europeo di accentramento del parere, e, dall’altro il timore delle aziende è che si vada a costituire di nuovo il collo di bottiglia del ’98 quando questo accentramento ral-

lentava un po’ il processo autorizzativo dei trials. Volevo avere i vostri due pareri su questo tema, grazie.

Prof.ssa Ceci

Il mio parere è totalmente positivo se questo apre la strada a fare piazza pulita della anomalie italiane che non hanno motivo di esistere. Io ritengo che l’AIFA abbia fatto in questo campo un grosso lavoro, un lavoro importante, e che siamo diventati più credibili come sistema che ha il controllo della situazione, attraverso l’osservatorio. Penso anche che sia arrivato il momento di rientrare nell’alveo di un percorso comune europeo, cioè non riesco assolutamente a capire perché dobbiamo tenere in piedi un’anomalia che aveva un senso quando si trattava di sistemare alcune cose, ma che a mio avviso adesso non ha più senso. Quindi il rischio di riprecipitare indietro io sinceramente non lo vedo perché questo percorso di riassetto avviene comunque in un contesto diverso, un contesto in cui la norma che vige è la norma europea e come ci siamo abituati ad avere una procedura di autorizzazione centralizzata che dura 60 gg (e dura 60 gg!) probabilmente ci abitueremo a capire che un’autorizzazione di sperimentazione clinica avviene in 60 gg e deve avvenire in 60 gg, a meno che non si voglia rimanere fuori ricominciare dal sistema europeo. Quindi io sarei abbastanza favorevole e

spingerei perché questo decreto sia anche un pochino più avanti, cioè tenga conto di tutte le anomalie italiane, cominciando con i 300 Comitati Etici: un numero che è veramente unico in tutta Europa, contro ad esempio 19 della Francia tanto per avere un elemento di confronto e che di conseguenza hanno portato questa assurdità della moltiplicazione del numero di autorità competenti che possono veramente affossare qualunque sperimentazione. Quindi la mia posizione è assolutamente sì.

Fasola

Sono d'accordo anch'io perché secondo me comunque non penso che ritorneremo alla situazione del '98; dobbiamo riconoscere che finalmente adesso la nostra Agenzia i tempi li rispetta. E poi per esperienza personale, aziendale, in questo periodo in realtà il parere del Comitato Etico Italiano non è portabile all'estero, non è confrontabile, e quindi anche tu che lavori in un'azienda multinazionale non so se riesci a far partire qualcosa dall'Italia con un parere del Comitato Etico sponsor, centrale. Per cui è chiaro che l'Agenzia ha un'autorità diversa, si confronta a pari livello, a pari merito con le altre Agenzie. Insomma, nessuno può permettersi di discutere sulla validità di un parere dell'Agenzia Italiana rispetto a quella Inglese, al di là di tanto folklore che si può dire. Il parere del Comitato Etico locale veramente è soltanto nazionale.

Voce femminile – Direi di no, Anna, perché abbiamo avuto di recente un'ispezione FDA su un centro italiano che è andata benissimo, e includeva la valutazione del Comitato Etico.

Prof.ssa Ceci

Forse nella sua risposta si è fatta una sovrapposizione per cui la

domanda, la proposta di centralizzazione non riguarda i Comitati Etici, ma riguarda l'autorità competente, dove veramente è un allungamento non giustificato, ma i Comitati Etici devono essere sicuramente ridotti di numero, penso che siate tutti d'accordo con me su questo, e ulteriormente qualificati, ma non verrebbe certo abolito il Comitato Etico.

Bianchi

Una domanda alla Prof.ssa Ceci: mi pare di aver inteso che si sta verificando una sorta di accumulo, di ingorgo di studi clinici in ambito pediatrico e che questi nodi ad un certo punto dovranno arrivare al pettine. Quello che mi chiedo e le chiedo conoscendo lei molto bene anche la comunità scientifica pediatrica, i pediatri saranno poi in grado di gestire questa massa di studi che arriveranno magari tutti insieme, contemporaneamente, e qual è l'impatto di questo?

Prof.ssa Ceci

In questa direzione ci sono due o tre cose che si stanno facendo e che io considero importanti. La prima è di aver accelerato sulla strada di identificare delle modalità che possano veramente impattare sulla quantità degli studi e anche sulla loro numerosità dando valore anche regolatorio a tipi di studi che fino ad ora non lo avevano. Mi riferisco in particolare a tutto il percorso della modellizzazione, delle simulation, per cui è possibile sempre di più, e sempre di più lo vedremo nei PIP man mano che questo percorso scientifico va avanti, che non si chieda più lo studio tradizionale di efficacia ma si accetti il modello trasferito dall'adulto o dal bambino più grande al bambino più piccolo. Quindi mi aspetto che la massa di studi pediatrici richiesti diminuisca dopo questa ondata dei primi anni, però questo è anche il segnale di una evoluzione scientifica importante e

questo ci tengo a sottolinearlo. L'altra operazione che è in campo e che darà i suoi frutti è la creazione dei network pediatrici. Questi network che hanno anche loro un'egida istituzionale nell'ENPREMA (European Network dei network pediatrici riconosciuti competenza da parte dell'EMA) sono pensati per dare risposta alle esigenze pratiche, per cui man mano che il percorso di avvicinamento tra i networks e le aziende va avanti da un lato i clinici crescono, si mettono insieme, imparano a lavorare insieme, dall'altro le aziende trovano dei referenti adeguati. Anche in questo uno sforzo in più in Italia bisogna farlo. In Italia penso che uno sforzo in più bisogna farlo su tutto, una delle iniziative, ne ho parlato informalmente anche con Enrico, è questa di costituire una sorta di struttura di facilitazione delle sperimentazioni cliniche, che deriva dal lavoro fatto dalla Commissione della Biosicurezza presso il consiglio dei Ministri presieduto dal Professor Santi. Il Professor Santi ha trasferito i contenuti di questa idea condivisa tra AIFA, aziende e clinici ricercatori e sta dando vita all'interno del CNRB (Consorzio Nazionale per le risorse biologiche) a una struttura di facilitazione delle sperimentazioni cliniche il cui obiettivo è proprio quello di mettere insieme queste esigenze. Ci sarà il 24 il primo incontro preliminare tra CNRB e Farmindustria, pensiamo per esempio potrebbe essere anche un argomento da trattare in uno dei vostri prossimi incontri, ci saranno incontri con Assobiotec con altre realtà operative. E in questo contesto la parte pediatrica sta assumendo una sua sempre maggiore visibilità e quindi pensiamo anche in Italia di aiutare a dare questa risposta come si sta facendo a livello europeo.

Bosone

Direi di dare la parola a quelle due persone che stamattina avevano

detto di avere delle esperienze di scientific advice, se sono ancora in sala, perché penso sarebbe interessante avere qualche testimonianza di come sono andati questi scientific advice, se siete d'accordo.

Trovati

Buongiorno, sono Elena Trovati, Janssen. Noi abbiamo avuto un'esperienza recente perché abbiamo avuto un incontro in AIFA il 19 di dicembre ed è stata un'esperienza positiva perché noi comunque immaginavamo di avere uno scientific advice non propriamente detto, invece devo dire che in questo senso AIFA si è organizzata bene negli ultimi tempi, le persone coinvolte erano molto competenti. Tutto viene gestito dalla Dottoressa Coliandro, la quale prepara la documentazione e tutto quanto e poi a seconda degli argomenti coinvolge esperti. Noi ci siamo trovati in delegazione con 5 persone dell'azienda, in genere vengono ammessi un numero non superiore a 5 persone dell'azienda, e dall'altra parte avevamo la dott.sa Coliandro accompagnata da 4 esperti esterni tra i quali un esperto di quality, un esperto di preclinica e un esperto di clinica. Devo dire che anche le persone che sono arrivate dall'international, quindi anche le nostre persone arrivate dalla nostra casa madre sono state molto soddisfatte di questa esperienza. Dall'altra parte hanno trovato veramente delle risposte da persone competenti in materia. Appunto parlando di AIFA, di tempi AIFA, hanno rispettato anche i tempi, perché comunque è stata definita una procedura con tempi ben precisi, stabili, e sono stati rispettati.

Era una pre-submission? Pre-submission, sì.

E la tariffa?

AIFA manda un contratto vero e proprio tra l'Agenzia e l'azienda che deve essere firmato dal responsabile legale dell'azienda e dall'A-

genzia stessa e a fronte di questo contratto chiedono una tariffa che viene stabilita sulla base dello scientific advice che viene richiesto, quindi dipende se viene richiesto uno scientific advice di quality, di preclinica, di clinica o di tutte le parti coinvolte. Quindi la tariffa viene chiesta da AIFA e stabilita sulla base della domanda fatta dall'azienda.

Avevamo chiesto anche uno scientific advice sulla parte economica, quindi anche sugli studi di farmaco economia, purtroppo in questo senso AIFA non è ancora pronta, quindi solo sulla parte clinica. Non sulla parte farmaco economica, questo ci hanno detto chiaramente che non era possibile farlo.

Dott.ssa di Farmades

Io lavoro in Farmades, società di consulenza che ha accompagnato, supportato un'azienda in questa procedura di scientific advice. L'argomento era l'aggiornamento di un dossier datato per affrontare un mutuo riconoscimento. Quindi entravano in gioco un po' tutte le competenze, le risposte sono state chiare, esaurienti nei tempi previsti. Nel nostro caso la tariffa è stata più alta, sui 10.000 euro. Viene definita prima sulla base del tipo di scientific advice.

Prof.ssa Ceci

Posso fare una domanda a entrambe? Volevo sapere se erano previsti gli aspetti pediatrici nelle due procedure, e se no, come mai.

Dott.ssa di Farmades

Forse nel mio caso, trattandosi di un vecchio medicinale si è tenuto conto del fatto.

Prof.ssa Ceci

Questa domanda è valida solo se non avete in mente di fare una variazione, perché se volete fare una variazione la parte pediatrica scatta automaticamente.

Trovati Anche nel nostro caso non era prevista, devo dire che era un farmaco particolare, per una patologia dermatologica...devo essere sincera, non so risponderle, quindi non so perché non era previsto.

Voce maschile

Scusate una domanda ancora sullo scientific advice. Come si svolge il follow up?

Trovati

È arrivato il report in questi giorni per la condivisione fra le parti, tra AIFA e l'azienda, ed è molto dettagliato. Devo dire che in tutto questo la casa madre ci ha fatto i complimenti perché erano molto soddisfatti di come è stata condotta la cosa con AIFA. Insomma un'esperienza positiva.

Prof.ssa Ceci

Vorrei fare una domanda ad Anna: ero rimasta colpita da quanto hai detto sulla gestione del conflitto d'interesse perché dalla diapositiva ho avuto l'impressione che ci sia un riferimento ai nuovi criteri dell'EMA su cui si sta ancora dialogando, e vi posso assicurare è diventata una cosa impegnativa. In apertura delle Agende dei comitati c'è una tabellina con tutti i nomi dei componenti ed eventuali conflitti relativi a quella specifica seduta, quindi un processo molto nel dettaglio, però mi ha stupito il fatto che l'AIFA chieda alla aziende di comunicare, perché è vero che c'è un atteggiamento proattivo, ma mi sembra un po' eccessivo, non mi risulta che questo faccia parte della decisione generale dell'EMA, e soprattutto mi ha colpito il riferimento all'ECM, perché al momento l'attività all'interno di corsi di formazione, cioè se un clinico partecipa a un corso di formazione, non è tenuto a dichiararlo come conflitto d'interesse. Mi chiedevo se c'è un completo allineamento o no.

Fasola

La descrizione a lato che io ho riportato fedelmente era il testo scritto nelle lettere che sono arrivate datate 2 giugno, e ad es. la mia azienda non ha risposto. Farindustria ha preso posizione e ha suggerito di non rispondere. Uno poteva fare quello che voleva, d'accordo. Al di là di Farindustria noi abbiamo pensato di non rispondere. Invece il richiamo al comunicato EMA è dell'altro giorno, quindi ci sta che magari l'AIFA abbia avuto un eccesso di zelo e che, non avendo avuto risposta alle sue lettere che erano diciamo sua iniziativa personale, si sia poi rifatta al messaggio EMA ufficiale.

Bosone

Due domande brevi. Volevo sapere se tra i tanti PIP, 406? che sono stati fatti finora....

Prof.ssa Ceci

Sono circa 1000, 406 sono quelli

che si sono conclusi con un piano di sviluppo, non con una esclusione o con un "deferral".

Bosone

Comunque sono tanti, volevo sapere se ce ne sono alcuni che riguardano le malattie neglette e l'altra domanda è se questi fondi di AIFA, di cui è uscito recentemente il nuovo bando, riguardano anche, per il nuovo bando vedremo, per il passato se ci sono anche studi in pediatria. Intendo nei bandi precedenti di AIFA in quanto non ho ancora avuto modo di leggere quello nuovo.

Prof.ssa Ceci

Quello che posso rispondere, se la malaria è una malattia negletta la risposta è sì, ce ne sono. Naturalmente ci sono moltissime malattie rare in cui è sempre una forte battaglia poter far accettare che lo studio si deve fare anche se la

malattia è rara, e quindi questo sicuramente. Aggiungo che si sta lavorando alla creazione dei cosiddetti "model PIP" ossia per patologie particolari creare un modello, che poi viene quasi in automatico, questo facilita anche tutta la fase della trattativa con PDCCO. Anche per quanto riguarda l'altra questione, quella sugli studi pediatrici, la risposta è sì, anche se su alcune statistiche presentate dall'Ufficio Ricerca dell'AIFA, negli anni precedenti questo numero è stato un po' gonfiato perché si sono considerati pediatrici anche quegli studi che includevano adolescenti in uno studio per adulti, cosa che oggi si tende assolutamente a non fare, se non in casi particolarissimi. Ciononostante ce ne sono, di studi pediatrici, noi personalmente abbiamo svolto uno studio osservazionale, di farmacovigilanza su farmaci psicotropi infantili che si sta chiudendo adesso.

MAURIZIO GIARACCA
Socio SIAR

58° Seminario SIAR Aggiornamenti regolatori Milano 20 Gennaio 2012 Aggiornamento procedura prezzo e rimborso

Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito www.siar.it

Buongiorno a tutti, quando mi è stato chiesto di parlare dell'aggiornamento sulle procedure di negoziazione ho detto che di aggiornamenti, nel giro di un anno, purtroppo non ce n'erano molti, e questo rende la relazione ancora più breve, quindi recuperiamo un po' di tempo. Come dicevo prima con qualcuno, in realtà se c'è un aggiornamento è che la situazione è diventata sempre più complessa a livello di contrattazioni. L'esperienza che noi abbiamo avuto l'ho condivisa anche con altri colleghi di altre aziende: tutto sommato proprio negli ultimi mesi, le contrattazioni hanno presentato degli ostacoli ulteriori nella definizione di un accordo. Il fatto che la CPR e l'AIFA siano responsabilizzate solo e unicamente sulla spesa farmaceutica, tutto sommato rende questi interlocutori sordi a qualunque altro messaggio si possa dare sul farmaco: ad esempio se il farmaco è innovativo e, grazie alla sua innovatività, pur avendo un prezzo di listino superiore a farmaci già in commercio per la stessa patologia è in grado di portare dei risparmi ad esempio sui costi dei ricoveri, sulla riduzione della cura degli effetti collaterali e quant'altro, sono tutti dati che alla CPR non interessano, cioè rimangono solo un discorso accademico. Il fatto che AIFA abbia solo la responsabilità della spesa farmaceutica,

fa sì che non abbia interesse alla riduzione di altri costi delle spese sanitarie. Questo è senz'altro uno dei problemi che rendono complessa una discussione a 360° sul prezzo del farmaco laddove non c'è interesse a discutere solo il prezzo "di fustella" ma il costo della terapia nella sua globalità. È un discorso che a livello centrale non è sentito, a livello regionale c'è invece più sensibilità, anche se la situazione da regione a regione, come sappiamo, è totalmente diversa. Ricordo qua brevemente quelli che sono gli attuali meccanismi di rimborso, perché ce n'erano altri che nel tempo sono divenuti obsoleti: ricordo ad esempio che inizialmente c'era la possibilità, nella negoziazione di un nuovo farmaco di inserire la riduzione di prezzo di farmaci del listino della stessa azienda. Oggi i meccanismi di rimborso passano spesso attraverso i tetti di spesa: cioè viene identificata, per quel tipo di farmaco, quella che è la spesa massima che il SSN è in grado di sopportare per i prossimi uno/due anni, e se si supera quel tetto di spesa l'azienda è tenuta a restituire la spesa in eccesso sostenuta per quel farmaco. Poi ci sono gli sconti ospedalieri obbligatori, spesso c'è la richiesta da parte della CPR in alcune contrattazioni di accettare uno sconto obbligatorio sull'ex-factory. Il fatto che si chiede

uno sconto e non un taglio diretto sul prezzo del farmaco è perché per le multinazionali c'è la difficoltà di poter applicare nei diversi paesi prezzi che siano fundamentalmente diversi, e allora ancora ai tempi del Dr. Martini si è identificato questo escamotage, per cui il prezzo rimane quello teorico, dietro il quale c'è poi uno sconto obbligatorio che non viene citato in Gazzetta e che quindi salva un po' la situazione, ma sono dei compromessi perché alla fine all'azienda quello che interessa è il costo netto, per cui nella contrattazione noi guardiamo quello che è il costo netto e quindi che ci venga proposto uno sconto piuttosto che un taglio diretto poco cambia. Viceversa è sempre più frequente la richiesta dell'AIFA di procedere con il monitoraggio delle schede-paziente, che sono nate per l'appropriatezza d'uso, cioè per far sì che quel farmaco venga usato sempre e unicamente per le indicazioni prescritte dall'RCP: la compilazione di queste schede garantisce che il farmaco venga usato come è stato registrato. Sappiamo che poi si è passati a utilizzare le schede AIFA anche per una applicazione particolare di sconti, sui quali magari poi torneremo brevemente. Parliamo ora della novità sul tetto di spesa: in questa comunicazione che è presente tuttora sul sito dell'AIFA, viene affermato che il tetto è deter-

minato attraverso il flusso della tracciabilità per la spesa convenzionata e del flusso OSMED per il canale ospedaliero; cioè è definito come si calcola il tetto di spesa che viene negoziato in sede CPR, per es. questo farmaco viene rimborsato con questo prezzo e avrà un tetto il primo anno di 1 milione di euro, il secondo anno di 1 milione e mezzo, come vengono calcolate queste cifre? Vengono definite attraverso la lettura dei dati di tracciabilità per le vendite al pubblico e attraverso il flusso OSMED per quanto riguarda il canale ospedaliero. Uno potrebbe dire guardiamo i dati IMS, piuttosto guardiamo i dati di vendita aziendali. Tra i dati di tracciabilità e i dati nostri aziendali c'è una discrepanza e lo sa benissimo anche l'AIFA perché la tracciabilità non legge tutti gli ospedali, ma adesso non serve entrare nei dettagli. L'azienda comunque deve fornire dati semestrali di vendita, per poter avere dei raffronti. Ma il tetto da quando parte? Per le nuove indicazioni parte dal mese in cui in Gazzetta Ufficiale compare la determina del rimborso di questa nuova indicazione o per i nuovi prodotti dalla data dell'effettiva commercializzazione. Ma il punto che è più nuovo, in quanto tutte le altre informazioni le sapevamo già anche se non erano state formalizzate, è questo: nel caso di rinegoziazione che comporta anche un aumento del tetto di spesa il prezzo del farmaco dovrà essere rinegoziato in riduzione. Questa è una novità probabilmente figlia di qualche contrattazione avvenuta di recente, e noi ci sentiamo molto coinvolti su quanto è scritto qui perché ci è proprio capitato un caso in cui abbiamo dovuto rinegoziare il tetto di un farmaco che aveva già passato i primi due anni. Anche perché, ne parlavo prima con le colleghe, è esperienza comune di molte aziende, che se non si rinegozia il tetto, questo poi rimane bloccato; cioè dopo i primi

due anni il vecchio tetto viene riconfermato automaticamente: se non lo si rinegozia lo stesso tetto si ripropone per i due anni successivi, lasciando completamente flat la possibilità di sviluppo del farmaco. Quindi la possibilità che viene data è questa: che nel caso in cui ci sia una rinegoziazione del tetto, il prezzo del farmaco dovrà essere rinegoziato in riduzione. L'esperienza che noi abbiamo: in funzione di una crescita del 6% del tetto ci è stato chiesto un taglio del 6% del prezzo del farmaco. In realtà questo vuol dire tagliare completamente qualsiasi possibilità di sviluppo per i farmaci, non si dà la possibilità di accedere a nuovi pazienti se non a carico dell'azienda. Credo che Farindustria si stia interessando di questo, perché è un fatto di una certa gravità. Tornando al monitoraggio delle schede AIFA; questa è la schermata che tutti voi conoscete, si trova nel sito dell'AIFA quando si va a cercare la pagina del monitoraggio farmaci. Come vedete i farmaci ormai sono tanti, di vari ambiti terapeutici, di patologie diverse. Questa schermata l'ho scaricata un paio di giorni fa, se clicchiamo la prima casellina dei farmaci antineoplastici viene fuori un lungo elenco di farmaci, che sono quelli che oggi, sono oggetto di monitoraggio attraverso la scheda-farmaci. Ripeto, il monitoraggio attraverso la scheda-paziente, che nasce come appropriatezza d'uso, diventa poi, nel caso dei farmaci oncologici, anche uno strumento per scontistiche particolari. Credo di non dire nulla di nuovo, ma magari qualcuno di voi è la prima volta che partecipa a questo seminario: ci sono tre diverse metodiche di scontistica che l'azienda riconosce dopo che viene compilata la scheda-paziente da parte degli ospedali. La scheda si chiude, il paziente conclude la terapia, l'ospedale chiede all'azienda un pay back (cost sharing), che vuol dire che già a livello

negoziale è stato individuato uno sconto fisso per i primi cicli di trattamento per tutti i pazienti: ad es il 50% di sconto per i primi due mesi. Per ogni paziente che conclude il suo ciclo terapeutico l'ospedale chiederà all'azienda il 50% del costo del farmaco per i primi due mesi, se questo è il contratto che è stato fatto. Pay back che può essere dato, dipende dal tipo di accordo che viene definito, o come nota di credito, quindi in cash, o come sconto merce. Altro metodo di rimborso, il risk sharing, è già più sofisticato perché si identificano dei parametri di valutazione che per inefficacia o per tossicità determinano l'interruzione della terapia nel paziente, cioè si identifica che ad un certo momento del trattamento, che possono essere 2, 4, 5 cicli, dipende dal tipo di farmaco, il paziente in terapia con quel farmaco viene rivalutato e se il farmaco viene considerato appunto inefficace oppure c'è la necessità di interrompere il trattamento per tossicità, e quindi il paziente non prosegue con la terapia, l'ospedale può chiedere uno sconto del 50% sul periodo di trattamento effettuato, nel caso, viceversa, che il trattamento prosegue, nulla è dovuto da parte dell'azienda. Sappiamo in realtà tutti che la compliance sulla compilazione delle schede da parte degli ospedali, lo accennava prima il Dottor Lucchina, non è al 100%, quindi gli ospedali da questo punto di vista si perdono delle opportunità. Ultimo, il payment by results che è come il risk sharing, soltanto che in questo caso l'azienda rimborsa totalmente il costo per la fase iniziale, che serve un po' come valutazione della efficacia del farmaco. Anche queste non sono novità, questa tabellina che ho preparato vuole solo provare a schematizzare come è stato un po' il processo nelle sue varie fasi. All'inizio, nel 2005, quando sono stati inventati i registri AIFA non venivano utilizzati per particolari mec-

canismi di rimborso, ma gli sconti erano eventualmente imposti tramite sconti obbligatori. Quelle che vedete in azzurro sono tutte le molecole che sono state coinvolte per prime nei registri AIFA con gli sconti obbligatori. Successivamente la situazione si è evoluta, l'AIFA è diventata più sofisticata, direi che anche noi aziende abbiamo collaborato per trovare nuovi percorsi un pochino più innovativi; in rosa vedete i cost sharing, in giallo i risk sharing o payment by results, solo uno nel biennio 2006-2008. C'è un caso, che è quello del nostro BEVACIZUMAB che per renderci la vita più semplice ha un meccanismo di rimborso misto di cost sharing e capping: è il risultato di una contrattazione lunga e piuttosto complessa. Poi siamo passati nel 2008-2010 al payment by results che è un po' quello che vige oggi come consuetudine più frequente nelle contrattazioni. Questa è una tabellina che abbiamo preparato raccogliendo i dati che vengono dalla Gazzetta Ufficiale e anche attraverso alcune informazioni che siamo riusciti a

raccogliere, spero che sia corretta: in realtà fino alla scorsa estate la teoria diceva che c'erano tantissimi accordi fatti col payment by results, con il cost-sharing, ecc, e più o meno erano tutti quelli che vedete qua; ma in realtà non c'era ancora l'implementazione, infatti passa un certo lasso di tempo dal momento in cui finita la contrattazione, definito il tipo di accordo, viene preparata la scheda, perché, la definizione della scheda-paziente è uno scoglio in più che fa perdere ulteriore tempo dopo la contrattazione. Realizzata la scheda, si va in Gazzetta, gli ospedali iniziano a riempire la scheda, trattare i pazienti ecc, poi possono passare anche uno o due anni, esperienza nostra, prima che il meccanismo informatico sia attivo in maniera tale che l'ospedale possa iniziare a chiedere all'azienda il pay back. Noi siamo stati due anni col BEVACIZUMAB, dal momento in cui il prodotto è andato a rimborso con tutte le sue nuove indicazioni al momento in cui abbiamo potuto ricevere dagli ospedali le prime richieste di pay back. Gli ospedali

accusavano noi di questa lentezza, ma noi non c'entravamo niente, era il sistema informatico Cineca AIFA che aveva certe difficoltà. Invece recentemente grazie al nuovo personale che è entrato anche nell'ufficio del Dottor Tomino in due o tre mesi sono riusciti a mettere a regime tutta una serie di farmaci, e questi dovrebbero essere tutti già a regime nella operatività del payback anche se fino alla scorsa estate molti di questi erano ancora in lista d'attesa. Vedete che ci sono farmaci come l'ERBITUX e come il NEXAVAR per i quali ci sono addirittura due metodiche di rimborso diverse in funzione dell'indicazione e questo non credo che sia qualcosa di semplice. Questi meccanismi già non sono semplici e agli ospedali e ai medici non piacciono molto proprio perché sono un po' complessi, e se l'AIFA fa sì che per lo stesso farmaco siano anche diversi in funzione dell'indicazione, questo non aiuta. Però devo dire che talvolta per l'azienda questa è diventata la strada migliore e più accessibile per ottenere il rimborso.

ENRICA FERRARI
Socia SIAR

58° Seminario SIAR Aggiornamenti regolatori Milano 20 Gennaio 2012 Attività regolatorie con le regioni

Nota: si suggerisce di leggere questo intervento avendo scaricato le slides dal sito www.siar.it

Enrica Ferrari

Buongiorno a tutti. Innanzitutto volevo ringraziare per essere stata invitata a tenere questa relazione sui Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali. Innanzitutto chiarendo cosa sono e quando sono nati.

Il concetto di prontuario è nato molti anni fa, soprattutto in alcune regioni, pensiamo al Veneto ad es. Alcune regioni hanno sviluppato i prontuari già nel 1978, con la nascita del Sistema Sanitario Nazionale; altre invece li hanno sviluppati a partire dagli anni 2000. Cos'erano all'inizio questi prontuari? Non erano nient'altro che gli elenchi dei farmaci che venivano utilizzati all'interno degli ospedali riassetati in seguito in un unico prontuario regionale. Ad un certo punto da questa iniziale formulazione si è intrapresa una strada diversa e i prontuari sempre più ai giorni nostri sono divenuti uno strumento di controllo della spesa. Abbiamo sentito stamattina il dottor Lucchina che diceva "una volta che un farmaco è approvato da EMA e dopo il passaggio in AIFA, con la negoziazione del prezzo, il farmaco va a impattare sulle regioni". Le regioni devono cercare di contenere i costi ed una delle possibilità per farlo è proprio l'istituzione ed uso del prontuario regionale.

In questo momento il prontuario

sta anche ritornando ad avere la funzione che aveva all'inizio, cioè quella di contenitore di tutti i farmaci in uso, propedeutico agli acquisti centralizzati delle regioni. Quindi se noi vogliamo schematizzare quale è il rapporto gerarchico del prontuario regionale all'interno del processo autorizzativo di un nuovo farmaco lo schema è il seguente: l'entrata di un farmaco in commercio è stabilita dall'EMA, seguita da una negoziazione del prezzo in AIFA, ed infine il passaggio all'interno dei prontuari delle regioni. In basso nella slide vedete una serie di sigle che altro non sono se non gli acronimi dei vari prontuari esistenti in Italia, dal livello regionale a quello locale.

Il termine che più mi sentirete usare oggi è variabilità perché ogni regione fa veramente a sé e le regole sono completamente diverse da una regione all'altra. Vi farò vedere qual è la situazione che dobbiamo affrontare quando c'è l'emissione in commercio di un nuovo farmaco e la sua introduzione nel prontuario regionale.

Innanzitutto i prontuari sono diversi a seconda del modello regionale: esistono prontuari regionali, prontuari provinciali o di area vasta, e prontuari di tipo locale, che possono essere prontuari dei singoli ospedali oppure possono essere dei prontuari che raggruppano un insieme di ospedali o addirittura un insieme di

ASL. La situazione è veramente e assolutamente variegata.

Dando uno sguardo a livello italiano esistono alcune regioni senza prontuario, la Lombardia, il Friuli e la provincia di Bolzano. Tutte le altre regioni hanno prontuari: la Toscana, ha abolito il prontuario regionale e ha inserito tre prontuari di area vasta, in Emilia Romagna c'è una situazione complicatissima perché oltre ad avere il prontuario regionale la regione si è dotata di prontuari provinciali, oltre che di prontuari ospedalieri. Per quanto riguarda le altre regioni i prontuari regionali sono cosa comune.

Importante è il concetto di prontuario vincolante o non vincolante. Un prontuario vincolante significa che nessun farmaco può essere utilizzato sul territorio se prima non è stato introdotto all'interno del prontuario regionale. Ci sono dei meccanismi che permettono comunque l'utilizzo del farmaco, ma ci deve essere una richiesta motivata che il clinico presenta alla regione. Altrimenti non può essere utilizzato. In altre regioni dove i prontuari non hanno questo vincolo il farmaco può essere utilizzato e poi introdotto all'interno del prontuario regionale.

Ho premesso prima che il concetto di variabilità è fondamentale quando si parla di prontuari, vediamo cosa questo significhi a livello organizzativo.

Iniziamo a trattare le tempistiche. Tempistiche: ogni regione, come potete vedere, escluso quelle che non hanno il prontuario, hanno dei gruppi di lavoro, dei tavoli tecnici, delle Commissioni PTOR. Queste commissioni si riuniscono con delle cadenze ben precise. In diapositiva potete vedere le cadenze ufficiali che non sempre vengono rispettate. Noterete che ci sono delle regioni in cui le cadenze delle riunioni sono molto lontane tra loro, guardate per es. la Liguria o il Molise, dove la commissione si riunisce due volte all'anno. Mentre in Liguria il prontuario non è vincolante e quindi il farmaco viene utilizzato, guardate il Molise. La situazione è completamente diversa: finché il farmaco non viene discusso in commissione non entra a far parte dell'uso della regione. Ci sono commissioni che hanno riunioni mensili, altre che si riuniscono ogni due/tre mesi. Per la Basilicata non ho riportato alcun dato perché non due anni che la commissione non si riunisce. Sembra che dovrebbe ripartire a gennaio di quest'anno.

Composizioni delle commissioni: chi c'è in queste commissioni, chi discute l'entrata di un nuovo farmaco all'interno del prontuario regionale? In tutte le commissioni di solito è presente almeno un farmacista, in alcune ci può essere un farmacologo, in alcune ci sono dei medici di medicina generale, non in tutte sono presenti gli oncologi. Ci sono delle situazioni particolari, per es. in Toscana, dove l'oncologo viene chiamato su necessità quindi per la discussione del farmaco, oppure una situazione molto particolare in Emilia Romagna dove addirittura c'è una commissione che si chiama GREFO, che discute tutti i farmaci oncologici, e una volta superato questo primo scoglio il farmaco viene poi discusso dalla commissione regionale. Ci sono situazioni molto diverse da regione

a regione. I clinici inseriti nelle varie commissioni regionali si occupano di specialità diverse. Inoltre esistono una serie di persone che io ho definito "altro" dove vedete sono presenti molte altre figure, ad esempio, gli amministrativi e gli esperti dell'assessorato. È molto difficile riuscire a trovare delle figure che siano esperte di farmacoeconomia. Questa è una delle carenze più grosse che ci sono all'interno delle regioni. Ci sono regioni, ad es. come il Veneto, dove c'è un organismo che si chiama UVEF che ha una parte farmaco-economica abbastanza sviluppata, ma la realtà che noi incontriamo tutti i giorni è che la parte economica è molto difficile da gestire anche se in molte regioni viene richiesta nella domanda di inserimento del farmaco in prontuario.

Parliamo adesso di variabilità procedurale. Nel momento in cui il farmaco è approvato da AIFA, il processo di inserimento di un farmaco nel prontuario deve essere avviato. Chi avvia il processo? Ci sono tre principali possibilità: una è che sia l'azienda titolare dell'AIC che faccia domanda. Ci sono tre regioni, più altre due, il Piemonte e il Veneto, in cui è possibile, in cui è la stessa azienda che compila tutta la modulistica, prepara i documenti e li manda negli assessorati. Ci sono invece regioni dove sono i clinici che preparano queste domande e mandano direttamente la domanda all'interno degli assessorati e chiedono quindi l'inserimento del farmaco all'interno del prontuario. In altre situazioni c'è una via intermedia in cui il clinico fa richiesta all'interno della propria commissione ospedaliera, e a questo punto, una volta ottenuto il via, è la commissione ospedaliera o territoriale, che porta avanti l'istanza in regione. Capite che questo porta a forti differenze sia a livello procedurale che a livello della tempistica.

Parliamo della modulistica: se finora abbiamo trovato delle variabilità importanti, quando parliamo di modulistica si raggiunge l'apice della variabilità: in queste slide vi ho riprodotto quasi tutte le richieste che vengono fatte. Tenete conto che l'elenco riportato non è assolutamente una richiesta standard: ci sono regioni che richiedono solo una parte clinica, altre che richiedono anche una parte economica. Se ad esempio andate a vedere il form relativo al Veneto, o al Piemonte, che ha praticamente copiato quello del Veneto, si richiedono una serie di documenti relativi alle analisi dei costi, alla previsione di quanti pazienti verranno messi in trattamento, e quindi una proiezione di quanto il nuovo farmaco impatterà sul Sistema Sanitario Regionale. In altre regioni la richiesta che viene fatta è solamente una richiesta di tipo scientifico, in altre non viene richiesta nemmeno la parte scientifica, viene richiesta una cosa molto semplice, con la specifica della motivazione all'uso, il tipo di farmaco, alcuni documenti in allegato, ma niente di particolare.

Quindi anche da questo punto di vista è assolutamente necessario conoscere bene quali sono i meccanismi che vengono utilizzati all'interno delle regioni. Sempre relativamente alla modulistica, vi dicevo che ci sono alcuni documenti da allegare alla richiesta. Questo elenco evidenziato nella slide, riproduce tutti i documenti che devono essere prodotti nelle varie parti d'Italia. Di solito la scheda tecnica del prodotto e la Gazzetta Ufficiale sono le cose che vengono richieste maggiormente. Come vedete possono essere richiesti dei rapporti di HTA pubblicati; questo per es. lo richiede il Veneto e lo richiede il Piemonte, oppure delle analisi di budget impact, se sono state effettuate. Quindi i documenti sono veramente, assoluta-

mente molto variabili. Questo è uno dei motivi per cui tutti noi ci attrezziamo con la costruzione di dossier che di solito contengono tutte queste variabili, e che quindi possono essere presentati alle regioni. Possono essere anche di supporto ai clinici per poter gestire queste domande.

Le criticità sono tante, non starò ad elencarvele tutte ma mi focalizzerò solo su un paio di punti. Innanzitutto i tempi di inserimento nei PTOR; inutile dire che se una regione non ha il PTOR regionale nel momento in cui il farmaco entra in Gazzetta Ufficiale è assolutamente disponibile sul territorio; ma ci sono altre situazioni in cui invece il farmaco a distanza di un anno non è ancora in uso. È inutile parlare di equità di accesso ai farmaci: l'equità di accesso nelle diverse regioni italiane non esiste.

Oltre che al processo, anche le metodologie usate delle commissioni sono diverse; le commissioni non sempre sono obbligate, anzi, non parliamo di obbligo, non sempre le commissioni pubblicano le motivazioni relative all'introduzione o meno di un farmaco in prontuario o le motivazioni relative alla aggiunta di note limitative relative alla cautela all'uso: nella maggior parte delle volte viene imposta una limitazione all'utilizzo del farmaco più stringente rispetto alla normativa AIFA.

Concludiamo con una riflessione sul contenimento della spesa. In questa slide vi ho inserito un articolo ripreso tale e quale dal Sole 24 ore Sanità di quest'estate, in cui si dice che guarda caso la Lombardia, il Friuli Venezia Giulia e Bolzano, che sono gli unici territori a non avere il prontuario, sono quelle realtà che hanno la spesa farmaceutica più bassa a livello italiano. Quindi non è così vero che le regioni che non hanno i prontuari sono regioni che non controllano la spesa.

Inoltre non tutti i prodotti sono disponibili ugualmente in tutte le regioni italiane. Vi riporto qui tre titoli di tre articoli che sono usciti, nel 2010 e nel 2011. Volevo solo farvi vedere questa tabella, che è tratta dal terzo rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, che riporta i dati riferiti al marzo del 2011. Come vedete sono riportati molti farmaci oncologici, ma volevo solo farvi vedere una cosa: ci sono regioni che dopo due anni dall'uscita del prodotto e anche di più non hanno inserito il farmaco all'interno dei loro prontuari. Questo vuol dire che la famosa equità di accesso di cui parlavamo prima in realtà non esiste, perché i cittadini che abitano in quelle regioni non hanno accesso a determinati farmaci che invece trovano in altre regioni.

Le ultime due slides su quelle che sono le ultime due novità sui PTOR. Innanzitutto questa è una delibera recentissima della Regione Veneto che come sapete ha due Commissioni: una che si occupa della valutazione dei farmaci, quindi del PTOR, una seconda che invece si occupa dei dispositivi medici. È appena uscita questa delibera, di cui francamente sto ancora cercando di capire la natura, che mette in luce come tutte le decisioni prese da queste due commissioni devono essere recepite con un decreto del Segretario Regionale per la Sanità, quindi con un decreto assessorile: questo porterà sicuramente ad un ulteriore allungamento dei tempi. La regione Veneto è una di quelle regioni che di solito mensilmente si riunisce e nel giro di un mese pubblica il risultato degli incontri: quello che avverrà è un ulteriore allungamento di almeno un altro mese della decisione di approvazione di un farmaco, perché tanto è il tempo che ci vuole per una l'approvazione di una delibera. La seconda novità riguarda la Campania. È stato rino-

minato il tavolo tecnico di lavoro sul farmaco, in particolare sui componenti di questa commissione. Come vedete la maggior parte di questi componenti, se non tutti, sono farmacisti.

Con questo ho finito e vi ringrazio per l'attenzione.

Walter Bianchi

Ringrazio la dott.sa Ferrari per la sua presentazione, notevolissima, ci ha fornito un quadro veramente esaustivo e completo che credo sia prezioso per tutti quanti. Ci resta il tempo per la discussione, se ci sono delle domande, prego, dott.sa Pascarini.

Bascarin

Ho una domanda in relazione a negoziazioni AIFA e poi la parte prontuari. Esiste questo elenco dei farmaci innovativi che dovevano avere una facilità di accesso ai prontuari. Premesso che alcuni di voi avranno alcuni di questi farmaci all'interno dell'elenco che non corrisponde ai farmaci che in decreto hanno veramente l'innovatività, e quindi c'è un bias tra i due elenchi e tra l'altro non so se questo ha avuto degli effetti per l'inserimento di questi prodotti. Perché su alcuni prodotti onestamente io ho dei dubbi che siano facilitati perché sono prodotti vecchi.

Ferrari

Dal punto di vista normativo accordo Stato - Regione, non vuol dire il recepimento diretto da parte delle regioni né l'obbligatorietà a farlo. In questo momento che io sappia solo tre regioni sono uscite con delibera e hanno adottato questo accordo. Altre regioni non l'hanno adottato, altre sono assolutamente contrarie: la Lombardia penso che non l'adotterà mai, la Sicilia non lo vuole assolutamente adottare, anche perché addirittura ci sono regioni che hanno alcuni di questi farmaci respinti nelle loro

valutazioni a livello dei PTOR regionali. E quindi, avendoli già respinti e dovendoli far entrare, diciamo così, d'obbligo, si sono ritrovate in una situazione di impasse e hanno deciso di non accettare l'accordo.

Fasola

Se un farmaco non è introdotto nel PTOR e poi comunque l'ospedale acquista con gara ospedaliera, certi farmaci non possono partecipare alle gare perché non sono inseriti nel PTOR di quella regione oppure non c'entrano niente le due cose?

Ferrari

Se il prontuario è vincolante il farmaco non può essere introdotto negli ospedali se non con una modalità molto particolare: ci sono dei form che i clinici devono compilare, e quindi ci sono delle richieste motivate. Me lo insegnate voi che un conto è avere il libero accesso all'uso di un farmaco, un conto è dover compilare una domanda, fare una richiesta motivata che deve essere approvata dalla regione, e a questo punto è possibile l'acquisto del farmaco. Quindi l'acquisto è possibile, ma solo a seguito di questo tipo di richiesta. Se il PTOR poi in quella regione significa anche elenco dei farmaci che entrano in gara, il farmaco non può entrarci.

Fasola

Ho una domanda anche per il dottor Giaracca: prima il dottor Lucchina ha parlato di un payback anche per i prodotti ospedalieri, io non lo sapevo, sinceramente.

Giaracca

Questa è la nuova legge che prevede che nel 2013 ci sia un tetto anche per la spesa ospedaliera, cosa che oggi invece c'è solo per la spesa al pubblico, e se tutto viene confermato, come temo che sarà, anzi il rischio è che venga anticipato,

quello che è l'extra spesa sarà in parte a carico delle aziende.

Ceci

Al dottor Giaracca volevo chiedere se, a spanne, c'è un'idea di quanto viene recuperato attraverso il meccanismo del payback.

Giaracca

Questa è una splendida domanda, come si suole dire quando uno non sa bene cosa rispondere, e però io le posso dare la nostra esperienza. Noi abbiamo due farmaci, per cui abbiamo una buona esperienza in termini di tempo di payback, uno ha un meccanismo di cost sharing e l'altro ha un meccanismo di cost sharing abbinato anche a un payback oltre un certo quantitativo, e abbiamo due situazioni molto diverse l'una dall'altra, per cui dipende anche dal tipo di farmaco. Io vorrei anche il conforto di altri colleghi, però l'ordine di grandezza può variare come compliance, dal 70 al 90%.

Ceci

Ho un'altra domanda ancora più difficile: nel caso del payment for result si dice che viene restituito tutto l'importo perché il farmaco non ha funzionato. Che cosa succede, segnalate questo all'EMA, si ritira la marketing authorization? Per principio un farmaco che ha la marketing authorization ce l'ha perché è stato dichiarato efficace, sicuro e di qualità.

Giaracca

Sì, ma non su tutti i pazienti al 100%. Credo che anche per l'antiipertensivo, per fare degli esempi più semplici degli oncologici, c'è il paziente che risponde meglio al beta bloccante e quello che risponde meglio invece ad altro.

Ceci

Era una domanda per capire se

comunque il meccanismo sta funzionando.

Giaracca

Diciamo che comunque questo meccanismo delle schede paziente è un meccanismo che purtroppo dà delle indicazioni solo di tipo operativo per quanto riguarda il rimborso, quanto si rimborsa e se si rimborsa. Purtroppo quello che probabilmente a lei piacerebbe sapere, se ci sono delle indicazioni di tipo clinico dell'efficacia del farmaco, l'affermazione se quello che poi nella pratica di tutti i giorni conferma invece i dati registrativi. Su questo non c'è stata nessuna pubblicazione fino ad oggi su nessuno di questi farmaci che abbia potuto confortare anche il medico che compila queste schede. Perché credo che questo sarebbe un motivo in più, uno stimolo in più perché il medico che compila le schede possa poi avere anche un ritorno a quello che lui fa, una risposta a queste giuste domande. L'unica risposta invece la può avere il farmacista ospedaliero che sa quanto può avere indietro o meno. Questo è senz'altro un tema che sarebbe molto bello avere a disposizione.

Ceci

Posso fare una domanda velocissima alla dott.ssa Ferrari? Con una premessa: i dati che ha presentato secondo me meritano di essere diffusi, perché è una conoscenza che non c'è molto in giro, direi che non c'è quasi per niente, quindi pensateci, qual è il modo migliore di poterle dare visibilità. La domanda invece è questa: che rapporto c'è tra i prontuari regionali e i farmaci "nella 648", cioè i farmaci che sono nelle liste dell'uso compassionevole e quindi hanno ricevuto un via libera, e l'hanno ricevuto su considerazioni importanti di therapeutic need per il paziente. Io mi aspetterei di trovarli tutti nei prontuari regionali. È così?

Ferrari

Anche qui la situazione è completamente diversa da regione a regione. Ci sono delle regioni che hanno dei prontuari ad hoc per la 648, pensiamo per esempio alla Sardegna: quando un farmaco passa dalla 648 a una situazione di "non 648" viene escluso da un prontuario e di solito entra in un altro prontuario. Ci sono invece farmaci che vengono inseriti all'interno del prontuario con una nota particolare. Quindi si dice che è un farmaco che viene utilizzato 648 ecc. Ci sono invece farmaci che non entrano in quel prontuario perché finiscono in altre direzioni. Quindi la situazione è completamente differente. Una cosa che non ho detto prima è anche questa: che non tutti i prontuari riportano la stessa dizione del farmaco: ci sono prontuari che riportano solo il principio attivo, senza indicazioni; ci sono altri che riportano e il principio attivo e l'indicazione. Quindi, in alcune regioni, se un farmaco ottiene una nuova indicazione si deve ripresentare la domanda per la nuova indicazione. Quindi in alcune regioni sì, e in altre no. Ci sono poi alcuni prontuari che oltre ad avere il principio attivo e le indicazioni hanno anche tutta una serie di note, e sono note molto particolari, per es. un farmaco ottiene una certa indicazione, la nota particolare della regione di solito va a limitarne l'uso quindi restringe ancor più quello che è l'uso del farmaco.

Bianchi

Vorrei fare una considerazione in merito alle riunioni della commissione per il prontuario regionale per il Molise perché obiettivamente una riunione ogni 6 mesi, mi piacerebbe che qualcuno della regione Molise spiegasse il razionale di questa frequenza di riunioni. Anche in termini di contenimento della spesa, mi domando se questo non si risolva poi in realtà nella emigra-

zione dei pazienti verso gli ospedali romani, per esempio, o verso Bari.

Bosone

Una domanda per il dottor Giaracca; è una domanda ma fatta di tre moduli diversi. Quando arriva un prodotto nuovo, di solito legato ad un costo aggiuntivo, ci può essere la posizione che ho sentito da parte di qualcuno in qualche regione che dice: purtroppo abbiamo una situazione difficile, non possiamo più permetterci i prodotti innovativi! Quindi i prodotti innovativi secondo me, diceva questa persona, ed è stato anche pubblicato, non so se su "Farmacista 33" o "Doctor News", dovremmo non accettare di rimborsarli: tutti i prodotti nuovi in classe C. La posizione diversa, e che tutto sommato mi sembra si stia seguendo è quella di dire: no, se il prodotto nuovo è importante cerchiamo di introdurlo nel SSN con magari dei meccanismi, dei controlli, delle limitazioni, le schede e via dicendo. In qualche presentazione, anche SIFA o SIAR si è parlato anche lungamente dell'horizon scanning. Che fine ha fatto l'horizon scanning? Hai l'impressione, quando vai a negoziare per nuovi farmaci, che la commissione sia preparata? Perché c'era qualcuno che voleva fare l'horizon scanning 5 anni prima di quando si fa la negoziazione che mi sembra una cosa assurda, però almeno per i prodotti ad es. di "centralizzata", incominciare a pensare di prepararsi nel momento in cui la domanda viene esaminata dall'EMA forse sarebbe più logico e fattibile...

La prima domanda quindi è: ma si preparano un po' in tempo a calcolare quali potrebbero essere le spese per i nuovi farmaci e quindi poi uno si prepara anche quali potrebbero essere i risparmi per coprire queste spese oppure vengono colti più o meno di sorpresa? È una domanda che volevo fare anche al Dottor Lucchina ma non c'è stata

la possibilità di farla.

Seconda domanda, collegata sempre alla negoziazione: hai l'impressione, perché la procedura è sempre la stessa, hai l'impressione che negli ultimi mesi ci sia un modo di ragionare un po' diverso rispetto al passato o c'è una continuità nell'approccio, nell'assessment, nel modo di ragionare e, collegato a questo, quando si fa il payment by result, ed è il terzo stadio, in molti casi si è molto discusso quando decidere che vanno ridati indietro i soldi perché se la decisione è quella del medico può essere una decisione dovuta al fatto che il farmaco non ha funzionato, dovuta al fatto che il farmaco non è tollerato dal paziente, oppure dovuta al fatto che il medico ha deciso che per quel paziente forse non è così valida la risposta terapeutica e preferisce passare a qualcosa d'altro. E tra l'altro so che nelle negoziazioni a seconda del principio attivo il modo con cui il meccanismo del payment by result viene attivato è diverso a seconda dei casi. Da questo punto di vista ci sono delle novità o è sempre un "caso per caso", e non c'è una linea omogenea?

Giaracca

Allora, è chiaro che io posso darti quelle che sono le esperienze nostre, che poi non sono così ampie da poter fare statistiche, quindi come dicevi tu queste domande era meglio porle a chi poi tutti i mesi è in CPR, noi ci siamo abbastanza spesso, ma grazie al cielo non proprio ogni mese. Io proverò a darti un po' di esperienze, ma potrebbe essere un po' limitativo. Sul payment by result senz'altro il momento della valutazione è un momento cruciale della discussione, perché capiamo tutti che un payment by result, quindi un payback per un mese di trattamento per tutti i pazienti che non hanno risposto alla terapia, o che si sono

dimostrati intolleranti alla terapia e quindi la devono sospendere per effetti collaterali, dare indietro un mese di trattamento come payback o darne quattro, è un'assunzione di rischio ben diversa da parte dell'azienda, e la discriminante chiaramente alla fine è una discriminante di tipo clinico, cioè si identifica sulla base delle valutazioni che anche nella vita di tutti i giorni vengono fatte negli ospedali per quella tipologia di paziente, qual è il primo momento in cui il clinico rivedendo il paziente è in grado di identificare se il farmaco è stato efficace o meno, e i parametri di valutazione, poi sono tutti parametri di natura clinica che dipendono dal farmaco.

Quindi non c'è una regola, ma non è che io voglio accusare l'AIFA, anche perché non è presente e non sarebbe nemmeno corretto farlo, non c'è una regola ma non perché non c'è la volontà, ma perché ogni farmaco fa la sua storia, ogni patologia fa la sua storia e quindi ogni volta bisogna cercare di trovare la quadratura del cerchio. Sull'horizon scanning sinceramente non vedo che ci sia una preparazione su questo aspetto. Ripeto, per l'esperienza che abbiamo noi, nel 2011 in CPR credo che ci siamo stati 3 o 4 volte, non è che è capitato ogni mese, per un paio di prodotti che tra l'altro son sempre state nuove indicazioni, quindi anche alla domanda se c'è un diverso approccio verso i nuovi prodotti, io non te lo so dire perché nuovi prodotti noi sinceramente non ne abbiamo avuti. Abbiamo avuto solo nuove indicazioni, quindi si parte già da una situazione più complessa perché la nuova indicazione vuol dire un altissimo rischio di vedersi ridurre il prezzo o di dover entrare in un meccanismo che potrebbe essere il tetto e quant'altro. Queste sono un po' il tipo di risposte che mi senti di darti su elementi concreti che ho, non ne ho di più.

Bianchi

Io avrei una domanda per la Dott.sa Ferrari: partendo da quella Babele che è la situazione dei proutuari regionali, mi chiedo, le chiedo se ha la percezione che da parte delle regioni ci sia una qualche consapevolezza di questo, del fatto che in termini di efficienza complessiva magari potrebbe essere utile cercare di andare verso una standardizzazione, magari non di tutto, di qualcosina, e poi se eventualmente rispetto a questo ritiene che un'iniziativa, magari nel piccolissimo della nostra associazione, con una tale finalità potrebbe avere un significato, magari non sarà efficace ma potrebbe essere un segnale.

Ferrari

La percezione del problema c'è e c'è a tutti i livelli. In uno di quei tre articoli che ho mostrato una delle firme che vengono riportate era quella di Rasi, quindi che esiste il problema è risaputo, sia a livello centrale che a livello regionale. A livello centrale: quell'accordo Stato - Regione sui farmaci innovativi nasce proprio da questa percezione. Le regioni sono consapevoli della problematica, sono consapevoli che c'è tutta questa Babele di procedure, qui è più difficile riuscire a lavorare, perché ci sono alcune regioni che ritengono di non poter assolutamente fare a meno dei PTOR, perché per loro i PTOR rappresentano di fatto lo strumento per il contenimento della spesa. Non è dimostrato, non è vero, però questa è la sensazione che c'è nella maggior parte delle regioni. Forse potremmo anche farci un'altra domanda, cioè qual è il livello delle persone che sono all'interno di queste commissioni? O meglio, nessuno mette in dubbio il livello scientifico, ma il livello farmaco economico è sufficiente per poter andare a fare ulteriori valutazioni su un farmaco che le valutazioni le ha già avute, e le ha già avute a ben

altri livelli, quindi ha un senso tutto ciò? Gli unici tentativi che io conosco relativamente alle analisi farmaco economiche sono quelli del Veneto. Le altre commissioni si limitano a una valutazione di tipo scientifico e molte volte senza neanche il clinico esperto della tipologia di farmaco, e nello stesso tempo si limita la valutazione economica ad una domanda: "vediamo quanto questo farmaco fa aumentare la spesa", perché alla fine la valutazione economica è di questo tipo. Sicuramente qualcosa varrebbe proprio la pena di fare, perlomeno cercare di uniformare quelle che sono le modalità di presentazione di queste domande verso le regioni, quello sicuramente sì.

Voce femminile

Io avrei una domanda, una curiosità: i tempi di attesa per la contrattazione in CPR.

Giaracca

I tempi di attesa per la contrattazione sono variabili, sto provando un po' a pensare per poter dire che ultimamente si sono un po' ridotti. Devo dire che l'esperienza non solo nostra ma anche di altre aziende è che si sta cercando in alcune situazioni di alternare all'audizione face to face diciamo una sorta di contrattazione epistolare, che può essere un vantaggio o uno svantaggio, per noi personalmente è stato un grande svantaggio perché ogni lettera poi ci mette un mese di tempo per essere letta e forse altrettanto per avere la risposta perché se le CPR e le CPS si riuniscono una volta al mese più di tanto non riescono a fare. Mediamente dal momento dell'invio del dossier sono 5 mesi, se va bene, per la prima chiamata. Però io posso dire con più esattezza, perché li sto monitorando, quelli che sono i tempi dalla decisione EMA, che può essere il momento in cui la ditta può mandare il dossier, anzi lo

può mandare anche un po' prima, ma prendiamo la decisione Ema come momento di partenza, comunque dalla decisione EMA

alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale delle nuova indicazione rimborsata del nuovo prodotto passano più di 12 mesi, dai 12 ai 13

mesi. Questa è un'analisi che sto facendo e purtroppo è confermata. Quindi siamo 12 mesi in ritardo rispetto all'Europa.

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.

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.

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.

Data: _____

Firma: _____

Da trasmettere a:

SIAR - Via della Rocchetta 2 - 27100 PAVIA - Sede Amministrativa

La quota di iscrizione per l'anno 2012 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