



SIARNEWS

GIORNALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE

NUMERO 65

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

Sommaro - Fascicolo n° 65

- pag. 3 Editoriale - **Enrico Bosone** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*, **Paolo Scurati** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*
- pag. 5 Note della Presidenza - **Walter Bianchi**
- pag. 7 Interview with Prof. Guido Rasi, Executive Director of the European Medicines Agency - **Walter Bianchi** - *President of the Italian Society of Regulatory Affairs (SIAR)*
- pag. 11 Proposta di Regolamento europeo sui dispositivi medici: quali premesse? - **Maria Grazia Leone** - *Direzione Generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure. Ministero della Salute*
- pag. 14 Il ruolo del confezionamento primario sulla qualità del farmaco. - **Alessia Dagradi**
- Seminario SIAR - Gennaio 2013**
- pag. 17 La CTS tra etica e appropriatezza - **Roberto Dall'Aglio** - *Regione Lombardia - CTS*
- pag. 24 Studi clinici nelle piccole popolazioni - **Paola Baiardi** - *CVBF*
- pag. 28 Aggiornamento regolatorio 2012 - **Anna Fasola** - *SIAR*
- pag. 36 Aggiornamento procedure di negoziazione prezzo e rimborso - **Maurizio Giaracca** - *SIAR*
- pag. 39 Aggiornamenti sull'applicazione della Legge 648 - **Tiziana Freddi** - *SIAR*
- pag. 42 Regioni: scadenze 2013 - **Enrica Ferrari** - *SIAR*
- pag. 45 Discussione conclusiva
- pag. 49 Convegno "Medicinali e Medical device: compliance nella gestione di rapporti con operatori sanitari, società scientifiche, enti e pazienti" - **Sabrina Salvaterra** - *Avvocato - esperta in diritto farmaceutico, responsabilità amministrativa degli enti e compliance*

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 (65/2012) è stato chiuso in tipografia nel Maggio 2013
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

La Dottoressa Tabusso chiese al Dottor Sauer cosa si intendesse per “promozione” della salute pubblica, uno dei due imperativi della Agenzia Europea, insieme con la “protezione” della salute pubblica. Era il Maggio 1995 e la SIAR, grazie all’azione del Professor Gianni Benzi, allora Membro del Consiglio di Amministrazione di quella che all’epoca si chiamava EMEA, ora EMA, aveva organizzato un Seminario nell’Aula Magna dell’Università di Pavia per capire come sarebbe cambiato il mondo regolatorio e più in generale dello sviluppo e della disponibilità dei medicinali. Sono passati quasi vent’anni ma questa domanda rimane di grande attualità ed è oggetto di alcune considerazioni svolte dal Professor Rasi durante l’intervista gentilmente rilasciata al nostro Presidente e pubblicata in questo numero. Attinente a questo argomento anche l’articolo, pubblicato a Gennaio 2013 da alcuni “Regulators” su “Clinical pharmacology & therapeutics” col titolo : “Gatekeepers and enablers: how drug regulators respond to a challenging and changing environment by moving toward a proactive attitude”. Vi raccomandiamo di leggerlo.

A volte qualcuno ha sottolineato i danni che un medicinale autorizzato e poi ritirato ha causato: l’esempio lontano della talidomide e quello più

vicino del benfluorex sono ben noti. Questi casi hanno spesso portato ad un aumento delle indagini e dei controlli prima del rilascio di una autorizzazione ed hanno giustamente indotto a migliorare e rinforzare il sistema della farmacovigilanza, che oggi in Europa può contare anche su un nuovo Comitato, il PRAC, ad essa dedicato. Più raramente (vedi l’articolo di EURORDIS nel SIAR NEWS 58 riguardo alla disponibilità dei trattamenti per HIV) viene calcolato il danno, in termini di vite perse, che avrebbero potuto essere salvate, causato dai ritardi di questa o quella Autorità Sanitaria nel rilasciare le autorizzazioni. In realtà il difficile equilibrio tra la protezione e la promozione della Salute rappresenta, da sempre, l’obiettivo più importante di tutto il sistema Sanitario ed in primis delle Autorità Regolatorie.

In questo numero di SIAR NEWS sono presenti anche le Relazioni svolte durante il Seminario del 25 Gennaio a Milano, nonché alcuni articoli di rilievo relativi ad altri temi importanti. Ricordiamo l’invito rivolto a tutti i Soci ed Operatori del settore ad inviarci proposte di articoli per la Rivista. I Soci sono anche invitati a partecipare alle riunioni del Consiglio Direttivo previa richiesta in Segreteria SIAR.

Cari saluti a tutti.

WALTER BIANCHI
Presidente SIAR

Note della Presidenza

Ho il dovere, che in questo caso è anche un grande piacere, di ringraziare, anche per conto di tutti i soci, il professor Rasi per aver accettato di concederci un'intervista e per aver risposto a tutte le domande che gli abbiamo rivolto.

Come potete verificare voi stessi leggendo l'intervista, le risposte del professor Rasi alle nostre domande sono di grande interesse e certamente molto preziose per comprendere il grande lavoro svolto recentemente dall'EMA, come l'Agenzia stia operando, anche in modo molto originale e innovativo, nell'interesse della salute pubblica ed al fine di migliorare le opportunità terapeutiche per i pazienti, e quali potranno essere importanti sviluppi futuri per il settore del farmaco.

Dobbiamo essere molto grati al professor Rasi perché, nonostante i tanto numerosi quanto onerosi impegni che Gli derivano dal Suo ruolo alla guida dell'EMA, ci ha dedicato il tempo di una lunga intervista, tempo che fatalmente è andato a scapito del poco tempo libero del Professore.

Credo quindi di dare voce ad una convinzione comune a tutti nell'esprimere grande apprezzamento per un comportamento che avvicina

l'EMA ai cittadini e induce a rafforzarne la percezione di una grande risorsa di tutti gli europei (e non solo) che opera con impegno e con successo per il bene comune.

L'articolo della dottoressa Maria Grazia Leone (Direzione Generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure. Ministero della Salute.) sulla proposta di Regolamento europeo sui dispositivi medici costituisce a mio parere un'opportunità unica di comprendere le ragioni e i motivi di una scelta strategica, "lo sviluppo dell'attuale regime regolatorio mantenendo lo stesso approccio giuridico." che avrà grande impatto sulla salute dei cittadini e sulla competitività dell'industria europea nel settore dei dispositivi medici.

La relazione dell'avvocato Sabrina Salvaterra sul recente convegno dal titolo "Medicinali e Medical device: compliance nella gestione di rapporti con operatori sanitari, società scientifiche, enti e pazienti" costituisce una pregevole sintesi delle relazioni presentate e ne raccomando la lettura a tutti coloro che non hanno avuto l'opportunità di partecipare di persona.

Nome e Cognome _____
Titolo di studio _____
Specializzazione _____
Qualifica professionale _____
Indirizzo privato _____
Città _____ CAP _____ Tel. _____
Ente di appartenenza/Azienda _____
Attività dell'Ente _____
Funzione _____
Indirizzo _____
Città _____ CAP _____ Tel. _____
Indirizzo e-mail _____ Fax n° _____
Partita IVA _____
NOTE _____

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

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

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

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

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

2. Il trattamento sarà effettuato con modalità manuali e/o informatiche
3. Il conferimento dei dati è facoltativo e l'eventuale rifiuto di fornire tali dati comporta come unica conseguenza l'impossibilità di poterLa comprendere tra i nostri Soci.

4. I dati potranno essere comunicati a:
a) Istituto di credito per l'invio della richiesta delle quote annuali;
b) Enti ed istituzioni che ne facciano richiesta motivata qualora possa essere nell'interesse dei Soci. L'elenco di tali Enti ed Istituzioni è consultabile presso la Segreteria SIAR.
5. Il titolare del trattamento è: SIAR (Società Italiana Attività Regolatorie) con sede legale in Corso Mazzini, 13 - 27100 Pavia
6. Il responsabile del trattamento è il Dr. Walter Bianchi.
7. Rispetto ai dati in nostro possesso, Ella potrà sempre esercitare i diritti previsti dall'articolo 7 del D.lgs. già citato. In particolare, l'interessato può consultare, modificare, integrare o cancellare i propri dati o opporsi al loro utilizzo rivolgendosi al Responsabile del trattamento.

Data: _____

Firma: _____

Da trasmettere a:

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

La quota di iscrizione per l'anno 2013 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

WALTER BIANCHI

President of the Italian Society of
Regulatory Affairs (SIAR)

Interview with Prof. Guido Rasi, Executive Director of the European Medicines Agency

Q: The EMA workload is continuously increasing, which are the programs in order to make available sufficient resources to the Agency?

A: Legislative changes brought many new activities for the Agency and the European medicines system as a whole, but, given the economic climate of austerity, these activities have to be absorbed by the existing resources of the Agency and the national competent authorities. The pressures on resources of the Agency and the network have been further amplified by the need to implement new legislative tasks and the continuous increase in activities for which there is no fee revenue. These activities are being partly funded through cross-subsidisation from fee-related activities. We have started a programme aimed at increasing the efficiency of operations and processes, which also includes implementation of a new information- and communication-technology (ICT) strategy to support the optimised processes of the Agency.

As a decision on pharmacovigilance fees is not expected this year, activities related to the implementation of the EU pharmacovigilance legislation in 2013 have been restricted to: activities contributing to public health are the highest priority, followed by activities increasing transparency and improving communication and followed by activities that simplify processes.

Q: Do you think that the transfer of EMA from DG Enterprise to DG Sanco has had consequences on the actual activities and outcomes?

A: The transfer happened before I became Executive Director of the Agency. The actual activities have not changed. However, as our activities were new to DG Sanco, they have looked at them with a fresh view and brought a more public health-oriented view on how we assess medicines. This has led the Agency to further improve the way these activities are conducted by ensuring that assessments are conducted to the highest standards of quality, regulatory and scientific consistency.

Q: We know that you believe that EMA could contribute more broadly to public health. Could you provide us with some examples?

A: Everything the Agency does is aimed at improving public health. Our road map to 2015 and our annual work programs include plans on how we can better address public health needs. For example the work-program 2013 includes:

- reviewing existing options to promote development of new antibiotics to treat multi-resistant bacteria
- increase international cooperation in the field of neglected diseases to promote development of new medicines

- analysing the reasons why specific types of medicines, such as ATMP, which may represent breakthrough treatments for unmet medical needs, fail to progress to applications for marketing authorisation.

Q: Could you explain us your views about possible future improvements of the regulations in order to optimise therapeutic opportunity for patients?

A: The Agency is committed to exploring new regulatory ways that facilitate a timely access by patients to new therapeutics. These are areas where there is a high need for an evolving regulatory framework. The Agency is exploring these evolutions in particular in two areas:

In general, we recognise the need for an evolving regulatory framework for advanced therapies or innovative medicines, which is different from the current dichotomous unapproved/approved paradigm, such as progressive marketing authorisation or staggered approval.

We are also addressing, very specifically, ways to ensure rapid approval of new classes of antibiotics. This includes innovative clinical study designs which would alleviate the size of human clinical trials while still allowing an acceptable level of evidence around the benefit-risk profile to be gathered. To stimulate drug development, specific regulatory pathways that would allow rapid approval of new classes of antibiotics for human use are

needed. The Agency organised very successful workshops on this topic in 2011 and 2012.

Q: One study showed that in the past, for novel therapeutic agents approved between 2001 and 2010, the FDA reviewed applications involving novel therapeutics more quickly, on average, than did the EMA. Is it reasonable to expect that the EMA review times will improve in the future or the Agency will be more focused on the improvement of the quality of the reviews?

A: We have a legal timeframe in which we operate. The allowed timeframe in the centralised procedure for the evaluation of marketing authorisation applications is up to 210 days. During the evaluation process the clock can be stopped at certain points in order to allow companies to respond to questions they may have come up. This also adds to the total time it takes for a drug to be reviewed. In 2012, the average number of days for the assessment phase was 188 days while company clock-stop accounted for 139 days in average. During the last few years, an increase in the Agency's average assessment time of initial evaluation applications has been observed. This is due to the increasing complexity of applications for new medicines. In 2012, a decrease in the number of generic and hybrid applications and an increase in the number of applications for medicines with orphan designation were observed. The same principle applies to company clock-stops which are on average longer due to more complex applications under evaluation, requiring clarification and additional data.

Q: Do you think that the "adaptive licensing" ideas can improve the regulatory process in Europe and also outside Europe?

A: The Agency is committed to exploring new regulatory ways that would facilitate a timely access to innovative treatments, such as 'stag-

gered' approval or 'progressive approval', sometimes called adaptive licensing. The current standard pathway to market access is ill-suited to enable timely, well-informed patient access, stimulate drug development, and simultaneously ensure routine collection and evaluation of all relevant information on benefits and risks. Although these competing goals are quite challenging, the Agency believes that an adaptive route to market that comprises successive licensing steps, more forthright communication about unavoidable uncertainty and knowledge gaps, progressive reduction of uncertainty, and alignment of drug utilization with current knowledge will mitigate some of the current disconnects between industry, regulators, and their different stakeholders and engender public and political trust in the regulatory system.

Conditions are in place to move from theory to practice, and the Agency is conducting pilot projects on staggered approval/adaptive licensing and is expecting to present concrete data in due date.

Q: We read that you were planning to create a joint US-EU biosimilar conference in order to harmonise European and US regulation and avoiding the need for duplicative approval procedures. Could you tell us something more about this project?

A: This is an important topic and the Agency and the FDA have set up a 'cluster' on biosimilar medicines in order to share information for harmonisation purposes. Clusters are topic areas of mutual interest for the two agencies, which they have identified as benefiting from the regular exchange of information and collaborative meetings. In the framework, teleconferences are organised around three times a year.

Q: There are some examples of oncology drugs which have been approved by FDA on the basis of phase 2 data and refused by

CHMP. Do you think that the dialogue between FDA and EMA can reduce this gap?

A: We value dialogue with other regulatory agencies. The US FDA is the Agency's most important regulatory partner and the relationship is well established. More than 80 interactions with FDA take place each month. A programme of parallel scientific advice with the US FDA was established in 2003.

However, the Agency conducts its activities within its legal framework. Close to half of our approvals of oncology medicines are based on "phase 2" data, i.e. without a randomised controlled trial. Many of these are in haematology but there are a large number of examples also for solid tumours.

The main reason for divergence with the US FDA opinions lies in the different judgments regarding the benefit-risk balance. Divergences of opinions between the US FDA and the Agency occur in cases where there is a very low response rate, high toxicity, and absence of established treatments. In these cases, the judgment is often very difficult and can go either way. Divergences do not occur in case of clear benefits or low toxicity, when the benefit-risk is more straightforward.

Q: In some cases new products include new medicines but also innovative devices. How do you think to face these new challenges that the scientific progress brings under evaluation?

A: We recognise that modern technologies result in more and more interfaces between medicines and medical devices, particularly in the area of companion diagnostics used in so called personalised medicines.

The European Commission has initiated a revision of the legal framework for medical devices. This legislation aims to guarantee the highest level of safety for patients, ensure timely access to the

latest innovative technologies, contribute to the sustainability of national healthcare systems and maintain an environment that encourages and keeps research and innovation in Europe. The role of the Agency within this framework will be communicated when this revision has been finalised.

Q: Price and reimbursement are outside the remits of EMA. However some European Scientific Advices included also HTA bodies and Patient Associations. Do you think that this will be a valid way to help the harmonization of price-reimbursement in Europe ?

A: Price and reimbursement are outside the remits of the Agency; however, we recognize that we have to work together with the other players in the healthcare system to enable better decision-making by all players in the healthcare system. The value of such cooperation is significant for patients, since it has a real potential to reduce the time for a medicinal product to reach patients. It also should reduce the development costs for sponsors, since the product development programme will be aimed at generating data relevant for both regulatory and HTA needs. The current activities with HTA bodies include the development of common clinical and methodological guidelines, joint scientific advice and the review of EPARs to include more information needed by HTAs.

With respect to orphan medicines, the Agency is working with EUnetHTA towards a better understanding on orphan designation, marketing authorisation of orphan medicines and national competent authorities' initiatives on availability of designated orphan medicines. The dialogue takes the specific characteristics of orphan medicines and the rare conditions they are used for into consideration, and will explore ways of sharing information for the common benefit of patients affected by rare

diseases and the financial sustainability of the healthcare systems.

Q: With reference to the proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 to be approved in the next years, available at:

http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/proposal_2012_542_en.pdf, for the first time it is required (Article 13) a qualified profile for a regulatory affairs professional. Do you believe that similar requirements would be advisable in the pharmaceutical field?

A: We recognize that there are products at the interface between medicines and medical devices that we may need to look at in the near future. To ensure the safety of these products and to protect public health, we will need to make sure that medical device expertise is available homogeneously across the European medicines network.

Q: In a recent paper published in The New England Journal of Medicine you wrote that "Regulators must ensure that the development and evaluation of drugs take into account global demographic changes, so that safe and effective drugs reach the patients who ultimately use them.", could you tell us which actions are you planning in order to reach such goal?

The demographic changes in Europe and the world require more attention of regulators to the elderly patient population. The population is specific due to multiple health conditions that need to be treated at the same time and consequently the number of medicines which elderly patients have to consume at the same time. Clinical development programmes do not always address the needs of the elderly population with the above aspects in mind. The agency will continue to mobilise its

efforts to encourage research and development of medicines for elderly population and to take geriatric-related aspects into consideration in the evaluation of medicines. Facilitating development of medicines for the geriatric population is a key objective of the Agency's draft 2014 work programme.

Q: Could you describe the progress made by the EMA and future plans in order to improve transparency?

In March 2012, the Agency started publishing a list of all new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). The Agency updates the list every month.

In May 2012 the Agency began publishing suspected side effect reports for centrally authorised medicines on a new public website: www.adrreports.eu. The reports come directly from EudraVigilance, the EU database on adverse drug reaction. The launch of the new website is part of the implementation of the EudraVigilance access policy.

In July 2012 the first wave of the Agency's committees started publishing their agendas and minutes. The Paediatric Committee (PDCO) was the first to publish agendas and minutes, followed by the PRAC and the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). A phased approach to the publication of minutes and agendas of the remaining four committees is being adopted, which will result in systematic publication of all of the Agency's committees' agendas and minutes before the end of 2013.

The Agency has been releasing documents submitted as part of applications for marketing authorisation on request since November 2010, when it published its new policy on access to documents. According to this policy, the Agency releases these documents, including clinical-trial reports, once the decision-making process for the medicine in question has been completed. The Agency has

committed to the proactive publication of the data from clinical trials supporting the authorisation of medicines. This will enable the independent re-analysis of the evidence used by the Agency's committees to determine their benefits and risks and is expected to lead to public-health benefits.

The Agency's efforts in increasing transparency of its operations and processes were underpinned by overall improvements in its communications activities. The Agency adopted a communications strategy to guide its activities in this area up to 2015. As part of this, the Agency adopted a new roadmap for its online activities, aimed at optimising and rationalising the Agency's online presence.

Q: Taking in account your previous experience of AIFA Director and your present role of EMA CEO, what should do a national regulatory Agency in order to gain a more relevant role in the EU regulatory arena, in terms, for

instance, of a more frequent presence as (Co)Rapporteur in centralized procedures?

A: The network – a partnership between the European Medicines Agency, the European Commission and more than 40 medicines regulatory authorities in the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA) – makes available the members of the scientific committees and gives the Agency access to a pool of experts, allowing it to source the best-available scientific expertise for the regulation of medicines in the EU.

The assessment team set-up by the rapporteur has an essential role in the decision-making process. Therefore the capacity of the NCA to put these teams together determine its influence.

Q: Dear Professor Rasi, SIAR had the opportunity to interview you, about two years ago, when you were AIFA General Director. How do you feel your personal status and different roles for the

two very important positions? Any regret for the old activity?

A: I have the feeling that I have a higher level of responsibility as Executive Director of the European Medicines Agency. I fully realize that I need to fulfill the expectations of 500 million citizens. The feeling of being part of an independent body, with much lower political pressure, is also very high.

I regret that I did not complete certain projects that I had initiated at the AIFA but I see with satisfaction that some of them have been completed by Professor Pani, such as the handling of conflicts of interest and the ICT restructuration. This gives me a sense of pride. Of course, I also miss the people at AIFA.

Thank you professor Rasi, for your answers, for your time and for all your efforts to benefit european patients and citizens. Best wishes for the success of all your projects.

MARIA GRAZIA LEONE
Direzione Generale dei dispositi-
vi medici, del servizio farma-
ceutico e della sicurezza delle
cure. Ministero della Salute

Proposta di Regolamento europeo sui dispositivi medici: quali premesse?

Il quadro normativo europeo nel settore dei dispositivi medici sta subendo una profonda revisione: numerosi sono gli sforzi che le Autorità Competenti in collaborazione con la Commissione europea stanno compiendo per mettere in atto azioni legislative¹ che mirino specificamente a migliorare la sicurezza dei pazienti e creino, al contempo, un quadro legislativo sostenibile, propizio all'innovazione.

La Commissione Europea, successivamente all'emanazione della Direttiva 2007/47/CE, che costituisce un primo passo avanti rispetto alle prime direttive, e nell'ambito della rivisitazione delle stesse, ha proposto degli emendamenti all'attuale quadro normativo, anche al fine di completare tutti quegli interventi che la suddetta direttiva non aveva realizzato o aveva realizzato solo in parte.

Tutte le direttive nel settore dei dispositivi medici (90/385/CEE, 93/42/CEE, e 98/79/CE) e le successive modifiche sono basate sul cosiddetto "Nuovo Approccio" e mirano a garantire il buon funzionamento del mercato interno nonché un livello elevato di protezione della salute umana e della sicurezza di pazienti e utilizzatori. Il "Nuovo Approccio", adottato dall'Unione Europea con la risoluzione del Consiglio EU 7 maggio 1985, allo scopo di rimuovere ostacoli tecnici agli scambi nel mercato interno, prevede che un dispositivo medico per essere immesso in commercio,

riporti il marchio CE che ne attesta la conformità ai requisiti essenziali previsti dalle direttive.

I dispositivi medici non sono quindi oggetto di un'autorizzazione pre-commercializzazione da parte di un'autorità competente, come avviene per i farmaci, ma di una valutazione della conformità che, nel caso dei dispositivi ad alto o medio rischio, comporta l'intervento di una terza parte indipendente denominata "Organismo Notificato". I dispositivi medici appartenenti alle classi di rischio IIa, IIb e III sono sottoposti ad una procedura di valutazione da parte dell'organismo notificato, mentre per quelli di classe I tale valutazione non è prevista, ma è richiesta la sola dichiarazione di conformità ai requisiti essenziali previsti dalle direttive, rilasciata dal fabbricante.

Il livello di approfondimento della valutazione da parte dell'organismo notificato aumenta con l'aumentare della classe di rischio. Ad esempio per la classe III l'organismo notificato ispeziona il sito di produzione, valuta la documentazione tecnica e i dati clinici. Sulla base dell'esito delle attività citate, l'organismo notificato rilascia il marchio CE che consente la libera circolazione dei dispositivi nei paesi UE/EFTA e in Turchia.

Gli organismi notificati, circa ottanta in tutta Europa, sono designati e monitorati dagli Stati membri e operano sotto il controllo delle autorità nazionali. Tutto il sistema

poggia sull'operato degli organismi notificati.

Recentemente è emerso che le autorità, i fabbricanti e gli stessi organismi notificati abbiano segnalato differenze significative riguardanti, da un lato, la designazione e il controllo degli organismi notificati e, dall'altro, la qualità e l'approfondimento della valutazione della conformità da essi effettuata, in particolare l'esame della valutazione clinica del fabbricante o l'esercizio dei poteri di cui dispongono, quali ispezioni senza preavviso negli stabilimenti o controlli di laboratorio sui prodotti. Di fatto in un mercato interno cui partecipano 32 paesi e che registra progressi scientifici e tecnologici costanti, sono emerse notevoli differenze nell'interpretazione e nell'applicazione delle norme e questo compromette gli obiettivi principali delle direttive.

Il Nuovo Approccio potrebbe non risultare intuitivo e apparire meno rassicurante, sul piano della sicurezza dei prodotti, rispetto ad un sistema che preveda un'autorizzazione preliminare alla commercializzazione. Tale sensazione è plausibile solo se non si conosce nei suoi elementi fondanti il sistema del "Nuovo Approccio", ed in particolare i meccanismi che sono stati previsti per garantire che i prodotti siano sicuri ed efficaci.

La proposta di revisione mira a colmare queste lacune e a rafforzare ulteriormente la sicurezza dei pazienti. In quest'ottica è stato predis-

posto un quadro normativo che sia adeguato agli obiettivi perseguiti. Tale quadro deve coniugare sicurezza ed efficacia ed essere favorevole all'innovazione e alla concorrenzialità dell'industria dei dispositivi medici in modo da far sì che i dispositivi innovativi possano accedere al mercato in modo rapido ed efficiente in termini di costi, a vantaggio dei pazienti e degli operatori sanitari.

L'attuale quadro normativo ha infatti dimostrato i propri meriti, ma è anche stato oggetto di dure critiche. Il recente caso delle protesi mammarie PIP (*Poly Implant Prothèse*, PIP) ha generato numerose preoccupazioni sull'affidabilità del sistema di immissione in commercio dei dispositivi medici in Europa anche in considerazione del sistema regolatorio in vigore in altri paesi^{2,3,4}, quali ad esempio gli Stati Uniti, dove il sistema regolatorio prevede per la classe di rischio più alta un'autorizzazione, definita Pre-market Approval (PMA), rilasciata dall'Autorità Competente, la Food and Drug Administration (FDA), mentre per le classi di rischio più basse è prevista una notifica, definita 510(k). Il sistema non prevede l'intervento degli organismi notificati.

Il caso delle protesi PIP è stato analizzato dai servizi della Commissione europea per verificare se un sistema analogo a quello statunitense avrebbe potuto scongiurare l'evento. Sono stati di fatto individuati i limiti della normativa vigente, oggi oggetto di dibattito, ma è stato anche evidenziato che l'evento si configura di fatto come una frode in quanto il fabbricante francese per diversi anni ha utilizzato silicone industriale anziché silicone di grado medico per la produzione di protesi mammarie, in violazione dell'autorizzazione rilasciata dall'organismo notificato. L'analisi della Commissione ha evidenziato che un'ispezione a sorpresa al sito di produzione da parte dell'organismo notificato, possibilità prevista

dalla normativa vigente ma raramente messa in atto, avrebbe individuato tale frode.

In questo quadro è stato valutato se un modello autorizzativo analogo a quello americano potrebbe nell'Unione Europea portare dei vantaggi in termini di sicurezza dei pazienti e di accesso all'innovazione. Tale sistema comporterebbe tempi di immissione in commercio sicuramente più lunghi per i dispositivi innovativi. Questa affermazione si basa su dati di confronto dei tempi di immissione in commercio di dispositivi medici in Europa e negli Stati Uniti^{5,6} dove i dispositivi arrivano sul mercato con un ritardo medio di circa tre anni rispetto al mercato europeo. Anche i costi per la procedura sarebbero superiori con conseguente aumento dei costi dei prodotti e di riflesso aumento della spesa sostenuta dai servizi sanitari nazionali. Considerando inoltre che la maggior parte dei fabbricanti sono piccole e medie imprese, ciò comporterebbe un notevole ostacolo all'innovazione.

Da'altra parte il sistema autorizzativo in vigore per i farmaci non ha dimostrato un'assoluta certezza in merito alla sicurezza e all'efficacia clinica dopo la commercializzazione. Numerosi sono gli esempi di farmaci ritirato dal mercato, tra questi il Mediator (benfluorex).

Un rapporto recente della FDA⁷ ha evidenziato che numerosi dispositivi in commercio in Europa non sono stati autorizzati dall'ente americano in quanto considerati poco sicuri o scarsamente efficaci. D'altra parte numerosi dispositivi dimostratisi estremamente utili in clinica sono stati commercializzati in Europa anni prima che negli Stati Uniti.

Il trasferimento della responsabilità della valutazione della sicurezza e delle prestazioni dei dispositivi medici dagli organismi notificati ad autorità di regolamentazione e la sostituzione della marcatura CE con un'autorizzazione alla commercializzazione sono stati prevalente-

mente respinti durante la consultazione pubblica che la Commissione europea ha lanciato nel 2008 (disponibile sul sito: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast_docs_2008/responses/responses_public_consultation_recast_en.pdf) e il successivo dialogo con autorità competenti, fabbricanti e la maggior parte degli altri soggetti interessati.

Un'autorizzazione *decentralizzata* alla commercializzazione, effettuata dagli Stati membri, avrebbe un notevole impatto negativo sul mercato interno dei dispositivi medici, poiché l'applicazione del riconoscimento reciproco delle autorizzazioni nazionali non consentirebbe un accesso automatico al mercato di altri Stati membri, i quali potrebbero negare l'ammissione dei prodotti per motivi di protezione della salute. Tale opzione sarebbe quindi in contraddizione con uno dei principali obiettivi delle attuali direttive. D'altra parte un'autorizzazione *centralizzata* alla commercializzazione richiederebbe l'istituzione di un nuovo organismo pubblico dell'Unione europea, dotato di personale sufficientemente qualificato per la valutazione dei dispositivi, analogo alla FDA statunitense. Questo avrebbe un impatto significativo sul bilancio dell'UE, sui fabbricanti in termini di costi e di oneri amministrativi e sull'innovazione a causa dei tempi per l'immissione sul mercato. È stata quindi scelta l'opzione di uno sviluppo dell'attuale regime regolatorio mantenendo lo stesso approccio giuridico. Questo consentirà di sviluppare il sistema esistente, che ha costituito un modello di convergenza internazionale della legislazione sui dispositivi medici, e di renderlo più adatto al suo scopo. Tale opzione è sostenuta da autorità competenti e fabbricanti nonché da molti altri soggetti interessati ed è la più adatta a conseguire gli obiettivi globali dell'iniziativa legislativa.

Il testo proposto attualmente in discussione al Consiglio Europeo,

prevede, tra le altre cose, il raggiungimento di una valutazione uniforme ed adeguata da parte degli organismi notificati per i dispositivi ad alto rischio, un rafforzamento da parte delle autorità competenti dei controlli sugli organismi notificati al fine di favorire una maggiore trasparenza, competenza ed imparzialità, prescrizioni più dettagliate relativamente alla valutazione clinica pre-marketing ed al follow-up clinico post-marketing e la creazione di un sistema che assicuri un'attenta e puntuale vigilanza e sorveglianza del mercato.

Bibliografia

1. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009
2. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. Regulation of Medical Devices in the United States and European Union. *N Engl J Med* 2012, 366(9):848-855
3. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. How does medical device regulation perform in the United States and the European Union? A systematic review. *Plos Med.* 2012, 9(7) e1001276
4. Torjesen I. UK MPs demand more stringent regulation of medical devices across Europe. *BMJ* 2012, e7350
5. Kaplan A.V., Baim D.S., Smith J.J., Feigal D.A. Simons M., Jefferys D. Fogarty T.J., Kuntz R.E. Leon M.B. Medical device Development: from prototype to regulatory approval. *Circulation* 2004, 109:3068-3072
6. The Boston Consulting Group. A comparison of the FDA and EU approval processes and their impact on patients and industry. June 2012 http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/2012_bcg_report_regulation_and_access_to_innovative_medical_technologies.pdf
7. FDA Unsafe and ineffective devices approved in the EU that were not approved in the US. May 2012 http://www.elsevierbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Gray%20Sheet/38/20/FDA_EU_Devices_Report.pdf

ALESSIA DAGRADI

Il ruolo del confezionamento primario sulla qualità del farmaco.

Il confezionamento primario di un farmaco, cioè il suo contenitore, è molto importante ai fini della qualità, efficacia e sicurezza d'uso del farmaco stesso.

Questo aspetto della qualità del farmaco spesso non è tenuto in debito conto da parte delle Ditte produttrici.

Sebbene una qualche forma di packaging sia sempre stata utilizzata per contenere e proteggere i prodotti, negli ultimi due secoli si è verificato un grande sviluppo e oggi, soprattutto in risposta alla domanda commerciale, il packaging è infinitamente più sofisticato e sviluppato che in qualsiasi altro periodo della sua storia. Nel moderno mondo delle reti di trasporto la distribuzione e la vendita al dettaglio dipendono completamente dal packaging, mezzo necessario per muovere e proteggere le merci nel passaggio dal luogo della produzione a quello del consumo. La confezione di un prodotto, per certi versi scontata, opportunamente corredata può diventare uno strumento d'informazione, un media pubblicitario portatile e quindi parte del prodotto stesso, ampliando notevolmente la funzione primaria del packaging, che rimane sempre quella di contenere e di proteggere.

Le origini del moderno packaging si possono far risalire alla fine del Diciottesimo secolo quando la Rivoluzione Industriale introdusse massicci cambiamenti nell'industria manifatturiera. L'introduzione della meccanizzazione su larga scala consentì la produzione di quantità sem-

pre più notevoli di articoli. Al volgere del Ventesimo secolo le tecniche di produzione si erano tanto sviluppate da consentire la realizzazione di contenitori in ogni forma e materiale.

Anche nella elaborazione e nella presentazione dei farmaci, il packaging ha una funzione che non si limita alla sola conservazione dell'integrità del prodotto; lo studio di particolari confezionamenti intende esplicitamente mettere in gioco meccanismi estetici che hanno lo scopo di suggerire, determinate caratteristiche di qualità e di miglioramento del prodotto.

I cambiamenti nel comportamento d'acquisto e di consumo, la ricerca dell'ottimizzazione dei costi, le crescenti pressioni nel segno della sostenibilità ambientale, la disponibilità di nuovi materiali e tecnologie ed infine l'evoluzione dei vincoli legislativi hanno guidato le attività di design e di innovazione del packaging verso la ricerca di vantaggi competitivi sostenibili.

L'imballo, soprattutto primario, protegge l'integrità del prodotto da un punto vista meccanico, termico e chimico-batteriologico. Un opportuno sistema di confezionamento può ridurre il deterioramento causato dall'umidità, dalla luce e dalle variazioni di temperatura.

L'assorbimento di umidità da parte di una formulazione può portare a conseguenze negative di vario tipo:

- Sostanze cristalline anidre (es. sodio carbonato, sodio solfato, magnesio solfato) assorbono facilmente umidità aggregandosi in ammassi solidi.

- Alcuni farmaci (es. aspirina) in presenza di umidità vanno incontro a idrolisi
- Alcuni farmaci si alterano chimicamente in presenza di tracce di umidità (es. penicillina G, alcune vitamine)
- La presenza di umidità può alterare le caratteristiche di dissoluzione di forme farmaceutiche solide per uso orale (capsule, compresse).

Opportuni materiali di confezionamento possono ridurre l'effetto dell'umidità sui parametri medicinali impedendone l'ingresso. Alcuni materiali (es. nylon) sono in grado di impedire il passaggio di acqua come tale, ma non di vapore acqueo. I soli materiali completamente impermeabili al vapore acqueo a temperature normali sono il vetro ed i metalli.

La luce e l'ossigeno sono fattori che generalmente vengono considerati insieme perché spesso la luce catalizza reazioni che coinvolgono l'ossigeno (vitamine, antibiotici, steroidi ed alcuni vaccini sono danneggiati dall'esposizione alla luce).

La protezione dalla luce si può realizzare con contenitori opachi (metalli, plastica colorata, vetro ambrato).

L'imballo protegge non solo il prodotto, ma anche persone e ambiente esterno dal prodotto stesso. Risparmi in termini di dimensione del packaging primario (ad esempio, le confezioni "salva-spazio") incidono positivamente sull'ottimizzazione dei carichi movimentati e quindi sulla saturazione del carico, con conseguente diminuzione del numero di mezzi circolanti su strada. Anche la dimi-

nuzione del peso ha effetti positivi sul risparmio di costi di trasporto. Negli ultimi anni assistiamo allo sviluppo di due fenomeni che impattano fortemente sulle strategie e politiche d'impresa, anche per quanto concerne le scelte di packaging, ossia lo sviluppo di forme di "consumo etico" e la diffusione di una crescente sensibilità da parte delle imprese verso il tema della responsabilità sociale.

In quest'ottica, oltre al prodotto, anche il packaging diventa un elemento da sottoporre a giudizio e valutazione. Una forte spinta alla sensibilizzazione dei consumatori e alla responsabilizzazione delle imprese proviene anche dalle istituzioni pubbliche, grazie ai numerosi interventi operati nel quadro normativo di riferimento.

È possibile, anzitutto, classificare le dimensioni etiche come segue:

- eco-compatibilità
- orientamento sociale
- sicurezza

L'eco-compatibilità del packaging può essere perseguita attraverso le seguenti azioni:

- *riduzione degli sprechi (prevenzione)*, consiste nella realizzazione di imballaggi in grado di soddisfare le specifiche esigenze del consumatore evitando la perdita o il cattivo impiego del prodotto;
- *riduzione del materiale impiegato (minimizzazione)*, in alcuni casi un intervento in tal senso determina anche una conseguente diminuzione dei volumi dell'imballo riducendo l'impatto ambientale delle attività logistiche;
- *facilitazione dell'attività di riciclo (riutilizzo)*; consiste nell'agevolare le fasi di recupero e riciclo dell'imballaggio nella fase di post-uso, come la realizzazione di packaging mono-materiale;
- *risparmio energetico in fase di produzione*, si utilizzano macchinari o si implementano i processi produttivi a basso impatto ambientale;
- *riduzione dei materiali nocivi*, eventualmente presenti nell'imballaggio;

- *riduzione del rischio di danni all'ambiente*, il problema si pone principalmente nella gestione di prodotti nocivi o tossici;
- *utilizzo di materiali ecologici o certificati*, consiste nell'utilizzo di materiali non inquinanti (es. fibre naturali) o che provengono da una gestione sostenibile (es. foreste certificate "FSC");

La necessità di proteggere adeguatamente un prodotto e la contemporanea necessità di essere conformi al decreto Ronchi del 1997, che obbliga il produttore ad utilizzare imballi a più basso impatto ambientale possibile (minor utilizzo di materie prime), da sole giustificano la necessità di un'attenta analisi degli stessi.

Se nel 1998 si recuperava il 30% di imballaggi, a fronte di un 70% inviato in discarica, nel 2007 le percentuali si sono esattamente invertite. Un altro aspetto che l'azienda deve tenere in considerazione nell'ambito della progettazione di un nuovo packaging in chiave etica è la dimensione sociale.

In questa ottica, le principali tipologie di utenti:

- *I bambini*, l'attenzione viene rivolta verso questa categoria predisponendo apposite chiusure CRC (CHILD-RESISTANT CLOSURES). Tutte le confezioni a prova di bambino si basano sul principio che un bambino piccolo sia incapace di coordinare due o più azioni separate necessarie per aprire un contenitore, mentre un adulto può fare ciò. Più precisamente si definisce a prova di bambino qualunque confezione tale che almeno l'80% di un gruppo di bambini tra 20 e 45 mesi non sia in grado di aprirla entro 5 minuti e, dopo aver visto un adulto che le apre senza dare spiegazioni verbali, non sia ugualmente in grado di aprirla entro altri 5 minuti. Il primo brevetto americano relativo a chiusure a prova di bambino risale al 1880.
- *Gli anziani*, in questo caso si deve tener conto delle difficoltà che pos-

sono incontrare i soggetti in età avanzata, ad esempio nel manipolare il prodotto o nella lettura delle etichette.

Infine, un'ultima attività che caratterizza la dimensione sociale al fine di garantire il massimo vantaggio per il consumatore, è relativa alla diminuzione dei costi del packaging: un'azione in questo senso consente una riduzione delle inefficienze e può avere un impatto positivo anche sul prezzo finale del prodotto.

Per quanto riguarda la dimensione della *sicurezza*, essa rappresenta una qualità imprescindibile nello sviluppo del packaging. In chiave etica l'attenzione a questa dimensione si riconduce alla necessità di garantire il maggior grado possibile di salvaguardia dell'incolumità delle persone, andando al di là degli obblighi di legge.

Un contenitore per uso farmaceutico e la sua chiusura sono oggetti che contengono o che sono destinati a contenere un prodotto con il quale sono, o possono essere, in contatto diretto.

Il contenitore non deve interagire fisicamente o chimicamente col contenuto in modo da alterare le qualità oltre i limiti tollerati dalle prescrizioni (Farmacopea Ufficiale). Nella linea guida CPMP/QWP/4359/03 vengono riportati tutti gli studi che una Ditta dovrebbe eseguire nel caso il farmaco sia dotato di un confezionamento primario costituito da materiale plastico per dimostrare l'assenza di interazioni tra il farmaco e il materiale stesso.

La pericolosità derivante dall'uso di un contenitore non idoneo è legata sia ai materiali di cui esso è costituito che ad eventuali difetti di chiusura e di fabbricazione.

La sicurezza dei pazienti, che utilizzano prodotti medicinali che sono direttamente a contatto con l'imballaggio, il rispetto delle regole di buona prassi di fabbricazione, i requisiti per il sistema di qualità a livello della progettazione, produzione, erogazione, monitoraggio e misurazione del prodotto sono tutti

fattori presi in considerazione dalla ISO 15378. Le GMP possono essere definite come quelle procedure in grado di garantire un prodotto conforme ai dettami legislativi; la conseguenza immediata di questo assunto è che il processo di lavorazione deve essere accuratamente controllato. Questo sistema di qualità deve essere obbligatoriamente istituito e, in ogni momento, ispezionabile; deve essere calibrato sulla realtà aziendale specifica, tale da non diventare un onere troppo gravoso e difficile da rispettare. Ovviamente, le materie prime utilizzate devono essere certificate. Ogni impianto destinato a trattare materiale per produrre imballaggi farmaceutici deve ottenere una certificazione di idoneità.

Nella documentazione da produrre, oltre agli aspetti tecnici, un'attenzione particolare deve essere posta a:

- valutazione dei rischi di contaminazione durante le fasi di lavorazione, nonché alle misure poste in atto per evitarli;

- controllo di qualità sui materiali di riciclo e sui prodotti in uscita;

- test dell'impianto con inquinanti noti, per valutare l'efficacia dei sistemi di decontaminazione. Per avvalorare quanto il packaging primario sia importante viene riportato un case study : confronto tra il biosimilare HX575 e l'originale epoetina alfa, somministrati per via sottocutanea.

L'epoetina alfa è una replica dell'eritropoietina umana e funziona esattamente come l'ormone naturale nello stimolare la produzione di globuli rossi, alleviando i sintomi dell'anemia.

Questa proteina viene prodotta con la "tecnica del DNA ricombinante": viene cioè ottenuta da un frammento di DNA inserito in un organismo ospite.

L'eritropoietina, prodotta nei reni, stimola la produzione di globuli rossi nel midollo osseo. Nei pazienti in corso di chemioterapia o con pro-

blemi renali, l'anemia può essere causata da un deficit di eritropoietina o da un'insufficiente risposta dell'organismo alla stessa. Vista la complessità del processo di sintesi di un biosimilare, il prodotto finale non potrà mai essere identico a quello di marca.

Come richiesto dalle Linee Guida Europee è necessaria la dimostrazione di comparabilità tra biosimilare e il prodotto di riferimento relativamente a: studi in vitro, studi di farmacocinetica, studi di farmacodinamica e studi clinici di efficacia, test di immunogenicità validati. Nella fase successiva all'approvazione è inoltre richiesta una valutazione continua del rischio-beneficio (programma di farmacovigilanza). EMA ha sviluppato specifiche linee guida anche per le epoetine biosimilari: sono necessari almeno due studi randomizzati a gruppi paralleli, di adeguata potenza statistica.

"La maggior preoccupazione relativa all'uso dei biosimilari è infatti la loro potenziale immunogenicità...che può avere anche conseguenze molto serie..."

Prima del 1998, vi erano solo tre casi completamente documentati di PRCA (aplasia midollare pura della serie rossa) indotta da anticorpi dopo la somministrazione di epoetine. La situazione è cambiata nel 1998, quando sono state introdotte modifiche di produzione nel farmaco Eprex®: la sostituzione di albumina sierica umana (HSA) con uno stabilizzante (detergente sintetico) polisorbato 80 e la glicina. A seguito di tale cambiamento nella formulazione, l'incidenza di PRCA è aumentata drammaticamente. A settembre del 2002, il numero di casi di PRCA con anticorpi neutralizzanti documentati era salito a 112.

Nel dicembre 2002, l'autorizzazione all'immissione in commercio per la somministrazione sottocutanea di Eprex® è stata ritirata. Dalle indagini effettuate dal fabbricante di Eprex® si è ritenuto che la causa principale

fosse il polisorbato 80, che causa un rilascio nelle siringhe di farmaco di composti organici dai tappi di gomma non rivestiti. Si è ipotizzato che questi composti agiscano come coadiuvanti, portando alla formazione di anticorpi neutralizzanti e allo sviluppo di PRCA. Tuttavia, non è chiaro se un coadiuvante da solo possa indurre la formazione di anticorpi contro la proteina stessa, o se siano coinvolti altri fattori.

Nel 2006, in seguito all'introduzione di un tappo di gomma rivestito, Eprex® è stato riammesso sul mercato per quei pazienti con anemia dovuta ad insufficienza renale.

L'epoetina biosimilare HX575 è stata sviluppata con un tappo di gomma rivestito di Teflon al fine di prevenire qualsiasi rilascio.

Più di recente, però, due casi di anticorpi neutralizzanti sono stati segnalati nel corso di un trial clinico in fase di pre-marketing proprio in seguito all'utilizzo di epoetina biosimilare (HX575) in soggetti con insufficienza renale cronica. Accurate ricerche hanno dimostrato che il responsabile di tali eventi avversi non sia il processo di fabbricazione del principio attivo o del prodotto farmaceutico, ma la presenza di tungsteno utilizzato nel processo di produzione delle siringhe.

Il metallo ha un forte potere denaturante ed induce la formazione di aggregati proteici ad elevata immunogenicità. Piuttosto che apparire come una patologia legata all'uso dei biosimilari, la PRCA appare sempre più come una complicanza di fattori legati

al trasporto e stoccaggio dei diversi ESA (erythropoiesis-stimulating agents),

all'impiego di particolari stabilizzanti, ma soprattutto

al ruolo casuale del tungsteno.

Questa scoperta può anche essere più ampiamente applicabile ad altre classi di proteine terapeutiche e può contribuire ad una migliore comprensione dell'immunogenicità dei biofarmaci.

ROBERTO DALL'AGLIO
Regione Lombardia – CTS

Seminario SIAR - Gennaio 2013

La CTS tra etica e appropriatezza

Buongiorno a tutti, grazie di questo invito che dà l'occasione a delle persone che sono costrette a sopportarsi vicendevolmente di poter una volta tanto interloquire direttamente, e questa credo che sia un'opportunità che bisogna provare a sfruttare anche perché quando al di fuori del dialogo tecnico si va sui piani più alti ci si trova a incappare negli errori del massimalismo, come spesso succede, o della superficialità o di altre cose.

Allora, siamo persone che vivono la prima linea del farmaco, io come voi, forse voi ancora più di me, e come tali penso che ci dobbiamo rispettare, provare a capire ma soprattutto ideare tutto quello che si può fare, tenendo conto che a vedere le cose come vanno sembra che ogni cambiamento fatto finora sia forse peggiorativo rispetto a tutto quello che era prima. E quindi dovremmo a maggior ragione intensificare questa prova di confronto.

Mi sono scelto ovviamente un tema molto provocatorio perché la CTS AIFA ha un compito molto specifico che è quello di verificare e proporre innovazione. Punto. Questa è la funzione della CTS AIFA. Vuol dire mettersi al riparo da tutte quelle che sono le false innovatività, le false promesse, le false evidenze, e secondo i criteri di efficacia e sicurezza promuovere l'uso dei farmaci. Queste quattro semplici bellissime parole si scontrano poi con

una montagna di addendi che sono facili da identificare per alcuni punti. Oggi sembra che piuttosto che l'innovazione la sostenibilità sia diventata l'elemento generale che credo ci veda uniti in una battaglia. Non si può chiedere sacrifici solo al farmaco, insomma, perché questo 14% di spesa che vede una delle basi dell'agire non chirurgico, rispetto a questa inappropriatezza del 30% dei ricoveri ospedalieri che sono noti, dovuti praticamente all'incapacità di gestione sociale dei disturbi, questo non credo sia giusto farlo pagare al farmaco.

Per tornare al farmaco però, numerose istanze ci dicono che si potrebbe fare di più e meglio quello che si sta facendo. Vediamo un po' come. Sicuramente alla fine di ogni CTS o alla fine di ogni argomento o di ogni report ci si trova a dire "quanto è il mercato, quanto impatta, quanto fa, che cosa succede nel mercato dopo che lo mettiamo?". Cioè andiamo su valutazioni che di scientifico non hanno più niente. Del resto la struttura stessa dell'AIFA prevede la presenza in CTS anche di un rappresentante del Ministero dell'Economia.

Dette queste cose per forza dobbiamo girarci un po' attorno. E diciamo per semplificare gli argomenti e provare a dare degli spunti di riflessione, che è il vero scopo di questo mio intervento. Possiamo focalizzare tre livelli su cui noi

abbiamo provato a definire cos'è un concetto di innovazione, che deve vedere evidentemente tre parti contemporaneamente, dev'essere un treppiedi, sul quale appoggiano i diritti dei pazienti, i diritti dell'industria e chiaramente i diritti del payer. Ecco, su questi treppiedi qualche cosa deve quagliare e abbiamo per fortuna dei casi in cui queste cose quagliano tranquillamente, se pensiamo ai farmaci orfani, per esempio. Con un farmaco orfano, in massima parte, si partiva da zero, chi aveva la malattia di Fabry moriva 10 anni fa. Allora fra riconoscere l'alto costo che premia e sicuramente sostiene la ricerca nei farmaci orfani e consentire a persone che prima non avevano nessuna cura a disposizione di sopravvivere e consentire anche al payer, che è poi il politico, puta caso, di far bella figura pagando, questa sarebbe la situazione ottimale.

Però questo resta confinato al problema dei farmaci orfani. Se andiamo un po' più giù abbiamo degli altri problemi: per esempio dove noi abbiamo identificato la causa della malattia, trovata la causa, trovato il rimedio, tutti a posto e tutti contenti. Ci sono casi in cui anche senza trovare il rimedio, cioè diciamo senza rimuovere la causa della malattia si è riusciti a cambiare radicalmente lo stile di vita. Pensate a come vivono oggi i parkinsoniani o i sieropositivi: è

vero, non siamo riusciti ad eliminare la causa centrale ma è cambiata completamente la sopravvivenza, la qualità di vita, cioè sono persone alle quali il farmaco assicura una vita normale.

Però qui cominciano le domande: quanto costa e chi la dà? Allora nel "tutti contenti" comincia ad esserci qualche ombra, perché più vivono, più spendono e su questo concetto andiamo già su problemi che nel regolatorio trovano le prime contraddizioni. Se pensiamo per esempio alla norma che prevede che i farmaci a evidenza incompleta possono scegliere fra la vecchia dizione H osp o la dizione C. Allora, nella dizione C, farmaco a prezzo libero ma a discrezione del farmacista ospedaliero nell'acquisto, anche se questo contrasta con la legge del 2002 che dice che tutti gli ospedali devono avere i farmaci considerati essenziali....

Ma un farmaco in fascia C è considerabile essenziale? Dal punto di vista di un esponente della SIFO no, probabilmente no. E allora noi ci troviamo in situazioni strane. Dico questo perché con l'ultimo farmaco che è stato oggetto di dibattito, che significato ha dire che con l'aminopiridina non cambio la storia del Parkinson, ma gli ritardo di tre-cinque mesi l'uscita in carrozzina? Allora questo ha un significato o no? Questo diventa difficile perché sulla prova delle evidenze gli end points sono falliti, però c'è un significativo vantaggio e noi diciamo che, al di là di tutti gli algoritmi proposti, l'unico criterio che regge il concetto di innovatività vera è "qualsiasi farmaco che dia benefici aggiunti al paziente". Punto.

Questa è l'unica definizione di innovatività accettabile, e questa dev'essere la base. Sì, però quanto costa? Ci apre tutt'un altro scenario perché se io metto in fascia C il farmaco che mi fa stare il parkinsoniano in piedi per tre-quattro mesi in più e il farmacista non lo compra, questo paziente si trova d'altra

parte con un paradosso perché vede che invece il tossicomane che ha "scelto" di ammalarsi ha diritto a tutta l'assistenza e ai molti farmaci di cui ha bisogno, quindi mi va a spendere con i nuovi farmaci anti-dipendenze di più di quello che può costare una banale aminopiridina....

Andiamo su altri concetti. La tendenza attuale è quella di mettere, dopo la registrazione EMA, i farmaci orfani in C; come dizione è etica o non è etica? La CTS dice: noi non possiamo dare riconoscimento....

Facciamo un altro esempio: Esbriet, farmaco per la fibrosi polmonare idiopatica, che è una malattia a pessime condizioni di vita, senza nessuna evidenza di cambiare significativamente la storia, che si presenta con un end point di un aumento del 10% della soglia aerobica, della resistenza al treadmill, quindi con un end point surrogato, come si dice in gergo tecnico, e quindi praticamente una mancanza dell'altro. Sì, ma per queste persone che muoiono in due anni, ricorrere all'ossigenoterapia sei mesi dopo è un criterio fondamentale, perché fare ossigenoterapia vuol dire passare da una vita da autosufficiente a invalido, da potersi spostare a non potersi più spostare. Dentro questo concetto si è dibattuto moltissimo e si è cercato di trovare il modo, la scappatoia perché questi farmaci a evidenza incerta ma a indiscutibile beneficio aggiunto per i pazienti e che si trovano contro il famoso farmacista SIFO che dice: "ma perché devo prendere un farmaco da 3000 € quando io ho qui l'ossigeno da darti, che costa pochissimo, tu ti prendi il tuo ossigeno e io il farmaco non lo prendo". ...

Allora dentro questa condizione si è provato a dire che forse l'identificazione dei centri regionali di distribuzione per alcuni farmaci che stanno in questo limbo del concetto di appropriatezza-efficacia potrebbero essere una delle soluzioni. Ma anche qui il tema è com-

pletamente aperto e chiaramente genererà delle insoddisfazioni, e più andiamo avanti più sicuramente il tema si infittisce perché abbiamo comunque questa zona luminosa delle malattie orfane e delle malattie croniche che cambiano lo stile di vita ma se cambiamo compartimento e andiamo nel campo ad esempio delle malattie reumatiche la cosa si fa ancora più complessa.

Si fa complessa perché abbiamo praticamente delle differenze di azione e di attività fra i nuovi farmaci target che prima si sono infranti sulle barriere delle altissime tossicità, delle infezioni ricorrenti, adesso, passata questa fase di noviziato, con un po' di maneggevolezza in più e un po' di esame in più si è riusciti forse a definirli. Però il reale vantaggio verso le terapie tradizionali è ancora sub judice. Se facessimo un'analisi di cost/effectiveness non so come ne uscirebbero. Sicuramente sono la via, sono promettenti, detto questo però noi ci troviamo in mezzo a terapie che rischiano di durare moltissimo. Se pensiamo all'artrite idiopatica giovanile, vuol dire che ho davanti a me una persona che per cinquant'anni sarà un consumatore di Sinfony o di Orensio o di qualche altro farmaco o di Enbrel. La spesa diventa sicuramente più importante. Allora qual è il confine tra etica e sostenibilità in questi termini? Può essere soltanto quello di una collaborazione con l'azienda, che vuol dire come sempre riconoscere l'investimento ottenuto, riconoscere il concetto di investimento ma per forza di cose non può che identificare in una scontistica progressiva, una soluzione che evita di ricorrere inesorabilmente al nuovo concetto che c'è adesso dei biosimilars.

Il tema dei biosimilars è a sua volta un altro criterio di estrema importanza perché sono nati come opportunità ma sicuramente richiedono una valutazione assolutamente indipendente molto più severa rispetto al generico. Dentro

queste contrattazioni però, con un po' di spirito illuminante si potrebbe dire, (ma premetto che nessuna azienda è venuta a fare una proposta di questo tipo): ti do il mio farmaco, è vero che è caro, però me lo lasci due anni a prezzo pieno e poi comincio a farti il 10% di sconto. Una trattativa "alla giapponese" come si dice perché in Giappone questo viene applicato da tanti anni, fermandomi ad un lost price al 50% in 7 anni. Se si può percorrere questa via si può forse provare a identificare un sistema che può diventare ragionevole e dà un tempo per aggiustare quei criteri di appropriatezza d'uso che non possono essere desunti solo dagli studi registrativi che restano sempre gli stessi.

Se pensiamo alla contraddizione, abbiamo approvato dal 2011, quando è cominciata l'innovazione, 11 principi attivi considerati come innovazione potenziale e 5 come innovazione vera. Siamo stati sommersi da un mare di critiche. La prima è venuta dalla regione Emilia Romagna che sostiene che i farmaci innovativi devono essere esclusivamente farmaci salvavita: non è assolutamente possibile avere dentro questi dei farmaci per le malattie fungine o per altre malattie infettive come è successo ecc. Poi le critiche venute dal mondo della letteratura ufficiale che accusa: ma questi criteri, che livello di trasparenza hanno avuto questi giudizi di innovazione vera o potenziale? E senza trasparenza non è possibile identificare niente che possa portare alla costruzione della chimera di tutti, vale a dire le Health Technology Assessment.

Su questo concetto si è provato ad andare avanti, e la terza critica ci è arrivata subito dopo: abbiamo detto dunque signori, quando c'è uno studio di fase due noi apriamo all'utilizzo in off label, perché comunque la pratica medica ha una velocità di utilizzo che è sicuramente aperta. Immediatamente sono piombate le critiche della

Società Italiana di Farmacologia che dice: se voi lasciate fare gli usi off label a noi chi paga le ricerche? Il discorso è che, da qualsiasi parte si tiri il lenzuolo ovviamente piovono le critiche. Ma la forza dell'intelligenza e del buonsenso ci deve portare avanti, ci deve far continuare a chiarire questi campi.

Andiamo su un campo dove l'innovazione è ancora più grigia, come zona, diciamo, se zona bianca sono le malattie orfane, zona grigia ci possiamo mettere la reumatologia, c'è purtroppo una zona nera che vede le malattie del primo motoneurone. Per la sclerosi laterale amiotrofica purtroppo siamo in zona nera, oppure purtroppo per noi, a dispetto delle varie opinioni, al di fuori della terapia dei tumori ematologici, l'oncologia dei tumori solidi è troppo scarsamente rappresentata. E questa zona nera dove c'è un gap enorme fra un clima di attesa dei pazienti, che è enorme, una potenzialità di spesa che diventa enorme, e non sostenibile. Adesso è stata abbattuta quella dell'epatite per fortuna, l'attenzione è distolta dall'oncologia, ma c'è sicuramente anche un criterio per cui l'appropriatezza è diventata un criterio di possibile scelte disumane. Voi provate a pensare se io non ho il FISH non posso fare il Cetuximab, questo legame ai predittori di risposta biologica, questa definizione pur lodevole di provare a ottimizzare, a limitare l'utilizzo di farmaci ad alto costo, soltanto su coorti particolarmente sensibili. E' chiaro, sarà l'unica strada da fare, ma se lo è e noi ci troviamo appunto con la nostra famosa sorellina o moglie con un tumore che non rientra in questi, che vuol dire che non avrà più il 90% di probabilità di risposta ma solo il 10%? Allora glielo diamo o non glielo diamo questo farmaco? O in nome dell'appropriatezza facciamo la famosa storiellina della Air India, che dice "l'aereo sta precipitando sul lato sinistro, ringraziamo coloro che si trovano sul lato destro dell'ala

per aver scelto Air India e gli altri si mettano in salvo". Il problema è che non possiamo avere questi criteri, anche perché la letteratura (vedi "Malignancy") non è sfuggita a nessuno di chi segue un po' di letteratura medica: nel libro il direttore oncologo scrive e fa una rassegna intervistando 1000 oncologi, o comunque operatori nel giro dell'oncologia o della ricerca, comunque del mondo dell'oncologia vera, che si sono trovati ad affrontare il problema di un congiunto stretto o per esperienza personale di andare incontro a un cancro. Il British Medical Journal commenta: perché nessuno di questi ha applicato le regole del regolatorio? Perché viene fuori che su 1000 persone nessuno ha mai usato i criteri stabiliti dal regolatorio quando si trattava di lui stesso o di un proprio congiunto vicino. Questi sono i dati di "Malignancy". E quando si interrogava BMJ dice: bioethics doesn't protect physicians against their own fears. Va bene, sarà anche che la bioetica non protegge il medico dalle proprie paure, ma molto terra terra ci verrebbe voglia di dire "non fare agli altri quello che non vorresti fosse fatto a te".

Allora dentro questo, penso che le barriere dell'etica debbano andare in una certa direzione, e questa direzione è che il diritto di accesso al farmaco, anche se in livelli di "in appropriatezza" deve per forza prevalere sull'etica della mancanza di speranza. Non esiste nessuna norma etica che dia al medico il diritto di togliere una speranza, e un farmaco è comunque sempre una speranza. Se non fosse così non si spiega perché i pazienti oncologici sopportano queste tossicità, questi costi, questi sacrifici, in vari termini: perché hanno speranza. Il farmaco è una speranza. Dentro questo concetto dovremmo riuscire a trovare i modi per articolare questo.

Ma se oggi le critiche sono 10 domani diventeranno 100.000 se pensiamo di dare, però anche qui le

probabilità che la scienza ci dia delle risposte sono purtroppo insufficienti. Il caso della famosa dott.ssa Smith direttrice del famoso Memorial Sloan-Kettering Center che si è ritrovata ad avere un carcinoma della mammella, triplo positivo, ha detto “no, io Herceptin non lo faccio, e non lo faccio perché conosco il livello di tossicità di questo farmaco e so quanto imprecisa sia la determinazione tissutale dovuta al polimorfismo delle cellule all’interno della massa tumorale e l’idea che solo una quota di queste possa avere il recettore non mi autorizza a fare su me stessa qualcosa che rischia di aumentare di molto la tossicità” e ha scelto la chemioterapia standard. Ma allora quando andiamo a questi nuovi farmaci rispetto al trattamento standard abbiamo sicuramente delle grandi promesse: l’Ipilimumab per il melanoma, il Brentuximab sono sicuramente i fari all’orizzonte che forse riescono a farci scardinare questo pessimismo nella terapia dei tumori solidi: però, in tutto questo, quanto abbiamo pagato? Se noi pensiamo alla mancanza di cost/effectiveness stabilito per Avastin, dovrei dire: ma è giusto che io ti dia l’Avastin, perché te lo dovrei dare nel carcinoma del colon avanzato, parliamo di questo specificamente, o nel tumore alla mammella dove è ancora meno efficace. In questa condizione sarebbe giusto quantificare un vantaggio ipotetico in più rispetto alle terapie standard e su questo, visto che la farmacoeconomia mi dice “no cost/effectiveness”, identificare una responsabilizzazione anche del paziente nell’uso? Cioè, se non posso dirti no, perché non posso dirti sì, però qualcosa devi pagare anche tu? Perché l’oncologo non può essere così leale da dire: guarda io ho un farmaco che non ha le evidenze che vorremmo, però potrebbe funzionare. A questo punto tu stai usando il denaro pubblico, sul quale ti chiamo a una corresponsabilità, una corresponsabi-

lità che non può che essere economica, perché questa è una delle vie di sbocco.

E’ chiaro che un’altra via potrebbe essere quella delle scontistiche differenziate, cioè dove ci sono i predittori di risposta al massimo si può avere una scontistica differente da quella che è. L’altra ancora che credo sarebbe ancora più innovativa, provare davvero a immaginare un nuovo regolatorio basato non sui litigi o sugli ultimi dati di letterature più o meno credibili, o acerbe o troppo selezionate o no, ma che tenga conto del vero valore in campo del farmaco. E per fare questo, se poco di buono abbiamo fatto, le schede di appropriatezza le abbiamo fatte, e questo credo sia stato uno spunto che ha fatto andare in avanti. Provate a pensare a uno scenario nel quale in queste schede di appropriatezza ci possa essere una voce che riguarda il caregiver, una voce che riguarda il paziente stesso. Perché se noi rimborsiamo lo stable disease in oncologia, o anche in psichiatria, provate a pensare che salto in avanti ci farebbe fare tenere conto del punto di vista del medico di famiglia, o del paziente stesso su se stesso, o meglio ancora del care-giver nel caso dello psichiatra.

Pensiamo a un farmaco anti Alzheimer, uno scenario. Se noi riusciamo ad allargare questi punti di osservazione del farmaco e inserirli in questo programma comune secondo me qualcosa di buono lo possiamo fare, però bisogna cambiare alcune regole. Personalmente, e non parlo certo a nome della CTS, ma penso che l’unico criterio di vera appropriatezza, e in termini di appropriatezza e sostenibilità coniugata oggi dovrebbero poterlo valutarlo solo le Regioni perché è impensabile che ci sia chi parla dall’alto e un altro che paga e che non ha il diritto di venire ascoltato. Così come non è pensabile che se noi diciamo 60% di risposte positive a questa coorte per me risultano convincenti e un altro dice: no, per me

non lo sono perché o la casistica era troppo selezionata, o era di un genotipo diverso. Cioè, questo diritto al dissenso non può essere confinato soltanto all’interno di una CTS, dove in otto ci si trova a parlare così, ma credo che debba essere condiviso con degli Stake - Holders economici che sono esattamente i Funzionari della Regione.

Della serie: se noi facciamo la nostra valutazione scientifica come ci compete e secondo quello che è il nostro compito, quello di identificare e promuovere l’innovazione, l’efficacia e l’appropriatezza, io credo che passare la patata bollente alle regioni e dire: esprimetevi, perché non potrà mai essere una decisione unanime. Il 99% delle decisioni della CTS alla fine sono all’unanimità, per dire, ma quando si parla di innovazione non ci potrà mai essere unanimità, ci sarà sempre qualcosa che per uno è innovativo e per l’altro no, e allora riportare all’interno di questo iter che caratterizza lo scenario italiano un ruolo attivo nella costruzione di nuovi criteri del valore in campo del farmaco e dell’innovatività credo che potrebbe essere uno sbocco per migliori trattative future. Grazie

Walter Bianchi

Io ringrazio il Professore per la sua relazione, e a questo punto aprirei subito la discussione per consentirgli di poterci lasciare entro le dieci, se ci sono delle domande, dottor Giaracca?

Dottor Giaracca

Sono Giaracca, Roche, lei ha nominato un paio di nostri farmaci e quindi ci sentiamo molto coinvolti. Non è tanto sul tema della sostenibilità che è un tema assolutamente critico e sul quale credo si potrebbe parlare per ore e per giorni perché gli spunti sono tanti e anche i punti di vista sono diversi. Però volevo fare invece un paio di domande molto più precise relativamente all’innovatività con cui lei ha ini-

ziato la sua presentazione, dicendo che la CTS ha il compito specifico di determinare i farmaci innovativi, di dare loro questa dicitura etichetta. La domanda che io le faccio è proprio un dubbio che ho e che lei mi può aiutare a risolvere, e sono due domande in una: lei ha parlato dell'elenco dei farmaci innovativi, che abbiamo tutti ben presente ma che se non mi è sfuggito qualcosa è un elenco di un anno, un anno e mezzo fa – 2011 – ecco da quell'elenco poi non mi risulta che sia venuto nulla di nuovo, mi conferma che siamo un po' fermi, quindi da quel punto di vista. Mi sembra strano che in questi 16-24 mesi nulla sia venuto di innovativo, e a proposito di innovatività mi chiedo, e forse ci chiediamo, se il nuovo algoritmo dell'innovatività, quello con 178 snodi, quasi 200 snodi è già stato utilizzato, e quindi ha già dato dei frutti o se oggi quando si parla di innovatività ci si riferisce ancora all'algoritmo Montanaro. Grazie

Prof. Dall'Aglio

Purtroppo devo dire che il criterio con cui si lavora oggi è ancora l'algoritmo Montanaro, sicuramente Brentuximab e Ipilimumab hanno passato i criteri che la CTS comunemente passa come innovazione e abbiamo sub judice anche l'ultima cefalosporina, di cui non ricordo il nome, per le polmoniti di comunità. Il problema è che questo algoritmo, detto algoritmo Pani, in realtà non è ancora stato utilizzato anche se questi giudizi sono già stati espressi e quindi a livello di contrattazione siamo ancora esattamente fermi ed è proprio questo che credo debba trovare uno sbocco attraverso una posizione che per me non può essere confinata all'AIFA a meno che non si accetti di diventare ancora un terreno estremamente conflittuale, ecco.

Voglio dire, una polmonite resistente a tre linee di antibiotici, come faccio a non riconoscere l'innovatività a un farmaco che in

una polmonite di comunità è efficace? E' chiaro che dentro questo non posso atteggiarmi e dire: sì, se ti do l'innovatività però poi ti do un prezzo che ti vede allineato rispetto al confronto. Cioè, non ci siamo, noi oggi abbiamo un grande need di nuovi farmaci oncologici e di antibiotici, questo lo sanno tutti, e dobbiamo esser disposti a pagare il prezzo giusto, insomma. Questo è uno degli elementi che da alcune critiche, adesso l'arrivo di Antonio Addis ha reso un po' più cogente l'argomento, e ci vede ancora al lavoro su questo, quella che ho esposto io prima era la mia opinione del tutto personale. Quindi si sta collaudando, ma siamo ancora al punto di prima, l'elenco è fermo da due anni: non è accettabile questo, non è accettabile ancora che noi ci troviamo in questa posizione con il decreto Balduzzi e i farmaci che hanno iniziato la trattativa e la submission alla CTS si trovano a dire: cosa ne facciamo? Facciamo che li mettiamo subito nella fascia C come nel decreto Balduzzi o quelli che sono in corso di analisi li completiamo? Lì abbiamo dovuto identificare una categoria nuova che si chiama C*, perché in realtà vuol dire i farmaci per cui siamo in attesa di cosa ci dice il ministro, perché per noi le trattative in corso per i farmaci sotto analisi dovrebbero essere portate a termine, fra i quali ci sono questi farmaci che ambiscono, secondo me meritatamente, ad una innovatività vera. Però ci sono questi vuoti legislativi che noi non sappiamo ancora come gestire.

E anche un altro problema etico è se è vero che dovremmo mettere sul mercato i nuovi farmaci entro 60 giorni secondo il decreto Balduzzi: che cosa succederà con i nuovi farmaci ad alto costo, i farmaci anti HIV, visto che le cifre non possono essere nel file F? Qui in Lombardia cercheremo di vedere come poter dirimere questa matassa. Già la matassa per esempio dell'Avastin verso il Ranibizumab è stata una

matassa non piccola, da poter portare, però anche lì con un po' di buon senso ci si è riusciti, però non si può avere delle posizioni massimaliste dove si dice: signori, Avastin ha già questi dati di farmacovigilanza, e in oncologia è del tutto under reported. In questo "under-reported" la traslazione in umana ha portato a delle sottovalutazioni o alla nascita di alcuni altri effetti collaterali e noi come AIFA non potevamo far altro che dire: signori, non possiamo dirvi che è tutelato chi oggi prescrive Avastin nella degenerazione maculare, perché non è tutelato, non può esserlo.

Questo non ha niente a che vedere con i problemi dell'efficacia perché sicuramente nessuno studio dimostra un'efficacia superiore del Ranibizumab sull'altro farmaco ma la contraddittorietà dell'uno o dell'altro ci porta a delle condizioni in cui il regolatorio deve dare delle risposte, e queste risposte, tanto per cambiare, vengono date col discorso del "chi costa meno". Questo può essere legittimo, ma può anche portare a degli elementi di rischio, perché poi c'è solo un lavoro che dice che è abbastanza sicuro il trattamento di shift dall'Avastin al Ranibizumab: per quelli che hanno il trattamento in corso non sappiamo che cosa può succedere. Come dicevo, è chiaro che l'economia è cogente, e se, come si dice, il denaro è il prezzo della libertà, sicuramente in questo ci rendiamo conto che non siamo liberi. Però dentro a queste cose ci dobbiamo pur provare a giocare. Dentro a questo argomento specifico abbiamo detto che riconosciamo che l'uso consolidato che l'Italia ha come unico fra i paesi partners, siamo gli unici che hanno la Di Bella, però la Di Bella prevede il farmaco a pagamento con esperienza consolidata. Allora abbiamo trovato l'escamotage di dire: lo lasciamo a pagamento del paziente perché costa sempre molto meno del trattamento di riferimento del Ranibizumab, però in chiave di regolatoria

vera scricchiola molto questo meccanismo, soprattutto nei termini etici di efficacia e sicurezza del paziente, insomma dell'uso sicuro ed efficace dei farmaci.

Dottor Bosone

Io ne avrei tante ma ne faccio una sola perché lascio poi la parola agli altri colleghi. Mi sono un po' perso, credevo di aver capito qual è il ruolo della CTS e qual è quello della CPR ma in questi ultimi mesi mi sono un po' perso. Ho l'impressione che i ruoli si siano un po' confusi e che in realtà ci sia una grande collaborazione tra i due organi per riuscire a trovare delle soluzioni in campi così difficili e complicati come benissimo ha illustrato il professor Dall'Aglio, però ho perso un po' la cognizione di qual è il ruolo di uno e qual è il ruolo dell'altro. Possiamo avere qualche chiarimento su questo?

Professor Dall'Aglio

Giustamente vanno messe le dita nella piaga... Il problema è che forse queste domande sono troppo grandi per me. Diciamo che si nota questa non uniformità nella forma dei giudizi. Lo statuto dell'AIFA è molto chiaro: la CTS deve dare indicazioni di efficacia, sicurezza, validità e proposta di ambito di fascia di prezzo alla CPR. Invece è venuto fuori che sotto pressione dell'Epac onlus addirittura i farmaci dell'epatite C sono stati approvati prima dalla CPR che dalla CTS per le note, quindi c'è stato un po' qualche cammino improprio rispetto a questi andamenti. Che mi risulti lo statuto dell'AIFA non è stato cambiato, quindi il nostro ruolo sarà ancora quello di dare degli ambiti di oscillazione di prezzo, di dare delle indicazioni alla CPR. La CPR per due volte è intervenuta con noi per chiederci chiarimenti su qualche cosa, anche perché ci sono stati dei ritardi di nomine e voi sapete benissimo che questo non giova a un comportamento corale e questo

ha portato degli elementi nuovi. Sicuramente devono lavorare più insieme, la CPR e la CTS, perché dentro la CPR si trovano delle persone, delle situazioni strane. Se andiamo a pensare ai virologi della CPR hanno sicuramente autorevolezza maggiore del virologo della CTS che non c'è più perché è Viale, d'accordo, quindi quando noi ci troviamo in situazioni, con colleghi che appartengono ad una Commissione per compito ma non per competenza, ci troviamo in difficoltà. Bisognerebbe riconoscersi rigorosamente un'autorevolezza maggiore in un campo e nell'altro. Speriamo che vada meglio in futuro.

Dottoressa Villa

Se ho capito bene lei si auspicava una differenziazione di ruoli, cioè al di là di CTS, quindi responsabilità sulla valutazione di innovatività o meno, e ai pagatori, quindi alle regioni, la decisione sul prezzo, su come rimborsare, sulla dispensazione. Potrebbe dirmi come si figurerebbe questa cosa, si potrebbe pensare a una negoziazione singola, per regione, come si può attuare questo? Perché poi di fatto avviene così, al di là del prezzo unico, a livello regionale.

Professor Dall'Aglio

Mettiamola a rovescio, che la realtà è quella che lei ha detto, cioè avviene così, e invece non dovrebbe avvenire così. La realtà è che non possiamo pensare di andare avanti così, come, per esempio, quando la regione Veneto non faceva il Cetuximab e la migrazione oncologica veniva alimentata. Cioè sicuramente si sta provando a correggere questo meccanismo a vari livelli con varie intenzioni. Oggi le Regioni spuntano prezzi di favore: se andiamo a vedere i prezzi spuntati per i vaccini dalle Regioni sono esattamente la metà, parlo dei vaccini HPV, di quello che avevamo fissato noi come CTS. Quindi siamo sicuramente fuori range

anche del buon senso. Quindi tanto vale non nascondersi dietro a un dito e dire non tanto di fare le contrattazioni regionali perché nel farmaco penso che il prezzo unico nazionale sia giusto, e abbia dei motivi importanti per essere così, ma coinvolgere di più le Regioni, cioè assegnare esplicitamente alle Regioni la definizione della innovatività. Questo credo che sia un modo giusto per coinvolgerle, per non avere delle critiche a posteriori e anche per creare un'omogeneità di distribuzione di diritti dei cittadini italiani. Purtroppo oggi invece è esattamente come dice lei.

Dottor Bianchi

Approfitto del fatto che al momento non ci sono altri quesiti per fare una domanda io: il Professore ha accennato al fatto che il 30% dei ricoveri sono inutili: uno studio pubblicato negli Stati Uniti, che è stato ampiamente ripreso dalla letteratura internazionale e che vede la partecipazione di numerose società scientifiche americane, ha segnalato il fatto che il 30% della spesa sanitaria americana sarebbe finalizzato a degli interventi che sono inutili. Questi fatti certamente hanno una grande rilevanza etica in termini di appropriatezza e vanno a confliggere con quella che è un'affermazione che ha fatto il professore e che sottoscrivo, che il diritto di accesso deve prevalere sulla mancanza di speranza. La mia domanda è: rispetto agli interventi inutili che sono sulla spesa sanitaria, spero meno in Italia che negli Stati Uniti, ho fatto un rapido calcolo, se la spesa sanitaria italiana ammonta a 140 miliardi e se, diciamo così, lo spreco fosse anche solamente un terzo di quello americano, questo ammonterebbe in Italia a quasi 15 miliardi che in questa congiuntura economica certamente potrebbero essere di grande utilità, anche per destinare risorse all'innovazione. Rispetto agli sprechi, e forse il professore mi potrà rispondere solamente relativamente allo spreco nell'ambito dell'utilizzo dei medicinali,

che cosa prospetta di fare la CTS? Quali sono i suoi orientamenti nella finalizzazione di minimizzare gli sprechi?

Professor Dall'Aglio

Ormai son 12 anni che sono in CTS e si sta provando a identificare dei temi e poi per un motivo o per l'altro non si riesce a realizzarli, però i dati penso che si commentino da soli. Vediamo un dato: decreto Bindi di decurtazione di 30.000€ del monte prescrizioni per medici di base, 2002 ecc. In 4 mesi i ricoveri sono passati dal 7% al 17%. Quindi se noi facciamo i conti della serva facciamo presto: vuol dire che se un medico di famiglia, massimo ha 1500 persone, ricovera 150 persone di più all'anno che per 3000€ fanno 450.000€ per risparmiarne 30.000. Questo se andiamo a vedere queste cifrette che ci fanno ragionare in queste condizioni. Allora non si parlava di HTA, oggi queste cifre non possono passare. Abbiamo anche un altro discorso. Il 5% dei ricoveri, secondo segnalazioni, vengono causati rispettivamente da: brusca sospensione di terapie croniche, antidiabetici e antiipertensivi, che hanno condotto da 30 a 50.000 grandi eventi cardiovascolari, e questo perché non siamo ancora in grado di avere confezioni da 100 compresse, e questo per malattie croniche dove lo spreco di farmaci non è assolutamente giustificabile, vale a dire il diabete o l'ipertensione. Non sono malattie che si inventano, eppure non si riesce, per un qualche motivo che non si sa, e qui credo che l'industria abbia la sua responsabilità, a far passare le confezioni da 100 compresse. Il secondo dato che sta venendo fuori adesso, visto che diversi programmi dei medici di

famiglia fanno scartare l'incompatibilità totale o parziale di alcuni farmaci tra loro, tra i più semplici Lansoprazolo e Plavix, una delle più classiche, che viene sistematicamente fatta, allora si parla di una percentuale dal 2,5 al 5% di ricoveri dovuti all'interazione fra farmaci, non codificate e non fatte. Quindi voglio dire, queste sono piccole cose. Se uno va a vedere qual è il monte dei ricoveri ci spaventiamo. L'anno scorso circa 11 milioni di ricoveri, queste sono le cifre dell'Italia sanitaria. Chiaramente sono compresi i day hospital, sono compresi tutti. Sono comunque cifre enormi, che rischiano di penalizzare l'unico comparto per cui è facile fare i conti dall'esterno, che è quello del farmaco, che è già iper razionalizzato a svantaggio di settori ampiamente razionalizzabili.

Voglio dire, non credo che ci voglia un genio per capire. Noi abbiamo avuto sei anni fa la sanzione ufficiale dalla Comunità Europea perché siamo l'unico paese al mondo che ha il numero più alto di posti letto privati per la psichiatria. A parità di incidenza di malattie. Allora, i 16 miliardi che costa la psichiatria del territorio doveva essere fatto per impedire i ricoveri, ma se questo non avviene, non è difficile dire che un bravo psichiatra è quello che produce meno suicidi, meno incarcerazioni o meno TSO, ma nessuno vuole fare gli indicatori di efficienza del territorio, come si sta discutendo adesso. Quindi a parole si dice che si vuole scoraggiare il ricovero ospedaliero poi in pratica tutto viene fatto affinché invece questo aumenti.

Dottor Imbesi

La ringrazio per la Relazione molto interessante. Ho solo un commento

sulle confezioni ad alto numero di unità posologica, dove ha menzionato una certa responsabilità delle aziende. Io qui la nego perché le confezioni ad alto numero di unità posologiche sono disponibili, tant'è che in altri paesi sono in commercio, e non ci costerebbe nulla commercializzarle anche qui. Il problema è uno: la negoziazione del prezzo. Peraltro in molte Regioni, anche per le terapie croniche, mettono il tetto di un pezzo a ricetta, che è contrario a qualsiasi concetto di aderenza per una terapia di tipo cronico, per esempio per ipercolesterolemia o diabete. Quindi le responsabilità non sono tutte da un lato.

Professor Dall'Aglio

Le contraddizioni ci porterebbero lontano, questa logica di spesa, siamo nel pieno del dibattito della edizione finale della nota 13, che avendo come end point, quello di arginare l'esplosione di mercato di una statina, ci si trova a scrivere un poema sulle classi di rischio che nessuno leggerà mai, pur di non dire queste cose qua. Le aziende ci hanno segnalato che un cambiamento di confezione è una spesa considerata non sostenibile, tant'è che noi abbiamo fatto per due volte la commissione confezioni ottimali limitandole ai farmaci suscettibili di brusca sospensione, vale a dire antirigetto, antiepilettici, antidiabetici, antiipertensivi, grossolanamente. Questo era il quadro, ma non c'è stato assolutamente riscontro. Avevamo proposto anche il multipack, le confezioni da tre. E' chiaro che la preoccupazione di un'azienda è quella di andare incontro ad una scontistica eccessiva, rispetto a questo, è possibile, però si può parlare anche di questo.

PAOLA BAIARDI
CVBF

Seminario SIAR - Gennaio 2013

Studi clinici nelle piccole popolazioni

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

Ringrazio innanzitutto il dottor Bianchi, il dottor Bosone e gli altri organizzatori per avermi dato l'opportunità di partecipare a questa giornata di aggiornamenti regolatori e cambiare completamente argomento rispetto al tema precedente. Passiamo nella fase di sviluppo dei farmaci, in particolare ci concentriamo sullo sviluppo clinico nei contesti delle piccole popolazioni. Credo che almeno parecchi di voi anche per contatti personali si siano trovati nel contesto di dover sviluppare qualche prodotto in queste particolari situazioni e anche dal punto di vista regolatorio devo dire che l'argomento è caldo già da qualche anno. Tant'è che l'EMA ha rilasciato già dal 2005 questa linea guida che credo conosciate sullo sviluppo degli studi clinici nel contesto delle piccole popolazioni, cioè nei contesti in cui abbiamo a disposizione limitate numerosità di pazienti da arruolare negli studi clinici. E vengono identificati quelli che sono i contesti tipici in cui si citano le piccole popolazioni: sono sostanzialmente i contesti delle malattie rare e i contesti della pediatria. In particolare per quanto riguarda l'aspetto pediatrico negli ultimi anni, dal 2007, con l'avvento anche del regolamento pediatrico questo è stato un settore molto incentivato in termini di ricerca dal punto di vista regolatorio. Però vorrei dire anche che non sono gli unici contesti in cui

possiamo parlare di piccole popolazioni perché se pensiamo a quello che uno deve scrivere sul foglietto illustrativo, deve scrivere l'utilizzo del farmaco nelle donne in gravidanza, deve scrivere l'utilizzo nei soggetti che possono avere un renal impairment e quindi, nell'ottica di voler studiare effettivamente nel modo migliore i farmaci in tutte quelle che possono essere le sottopopolazioni caratteristiche, ci potremmo trovare a dover avere a che fare con numerosità limitate. Siccome io sono un biostatistico mi piace dare una definizione anche dal punto di vista statistico di cosa vuol dire parlare di piccole popolazioni nel caso di uno studio clinico, e in particolare: una popolazione viene definita "piccola" quando un trial di una adeguata dimensione campionaria non è possibile da effettuarsi a causa delle difficoltà di reclutare un numero sufficiente di pazienti. "Non è possibile" ancora una volta in termini statistici nel senso che i risultati spesso non sono supportati da adeguata potenza statistica e questo può essere lo scoglio principale che ci si può trovare a dover affrontare nel caso di una approvazione di un prodotto in questi contesti. Credo che sappiate altrettanto benissimo il fatto che la numerosità campionaria nella determinazione di quanti soggetti devo arruolare per uno studio clinico dipende da parecchi fattori, dipende in modo

particolare dai confronti che io vado ad effettuare e quindi dalla differenza che mi aspetto tra le popolazioni a confronto. Se ho una differenza grande da dover dimostrare ragionevolmente mi serviranno pochi soggetti e quindi potrò affrontare anche nel caso delle piccole popolazioni uno studio secondo un approccio tradizionale, ma molto spesso non è così, soprattutto quando devo confrontarmi con un comparatore attivo e di conseguenza a fronte di piccoli confronti grandi numerosità che possono porre queste problematiche dal punto di vista statistico. Tornando ai due ambiti principali di applicazione di questi concetti, il concetto delle malattie rare e della pediatria, ovviamente nel contesto delle malattie rare ci troviamo molto spesso in un contesto di pazienti che sono geograficamente dispersi, quindi anche la soluzione di effettuare degli studi clinici multicentrici può diventare onerosa anche dal punto di vista logistico, di costi, di tempi di realizzazione dello studio, così come molto spesso le malattie rare si possono presentare secondo una gamma di severità abbastanza distribuita, quindi anche difficoltà nell'identificare una popolazione omogenea per poter effettuare lo studio, mancano gli end point molto spesso in questi contesti e anche gli end point surrogati spesso non sono validati, e questi sono tutti fattori che deter-

minano difficoltà nella ricerca. Nel contesto pediatrico questi fattori possono essere ulteriormente aggravati anche da una difficoltà dell'accettazione dello studio perché per qualunque genitore far partecipare il proprio figlio ad uno studio clinico può rappresentare un ostacolo. Comunque la ricerca a fronte, se vogliamo ritornare al discorso dell'etica, di un'etica individuale rispetto a quella che può essere un'etica collettiva derivante dallo studio clinico. Quindi siccome molto spesso le malattie rare sono malattie di carattere genetico, nel dover affrontare lo sviluppo di un prodotto in questi contesti ci troviamo a volte in serie difficoltà nell'ottenimento di dati che siano supportivi e confermativi dell'efficacia e della sicurezza di prodotti in questi contesti. Questo è quello che viene indicato anche nella linea guida dell'EMA, in cui si sottolinea che è addirittura imperativo il fatto che in questi contesti il metodo analitico più efficiente debba essere utilizzato per dimostrare efficacia e sicurezza dei prodotti. Si fa riferimento a metodi tradizionali, a metodi che vengono definiti innovativi e si fa anche riferimento a procedure di modellizzazione quando queste possono essere in grado di supportare l'evidenza scientifica necessaria per raggiungere il mercato da parte di questi prodotti. Nuovamente da un punto di vista statistico questo cosa vuol dire? Vuol dire in qualche modo cambiare l'approccio di sviluppo dei prodotti in questi contesti? Vuol dire abbandonare quello che è chiamato l'approccio frequentista, cioè fare dei test dell'ipotesi, verificare dal punto di vista statistico e cambiare proprio l'approccio nel senso che se ci troviamo in un contesto in cui è abbastanza difficile dimostrare l'efficacia per i motivi che abbiamo visto prima dobbiamo proprio cercare di sfruttare al massimo quella che può essere l'evidenza già disponibile. Molto spesso questo discorso viene fatto alla fine della

fase tre dello sviluppo tradizionale di un farmaco, quando mi trovo ad aver dimostrato efficacia e sicurezza secondo i paradigmi standard, dopo di che vado a vedere con altre tipologie di studio e supporto questo. Questo processo viene chiamato di "evidence synthesis", che dal punto di vista scientifico ma anche regolatorio sta sempre più entrando in quella che è la fase tradizionale di sviluppo di un prodotto. Quindi anche dal punto di vista regolatorio, pure che questo non sia stato ancora formalmente introdotto in linee guida o in documenti che supportano in maniera diciamo precisa e non a carattere di filosofia generale questi concetti, comunque è un passo verso il quale la comunità sia scientifica sia regolatoria in particolare dell'EMA ma anche in collaborazione con l'FDA ad esempio, verso i quali dicevo ci si sta muovendo. Quindi un nuovo approccio di analisi dei dati, anche una nuova modalità di creare questi protocolli di studio. Non so se qualcuno di voi abbia avuto occasione di presentare dei piani di investigazione pediatrica presso il PDCO dell'EMA, molto spesso nello sviluppo di un prodotto che riguarda il bambino vengono caldeggiati approcci di population PK-PD, quindi approcci in cui la modellistica o l'estrapolazione dell'efficacia vengono appunto caldegiate proprio per poter ottenere quella che è la massima evidenza disponibile al momento. Non solo però un approccio a livello di analisi di nuovi protocolli ma addirittura un approccio anche a monte in quello che può essere definito il sottogruppo di pazienti nel quale il farmaco possa dimostrare una maggior efficacia del prodotto stesso. Abbiamo sentito anche dalla relazione precedente questo concetto che poi va molto a correlarsi al discorso dell'etica dell'utilizzo dei prodotti medicinali, però identificando attraverso tecniche statistiche di modellizzazione e di simulazione degli studi quello che può

essere anche il sottogruppo ottimale della popolazione in cui identificare e valutare correttamente l'efficacia e la sicurezza dei prodotti, questo può essere sicuramente un valore aggiunto. Quindi queste metodologie possono addirittura essere utili per in qualche modo estremizzare quello che è il concetto della medicina personalizzata dal singolo al sottogruppo di pazienti che possono presentare delle caratteristiche particolari in modo tale da poter dimostrare efficacia e sicurezza del prodotto in questo sottogruppo. E quindi se ci troviamo in questo contesto siamo nuovamente in un contesto di piccola popolazione, allontanandoci da quelle che sono anche a volte le piccole popolazioni per eccellenza delle malattie rare e della pediatria come citavo inizialmente. Dicevo un modello diverso di analisi dei dati, credo che anche in questo caso abbiate sentito nominate questi approcci bayesiani che sono proprio l'incarnazione di quello che è il concetto della sintesi dell'evidenza a cui facevo riferimento prima. In particolare nello sviluppo di studi pediatrici, come l'esempio che vi sto per mostrare, in questo contesto utilizzare i dati che possono essere già disponibili di studi analoghi in contesti simili effettuati nell'adulto può essere veramente utile per partire non proprio da zero nello studio del farmaco nel contesto pediatrico ma da una situazione di conoscenza un pochino più avanzata, quella che dal punto di vista statistico viene definita la costruzione di una distribuzione di probabilità a priori di quello che sarà il mio end point che voglio andare a dimostrare nell'ambito dello studio clinico pediatrico. Questa è una pubblicazione che mi sembra abbastanza esplicativa di questo concetto, effettuata nel contesto di una malattia rara, si tratta di uno studio clinico nei bambini, che vuole confrontare l'efficacia di una immunoglobulina utilizzata per via endovenosa verso la plasmateresi in questi

bambini affetti da sindrome di Guillain-Barré. Era un contesto in cui gli autori avevano a disposizione già alcuni studi nell'adulto, che sono quelli che vedete riportati in questa tabella, studi anche di numerosità abbastanza consistenti, dell'ordine di 250 soggetti, alcuni dati, ma vedete queste sono le numerosità degli studi, molto pochi, 6, 8, 9 bambini, il lavoro che è stato fatto è sostanzialmente un lavoro di tipo diciamo metanalitico per ottenere una conoscenza già di partenza all'interno dello studio clinico. Questa è la distribuzione dell'end point dello studio che nel caso specifico era il tempo per la deambulazione non assistita, e quello che viene dimostrato attraverso studi di simulazione è che se voi guardate queste sono le numerosità campionarie, questi sono i valori della potenza statistica dello studio, e quindi a parità di numerosità campionaria, ad esempio 160 soggetti, questa è la potenza che si raggiunge con un approccio tradizionale, 67%, questa è la potenza che si raggiunge con un disegno di questo tipo, 77%. Questo cosa vuol dire? Vuol dire che posso ottenere dei risultati più validi a fronte di un arruolamento di un numero inferiore di soggetti che è quello che sostanzialmente mi serve in un contesto di piccola popolazione. E questo insegna anche a cambiare proprio un pochino la mentalità nei confronti dell'approccio dello sviluppo di questi farmaci, abbandonando un pochino quello che è il trial clinico randomizzato controllato standard a cui siamo abituati per muoverci verso altri disegni di studio. Possono essere disegni sequenziali, possono essere disegni adattativi, credo che questo sia uno dei metodi che vengono più utilizzati, accanto anche a, già citavo, tecniche di modellizzazione, tecniche di estrapolazione che mi consentono di dimostrare efficacia del prodotto senza effettuare degli studi clinici aggiuntivi. Questo nel contesto della pediatria è particolarmente

importante perché anche il regolamento pediatrico uscito nel 2007 sostiene e caldeggia il fatto di evitare di esporre i bambini a studi clinici che non sono necessari. Vuol dire che se riesco ad ottenere l'informazione sull'efficacia del prodotto senza effettuare un nuovo studio clinico, questa dev'essere la strada che devo seguire. Quindi riduzione del numero di soggetti negli studi ma anche riduzione di costi, se non faccio gli studi o se perlomeno li riduco, riduco i costi e riduco i tempi di sviluppo del prodotto. Questa è un'altra pubblicazione a dimostrare che l'utilizzo di questi metodi, e in particolare dei disegni sequenziali, qui siamo nel campo della neonatologia, gli autori hanno dimostrato in questo caso che, se avessero utilizzato per lo sviluppo di questi prodotti tutti i disegni sequenziali anziché un disegno standard di trial clinico randomizzato e controllato ci sarebbe stato un risparmio del 35% nelle numerosità campionarie, quindi un risparmio sia di soggetti ma anche, come dicevo, di costi e di tempi. Giusto per incrementare questa carrellata di approcci innovativi volevo citarvi anche questo disegno di studio, se qualcuno si è occupato di artrite reumatoide idiopatica giovanile sicuramente avrà letto pubblicazioni con questo approccio, questo è un approccio che è stato anche riconosciuto dal Pediatric Rheumatology Expert Group dell'EMA nel 2009 come il più appropriato disegno di studio clinico per sviluppare un prodotto in questo contesto. Si tratta di quello che si chiama un "enrichment approach", in particolare il disegno si chiama "randomized withdrawal design" in cui la filosofia è quella di fare una preselezione dei soggetti che possono essere potenzialmente rispondenti al prodotto. Questo come si fa? Si fa anticipando un disegno tradizionale in cui si confronta un trattamento attivo verso il placebo o verso lo standard di riferimento se questo esiste, lo si fa anticipare

da una fase in aperto in cui il paziente viene trattato con il trattamento attivo. A questo punto i soggetti che non rispondono vengono esclusi dallo studio e vengono randomizzati secondo un disegno tradizionale solo i soggetti che sono rispondenti al trattamento. È il disegno che è stato applicato nel caso dello sviluppo di questi due prodotti, nei contesti che abbiamo visto, e che ha dato risultati sicuramente positivi. Giusto una nota ancora sulla possibilità di ottenere evidenza in questi contesti di piccole popolazioni allontanandoci dal discorso dello sviluppo dello studio clinico, ma cercando di ottenere l'evidenza attraverso procedure alternative, varie e innovative, quindi con l'utilizzo di modelli statistici e di aspetti di simulazione. Anche in questo caso l'EMA sostiene questa posizione, questi sono i risultati di un workshop che si è tenuto alla fine del 2011, in cui il metodo viene considerato come uno strumento molto potente per ottenere informazioni a livello sia di disegno dello studio clinico sia di analisi dei dati, e in particolare questo approccio viene già correntemente utilizzato, come dicevo prima, negli studi di PK di popolazione, e in particolare nel contesto pediatrico. Purtroppo c'è da dire che ancora sono poche in generale le competenze sia dal punto di vista scientifico sia dal punto di vista regolatorio, a volte anche nel contesto dell'azienda, che portano avanti concetti di questo tipo e molto spesso all'interno dei regolatori è stata riconosciuta all'interno di questo workshop la necessità di unire le competenze e incrementare le competenze stesse attraverso l'interazione tra gli stake holders coinvolti nello sviluppo del prodotto. Lo stesso discorso vale per i concetti di estrapolazione dell'efficacia, in particolare questo è un concetto sul quale l'EMA sta lavorando in maniera particolare, veramente molto nell'ultimo periodo, ha rilasciato questo concept paper

che era aperto per la consultazione fino alla fine dell'anno scorso, 30 settembre 2012, il concept paper è un documento in qualche modo preliminare alla preparazione di una linea guida in cui sono stati definiti quelli che sono gli obiettivi dell'estrapolazione e sono state date linee generali sull'utilizzo di queste tecniche nell'ottenimento dei risultati di efficacia e sicurezza nello sviluppo dei prodotti. Purtroppo c'è da dire che come tutte le linee guida o i documenti di questo genere non entrano nel merito dei contenuti ma danno delle indicazioni di carattere generale dello sviluppo dei farmaci, identificando anche quelli che sono i contesti di applicazione delle metodiche. In particolare, già dicevo nel contesto pediatrico, questo è un concetto piuttosto stressato dal punto di vista regolatorio, e addirittura la linea guida che era la ICH P 11 per lo sviluppo dei prodotti nell'ambito della pediatria identificava dei contesti in cui queste tecniche di estrapolazione potevano essere utilizzate. In particolare nel caso di sviluppo di un prodotto per un'indicazione che fosse la stessa dell'adulto, in una condizione in cui il processo di malattia poteva ritenersi simile tra adulto e bambino, questo è un contesto tipico in cui i principi dell'estrapolazione funzionano bene. E questa è una pubblicazione, una dimostrazione empirica del fatto che nel contesto ad esempio delle epilessie focali questo funziona bene. Nel caso, questa è una serie di prodotti utilizzati sia nel bambino che nell'adulto nella condizione, la Lamotrigina è un esempio ma ce ne sono anche altri, questo è un trial nell'adulto, un trial analogo è stato effettuato nel bambino nella fascia di età dai due ai sedici anni e andando a vedere i risultati di questi studi, se voi vedete i risultati sono esattamente sovrapponibili in termini di efficacia del prodotto nell'utilizzo nelle due popolazioni. E questa è una

dimostrazione in qualche modo empirica del fatto che se si fossero applicati i concetti di estrapolazione avrebbero funzionato e avremmo probabilmente risparmiato di effettuare lo studio nella popolazione pediatrica. All'interno della linea guida EMA vengono identificati quelli che sono gli ambiti in cui l'estrapolazione può funzionare, dicevo già precedentemente, quindi vi ho portato un esempio di estrapolazione dall'adulto alla popolazione pediatrica. Concetti di estrapolazione funzionano anche in ambiti diversi, tra farmaci della stessa classe, tra classi di farmaci, tra diversi stadi della malattia e via dicendo. E voglio chiudere questa relazione portando l'esperienza del mio gruppo di lavoro all'interno di questo progetto che si chiama GRIP, Global Research In Pediatrics, è un progetto finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del 7° programma quadro, è un progetto in particolare che ha come obiettivo ampio l'utilizzo razionale e sicuro dei farmaci nella pediatria, in realtà è un network of excellence, quindi vuol dire che raduna un insieme di ricercatori che si occupano in particolare di metodologia dello sviluppo della pediatria e quindi delle piccole popolazioni, in particolare c'è questo sottogruppo di lavoro di cui faccio parte, che vuole proprio identificare, proporre e validare queste nuove metodologie alternative per i disegni di studi in questi contesti. Le metodologie posso dire che sono già state identificate, quello che manca è dimostrarne in qualche modo in maniera oggettiva l'efficienza di utilizzo in alcuni contesti particolari o per alcuni farmaci specifici. Il lavoro che si sta portando avanti è proprio quello di studiare, dal punto di vista diciamo di simulazione di studi, e andare a valutare se ci sono alcuni approcci innovativi che possono funzionare meglio, essere più efficienti in termini di costi, di risparmio di per-

sone, di migliori capacità di mettere in evidenza l'efficacia del prodotto, quindi alcuni metodi che possono funzionare meglio in un contesto rispetto ad un altro. Quindi dimostrare una superiorità di questi studi in termini di potenza dello studio, di capacità di raggiungere l'obiettivo, di ridurre la percentuale di drop out dagli studi clinici. Quindi tutte procedure di ottimizzazione anche se devo dire che, come appunto vorrei concludere, dicendo che questi sono sicuramente metodi promettenti, metodi che devono essere incentivati, ma metodi sui quali c'è ancora necessità di studiare parecchio e soprattutto a volte l'industria farmaceutica può essere un pochino riluttante nell'utilizzo di queste procedure alternative per una possibile difficoltà a carattere regolatorio nel momento dell'approvazione del farmaco. Quindi quello che si può auspicare è una sempre maggiore collaborazione tra chi sviluppa e chi poi deve effettivamente dare l'autorizzazione al commercio. Posso dire che con l'esperienza del Comitato Pediatrico dell'EMA questo è una modalità di lavoro che si sta sempre più applicando e che sta cominciando a dare dei risultati che potrei definire, dal mio punto di vista, assolutamente positivi. Credo di non avere altro da aggiungere per cui vi ringrazio per l'attenzione.

Dottor Walter Bianchi

Io ringrazio la professoressa per questa che più che una relazione definirei una lettura magistrale che ci ha fatto vedere tutti i possibili disegni degli studi che possono essere utilizzati nelle piccole popolazioni, anche se purtroppo ce l'ha fatto vedere molto rapidamente. A questo punto passerei la parola alla dottoressa Fasola che ci farà il solito apprezzatissimo aggiornamento regolatorio su quanto è accaduto nel 2012.

ANNA FASOLA
SIAR

Seminario SIAR - Gennaio 2013

Aggiornamento regolatorio 2012

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

Io ho raccolto le informazioni fino al 15 gennaio, anche se c'è qualche novità proprio degli ultimi giorni. Qui (2 - 3) ho cercato di mettere in elenco, e non è che voglia entrare proprio nel dettaglio, tutte le normative che sono risultate nel corso del 2012, in particolare tutti questi decreti legge che poi si sono trasformati in legge. Io li ho semplicemente elencati, poi li riprendiamo a mano a mano a seconda dell'argomento che hanno trattato. Sono tanti e il nuovo governo ha ripreso questa bella abitudine di un po' di tempo fa di utilizzare la formula del decreto legge per partire subito con le norme e aspettare poi successivamente la conversione in legge. Innanzitutto la prima in ordine di tempo considerando tutto il 2012 è stata (4) questa legge di conversione del D.L. 29/12/2011 che non avevamo forse ancora trattato l'anno scorso e che ha permesso di spostare al 3/7/2013 l'entrata in vigore della necessità di avere il GMP per le materie prime utilizzate per la produzione dei medicinali. Poi vedremo successivamente in un'altra slide quello che è risultato da questa applicazione visto che non è semplice per alcuni principi attivi avere la disponibilità di questo GMP. Accenno soltanto al discorso del pay back perché penso che ne parlerà poi il collega dottor Giaracca per quanto riguarda la proroga al 31/12/2012, poi proroga della delega legislativa per la rior-

ganizzazione di enti, istituti e società vigilate dal Ministero della Salute, e poi completamento di processo di riorganizzazione dell'AIFA, per il quale sono state emanate delle normative specifiche. Il nuovo decreto (5) pubblicato sulla Gazzetta nel maggio 2012 ha stabilito un nuovo regolamento dell'AIFA, dando la possibilità al Consiglio di Amministrazione di modificare l'assetto organizzativo dell'Agenzia su proposta del Direttore Generale per garantire la massima funzionalità di AIFA in relazione alla rilevanza e alla complessità delle competenze attribuitele. Sono state ridefinite le composizioni degli organi collegiali, sia la CTS che la CPR adesso sono costituite da 10 membri, 3 nominati dal Ministero della Salute, 1 nominato dal Ministero dell'Economia, 4 dalla conferenza Stato-Regioni, il Direttore Generale dell'AIFA e il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità. Gli organi collegiali durano in carica tre anni e sono rinnovabili una sola volta. Questa (6) è l'attuale composizione sia della CTS che della CPR che rimarrà quindi in carica per tre anni. Sempre questo decreto sul nuovo regolamento dell'AIFA ha introdotto il concetto di conflitto di interessi (7) che AIFA ha consolidato con l'emanazione di uno specifico regolamento pubblicato il 20 marzo 2012. Un apposito articolo prevede l'ipotesi di sospensione dei

componenti delle commissioni per conflitto d'interesse su delibera del Consiglio di Amministrazione e dietro proposta del Direttore generale, e gli stessi possono essere dichiarati decaduti dal Ministero della Salute per il venir meno dei requisiti delle loro nomine. Con una determina del 3 luglio 2012 l'AIFA ha istituito il Comitato per la valutazione dei conflitti d'interesse, e qui vi ho riportato i membri di questa commissione, e il regolamento per la disciplina dei conflitti d'interesse è stato pubblicato sulla Gazzetta del 20 marzo 2012. Il Decreto del nuovo regolamento dell'AIFA consente all'AIFA di rendere servizi e utilità a terzi a titolo oneroso, tra cui l'attività di scientific advice, la formazione continua per gli operatori del settore, l'analisi di ricerca, studi di settore e l'attività editoriale. Sempre il nuovo regolamento dell'AIFA ha istituito (8) delle linee guide che riguardano la regolamentazione degli incontri tra AIFA e le ditte farmaceutiche, tutta la regolamentazione per il scientific advice, la linea guida per le notifiche dei provvedimenti, la linea guida per la gestione di eventi esterni da parte del personale AIFA e la regolazione e l'ottimizzazione della gestione degli esperti impiegati a supporto delle attività istituzionali dell'AIFA. Dal 1 gennaio, (9), lo sappiamo, c'è più che altro l'intenzione dell'AIFA di introdurre nuovi

sistemi informativi. Da qui in poi ho introdotto alcune slide che sono tutte legate a questi nuovi sistemi informativi che noi sappiamo non sono ancora entrati effettivamente in atto. Quindi fase attuativa di un nuovo sistema informativo per la totale integrazione di tutti i sistemi presenti in AIFA, allo scopo di perseguire un processo di semplificazione delle procedure, di ottimizzazione delle risorse, dare una maggiore trasparenza amministrativa e un'interfaccia con i sistemi esterni, in particolare con l'EMA. C'è una fase di transizione che stiamo vivendo adesso, durante la quale non si potrà operare su parte degli applicativi AIFA attualmente in uso, e questo noi lo sappiamo. Banalmente, ogni volta che preparo questo intervento comincio dalle slide dell'anno precedente, e ci sono degli argomenti che tutti gli anni compaiono, come ad esempio l'accreditamento dei procuratori, il codice SIS. Comunque (10) questo discorso dell'accreditamento dei procuratori è una conseguenza del fatto che i sistemi informatici sono bloccati per cui si sconsiglia di inserire nuove richieste di accreditamento e di revoca a partire dal 27 dicembre, in modo da poter garantire la lavorazione di quelle già inserite. Per cui i nuovi procuratori devono presentarsi con la carta in mano al momento dell'entrata in AIFA per il ritiro dei documenti. Per quanto riguarda le interferenze che il blocco dei sistemi informativi hanno dato sulle nostre procedure quotidiane: (11) rinnovi, dal 1° gennaio le domande devono essere presentate in formato cartaceo, entro il 15 febbraio verrà messo comunque a disposizione delle aziende un sistema provvisorio. Le domande di variazione di tipo I e II dovranno essere presentate in formato cartaceo, accompagnate da CD e DVD

Dal 1° gennaio 2013 le richieste di esenzione della decadenza per quei medicinali che ne potrebbero beneficiare devono essere inoltrate

all'AIFA mediante la Posta Elettronica. Per quanto riguarda la Sunset (12), l'esenzione triennale per esportazione ha avuto la prima decadenza il 6 luglio di quest'anno, visto che il decreto legislativo era entrato in vigore nel luglio 2009, e le domande di rinnovo dovevano essere inviate con le stesse modalità entro il 18 maggio 2012. (13) Sempre il discorso dei nuovi sistemi informativi che condiziona gli adempimenti legati per le aziende relativi al prezzo massimo ex factory per i farmaci classificati in fascia Cbis, che devono essere comunicati almeno 15 giorni prima. In via transitoria, a partire dal 1° gennaio 2013 le aziende dovranno utilizzare le modalità operative alternative che sono state fissate da questo comunicato AIFA del 2 di gennaio e devono essere seguite queste modalità anche per le date di prima commercializzazione e le date di primo prezzo e non soltanto per le variazioni. Quest'anno, (14) essendo un anno dispari, è possibile aumentare i prezzi dei farmaci di classe C, il che deve avvenire ogni mese di gennaio entro la fine del mese di gennaio. Quindi l'azienda deve comunicare la variazione di prezzo entro il 31 gennaio, non può essere comunicata prima del 1° gennaio e la comunicazione delle aziende deve pervenire almeno 15 giorni prima dell'aumento del prezzo. L'azienda deve indicare la data di decorrenza del nuovo prezzo, specificando il codice AIC, la descrizione della confezione e indicando anche la variazione percentuale di aumento. (15) Le aziende farmaceutiche che devono presentare domanda di rimborsabilità, a partire dal 27 dicembre devono presentare la domanda in formato cartaceo, nella fase di transizione è stato richiesto anche l'invio della documentazione su supporto elettronico e anche qui nel comunicato AIFA c'è una descrizione precisa delle modalità che devono essere seguite. (16) Comunicazione su procedimenti di

governo della spesa farmaceutica, il Pay-Back: a partire dal 1° gennaio non sarà più possibile accedere con le proprie credenziali attraverso l'AIFA Front -End e quindi anche nell'area riservata per la visione dei dati relativi ai procedimenti di pay-back. Il disservizio sarà temporaneo, in attesa del ripristino e pertanto si invitano le aziende farmaceutiche a scaricare preventivamente i loro dati di competenza entro il 31 dicembre 2012. (17) Elenco degli informatori scientifici: anche questa è un'attività che va sviluppata entro la fine di febbraio, anche qui nel comunicato AIFA è possibile scaricare le nuove modalità legate al disservizio attuale, è stato concesso un ulteriore mese di tempo in questo caso per completare le schede integrate con i dati inizialmente mancanti. Quindi è possibile depositare queste informazioni fino alla fine di marzo. (18) Il passaggio al nuovo sistema richiederà una fase di transizione necessaria per quanto riguarda gli adempimenti relativi alla sperimentazione clinica che sono passati di competenza all'AIFA. Quindi c'è stato questo passaggio di competenze che è capitato proprio nel momento in cui anche i sistemi operative dell'AIFA non funzionano. Anche in questo caso i comunicati AIFA illustrano delle istruzioni dettagliate per la trasmissione delle documentazioni. Per agevolare il lavoro degli operatori sono pubblicati, tramite il portale istituzionale dell'AIFA i moduli in formato "word" delle principali appendici del decreto 2007, ed è disponibile un elenco delle documentazioni da trasmettere nel periodo di gestione transitoria. (19) È stata pubblicata, sempre relativa al discorso dell'introduzione del nuovo regolamento sulla farmacovigilanza, una determinazione AIFA del 20 settembre 2012 che ha portato all'adozione delle linee guida CT-3 della Comunità Europea in attuazione alla direttiva 2001/20, l'adozione delle linee

guida ICH E2F del settembre 2011 e l'istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica. Nelle more dell'implementazione di una banca dati nazionale delle SUSAR e dei DSVR sono previste ulteriori disposizioni transitorie oltre a quelle già contenute nella linea guida CT-3 disponibile sul sito AIFA. E questa è una comunicazione recentissima, del 28 dicembre dell'anno scorso. (20) Con il comunicato del 19 novembre 2012 l'AIFA metterà a disposizione definitivamente un nuovo sistema elettronico per l'acquisizione, da parte delle aziende farmaceutiche, di tutti gli stampati che regolano i medicinali in commercio nel nostro paese, quindi foglio illustrativo, RCP ed etichette. Il nuovo portale consentirà di alimentare il database, attualmente in fase di test, che consentirà di rendere disponibile alle aziende, agli operatori sanitari e ai cittadini tutte le informazioni ufficiali che riguardano il mondo del farmaco. Il database dovrebbe essere esaustivo e aggiornato costantemente. È un primo tentativo di banca dati nel nostro paese ed è già stata attuata una fase sperimentale con associazioni di categoria, Farindustria, Federchimica, Federfarma e Assogenerici. Probabilmente qui ci sono colleghi che hanno partecipato a questa simulazione. (21) L'AIFA raccomanda con un comunicato recente la consultazione del documento sulle "Best Practice Guide" che riguarda la qualità della traduzione dei testi. (22) L'AIFA, nell'ambito del suo progetto di ristrutturazione e di rinnovamento, ha iniziato a pubblicare una sezione dedicata ai Concept Paper che rappresentano la posizione preliminare dell'Agenzia su argomenti di particolare rilievo nell'ambito della Sanità e questa sezione del sito è sottoposta a discussioni con altre associazioni di categoria e tenendo presenti i vari punti di vista delle parti coinvolte. I

primi Concept Paper pubblicati riguardano gli anticoagulanti orali, la fibrosi cistica, i farmaci biosimilari. Il Concept Paper è destinato a diventare un Position Paper nel momento in cui si arriva a stabilire un accordo, una posizione comune su questo argomento, e i risultati, dopo questa consultazione pubblica verranno pubblicati. (23) A decorrere dalle sedute della CTS del 30 e 31 ottobre l'AIFA, in questo progetto di rafforzamento dell'opzione trasparenza, ha ritenuto necessario rendere accessibile al pubblico sul proprio sito istituzionale nel modo più integrale possibile l'Ordine del Giorno dei lavori della CTS e della CPR. Vengono indicate, oltre agli argomenti di natura generale (come già avviene), anche informazioni relative alle specialità medicinali oggetto d'esame da parte della Commissione quali: il tipo di richiesta pervenuta (nuova AIC, autorizzazione di nuova indicazione, ecc.) il principio attivo, la forma farmaceutica, il dosaggio. L'AIFA sottolinea che non saranno oggetto di divulgazione elementi di riservatezza. (24) Accesso telematico agli atti amministrativi. È stata attivata una casella di posta elettronica presso la quale le ditte dovranno presentare la propria richiesta di accesso alla documentazione da un loro indirizzo di posta certificata. Le richieste pervenute verranno evase trasmettendo in PDF all'indirizzo di posta certificata utilizzata le copie degli stralci dei verbali richiesti. (25) Ecco qui il discorso della famosa attribuzione del codice SIS, sempre per il discorso che dal 28 maggio 2012 dovrà essere usata unicamente la nuova documentazione e la nuova modulistica e rimane in vigore la casella e-mail precedente.

(26) Entriamo un po' più negli argomenti oggetto delle leggi e decreti che avevo indicato all'inizio. Io vi ho riportato, perché è quello che ci ha coinvolti più da vicino, l'articolo 15 della legge 135 che è stata resa operativa con il decreto di

conversione del luglio 2012, che però è stato praticamente sostituito dalla legge Balduzzi, per cui in realtà quello che è stato riportato qui è stato poi rivisto completamente dalla legge 221, per cui ne parliamo un attimo dopo. Però diciamo che l'articolo 15 è particolarmente importante anche per il comma 11-ter perché viene praticamente confermato che nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti diversi principi attivi, le regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'AIFA. Stiamo tornando un po' a quello che era l'argomento della nostra prima relazione. (27) L'articolo 13, che ha sostituito completamente l'articolo 15 nel giro di tre mesi, riguarda gli obblighi del medico che curi un paziente per la prima volta per una patologia cronica ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti. È obbligatoria l'indicazione nella ricetta da parte del medico, del principio attivo del medicinale. La scritta in rosso è quella introdotta dall'articolo nuovo: non è valida la ricetta del SSN che risulti priva dell'indicazione del principio attivo. Il medico ha facoltà di indicare nella ricetta anche la denominazione, di marca o generica, di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo. L'indicazione dello specifico medicinale è vincolante per il farmacista nel caso in cui nella ricetta sia inserita, corredata obbligatoriamente da una sintetica motivazione, la clausola di non sostituibilità. L'indicazione di uno specifico farmaco è vincolante per il farmacista anche quando il farmaco indicato abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatta comunque salva la diversa richiesta del cliente. Questo è il pezzo nuovo: il farmacista quindi potrà consegnare al cliente un medicinale diverso da quello eventualmente indicato dal medico soltanto quando la sostitu-

zione sia chiesta dal cliente stesso. In questo caso, se il medicinale ha un prezzo diverso, la differenza deve essere pagata dal paziente. È un dedalo di richiami, questo articolo. (28) A questo punto l'AIFA, per adeguarsi a quanto stabilito da queste leggi, ha aggiornato le tabelle con la lista dei farmaci di classe A per consentire a tutti gli operatori la prescrizione per principio attivo. Quindi, in applicazione a quanto stabilito dalla legge, l'AIFA rende disponibili degli elenchi ordinati rispettivamente per principio attivo o per nome commerciale. L'ultimo aggiornamento è del 28 dicembre 2012, perché comunque erano già state rese disponibili per effetto della legge precedente, quella il cui articolo è stato sostituito. Quindi a livello di sito AIFA noi troveremo sia le liste di trasparenza, che vengono aggiornate al 15 di ogni mese, sia le liste legate invece all'applicazione di questo decreto sulla ricettazione che riguardano le associazioni di prescrizioni per principio attivo che non necessariamente sono la stessa cosa. (29) Io vi ho fatto la stampa della prima pagina per farvi vedere come compare, perché comunque c'è anche qui l'indicazione del prezzo, in ogni caso. (30) Ho richiamato il decreto ministeriale del 18 aprile 2012 pur sapendo che questo è stato poi abrogato da quello del novembre successivo, e qui ho ripreso i richiami dei decreti legge che prevedono la possibilità di vendere i n esercizi commerciali che non siano le farmacie determinati farmaci di classe C con determinate caratteristiche, perché il decreto del 18 aprile ha richiamato praticamente questo decreto per stabilire quali sono i farmaci di classe C che possono essere venduti anche negli esercizi commerciali. Il decreto 18 aprile 2012 diceva che praticamente tutti i farmaci che non erano elencati, tra quelli che non sono vendibili perché appartengono a medicinali del sistema

endocrino e parenterale, medicinali per i quali permane l'obbligo della ricetta medica, tutti quelli che non erano inclusi in questa lista potevano essere venduti nei centri commerciali. Quindi diciamo che c'era a monte una spiegazione un po' più razionale di quello che era il criterio di scelta. (31) In realtà poi il decreto del 18 aprile 2012 è stato abrogato dal decreto del 15 novembre 2012, che ha cercato di mettere a posto un po' di errori presenti nell'elenco precedente, (32) e di fatto ha rappresentato soltanto due elenchi: un allegato A per i quali permane l'obbligo di ricetta medica, dei quali non è consentita la vendita negli esercizi commerciali senza creare troppe preoccupazioni sui criteri di scelta, e un allegato B nel quale invece sono elencati i farmaci che possono essere venduti negli esercizi commerciali. È chiaro che in seguito al decreto del 18 aprile era stato emanato conseguentemente un avviso dell'AIFA (33) che stabiliva come procedere per quei farmaci che andando in classe C con l'obbligo di comunicare soltanto il prezzo ex factory dovevano essere trattati a seguito dell'introduzione di questa possibilità di poter essere venduti negli esercizi commerciali. E qui c'è la descrizione di quello che doveva essere fatto a seconda se il prezzo rimaneva uguale o veniva cambiato. Cioè, tutti quegli adempimenti legati al cambio di classe di questi medicinali. Ho richiamato di nuovo il decreto del 18 aprile perché di fatto è rimasto in vigore quello come principio, per cui non è previsto anche dopo il novembre 2012 qualsiasi ulteriore mutamento perché il provvedimento del regime di fornitura al pubblico di questi medicinali è stato già stabilito per valutazione CTS. (34) Le etichette e i fogli illustrativi dei medicinali devono essere adeguati all'avvenuto inquadramento per cui praticamente sull'astuccio va scritto medicinale non soggetto a prescrizione

medica, vanno riportate le indicazioni, gli smile e l'eliminazione del prezzo. Il foglio illustrativo non comporta nessuna modifica mentre l'RCP la comporta a livello del capitolo dove si dice che il medicinale non è soggetto a prescrizione medica. Vanno comunicati all'AIFA il numero e la data di produzione dei lotti a partire dai quali le confezioni vengono adeguate al nuovo regime di vendita. E in seguito potranno essere presentate eventuali domande di switch da SOP a OTC. (35) Qui ho riassunto brevemente quelle che sono le novità del decreto Balduzzi, le norme che possono riguardare il nostro settore. L'art.8 "Norme in materia di sicurezza alimentare e di bevande" in cui spetta alle Regioni, alle Province autonome, quindi alle autorità locali il controllo a livello delle officine di produzione degli integratori. Si semplifica, questa è una cosa molto importante, la produzione delle sostanze farmacologiche destinate alle sperimentazioni di fase I per le quali non è più necessaria l'autorizzazione da parte dell'ufficio ispezioni, per intenderci, ufficio autorizzazioni dell'AIFA, ma basta una notifica. Revisione del prontuario: entro il 30 giugno l'AIFA è incaricata di realizzare una revisione straordinaria del Prontuario terapeutico inserendo in fascia C i farmaci che vengono considerati terapeuticamente superati. Un altro aspetto importante: i farmaci equivalenti possono essere ammessi al rimborso del SSN solo dalla data di scadenza del brevetto o del certificato complementare pubblicato dal Ministero dello Sviluppo Economico. È ribadito che le Regioni e le Province autonome sono autorizzate a sperimentare sistemi di riconfezionamento anche personalizzati nel rispetto delle GMP, con l'indicazione del numero di lotto d'origine e la data di scadenza e della successiva distribuzione dei medicinali agli assistiti in tratta-

mento presso ospedali e case di cura. (36) Come si diceva anche prima, per quanto riguarda le procedure concernenti i medicinali l'azienda può presentare all'AIFA la domanda di concedibilità a carico del SSN solo dopo aver ottenuto l'AIC; l'AIFA dovrà istruire la pratica contestualmente alla contrattazione del relativo prezzo. Quindi in teoria questo dovrebbe riguardare solo i farmaci nazionali. Tutti gli altri farmaci che ottengono una AIC comunitaria sono collocati - entro 60 giorni dalla decisione della Commissione - in una sezione ad hoc per i prodotti non ancora valutati e classificati in fascia C, in attesa di diversa richiesta da parte dell'azienda. Il titolare dell'AIC è comunque tenuto a comunicare all'AIFA il prezzo ex factory e il prezzo al pubblico prima della commercializzazione e le stesse disposizioni si applicano anche ai farmaci di importazione parallela. I generici, gli equivalenti e i biosimilari vengono automaticamente collocati nella classe di rimborso del farmaco di riferimento, se il prezzo è conveniente per il SSN. Sarà tale il prezzo con un ribasso pari almeno a quello stabilito con decreto del ministero della Salute su proposta dell'AIFA in rapporto al volume di vendita. Anche qui valgono le stesse regole per le importazioni parallele. Nel caso del farmaco già concedibile, la prescrizione con le nuove indicazioni sarà subordinata a una nuova contrattazione del prezzo, ad una delibera ad hoc. Infine, tutte le competenze sulla sperimentazione clinica dei medicinali sono trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'AIFA, con modalità fissate da un decreto della salute, ed entro il 30 giugno 2013 le Regioni e le Province autonome riorganizzeranno i propri comitati etici in base a questo nuovo effetto della norma. Dal 1° luglio 2013 tutta la documentazione relativa agli studi clinici sarà gestita per via telematica sui modelli standard dell'Osservatorio

sulle sperimentazioni cliniche dell'AIFA. Poi c'è anche un articolo 13 che riguarda i medicinali omeopatici. Quanto previsto dall'art. 12 della legge 189 è stato ripreso subito quest'anno da una determina AIFA del 7 gennaio 2013 che è questa (37): - per effetto dell'art. 12 della legge 189 le competenze in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali vengono trasferite all'AIFA, fase II, III e IV.- le comunicazioni relative a tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali vengono trasmesse all'AIFA tramite l'Osservatorio - nessuna tariffa al momento è dovuta all'AIFA per lo svolgimento di queste funzioni - la convalida nell'Osservatorio delle domande di sperimentazione di fase II, III e IV è di competenza dell'AIFA - il responsabile legale del centro sperimentale rimane responsabile della stipula del contratto - fino all'adozione del decreto del Ministero della Salute citato in precedenza, l'AIFA si avvale, per le sperimentazioni di fase I ancora del supporto dell'Istituto - l'AIFA si raccorda con l'Istituto ai fini del rilascio della relativa autorizzazione - fino all'adozione del decreto la fase di convalida delle domande di sperimentazione rimane di competenza dell'istituto - le sperimentazioni cliniche di fase I e le sperimentazioni cliniche con prodotti per terapie avanzate con i relativi emendamenti sostanziali sono autorizzate con apposito provvedimento da parte dell'AIFA. È tutto insieme, in due articoli c'è scritto tutto. (38) Aggiornamento dell'elenco dei farmaci che vengono utilizzati secondo quanto disposto dalla legge 648.

(39) La precedente determina è del gennaio 2010 e adesso è subentrata questa dell'agosto 2012, l'ho riportata solo come riferimento. In virtù di quello che era stato stabilito dall'art. 17 che prevedeva, al capo III di questa legge del 2011, che affinché l'AIFA si potesse riorganizzare e potesse funzionare in maniera

corretta anche da un punto di vista informatico era previsto che venisse stabilito il pagamento di una tariffa di un diritto annuale per medicinali. A questo punto la tariffa è stata stabilita con un avviso del 17 luglio 2012, per cui è stato previsto un pagamento del diritto annuale per tutte le AIC che erano in corso di validità alla data del 23 maggio 2012. (40) L'introduzione quindi di un diritto annuale di 1000€ salvo una riduzione legata a quelle aziende che dimostrano di avere uno stato amministrativo di piccola entità, è a carico di ciascun titolare e per ciascuna autorizzazione all'immissione in commercio. (41) Sono state dettate, con questo comunicato del luglio 2012, le modalità di pagamento, sono arrivati dei MAV che sono stati pagati direttamente dalle nostre amministrazioni, una cosa interessante che compare, non so se avete notato è già comparso anche in altri comunicati, che l'azienda viene minacciata, nel caso non paghi la tassa, di essere sospesa da tutta la gestione informatica delle proprie pratiche, quindi chi non paga non riceve, in pratica, in cambio nulla. Il pagamento di tutti gli anni successivi deve essere fatto entro il 31 luglio, sulla base delle AIC in vigore alla data del 31 dicembre dell'anno precedente. (42) Nell'ambito della semplificazione amministrativa dell'ufficio autorizzazione officine ci sono delle novità. È stata prevista la presentazione in formato elettronico anche di alcuni documenti, che devono comunque sempre essere rappresentati in formato cartaceo, però adesso è richiesto il formato elettronico soprattutto per il site master file e gli allegati, che dovrebbe in teoria facilitare il lavoro dell'officina quando ci sono tutti i problemi legati alle nuove autorizzazioni e ai rinnovi delle autorizzazioni.

(43) Determina del gennaio 2012, che in parte è stata suffragata dalla determina pubblicata recentemente: adesso ormai viene richiesto sia per

le aziende che producono medicinali sia per le aziende che producono materie prime farmacologicamente attive, di tenere in casa materie prime farmacologicamente attive ed eccipienti in quantità sufficiente a consentire l'esecuzione di almeno 5 analisi complete. Le operazioni di campionamento di materie prime ed eccipienti devono intendersi riferite alle sole officine di fabbricazione di prodotto finito, mentre adesso vengono coinvolte anche le officine che producono materie prime. È una imposizione abbastanza pesante, che impegna moltissimo in termini di costi ma anche di organizzazione sia le officine di materie prime che quelle di prodotto finito. Una richiesta di questo genere serve per tutelare le stesse aziende produttrici sottoposte al campionamento, al fine di consentire il mantenimento di quantitativi adeguati per l'esecuzione di eventuali contro-analisi nel caso ci fossero delle segnalazioni oppure richiami di prodotto ecc., però è molto pesante. (44) Sempre nell'ambito dell'ufficio che gestisce le autorizzazioni delle officine è stato firmato un accordo quadro tra l'Agenzia Italiana del Farmaco e l'Agenzia Industrie Difesa per : - collaborazione per il monitoraggio, verifica di fattibilità e se del caso, l'eventuale produzione di medicinali carenti sul mercato, il solito istituto militare di Firenze - elaborazione di progetti congiunti per lo sviluppo di medicinali innovativi - collaborazione per l'effettuazione di verifiche ispettive alle aziende farmaceutiche - collaborazione per la lotta alla contraffazione - collaborazione in attività di formazione reciproca per il rispettivo personale dipendente. L'importazione di materie prime farmacologicamente attive è regolamentata (45) dalla direttiva 2011/62 e fino al 3 luglio 2013 è possibile importare materie prime da paesi non EU che non abbiano ancora un certificato GMP. Fino al 3 luglio 2013, sulla base del comunicato AIFA dell'ottobre 2012 che ha cer-

cato di dare un minimo di ordine a tutto quello che è in corso su questo argomento, la Q.P. responsabile del rilascio del prodotto finito deve firmare una certificazione di qualità che attesti la conformità alle GMP del produttore della materia prima. La Q.P. responsabile deve controllare la materia prima che utilizza e deve condurre un audit del produttore che produce la materia prima, o personalmente o tramite società. (46) Dal 3 luglio 2013 per le materie prime importate da stati terzi è necessario un GMP rilasciato da un'autorità europea. La richiesta di ispezione e di rilascio conseguentemente di GMP può essere fatta da un importatore, da ogni proprietario di officina, da ogni titolare di AIC, all'autorità regolatoria del paese di residenza. Tutti questi sono dei palliativi che sono stati introdotti per poter risolvere il problema della qualità della materia prima, perché si sa ormai che non necessariamente soltanto paesi come la Cina, l'India o il Pakistan non avranno mai un GMP europeo, ma anche paesi come gli Stati Uniti per alcuni tipi di materie prime. In pratica bisognerà fare un collage di tutte queste informazioni e in particolare ha assunto molta importanza la cosiddetta Written Confirmation, che è una dichiarazione rilasciata dall'autorità del paese in cui viene prodotta la materia prima, che conferma la qualità del produttore al di là di quelle che sono le repliche delle GMP europee, o perlomeno al di là di quello che è il rilascio poi di un vero e proprio certificato di GMP europeo. La written confirmation viene predisposta per ogni sito di produzione della materia prima e per ogni materia prima prodotta in quel sito. Viene pubblicata comunque (47), perché ormai è chiaro che tutti si stanno adeguando, sul sito dell'Unione Europea una lista di paesi per i quali vale un reciproco riconoscimento. Per il momento i paesi per i quali non è necessaria la written confirmation sono: la Svizzera, Israele, l'Australia,

Singapore, il Brasile. Il Canada ha intenzione di fare richiesta. In relazione a queste nuove norme nel gennaio 2013 la dott.ssa Marta, che è la Responsabile dell'Unità Ispezioni Materie Prime, ha specificamente inviato per e-mail a tutte le aziende titolari produttrici di materie prime o di prodotto finito una richiesta specifica di compilazione di un questionario per fare praticamente una specie di censimento di tutte le materie prime che entrano in Italia. (48) Io ho qui riportato solamente e velocemente quelle che sono le introduzioni legate al nuovo regolamento sul farmacovigilanza. Comunque queste sono tutte le comunicazioni AIFA che sono uscite su questo argomento dall'inizio del 2012. Sul sito dell'AIFA e sul sito dell'EMA (49) sono disponibili sempre gli aggiornamenti delle questions and answers relative alla farmacovigilanza. Le due direttive e il regolamento sono entrati in vigore (50) l'anno scorso, nel luglio 2012. Tasse (51): anche questo è un argomento ripetuto ogni anno. C'è stato il nuovo regolamento che ha aumentato le tasse a livello dell'EMA del 3,1%. L'ultimo decreto italiano fino a poco tempo fa era quello del 2004 mentre adesso, nell'agosto 2012 è stato introdotto un nuovo decreto che sostituisce quello del 2004, con le nuove tariffe (52). Velocemente, (53) una novità introdotta da una legge del 2012 è quella che ha portato il contributo per i medical devices che deve essere pagato per le attività promozionali al 5,5%, e non solo al 5% come per i medicinali. Poi qui (54) ho riportato delle Varie: nuove comunicazioni, regolamenti, le variazioni, li ho semplicemente citati e riportati come numero, data ed eventualmente ho riportato una piccola nota di quelle che sono le novità.

Walter Bianchi - Grazie mille ad Anna per la sua relazione nella quale ogni anno scopriamo cose che ci eravamo persi per strada, per cui è veramente preziosissima. Ini-

ziamo la **discussione** delle due ultime relazioni, chiederei alla prof.sa Baiardi e alla dott.sa Fasola di accomodarsi.

Enrico Bosone - Posso fare una domanda a Paola Baiardi? Ho visto che c'è una linea guida che mi sembra molto interessante e anche un po' preoccupante, però poi, come si dice, bisogna trasformare i problemi in opportunità, vediamo se ci riusciamo. È la linea guida sui PAES, che sono i Post Approval Efficacy Studies, prima c'erano solo i PASS, Post Approval Safety Studies, adesso ci saranno, stanno per esserci, qualcuno ha già cominciato, forse, questi PAES, e la linea guida dice una serie di cose, e tra l'altro si possono mandare dei commenti entro una certa data di febbraio, mi pare la fine di febbraio. Domanda: non si potrebbe pensare di proporre, per quanto riguarda la pediatria, anche un capitolo che riguardi gli studi in pediatria o per confermare quei dati di estrapolazione che vengono fuori dagli studi appunto molto limitati da cui poi si estrapola il dato, e quindi con questo dare anche una maggiore tranquillità a chi non è tanto favorevole a queste estrapolazioni perché poi ci sarà un'eventuale conferma... Quindi ci potrebbe essere un'approvazione sulla base dello studio con estrapolazione, con poi il commitment di fare qualcosa dopo per confermare i dati dell'estrapolazione. Però siccome lì non c'è scritto, nella linea guida, io farei anche un discorso di incentivi. Cioè, mi sembra brutto, ma soprattutto mi sembra che funzioni poco, il fatto di obbligare l'applicant a fare delle cose, mentre invece i regolamenti dei farmaci orfani ma anche quello pediatrico hanno dimostrato che se ci sono degli incentivi ragionevoli, questi funzionano molto meglio. Allora, la proposta è di prendere in considerazione, magari l'avete già fatto, di intervenire proponendo che nella linea guida si tenga conto anche di questo aspetto della pediatria, quindi cercando di utilizzare i PAES anche

per gli scopi di aumentare le informazioni nelle terapie per i bambini e quindi avere poi maggiori garanzie che il farmaco sia usato nella maniera giusta, se è il caso nei bambini, e magari prevedendo anche, se uno fa poi lo studio, qualche tipo di incentivo che potrebbe portare effettivamente, indurre chi di dovere a fare lo studio.

Paola Baiardi - Ringrazio il dottor Bosone della domanda, che mi dà l'opportunità di portare quella che è stata l'esperienza all'interno di questo progetto GRIP che già citavo perché uno dei commitment che ci è stato fatto proprio dall'Agenzia Regolatoria e dall'EMA è quello di fornire, come gruppo di ricerca direi a livello addirittura mondiale in quanto il progetto include anche persone che vengono dall'America, proprio di portare questi commenti a quelli che sono i documenti regolatori EMA aperti per consultazione perché l'Agenzia Europea, devo dire, è aperta da un lato ma abbastanza chiusa dall'altro nel recepire commenti in generale a quelle che sono le procedure regolatorie. Noi abbiamo già fatto quest'esperienza con altre linee guida, ad es. con le linee guida sul pain, che era stata aperta per consultazione, stessa cosa sulla linea guida dei documenti dell'estrapolazione di cui vi ho portato prima alcune citazioni nella presentazione, credo che ci possa sicuramente essere spazio in questa linea guida che tu citavi per fare le nostre considerazioni. Da un punto di vista statistico io posso dire che l'approccio lo vedo un po' al contrario, nel senso che, per quanto riguarda espressamente la pediatria, se riesco io prediligo un approccio di tipo accumulo di questa sintesi delle evidenze in fase pre-registrativa, se possibile. Chiaro che un discorso di estrapolazione al momento viene richiesto ancora con una validazione successiva di dati, questo è vero. La validazione successiva implica comunque lo svolgimento di studi di entità più limitata, perché devono

essere confermativi di quello già dimostrato, quindi con costi inferiori. È chiaro che sono oneri aggiuntivi e sono imposizioni, perché l'imposizione c'è stata addirittura con il discorso della pediatria in quanto non è possibile sviluppare un farmaco che si rivolga alla popolazione adulta ma che possa dimostrare un qualche beneficio terapeutico nel bambino e non prevedere un piano di sviluppo nel bambino, dove queste metodologie sono quelle che poi vengono maggiormente applicate. Sul discorso degli incentivi io credo che si possa provare a proporre, perché mi sembra abbastanza ragionevole, visto che le esperienze precedenti sia del regolamento orfano che del regolamento pediatrico, come dicevi tu, sono state positive, non saprei dire quale possa essere l'impatto, a questo punto, di accettazione dal punto di vista regolatorio, forse occorrerebbe dare un'indicazione, potrei suggerire una sorta di Health Technology Assessment in questo contesto, potrebbe forse supportare un po' di più una richiesta di questo genere.

Walter Bianchi - Altre domande per la prof.sa Baiardi? Allora ne faccio una io, scusandomi se per caso mi fosse sfuggito: mi pare di non aver visto citati fra gli studi che sono stati presentati i cosiddetti studi ND1. La domanda è: è perché non hanno spazio, potrebbero avere spazio nello studio delle piccole popolazioni, quali le ragioni per cui non sono stati considerati.

Paola Baiardi - Hanno sicuramente spazio e sono degli studi citati già nella linea guida regolatoria europea del 2005, quella sugli studi clinici delle piccole popolazioni. Diciamo che non li ho citati per questioni di tempo, diciamo così, perché ci sono molti altri metodi innovativi che possono essere utilizzati, ho solo fatto menzione ad es. alcune tipologie di disegni sequenziali sono degli sviluppi di queste tipologie di studio,

così come anche ho solo brevemente fatto accenno ai disegni adattativi che invece credo che dal punto di vista regolatorio siano stati quelli maggiormente presi in considerazione, tanto è che la discussione, anche quel discorso della licenza adattativa vuole utilizzare un approccio di questo genere, diciamo di modificazione del disegno in corso d'opera, in questo caso si vuole in qualche modo anche cercare di arrivare prima alla registrazione del farmaco utilizzando queste metodologie anche dal punto di vista dell'approvazione del farmaco e non solo della fase di ricerca. Quindi assolutamente sono validi.

Walter Bianchi - Grazie mille. Se non ci sono altre domande per la

prof.ssa Baiardi passiamo adesso alle domande per la dott.ssa Fasola. In effetti ha elencato tutto lo scibile della normativa c'è una domanda, prego

Rossana Rondi di Alexion - Io avrei un chiarimento da chiedere a lei e anche agli altri colleghi in merito al trasferimento di responsabilità dell'autorità competente dal Direttore Generale all'AIFA, e in particolare gli studi clinici in corso: come ci si deve comportare? Qualcuno sa qualcosa? Se dobbiamo sottomettere un emendamento sostanziale dobbiamo mandarlo alla vecchia autorità competente che ha valutato inizialmente lo studio o dobbiamo mandarlo ad AIFA? A tutt'e due in copia?

Anna Fasola - Non ho idea perché è una cosa recentissima, così, ragionando in base alla mia esperienza io lo manderei all'AIFA adesso, perché la competenza spetta a loro, poi al limite saranno loro a chiedere informazioni sul pregresso, però ormai è l'AIFA che è responsabile. Non ho idea di come si stiano strutturando. Del resto questa era una cosa nell'aria già da parecchio tempo, si organizzeranno, però io adesso come adesso manderei tutto all'AIFA.

Walter Bianchi - Se non ci sono altre domande inviterei adesso il prossimo relatore, che è il dottor Giaracca, che ci parlerà di "Aggiornamento procedure di negoziazione prezzo e rimborso".

MAURIZIO GIARACCA
SIAR

Seminario SIAR - Gennaio 2013

Aggiornamento procedure di negoziazione prezzo e rimborso

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

Buongiorno, come ogni anno, oltre che dare un aggiornamento sugli aspetti più specificamente regolatori e a questo proposito sono sicuro che l'intervento di Anna Fasola su questo tema sia assolutamente preciso ed esauriente - vorremmo anche dare un aggiornamento su quelle che sono le procedure di negoziazione relativamente al prezzo e rimborso. Potrei anche ricollegarmi, e mi ricollegherò, alla presentazione che è stata fatta precedentemente dal prof. Dall'Aglio, perché vedremo che alcuni aspetti che lui ha toccato vanno a impattare appunto gli aspetti di negoziazione. Riprendendo le slide che avevo già presentato l'anno scorso direi che l'ossatura fondamentale delle novità legate alla negoziazione prezzo e rimborso non è cambiata, quindi vi ripropongo questa slide tanto per iniziare (1), nella quale ricordo, ma penso che la maggior parte di voi già lo sappia, i tre aspetti che una volta dicevamo innovativi ma che ormai sono diventati prassi comune per gestire il problema di sostenibilità dei farmaci ad alto costo: in particolare i primi ad essere impattati da queste novità sono stati i farmaci oncologici, che per loro natura sono senz'altro farmaci che si presentano con un costo significativo. Le tre metodiche di rimborso sono:

- il cost-sharing, che ricordo è uno sconto fisso, solitamente per un paio di mesi e comunque per i

primi cicli di trattamento per tutti i pazienti; cioè l'azienda dà, con uno sconto determinato al momento della negoziazione, il farmaco scontato per, immaginiamo, i primi due mesi e poi il proseguo della terapia viene fatto a prezzo pieno; - un'altra metodica innovativa è il risk-sharing, in cui lo sconto, che è solitamente del 50%, viene dato solo sui pazienti che interrompono la terapia, mentre col cost-sharing non si fa distinzione se il paziente è responsivo o no, cioè viene dato per tutti i pazienti, anche quelli che rispondono positivamente, invece nel risk-sharing l'azienda è tenuta a scontare il farmaco solo per i pazienti che non hanno risposto alla terapia e quindi la devono interrompere, o per mancanza di efficacia o per problemi di tossicità; - il payment by results è, diciamo un ampliamento del risk-sharing perché invece che fare uno sconto del 50% il farmaco viene dato gratuitamente, quindi lo sconto è del 100%, sempre per il trattamento dei pazienti che non hanno risposto alla terapia.

Quindi queste sono le tre metodiche di negoziazione del prezzo e rimborso che valgono tuttora, non ci sono stati dei cambiamenti così come non ci sono stati dei cambiamenti sostanziali in termini normative o in termini, come abbiamo potuto vedere, di esperienze fatte dalle aziende anche in casi specifici; credo che poi la relatrice che seguirà

porterà un caso molto particolare che non so se possa ancora essere preso come riferimento. Comunque andando avanti sull'escursus di quello che è successo nel 2012 io ho elencato qui (2) in maniera molto semplice, molto immediata quelli che sono i quattro-cinque punti salienti che secondo me sono andati a impattare sugli aspetti di prezzo e rimborso nell'anno scorso. Il prof. Dall'Aglio prima parlava delle nuove nomine di CTS e CPR, che hanno portato con se dei problemi, perché da marzo a giugno c'è stato un blocco totale nei processi di contrattazione di prezzo e rimborso. CTS e CPR per il ruolo che hanno in AIFA sono deputate appunto a degli aspetti assolutamente fondamentali per la definizione di prezzo e rimborso, senza la loro presenza è stato totalmente impossibile gestire la definizione di prezzo e rimborso dei nuovi farmaci che per 4 o 5 mesi si sono totalmente bloccati. Abbiamo già visto nella relazione del prof. Dall'Aglio i nuovi membri della CTS e della CPR. Alcuni nuovi membri sono stati nominati ma successivamente cambiati e sostituiti, e questa dovrebbe essere l'ultima versione delle due formazioni (3). Una novità per la CTS e la CPR a parte quello che abbiamo visto prima, e cioè che ci sono 10 componenti nominati su indicazione del Ministero della Salute, del Ministero dell'Industria e delle Regioni la novità, dicevo, è che,

mentre prima il presidente della CTS e della CPR era il Direttore Generale dell'AIFA, adesso invece i presidenti di queste due commissioni sono la dott.ssa Martelli e la dott.ssa Tosolini. Questo ha portato, soprattutto nelle prime riunioni, un doversi adattare, da parte di queste commissioni, a questa nuova situazione: quindi quando le nuove CTS e CPR hanno iniziato a lavorare non hanno dato subito degli output immediati proprio perché dovevano un po' riorganizzarsi sotto questo aspetto. Mi risulta che, soprattutto in CPR dove le aziende hanno più possibilità di essere presenti grazie alla contrattazione, oggi questi aspetti sono abbastanza ben rodati. Un altro aspetto che avrebbe dovuto impattare il 2012 per quanto riguarda prezzo e rimborso doveva essere il nuovo algoritmo dell'innovatività (4). Io ho fatto proprio la domanda specifica al prof. Dall'Aglio per capire se mi ero perso io qualcosa: me mi è stato confermato che il nuovo algoritmo non è ancora stato utilizzato. Ma forse è una fortuna perché ci sono circa 200 snodi e mi risulta un po' difficile capire come potrà essere facilmente uno strumento che potrà servire a gestire al meglio questi aspetti di prezzi e rimborso. Il nuovo algoritmo dunque ancora non è stato utilizzato, quindi è una novità che sulla carta c'è ma che nella pratica non ha ancora dato nessun risultato. La normativa (5): Anna Fasola ne ha parlato prima di me e l'ha fatto in maniera molto più dettagliata di quanto non lo farò io adesso, ma io mi sono concentrato solo su alcuni aspetti specifici legati principalmente al decreto Balduzzi (6), che secondo me vale la pena ricordare quando dobbiamo parlare di che cosa è successo di nuovo nel 2012 in termini di prezzo e rimborso. E' detta una cosa, che non è una novità, ma forse non era stata abbastanza ben evidenziata nelle normative precedenti, che la classificazione di un medicinale ai fini del rimborso è definita contestualmente al

prezzo. Questo direi che è sempre stato così, prezzo e classificazione del medicinale ai fini del rimborso hanno sempre camminato di pari passo. La domanda di prezzo e rimborso va presentata dopo l'AIC. Fino a ieri, fino a prima del decreto Balduzzi, per esempio per i farmaci di centralizzata si poteva presentare dopo l'opinione positiva del CHMP, adesso è stato chiarito che la domanda va presentata dopo l'AIC, quindi perdiamo altri 40-45 giorni rispetto alla situazione precedente perché dovendo aspettare la decisione europea, bisogna aspettare 40 giorni dopo l'opinione del CHMP. Ci sono delle eccezioni per cui invece la domanda va presentata prima, anche se a me non è chiaro quando prima, la legge non lo dice, anche qui bisognerà che vengano emanati dei decreti che chiariscano un po' questi aspetti. Comunque per alcuni farmaci non bisogna aspettare l'AIC ma si può presentarla prima, e questi farmaci sono i farmaci orfani, i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica, che viene indicata dalla CTS, e i farmaci per solo uso ospedaliero. Però ripeto, è un anticipo di cui ancora non capiamo bene quali sono i termini. In 180 giorni l'AIFA dovrebbe dare la determina a seguito della domanda dell'azienda, uso il condizionale forzatamente perché la fiducia di avere questi 180 giorni per me è totalmente nulla. Abbiamo ricevuto in questi giorni, e forse l'hanno ricevuta anche molti di voi, una survey che ha fatto Farmindustria e nella quale credo moltissime delle aziende qui presenti sono state coinvolte. In questa survey che Farmindustria fa ogni anno - anno e mezzo per verificare i tempi di decorrenza dal momento della domanda al momento della determina di prezzo e rimborso per le varie tipologie di farmaci, l'ho visto ieri, siamo abbondantemente sopra i 300 giorni, ormai l'anno è ampiamente passato e quindi sperare che come per miracolo si arrivi ai 180 giorni penso che sia un'utopia. Comunque così dice la legge. Un

altro aspetto che è stato toccato anche dai relatori che mi hanno preceduto è che in attesa delle domande di classificazione di prezzo e rimborso il farmaco viene collocato in classe C. Forse per porre rimedio almeno formalmente ai ritardi che l'AIFA ha nel determinare prezzo e rimborso l'AIFA dice "va bè, intanto te lo metto in C così almeno ti do la possibilità di venderlo", però ci sono delle eccezioni, che sono esattamente quei farmaci che nella diapositiva sono elencati in alto, che sono gli orfani, quelli di eccezionale rilevanza terapeutica, quelli per uso ospedaliero. Questi non vanno in C, anche perché, in particolare per quelli di uso ospedaliero, se fossero andati in C credo che qualche problema l'avrebbero creato, mentre i farmaci ad uso pubblico possono essere acquistati liberamente dal paziente. Relativamente ai generici e ai biosimilari possono evitare la contrattazione del prezzo. Invece adesso se presentano un prezzo di vendita "conveniente", (anche qui si aspetta di avere una specifica più precisa di cosa questo vuol dire), rispetto al farmaco di riferimento, l'originator, questi farmaci generici e biosimilari vanno automaticamente, senza contrattazione, nella stessa classe di rimborso dell'originator. L'ha detto prima anche Anna Fasola che entro il 30 giugno di quest'anno per i farmaci terapeuticamente superati ci sarà una revisione del prontuario terapeutico. Anche qui ci son stati un po' di cambiamenti da una legge all'altra, perché prima si diceva che sarebbero stati ricontrattati in generale prezzo e rimborso, adesso in maniera più chiara, si dice che il prontuario viene rivisto solo per i farmaci terapeuticamente superati. E qui poi bisognerebbe chiedersi quali sono. Ci sono poi le contrattazioni epistolari (7): diciamo che era già usanza dell'AIFA, invece di o in aggiunta alle contrattazioni vis-a-vis con l'azienda, di iniziare a mandare delle lettere per chiedere una scontistica o una modalità di

rimborso diversa o quant'altro. Abbiamo notato, e parlando con i colleghi di altre aziende ho visto che questo è diventato un po' prassi comune, che forse anche per cercare di riguadagnare il tempo perso a causa del blocco di cui abbiamo parlato prima, l'AIFA ha iniziato a inviare alle aziende che avevano farmaci in corso di definizione di prezzo e rimborso, lettere per avviare alle audizioni. Non credo, per esperienza nostra, che questo aiuti a velocizzare i termini, perché dopo che arriva la lettera, l'azienda che pur cerca di essere veloce, ma spesso ci vengono fatte richieste di natura clinica per cui bisogna andare a recuperare dati degli studi di registrazione, che sono disponibili nei nostri uffici e quindi la risposta non può essere immediata; quindi la lettera viene mandata, bisogna poi aspettare la prima seduta utile della CTS o della CPR a seconda del tema; quindi l'esperienza ci dice che quando arrivano le lettere le cose non vengono accelerate, ma anzi rallentate. E' nostra abitudine comunque, nella risposta che diamo, di chiedere di essere convocati. Infattissimo convinti che in una audizione le domande abbiano una più rapida risposta. Se invece la domanda viene messa per lettera la risposta arriva un mese dopo, in quanto le commissioni, dovendo aspettare un mese per riunirsi, la leggono un mese dopo. Comunque, credo che non sia solo un'esperienza nostra, ma le contrattazioni per via epistolare sono aumentate e senz'altro non hanno velocizzato il processo. (8) Il partner informatico di AIFA è cambiato, ne ha parlato abbondantemente Anna Fasola e questo ha impattato su tutto il sistema informatico di AIFA. Non c'è più Cineca, c'è Accenture che ha preso il posto di Cineca, ma questa è una cosa che si sapeva già dall'inizio del 2012. Purtroppo si è arrivati

alla fine del 2012 e il passaggio tra i due sistemi ancora non è diventato assolutamente operativo. Questo cosa vuol dire per le procedure di prezzo e rimborso? Vuol dire che quei sistemi di rimborso di cui abbiamo parlato nella prima slide, cost-sharing, risk-sharing e payment by results, che vivono solo se esiste un registro farmaci, sono stati bloccati. E' infatti solo attraverso la compilazione delle schede paziente che le aziende possono avere la possibilità di verificare se devono o non devono riconoscere note di credito agli ospedali. Note di credito, che tra l'altro vengono riconosciute dalle Aziende ancora prima che gli ospedali paghino le fatture alle quali queste si riferiscono. Ma questa è storia vecchia, perché gli ospedali pagano dopo un anno, mentre noi Aziende le note di credito le rimborsiamo in tempo reale. Il blocco del sistema informatico chiaramente ha messo in crisi tutto il sistema di rimborso dei farmaci che vivono attraverso le tre metodiche di rimborso che abbiamo visto prima. Oggi, per quanto ne sappiamo noi e per quanto ci dice Farmindustria esistono tre situazioni diversamente articolate (9), e noi Roche, che abbiamo tre farmaci ognuno in una delle tre situazioni. La prima situazione: ci sono farmaci per cui il registro operativo è ancora quello del vecchio sistema di Cineca, e quindi per il momento ancora tutto funziona ma dobbiamo aspettarci a breve un cambio della piattaforma informatica. Ci sono farmaci il cui registro operativo è già sul nuovo sistema, però solo parzialmente perché le aziende non hanno accesso e l'accesso è disponibile solo agli operatori sanitari, cioè ai medici ed ai farmacisti. Poi la situazione peggiore è quella per cui si è chiuso il vecchio sistema, non si è ancora aperto il nuovo e in tal caso il registro non prevede ancora

l'inserimento dei dati in tempo reale, ma a livello ospedaliero l'inserimento dei dati viene fatto ancora su schede cartacee, attraverso il sistema Excel. Questo è quanto avviene dall'inizio dell'anno. Non credo, per quanto ne posso sapere io e per quello che si dice, che la situazione varierà entro poco tempo, anche perché l'AIFA ci dice che laddove l'azienda non ha accesso al sistema verrà prodotto un aggiornamento semestrale. Questo mi fa paura perché se l'aggiornamento è semestrale sembrerebbe quasi scontato che per almeno i primi sei mesi la situazione non andrà a posto. Il consiglio che potrei dare, è di fronte a questa situazione far presente all'AIFA che l'azienda non si può poi prendere carico di eventuali disservizi, di eventuali malfunzionamenti del sistema o richieste di arretrati basati su dati non verificabili. Nel momento in cui noi saremo chiamati di nuovo a riconoscere i nostri debiti vorremo, ed esigeremo di avere tutti i dati in maniera trasparente così come li avevamo prima. A me non risulta sinceramente che ci siano altre novità. Credo che nella relazione successiva presentato qualcosa che si lega al tema di Prezzo e Rimborso, che può rappresentare una novità. Quella che ho fatto vedere è una situazione che si evince guardando un po' le novità sulle norme, un po' il sito dell'AIFA e vivendo le esperienze che un'azienda è in grado di recepire nella sua quotidianità. Magari qualche collega ha qualcosa da aggiungere, non so se ci sono osservazioni al riguardo, io avrei terminato.

Walter Bianchi – La discussione la rimandiamo a dopo, se siete d'accordo, ora inviterei quindi la dott.ssa Freddi, Ringrazio il dottor Giaracca per la sempre chiara, puntuale e completa relazione di aggiornamento.

TIZIANA FREDDI
SIAR

Seminario SIAR - Gennaio 2013

Aggiornamenti sull'applicazione della Legge 648

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

Buongiorno a tutti, volevo ringraziare la SIAR, il dottor Bianchi e il dottor Bosone per avermi chiamato a fare questa relazione, che riguarda un'esperienza abbastanza complessa, di cui vorrei appunto condividere i contenuti con voi. Faccio un breve excursus che cos'è la Legge 648, anche se la conoscete tutti, (slide 1). Come sapete è una legge che consente di erogare a carico del SSN quando non vi è una valida alternativa terapeutica, previo parere della CUF, ora CTS, medicinali innovativi che sono in commercio in altri stati ma non in Italia, medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. Se si acquisisce il parere favorevole della CTS questi farmaci vengono inseriti in un apposito elenco, che viene poi aggiornato dall'AIFA. Le modalità per accedere a questo elenco (slide 2) sono quelle indicate nel provvedimento CUF del 20 luglio 2000, quindi abbastanza vecchio, all'art.2, e come sappiamo l'azienda farmaceutica non può presentare la domanda direttamente per essere inseriti nella Legge 648 ma la domanda deve essere presentata o da associazioni di malati, o società scientifiche, o aziende sanitarie, università, istituti di ricovero e cura. L'art.6, e volevo attrarre la vostra attenzione su questo, dice: è obbligo della trasmissione dei dati di spesa da parte delle strutture prescrittrici agli asses-

sorati regionali e alla CTS, cioè quanto si spende per i farmaci che sono nell'elenco della 648. E lo stesso articolo prevede che la mancata ricezione di questi dati, comporterà una rivalutazione dell'opportunità di mantenere il medicinale in elenco, sarebbe più corretto dire "dovrebbe", mentre nella legge usano il futuro. Finora, a quanto ne so io, questo dato non viene comunicato, e quindi è molto difficile quantificare per AIFA quanto la spesa dei farmaci nell'elenco della 648 possa pesare sul SSN. Il fondo che era stato previsto, quando è uscita la Legge 648 che vi ricordo è del 1996, quindi è molto vecchia, era di trenta miliardi di lire/anno, che è stato abbondantemente superato. Vi dico questo perché quando siamo andati a trattare appunto il nostro farmaco l'AIFA ha detto a chiare lettere che ci sono moltissime aziende che hanno lasciato nell'elenco della 648 dei farmaci da anni senza poi mai richiedere un'AIC per quella indicazione, e che la loro intenzione era quindi quella di rivedere tutto l'elenco della 648 ed eventualmente riconvocare le aziende e ricontrattare il prezzo. Questo non è ancora stato fatto, però potrebbe accadere in un prossimo futuro. Come si può accedere (slide 3) alla Legge 648/96: le associazioni dei pazienti o associazioni dei medici ecc. devono inviare una relazione di carattere scientifico sulla patologia, devono descrivere il piano terapeutico proposto; vi indico anche al

punto c) dati indicativi sul costo del trattamento per paziente o mensile o per ciclo di terapia, stato autorizzativo del medicinale in Italia o all'estero indicando il nome dell'azienda che lo produce o lo fornisce, e bisogna anche avere delle pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici di fase uno e due, con riferimento anche alla qualità e alla sicurezza del medicinale, e informazioni sulle sperimentazioni cliniche ancora in corso. Il caso Adcetris (slide 4): l'ho voluto chiamare apripista per la procedura di rimborso condizionata nella 648, perché siamo stati il primo caso in cui un farmaco inserito nella 648 ha dovuto contrattare il prezzo. Con un rimborso condizionato, come andremo a vedere. Intanto perché abbiamo pensato che Adcetris potesse essere inserito nella legge 648? E' un farmaco (slide 5) per il linfoma di Hodgkin. Adcetris (brentuximab vedotin), è un anticorpo coniugato che libera un potente agente anti microtubuli e quindi attacca direttamente le cellule malate, senza attaccare le cellule sane. Questo ovviamente ha portato a considerare il brentuximab vedotin anche da parte del COMP in Europa che lo ha designato farmaco orfano per una malattia rara. Che cosa è successo? (slide 6) Il 19 agosto del 2011 Adcetris viene autorizzato dall'FDA, naturalmente noi ci siamo mossi, lo sappiamo tutti che le aziende non possono fare nessuna richiesta per inserimento nella 648.

L'Associazione Italiana Linfomi nel settembre 2011 ha presentato la domanda di inserimento nella Legge 648, perché era un farmaco innovativo, in commercio negli Stati Uniti ma non sul territorio nazionale. Sul punto che vi dicevo (il suddetto punto c), il costo del trattamento, nel momento in cui FIL ha presentato la domanda, non era ancora disponibile e quindi la FIL ha inserito nella sua domanda la frase "Attualmente non sono disponibili dati sul costo del trattamento, per questa informazione si renderà necessario coinvolgere l'azienda produttrice". Qualche tempo dopo è stato pubblicato il prezzo USA, che era pari a 4500\$ per fiala, equivalente a 3333,00€ per fiala, e il 10 ottobre 2011 la sotto-commissione delle sperimentazioni cliniche ha valutato con parere favorevole la richiesta della FIL e tutto è andato all'approfondimento della CTS l'11 e il 12 ottobre del 2011. La CTS decide di convocare la Takeda in audizione nella riunione del 9 novembre 2011. Il 9 novembre 2011 (slide 7) ci siamo seduti al tavolo della CTS, c'era ancora il prof. Rasi ma c'era anche il prof. Pani perché dopo 15 giorni avrebbe preso il posto del prof. Rasi, l'esito dell'incontro è negativo perché in quello stesso giorno: lo spread era salito a 570, stava cadendo il governo Berlusconi e il prezzo che avevamo richiesto secondo loro era troppo alto per la sostenibilità del SSN. E in più ci dissero che nella 648 c'erano troppi farmaci che continuavano a stare lì nell'elenco senza mai essere stati portati all'autorizzazione. A seguito dell'esito negativo di questo incontro, abbiamo chiesto un appuntamento con il prof. Pani, che ci ha ricevuto il 1° dicembre 2011 insieme col dott. Siviero, il dott. Bruzzone e il dott. Tomino. In tale occasione l'AIFA ci chiese di inserire dei centri italiani negli studi pediatrici in corso, perché voleva evitare ovviamente l'uso off label in questa popolazione, e ci chiese anche di abbassare il prezzo con una promessa di una valutazione fast track al momento della negozia-

zione. L'azienda ha ovviamente risposto che il prezzo era intoccabile, anche perché avremmo altrimenti inficiato il prezzo nelle altre consociate europee, con la promessa che avremmo inserito i centri italiani negli studi pediatrici in corso. A quel punto l'AIFA fece una controproposta che lasciò l'azienda un po' perplessa, proprio perché era la prima volta: ci chiesero la disponibilità di un rimborso condizionato sul concetto del payment by result con l'istituzione di un registro di monitoraggio. Chiedemmo al dott. Siviero se era possibile inserire un farmaco in 648 con una contrattazione negoziata? – e lui rispose: – Sì, che sarebbe stato il primo caso – Come al solito, facciamo sempre i primi casi, noi di Takeda. Anche perché la presenza di un registro avrebbe consentito, in sede poi di AIC, di valutare la reale efficacia della procedura di rimborso condizionata, una specie di cost-effectiveness, diciamo. Quindi AIFA ci propose di mantenere il prezzo a 3333,00€, che era il prezzo che avevamo chiesto, un registro web monitoring e verifica dell'efficacia terapeutica con attivazione di procedura di rimborso per pazienti non responders, che dovevamo proporre noi. Naturalmente (slide 8) a quel punto si è aperta una discussione senza fine con casa madre, perché non sempre le case madri riescono a capire quali sono le procedure che vanno avanti in Italia, per cui la contrattazione con casa madre è stata piuttosto lunga. Dopo l'incontro con AIFA del 1° dicembre l'azienda non riesce ad uscire fuori dalla discussione con casa madre e a quel punto il 9 febbraio l'AIFA ci riconvoca per sapere quali decisioni l'azienda aveva preso. L'AIFA in effetti era molto interessata a inserire questo farmaco nella 648, era molto prestigioso essere il primo paese europeo ad avere un farmaco rimborsato per il linfoma di Hodgkin e soprattutto credevano nell'efficacia del prodotto. La convocazione ebbe carattere di urgenza perché volevano arrivare ad una soluzione positiva della questione. Ci

chiesero ovviamente ulteriori dati clinici sul farmaco, e altre proposte sui criteri del payment by results. L'azienda propose un payment by results a tre cicli, e il 6-7 marzo la CTS ci inviò una lettera in cui ci comunicava che ci proponevano un cost-sharing, 6 cicli al 50% di sconto. Prima di presentare le nostre controdeduzioni che ovviamente sarebbero state negative, perché il prezzo non poteva essere toccato e con un cost-sharing è come se mi chiedessi uno sconto al 50%, chiedemmo un ulteriore appuntamento al prof. Pani. Il 4 aprile tornammo nuovamente in AIFA dove ribadimmo che non potevamo accettare il cost-sharing e quindi proponemmo un payment by results a 4 cicli invece che a 3. Con noi era presente anche un rappresentante di casa madre. Il prof. Pani ci consigliò di presentare le controdeduzioni con questa proposta. Le controdeduzioni furono presentate il 27 aprile 2011. Primo ostacolo, oltre a tutti quelli già avuti: le commissioni si sono fermate per 100 giorni, non è mai successo che le commissioni si fermassero per 100 giorni. Quindi siamo rimasti fermi per più di 3 mesi. (slide 9) L'inclusione del farmaco in 648 viene approvata nella CTS del 24-25 luglio, con tutte le condizioni che avevamo proposto, quindi prezzo 3333,00€, payment by results a 4 cicli, web monitoring ecc. Gli ostacoli però non erano finiti, perché come diceva giustamente Maurizio Giaracca, che cosa è successo? Cominciano le trattative per il web monitoring: Cineca non esisteva più, Accenture aveva preso il suo posto ma i registri non si potevano più fare, quindi Adcetris non poteva entrare in un nuovo registro di monitoraggio. E allora cominciammo a contrattare: come li raccogliamo i dati perché abbiamo un payment by results, come facciamo a sapere se poi il paziente al 4° ciclo, quando fa la PET o la TAC, ha risposto completamente e quindi ha una malattia stabile o ha risposto bene e quindi diciamo che la malattia non è progredita. La Accenture ha predisposto un

tool excel ad hoc per la raccolta dei dati, che condividemmo con AIFA e Accenture. Il 31 ottobre 2012 finalmente Adcetris viene inserito nella Legge 648. In pratica abbiamo avuto un anno di contrattazione, un anno esatto. Questo (slide 10) è lo schema di monitoraggio che hanno stabilito per Adcetris. In pratica: - il medico deve fare la richiesta di accesso al registro tramite la Posta Elettronica Certificata, che è un altro ostacolo perché non tutti i medici hanno una PEC, possono utilizzare per fortuna quella del Direttore Sanitario - dopo che viene verificato l'accesso al registro dei farmaci oncologici da parte dell'AIFA viene iscritto appunto il medico e anche la farmacia ospedaliera, altrimenti bisogna chiedere l'iscrizione al registro on-line - poi l'AIFA produce il registro specifico per quel medico, provvede ad inviarlo al medico unitamente al manuale d'uso, sempre tramite PEC, ovviamente - il medico inserisce i nominativi dei pazienti e le informazioni

relative al trattamento in collaborazione con il farmacista, per quanto attiene la dispensazione del farmaco, e ad ogni modifica del file il medico invierà il file all'AIFA, sempre tramite PEC - i file ricevuti dall'AIFA vengono poi consolidati in un database centrale per le elaborazioni successive. A noi manderanno dei dati che sono però cumulativi, quindi noi non vedremo paziente per paziente quello che stanno facendo, per ora, dato che è da poco iniziato questo tool, vedremo nei mesi prossimi, successivi, quello che succederà.

Qualcuno mi aveva chiesto del contributo (11) alle spese di gestione dei registri. Sappiamo che abbiamo sempre pagato per entrare nel web monitoring dei registri, in questo caso invece, in questa gestione provvisoria dei registri, anche per il tool excel e anche per il sistema web based, l'AIFA si farà interamente carico delle spese sostenute per la predisposizione e la gestione dei sistemi. Poi, quando sarà messo in funzione tutto

il sistema di monitoraggio definitivo, boh!, come vedete mi scrivono, perché questa è una mail che ricevuto da AIFA, che avverrà nei prossimi mesi e comunque nel primo trimestre del 2013, siamo già a fine gennaio e non lo so, l'AIFA poi convocherà tutte le società coinvolte nel sistema di monitoraggio per definire i reciproci rapporti contrattuali. Cioè quanto dobbiamo pagare per questo tool che ci hanno dato. Ho finito. Grazie

Walter Bianchi - Grazie alla dott.sa Freddi e un particolare apprezzamento per questa bella relazione, per questa experience sharing. Invito tutti a mettere in comune le esperienze perché sono preziose per tutti quanti. L'ultimo relatore sarà la dott.sa Ferrari che ci illuminerà in merito alle attività regolatorie con le Regioni. Gli anni passati abbiamo molto apprezzato le sue presentazioni e siamo certi che sarà interessantissima anche questa volta.

ENRICA FERRARI
SIAR

Seminario SIAR - Gennaio 2013

Regioni: scadenze 2013

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

Buon giorno. Anch'io oggi, come gli altri relatori, cercherò di concentrarmi su quelle che sono state le novità dell'anno, e per quel che riguarda le regioni, come le novità principali, la Legge di Stabilità e il decreto Balduzzi, andranno ad impattare sulle stesse. Cercherò di darvi una visione molto macro, per poi soffermarmi su alcuni aspetti riguardanti i farmaci. Per prima cosa parleremo del Patto per la Salute (slide 2).

Ogni tre anni lo Stato e le Regioni siglano un documento, che si chiama proprio "Patto per la Salute" che contiene principalmente due item. I LEA vale a dire i Livelli Essenziali di Assistenza che ogni regione deve erogare, e le risorse finanziarie atte a garantirli. Quindi c'è un accordo sulla programmazione dei servizi tenuto conto del fabbisogno finanziario. Cosa sta succedendo? Quanto vedete in questa diapositiva (slide 3). La linea nera rappresenta il fondo sanitario su cui Stato e Regioni si erano accordati nel Patto della Salute precedente. Se guardate il 2013, il fondo che le regioni avrebbero dovuto dividersi per poter provvedere all'erogazione dei servizi sanitari sarebbe stato più o meno intorno ai 115 mld €. Nel frattempo è avvenuto quanto è rappresentato nelle linee grigia, gialla e azzurra. In pratica si sono succedute diverse finanziarie, la Spending Review, la Legge di Stabilità,

e i provvedimenti economici in esse contenute hanno drasticamente ridotto il fondo sanitario, per cui se guardate ad es. il 2013, il fondo che le regioni avranno a disposizione realmente è quello rappresentato dalla riga azzurra, quella rappresentata più in basso.

Le regioni quindi non avranno a disposizione un fondo di 115 mld €, ma di circa 106 mld € e la conseguenza più evidente è che le regioni si rifiutano di firmare il nuovo Patto della Salute perché non hanno le risorse necessarie per garantire i servizi. Questo (slide 4) è il documento che ho scaricato dal sito della Conferenza Stato-Regioni. Praticamente le regioni si stanno opponendo al Governo, con dichiarazioni molto forti come quelle che vedete qui. Quindi la firma del Patto per la Salute che nel decreto Balduzzi era stabilita per il 15 novembre, ovviamente non è avvenuta.

Vi dicevo prima, che il Patto per la Salute prevede fondamentalmente il cosa viene erogato, i servizi, a fronte di una sostenibilità finanziaria. Se le regioni non firmano il Patto per la Salute relativamente alla parte finanziaria non lo fanno nemmeno per la parte riguardante i LEA, che dovevano essere definiti quest'anno con scadenza dell'intero iter al 31 dicembre 2012.

L'iter prevede (slide 5) che il Ministro della Salute definisca e annunci l'approvazione dei LEA, il docu-

mento deve essere sottoposto di concerto al Ministero dell'Economia e alle Commissioni parlamentari e in seguito sottoposto alla Conferenza Stato-Regioni con raggiungimento dell'intesa. Il primo passo, vale a dire l'annuncio dell'approvazione dei nuovi LEA, è stato fatto dal ministro Balduzzi il 30 dicembre 2012. È inutile dirvi che per il 31 dicembre l'iter non è stato completato e non sarebbe nemmeno stato possibile.

Solitamente la conferenza Stato-Regioni deve raggiungere una intesa unanime su un argomento entro 30 giorni dalla prima seduta in cui lo stesso viene messo all'ordine del giorno. (slide 6) Vi faccio solo vedere quello che appariva nel sito della Conferenza Stato-Regioni: il pres. Errani, che è il portavoce, ha richiesto un incontro urgente con il ministro Balduzzi che da quel che so io in questo momento non è ancora avvenuto. Ieri era la prima data utile della conferenza Stato-Regioni per inserire l'argomento LEA all'ordine del giorno: nulla è stato inserito, sono quindi scaduti i tempi tecnici e sarà il nuovo governo che dovrà occuparsi dei LEA. Per chiudere questo argomento possiamo affermare che in questo momento c'è il fermo totale sia per quanto riguarda il fondo sanitario sia per quanto riguarda i LEA.

Proseguiamo analizzando i nuovi standard ospedalieri (slide 8). Que-

sto è un argomento molto importante incluso nella legge 135, la Spending Review. Molto importante perché devono essere diminuiti i posti letto negli ospedali fino al nuovo standard di 3,7 posti letto per 1000 abitanti, compresi anche i posti letto per la lungodegenza. Inoltre, come vedete riportato nella frase in grassetto, gli ospedali dovranno effettuare un passaggio molto forte di servizi dal ricovero ospedaliero ordinario, verso il ricovero in day hospital, e le prestazioni che in questo momento si trovano in day hospital verranno erogate in ambulatoriale laddove possibile. Questo comporta una serie di cambiamenti organizzativi all'interno degli ospedali, e anche un modo completamente diverso di rendicontare alcuni farmaci. Pensiamo per es. a tutti quei farmaci che sono valorizzati economicamente in un DRG ospedaliero, vale a dire il cui costo è ricompreso nel costo dell'intera prestazione. Se tale prestazione diventa ambulatoriale nella maggior parte dei casi viene valorizzata economicamente ad un livello più basso e questo vuol dire che non sempre la tariffa riesce a coprire il costo del farmaco e il costo della prestazione. Ne consegue che alcuni farmaci dovranno essere rendicontati in maniera completamente diversa, e quindi le regioni dovranno affrontare questo tipo di problematiche. La riduzione dei posti letto è qualcosa di molto pesante. In questa diapositiva (slide 9) ho riportato alcune regioni, nella successiva ci sono le altre. Come vedete, ci sono alcune regioni, quelle in grassetto, per es. la Lombardia e l'Emilia Romagna, che dovranno chiudere molti posti letto. Il totale con il meno davanti rappresenta i posti letto che dovranno essere chiusi. Guardate (slide 10) per es. il Lazio, che ha già una situazione molto difficile sia economica e organizzativa e provate ad immaginare cosa potrà avvenire. Di nuovo, mi ricollego un po' a quello che diceva stamattina il

prof. Dall'Aglio, si tenta di spostare tutta una serie di prestazioni dall'ospedale verso il territorio, che non è ancora pronto, purtroppo, e quindi questo porterà una serie di disservizi.

Le regioni devono diminuire i costi (slide 11). Come? I numeri sono riportati nel riquadro giallo. Devono diminuirli di una certa percentuale, ma come fanno? Ovviamente riducendo i volumi e riducendo il costo della prestazione. Le regioni pagheranno agli ospedali per una certa prestazione meno di quello che pagavano gli scorsi anni. Quindi l'anno prossimo le prestazioni verranno pagate agli ospedali con un costo minore e di conseguenza gli ospedali si dovranno organizzare per rimanere all'interno dei costi. È abbastanza semplice capire che, se la prestazione richiede dei farmaci, per ridurre i costi gli ospedali cercheranno di orientarsi verso un tipo di farmaco meno costoso rispetto ad un altro. Importante, nell'ultima parte della diapositiva, è la determinazione delle tariffe massime. Voi vedete lì scritto Ministero della Salute e Ministero delle Finanze. Finora le regioni avevano stabilito il proprio tariffario regionale, e in caso di compensazione per prestazioni erogate a cittadini extraregione, facevano riferimento al TUC, il tariffario unico di compensazione. Per la prima volta le tariffe, uniche per tutta Italia, verranno determinate dal Ministero delle Finanze oltre che della Salute. Inoltre ad oggi le regioni con un bilancio attivo e quindi con una disposizione finanziaria diciamo in avanzo, possono erogare delle nuove prestazioni ai cittadini extra LEA. Se andate a vedere il Sole24ore Sanità di questa settimana, il Veneto ha cancellato tutte le prestazioni extra Lea che erogava perché non ha più sufficiente denaro per continuare a farlo. Riassumendo quindi il quadro macro: lo scenario che vi ho mostrato è pesantemente condizionato dal

punto di vista finanziario, vedremo una evoluzione dell'erogazione dei servizi dall'ospedale al territorio, che non è pronto, e un'altra serie di prestazioni che rimarranno all'interno degli ospedali ma seguiranno la scaletta ordinario-day hospital-ambulatoriale, con una riduzione della remunerazione. Questo si ripercuoterà sulla quantità, sulla qualità dei servizi, e per quanto riguarda la spesa farmaceutica ovviamente, sul cercare di orientarsi su farmaci meno costosi.

Focalizziamoci ora sulla farmaceutica. Sono cambiati i tetti della spesa farmaceutica (slide 12). Il nuovo tetto per la territoriale è stato rideterminato nella misura dell'11,35%. Per quanto riguarda invece la farmaceutica ospedaliera (slide 13), il tetto è stato aumentato, dal 2,4% al 3,5%. Non sono riuscita a trovare gli ultimi dati della spesa farmaceutica all'interno degli ospedali, ho fatto una proiezione con gli ultimi dati che avevo a disposizione tra gennaio e aprile 2012. Ad ora, con i dati in proiezione, ci sono solo 5 regioni che riusciranno a rispettare questi tetti, sommando territoriale ed ospedaliera, tutte le altre sfonderanno.

Aggiornamento dall'anno scorso: prontuari (slide 14). La news è che anche la provincia autonoma di Bolzano si è dotata di un prontuario, che non aveva, quindi in questo momento le regioni che non hanno il prontuario sono la Lombardia e il Friuli Venezia Giulia, le ultime due rimaste. Questa diapositiva (slide 15) l'avete già vista, è relativa ai farmaci innovativi. Volevo mettere in evidenza solo una cosa: è stato ripreso all'interno del Balduzzi quello che era stato l'accordo tra Stato e Regioni di due anni fa sui farmaci innovativi. La novità è che verrà istituito un tavolo permanente presso AIFA e che per la prima volta anche le organizzazioni civiche di diritto alla salute saranno rappresentate e potranno portare la loro voce all'interno del tavolo. Questa diapositiva (slide 16) è

importante, l'avete vista, l'ha presentata prima la dott.ssa Fasola. La parte che vorrei sottolineare è rappresentata dalle prime tre righe della diapositiva: le Regioni sono autorizzate a sperimentare sistemi di riconfezionamento e sottolineo la parola sperimentare. In questo momento, lo sapete meglio di me, ci sono delle situazioni particolari sul territorio; ci sono già, per es, una serie di farmacie, di ospedali, di officine di ospedali che sono autorizzati ad effettuare riconfezionamenti, sto pensando all'EUMACA per es, ma in Piemonte ce ne sono diverse. Almeno per quella che è la mia esperienza, ogni regione sta cercando di capire cosa deve fare e come e sta cercando di attrezzarsi. Teniamo presente che per dare attuazione a quanto vi ho presentato, quest'anno dovranno essere varati dai 70 ai 100 decreti e vista la

situazione politica non so come questo possa avvenire. Quello che mi aspetto è che le Regioni, avendo scarsità di risorse, cercheranno di organizzarsi come meglio possono. L'ultima diapositiva (slide 17) è relativa ai Comitati Etici a cui viene attribuita una competenza territoriale: si prevedono 1 comitato per milione di abitanti, più i Comitati Etici degli IRCCS. Questo punto è stato aggiunto in un secondo momento all'inizio gli IRCCS non erano rappresentati. Importante, come è stato detto prima, il fatto che è aumentata la competenza di questi Comitati. Ogni Comitato è indipendente e i Comitati verranno scelti tenuto conto della numerosità dei pareri unici che hanno dato e quindi del lavoro che hanno svolto nell'ultimo triennio.

Chiudo questa presentazione riprendendo alcuni punti: que-

st'anno sarà un anno di transizione con una riduzione dei servizi. È un momento di instabilità molto forte, non solo da un punto di vista politico, ma anche di riduzione di tutta una serie di attività delle Regioni. Le regioni in questo momento non hanno indicazioni forti dal centro, nello stesso tempo si vede sempre di più una tendenza a livello centrale di ricentralizzare tutta una serie di competenze che erano state date alle regioni. Se poniamo attenzione ai dibattiti politici, molti stanno parlando di rivedere l'art. V° della Costituzione. Anche le tempistiche sono molto variabili e imprevedibili: i LEA in questo momento sono saltati, non ci son più i tempi tecnici, sarà il nuovo governo che li dovrà stabilire, io mi aspetto che non ci sarà alcuna suddivisione del fondo e nessuna riqualificazione dei LEA almeno fino all'estate. Grazie.

Seminario SIAR - Gennaio 2013

Discussione conclusiva

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

Walter Bianchi – Io ringrazio la dottoressa Ferrari per la bella relazione che ha confermato le aspettative, la inviterei ad accomodarsi a fianco della dottoressa Freddi e inviterei a raggiungerci qui anche il dottor Giaracca per la discussione finale. Ci sono domande per i tre relatori?

Michela Tulipano – Una domanda sia per il dott. Giaracca che per la dott.sa Freddi: al momento noi abbiamo tre farmaci inclusi nel registro oncologico, alcuni di questi anche inclusi nella lista 648 sempre con obbligo di registro, e faccio parte di quelli che, come la dott.sa Freddi, hanno scritto ad AIFA per avere indicazioni sui costi ricevendo la stessa risposta: quindi da 1 fino a 6 mesi di incertezza nella fase di transizione. Rispetto alle tre categorie che mostrava il dottor Giaracca, cioè la prima, i farmaci che non possono più essere prescrittibili attraverso il registro, la seconda, quelli che funzionano ancora e invece quelli per cui alcuni medici sono stati contattati per un pilota di transizione, noi di queste esperienze al momento ne abbiamo due: cioè non abbiamo il piacere di essere stati contattati per la classe medica per le nuove modalità di passaggio. In particolare quindi abbiamo farmaci per cui il registro non funziona più, e per cui abbiamo messo in piedi una procedura di emergenza per la fornitura,

quindi non tanto ancora per l'appropriatezza ma semplicemente per la fornitura, e farmaci che funzionano ancora col vecchio Registro, sebbene nelle ultime settimane già comincio a vedere delle variazioni, perché c'è una considerazione diversa dei tempi di rivalutazione di questi farmaci, per cui anche quello che doveva funzionare correttamente inizia a dare segni di cedimento. Vorrei capire, e avere da voi una indicazione, per potermi muovere di conseguenza: se è possibile scrivere o mettere in rete noi come portavoce, diciamo, dei clinici, per capire come funziona la posta certificata. Perché il sistema Cineca consentiva l'utenza a nove profili per ospedale, tre in reparto, tre in ambulatorio e tre in day hospital. Non era obbligatorio impegnare queste nove caselle, però fino a nove utenze del centro potevano accedere al sistema. Va detto che noi facciamo il registro per ogni scheda, per ogni paziente, per ogni ciclo mensile, quindi è una situazione un po' peculiare. Passare al sistema di posta certificata potrebbe definire una situazione in cui una, massimo due utenze, probabilmente non nove per centro potrebbero avere l'accesso al registro e magari non effettivamente le figure di staff medico che inseriscono i dati in registro, ma magari il Direttore o il primario, che, diciamo, tanto operativi potrebbero non essere nella compilazione delle

schede. Quindi volevo capire se avete un network di riferimento in AIFA o in Accenture che può mettere me, la mia azienda e quelli come me nella condizione di capire se poter anticipare al network delle criticità in merito ad eventuali possibilità di accesso. Oppure se per un periodo di transizione o anche per sempre, indirizzi che non siano di posta certificata, possano comunque afferire al nuovo sistema di registro. Grazie

Dott.sa Freddi – Per quello che riguarda la nostra esperienza, dato che abbiamo avuto delle difficoltà sulla questione della posta elettronica certificata, io ho chiesto direttamente all'Ufficio Sperimentazioni Cliniche, nella fattispecie al dottor De Nigro, se poteva mettere sul sito dell'AIFA un sistema, qualcosa, un riassunto, o potesse mandare un pacchetto ai medici che appunto sono prescrittori del farmaco, per fargli capire bene come dev'essere utilizzata la posta elettronica certificata. Quindi io il consiglio che posso darti è quello di contattare l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche, il dottor De Nigro o il dottor Murri, che nel mio caso è stata la persona che ci ha seguito da vicino, copiando il dottor Tomino che è sempre molto disponibile, e vedere. Naturalmente non è una cosa che l'azienda può fare di per sé, devi passare attraverso l'AIFA. Credo che il dottor Giaracca sia

d'accordo, non lo so.

Dottor Giaracca – Non ho molto da aggiungere, anche perché da quello che hai detto tu hai una competenza specifica di tutta l'attività della gestione del registro che io non ho perché non lo gestisco io personalmente. Noi lo guardiamo soltanto, anche perché noi, come nostra esperienza, oggi il registro non ci impedisce di fornire il farmaco. Noi continuiamo a fornirlo, attraverso le richieste, oggi il registro ci blocca solamente i rimborsi che noi dobbiamo dare agli ospedali, quindi per il momento aspettiamo di vedere quello che succede. Per quanto riguarda i punti di riferimento confermo De Nigro e Tomino, l'altro nominativo non lo conoscevo.

Dott.sa Freddi – Il dottor Murri faceva parte prima delle risorse umane, è stato... ecco, questo è stato un altro ostacolo per Takeda, perché era stata appena spostata la sperimentazione clinica e gli è stata affidata Adcetris, quindi poverino si è trovato pure lui in grosse difficoltà a cercare di capire di che stesimo parlando, però è una persona molto disponibile. Comunque De Nigro e Tomino ti possono aiutare.

Dottor Giaracca – Loro sono senz'altro le persone che nell'AIFA gestiscono tutto l'aspetto dei registri, mentre invece con Accenture, io personalmente non ho riferimenti, li avevamo con Cineca, con cui avevamo un'ottima collaborazione, avevamo tutta una serie di punti di riferimento: con Accenture non abbiamo ancora instaurato alcun contatto.

Dott.sa Tulipano – Diciamo che la domanda era più legata alla vostra sensazione, cioè se può venire dal clinico verso AIFA, se è possibile far pervenire ad AIFA le criticità dei clinici, e se pensate che le possano raccogliere per poter passare alla fase del nuovo sistema, con meno barriere di accesso. Perché abbiamo fatto delle domande ad

AIFA, ci han risposto esattamente come alla collega Freddi, quindi la sensazione se ci sia la possibilità di far arrivare direttamente ad AIFA la voce di alcuni ospedali e se ci possano ancora mettere mano, al sistema.

Dott.sa Freddi – Sicuramente l'AIFA, e soprattutto l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche è sempre aperto alle possibilità di migliorare il sistema. A noi è capitato che alcune farmacie si sono lamentate sulla distribuzione e sulla consegna del farmaco e noi le abbiamo girate all'Ufficio Sperimentazioni Cliniche, perché erano arrivate a noi. Puoi farle arrivare a te e poi girarle, sicuramente i medici devono assolutamente scrivere all'AIFA alle persone che ti ho detto per risolvere la questione.

Dottor Bosone – Io ho cinque domande, ne faccio una poi aspetto. Mi vengono in mente mentre parlate, mi vengono come si dice delle domande da fare. Una è facile, per il dottor Giaracca. Noi abbiamo informazione, diciamo così, che la sospensione temporanea delle condizioni negoziali, che è stata dichiarata da AIFA nei suoi comunicati ai medici, ai farmacisti, alle regioni e alle aziende farmaceutiche, per quanto riguarda i registri, non ancora i nuovi con la PEC, ma quelli vecchi, che in questo momento sono sospesi, non hanno un metodo sostitutivo, tranne il cartaceo. Questa sospensione delle condizioni negoziali in qualche caso pare sia stata contestata dall'Emilia Romagna. Ti risulta qualcosa al riguardo?

Dottor Giaracca – Sinceramente no, non so se per mia ignoranza ma noi non abbiamo avuto nessun tipo di segnalazione al riguardo.

Dottor Bosone – Vado con la seconda, fermatemi se avete domande voi. Sempre al dottor Giaracca: tu sai se, col vecchio

sistema Cineca noi avevamo un codice-paziente, per cui ogni paziente aveva un suo codice, che era composto dal codice medico, codice paziente e poi da un numerino. Col nuovo sistema che ci sarà tra sei mesi, un anno, un anno e mezzo, non sappiamo, manterranno i vecchi codici Cineca o ripartiamo da zero?

Dottor Giaracca – Dopo la prima domanda, non so quanto vinco se rispondo giusto. Non abbiamo ancora visto nulla del nuovo sistema. Io mi auguro che nel trasferimento di dati, almeno io avrei agito così, però mi fai venire dei dubbi, io lo davo per scontato, comunque nel trasferimento di dati dal vecchio al nuovo sistema alcune caratteristiche fondamentali, come il codice paziente, che è come dire il codice fiscale del paziente, che è univoco e permette alle aziende di essere sicuri che quel rimborso non sia già stato fatto, di evitare delle situazioni non regolari, mi auguro che venga trasferito pari pari. Però finché non avremo in mano la possibilità di vedere, come dicevo anche quei processi che sono già aperti col nuovo sistema, però sono aperti solo a livello medico e non di azienda.

Dottor Bosone – Per la dott.sa Freddi: mi pare di capire che col nuovo sistema a oggi non avete problemi nel fornire il farmaco, cioè vi arriva una richiesta dall'ospedale, non avete bisogno di un qualche tipo di scheda particolare, se un certo ospedale vi richiede 10 confezioni di farmaco voi gliele mandate. Poi è responsabilità loro compilare, mandare in AIFA, ma questo è sganciato dal fatto che voi forniate il farmaco. È così?

Dott.sa Freddi – Esiste una scheda paziente, che noi abbiamo ovviamente visto e ci dev'essere per forza perché essendoci un payment by results terminato il 4° ciclo se il paziente non ha risposto e la malat-

tia è progredita il farmaco ovviamente non può più essere fornito. C'è un sistema di distribuzione del farmaco abbastanza complessa nel caso di Adcetris, perché noi come Takeda riceviamo gli ordini e li giriamo ad una farmacia internazionale che agisce da distributore e ovviamente dà il farmaco che l'ospedale richiede. So che ci sono stati parecchi riordini, quindi immagino che si debba limitare, un ciclo di terapia è formato da tre fiale, quindi credo che ordinino un ciclo per volta, tre fiale, riordinano per il secondo ciclo e così via, però sinceramente ad oggi non abbiamo avuto nessun tipo di problema.

Dottor Imbesi – Due commenti: uno, visto che è tutto registrato, dissento dall'affermazione della dott.sa Freddi che le ditte spingano per la 648. Per dovere di compliance dell'azienda, mi dissocio da tale affermazione. Inoltre, volevo dire che, siccome i registri servono solo per la fornitura dei farmaci SSN rimborsati, a me, se un ospedale chiede 20 confezioni di un farmaco in registro, io gliele invio.

Dott.sa Freddi – Rispondo un attimo a Sandro: quando ho detto che l'azienda cerca di entrare nella 648 è soltanto perché abbiamo a cuore la cura del paziente. Essendo una malattia per cui esisteva solo la polichemioterapia, che non funzionava e i pazienti morivano, con Adcetris non muoiono, anzi sopravvivono benissimo e abbiamo addirittura dei casi in cui già al 2° ciclo di terapia la malattia scompare totalmente è ovvio che noi cerchiamo di aiutare il paziente perché lavoriamo per la salute del paziente. Ti assicuro, noi per questo farmaco non incassiamo neanche un soldo, perché il farmaco è della Millennium, che è la Takeda Oncology Company e non ci danno una lira sulla 648, quindi io sto vendendo il farmaco senza ritorno economico.

Dottor Bosone – Questo caso del-

l'applicazione della 648 con negoziazione è un caso sporadico ed eccezionale oppure qualcun altro ha seguito, o sta seguendo questa strada o comunque sarà possibile seguirla?

Dott.sa Freddi – Siamo stati gli apripista, immagino che l'AIFA, dato che ci ha preso anche come benchmark immagino che per qualsiasi farmaco a costo elevato che voglia entrare nella 648 ritengo che voglia seguire questa strada. Strada abbastanza tortuosa, ma che comunque secondo me è la strada per una precontrattazione prima di andare ovviamente a fare la contrattazione vera e propria. In questo momento io ho già presentato il dossier prezzi per questo farmaco, perché nel frattempo abbiamo avuto l'opinione del CHMP, l'opinione dell'EMA, ecc, io non ho fatto altro che copiare pedissequamente quello che era stato fatto nella 648 nel mio dossier prezzi. Cioè un payment by results a 4 cicli, stesso prezzo, che ovviamente verrà limato, lo sappiamo, essendo un farmaco innovativo non dovrebbe avere neanche i tagli del 5 + 5, anche se ho visto che recentemente anche su qualche farmaco innovativo li hanno applicati. Abbiamo un floor price da rispettare per cui ci sarà ovviamente da fare una contrattazione. Credo che l'AIFA voglia continuare a fare questo tipo di contrattazione con le aziende per la 648, però per ora non mi risulta che ci siano stati altri casi, perlomeno non li ho letti.

Dottor Giaracca – Posso aggiungere il mio pensiero: la situazione è chiaramente diversa se alla 648 si affaccia un farmaco che è già in commercio, e quindi per un'indicazione nuova, oppure un farmaco come il vostro, che è nuovo. Le esperienze di 648 che abbiamo noi come azienda sono tutte esperienze di indicazioni per 648 di farmaci già in commercio, per i quali quindi non c'è stata

necessità di identificare un prezzo perché un prezzo già c'era. È chiaro che nel vostro caso essendo una 648 per un farmaco non ancora in commercio, bisognava identificare un prezzo e probabilmente l'AIFA si è messa su un filone che già conosceva. Immagino che in futuro la situazione sarà diversa, se il farmaco è già in commercio.

Dottor Bosone – All'ultima domanda potete rispondere tutt'e tre, o anche qualcuno dalla sala se ha informazioni: mi pare che nella legge Balduzzi sia previsto che le regioni, se non sono d'accordo con la negoziazione che è stata fatta in AIFA possano chiedere un riesame ad AIFA. E qui mi ricollego anche con quello che diceva il prof. Dall'Aglio all'inizio della mattinata: spero che non pretendano, come ha proposto qualcuno, che ogni regione firmi la negoziazione perché se no invece di metterci 300 giorni ce ne metteremo 600, invece dei 6 mesi previsti dalla Direttiva trasparenza, però insomma c'è questo discorso di tener conto anche di un eventuale dissenso regionale. Avete informazioni che qualche regione abbia già chiesto o abbia intenzione di chiedere dei riesami ad AIFA? Perché teoricamente potrebbero farlo.

Dott.sa Ferrari – Qui c'è una differenza tra il Decreto Balduzzi e quanto era riportato nell'accordo Stato-Regioni. Il fatto di poter andare da AIFA e di poter portare le proprie considerazioni riguardo l'innovatività di un farmaco e quindi l'inserimento nel prontuario esiste ancora. La differenza sta che questa frase rimane troncata così nel Balduzzi, invece nel vecchio accordo Stato-Regioni si diceva che se era accolta la domanda "di ricorso" della regione, allora al farmaco veniva tolta questa possibilità di innovatività e doveva essere inserito in tutti i prontuari. Questa frase non è più riportata, non c'è più. Quello che io ho visto finora,

per rispondere alla tua domanda è che il famoso accordo Stato-Regioni è stato recepito solo da 5 regioni. Praticamente nessuna regione tranne queste 5 ha deciso di recepire quell'accordo. Quindi perché adesso è stato inserito nel Balduzzi? Perché l'accordo era disatteso da tutti.

Dottor Giaracca – Ma qualche esempio pratico di farmaco innovativo che è passato direttamente all'accesso regionale, non c'è? Non ci sono. Stiamo parlando di teoria, perché non esiste un esempio di farmaco, tra quegli 11 innovativi ancora di 2 anni fa, che sia entrato nei prontuari e quindi non esiste neanche l'opportunità per la regione di respingerlo.

Dott.sa Ferrari – No, assolutamente, finora non c'è neanche un esempio.

Dottor Imbesi – Qualche azienda rinuncia anche a proporre il concetto di innovatività perché fa perdere mesi e mesi di negoziazione, non si sa se ne val la pena alla fine, considerando appunto che alcune regioni di quell'accordo ci hanno fatto l'aeroplanino....

Dottor Bianchi – Farei io una domanda alla dottoressa Freddi, che ha accennato al fatto che il

Direttore dell'AIFA aveva manifestato l'intenzione di rivedere l'elenco dei medicinali della 648. Vorrei sapere se lei o qualcuno degli altri relatori o i colleghi in sala hanno qualche notizia in merito a modi e tempi eventuali di questa revisione.

Dott.sa Freddi – Quando io sono andata la prima volta in AIFA il 9 novembre 2011 c'era il Professor Rasi, che espresse questo suo desiderio di rivedere l'elenco della legge 648, ma se ne parla da anni ma nessuno l'ha mai revisionato, effettivamente. Ora so che recentemente la CTS ne stava discutendo, tra le questioni generali, quindi ritengo che ci sia un forte desiderio di revisione, perché ci sono anche farmaci vecchi, ovviamente, farmaci molto costosi e quindi immagino che l'AIFA abbia questa intenzione. Non so dove troveranno il tempo di farlo, visto che sono indietro con tutte le pratiche, quindi non so se l'affideranno forse a qualche esperto esterno, a qualche segretariato esterno da stabilire. Forse Patrizia che alza la mano ne sa qualcosa.

Dott.sa Patrizia Villa – Volevo solo dire che però questo tipo di revisione si fa, perché ogni tanto AIFA chiede "allora pensate di registrarlo o no" ci sono altre evidenze che chiedono a noi diretta-

mente. Devo dire che non è così evidente però un tentativo di aggiornamento c'è.

Dottor Bianchi – Altre domande? Se non ci sono altre domande credo che possiamo concludere la nostra giornata. Colgo l'occasione per rinnovare un ringraziamento a tutti i relatori e al dottor Bosone che si è impegnato nella realizzazione di questo evento. Le prossime iniziative della SIAR sono state proiettate, e sono sul sito della nostra associazione. Poi vorrei spendere qualche parola in un appello per una partecipazione più attiva da parte di tutti i soci nella costruzione di incontri, di iniziative e nel contribuire al giornale della nostra associazione perché affinché l'associazione sia efficace e porti il massimo beneficio a tutti è necessario che ciascuno ci metta un pochino del suo. Quindi vi invito a partecipare alla prossima riunione del Consiglio Direttivo che sarà il 22 febbraio in Gilead. Chi volesse partecipare è pregato di darne preventiva informazione. Oggi pomeriggio alle 16 ci sarà l'assemblea, siete tutti invitati, chi vorrà partecipare sarà il benvenuto, e potrà contribuire fornendo le sue impressioni e le sue proposte per i programmi futuri della nostra associazione. Con questo ringrazio tutti e credo che ci possiamo dare appuntamento al prossimo incontro, che sarà quello sui dispositivi del 4

SABRINA SALVATERRA

Avvocato - esperta in diritto farmaceutico, responsabilità amministrativa degli enti e compliance

Convegno “Medicinali e Medical device: compliance nella gestione di rapporti con operatori sanitari, società scientifiche, enti e pazienti”

Il 14 marzo u.s., a Milano, presso l'Hotel Best Western Milton si è tenuto il convegno dal titolo: “Medicinali e Medical device: compliance nella gestione di rapporti con operatori sanitari, società scientifiche, enti e pazienti”.

È stato un convegno molto interessante, con relatori di grande esperienza nelle tematiche trattate e dalla capacità di coinvolgere i partecipanti nelle discussioni, oltre che di soddisfare i quesiti di vita concreta posti.

Ha inizialmente preso la parola il Dott. W. Bianchi (Presidente della SIAR), il quale, dopo aver ringraziato i colleghi che hanno contribuito alla progettazione ed organizzazione del convegno, ha spiegato che la ragione che ha portato alla organizzazione di un evento specifico sulla *compliance* sta nel fatto che “*da parte delle aziende, soprattutto le multinazionali, c'è sempre una maggiore attenzione alla compliance, anche perché il suo mancato rispetto può portare a conseguenze disastrose, sia a livello di immagine che in termini economici. La compliance è un obiettivo in continuo movimento, in quanto cambiano le persone, cambiano le regole, cambiano il modo di interpretarle e gli imperativi sociali e politici*”. *Rispettare gli obblighi di compliance significa rispettare le leggi, i codici etici e di comportamento ma*

questi non possono scendere nel dettaglio e, per tale motivo vi sono delle ampie aree grigie dove c'è difficoltà, talvolta, a muoversi, da qui l'idea del presente convegno”.

Prima di cominciare la sessione del pomeriggio, è stato dedicato uno spazio alla consegna della Targa – premio in onore di Alessandro Torsello, alla miglior tesi del “Master in attività regolatorie” per il 2012 dell'Università di Pavia. La consegna è stata effettuata dalla Signora Torsello. La vincitrice della targa è stata la Dott.ssa Alessia Dagradi, per la sua tesi dal titolo “Il ruolo del confezionamento primario nella qualità del farmaco”- relatrice: dott.ssa Laura Romagnolo, coordinatrice del Master la dott.ssa Maurizia Dossena.

Qui di seguito viene riportato un ampio riassunto, anche se forzatamente incompleto, delle relazioni tenute dai quattro oratori del convegno, e precisamente:

- l'Avv. C. Piria;
- l'Avv. A. Renato;
- l'Avv. F. Massimino;
- l'Avv. S. Selletti.

Alla fine di ogni intervento, sono state poste dal pubblico, particolarmente attento e partecipe, numerose domande, basate anche su concrete esperienze e casistiche personali.

Avvocato Carlo A. Piria (Studio Legale Franzosi), “Consulenze da parte degli operatori sanitari (ECM, investigators'meeting, attività di formazione e di speaker). Quali le criticità?”

L'avv. Piria ha osservato che il termine “*compliance*” – che ha la sua radice nel latino “*complere*” ossia riempire, soddisfare pienamente – è entrato nella lingua inglese attraverso lo spagnolo “*cumplimiento*” ossia ossequio formale e servile di regole di comportamento, che trascurano la sostanza della cosa per dare rilevanza alla forma. Secondo il relatore, per questo motivo, esso – è “*in parte insufficiente ed in parte fuorviante*”, in quanto all'inizio indica il concetto di osservanza esteriore e servile e non di convinta adesione alle leggi. Nel 2004, il termine *compliance* fa la sua comparsa nel linguaggio normativo e precisamente nelle prime direttive europee, in cui tale termine prende forma¹ e viene collegato al concetto di “rischio”: cioè, si deve essere *compliant*, al fine di “evitare il rischio di incorrere in sanzioni”. Pertanto, “*la compliance viene inserita in una fenomenologia in cui si confrontano rischi e benefici*”, in cui le norme vengono osservate non in quanto espressione di un bene comune e tutelanti il vivere sociale, bensì per evitare il rischio di perdite finanziarie o di immagine: questo è l'aspetto fuorviante del termine *compliance*.

In questo contesto, l'Avv. Piria ha richiamato l'attenzione sulla necessità di separare con una "muraglia cinese" l'attività di marketing che l'industria farmaceutica svolge nei confronti della comunità clinico scientifica, da quella di acquisizione di servizi consulenziali presso la stessa comunità. I **livelli di liceità** al riguardo posti dall'ordinamento sono tre:

- 1) **amministrativo;**
- 2) **deontologico;**
- 3) **penale.**

Con riferimento al **primo**, egli ha fatto riferimento al processo che passa attraverso l'ottenimento di una autorizzazione e la cui violazione comporta l'applicazione di sanzioni di tipo amministrativo, generalmente pecuniario. Pensiamo ad esempio alla fattispecie dei dipendenti pubblici, qualora abbiano relazioni professionali con i privati.

Con riferimento al **secondo** livello, ossia quello di liceità deontologica, ha fatto riferimento al caso in cui l'industria farmaceutica faccia parte di un'associazione, quale ad esempio può essere Farindustria o Assobiomedica, la quale richieda ai propri associati di rispettare un codice deontologico. In tal caso, il processo di acquisizione della liceità risiede principalmente nell'autodisciplina e, laddove presente, nel controllo da parte degli organi associativi. La violazione di questo tipo di liceità comporta l'applicazione di una sanzione di carattere contrattuale.

Infine, il **terzo** livello di liceità concerne la liceità di tipo penale, in quanto *"vi sono delle norme contenute nel codice penale, e non solo, che puniscono certi comportamenti, poiché ritenuti pericolosi per il corretto svolgimento del vivere sociale"*.

Mentre, i **primi due livelli** analizzati sono **sorretti da processi che guidano l'acquisizione della liceità**

(pensiamo ad esempio alla necessità di conferire ad un dipendente pubblico un incarico di consulenza: sappiamo che per fare ciò è necessario richiedere un'autorizzazione all'ente di appartenenza; una volta ottenuta tale autorizzazione, il processo di acquisizione della liceità amministrativa è correttamente svolto), **il terzo livello non è sorretto da alcun processo** preventivo che garantisca che non si stia ponendo in essere un comportamento che perfezioni una fattispecie di reato. È una realtà che viene scoperta solo dopo che è già stato posto in essere il comportamento (ossia quando una Autorità si metta a valutare quel comportante e lo consideri come realizzante un reato). La sanzione prevista in tali casi è di tipo penale, cui si aggiunge la possibile responsabilità dell'ente, qualora ricorrano le condizioni previste dall'ormai noto D.Lgs. 231/01 in tema di responsabilità amministrativa degli enti.

"Un'ulteriore importante considerazione è data dal fatto che la liceità amministrativa e deontologica non sono garanzia dell'esistenza della liceità penale". In sostanza, si può conferire un incarico ad un pubblico dipendente, soddisfacendo i requisiti richiesti dalla liceità amministrativa (ossia richiedo l'autorizzazione all'ente di appartenenza) e dalla liceità deontologica (ossia rispetto le prescrizioni previste al riguardo nel codice deontologico) ma il mio atto potrà essere considerato posto in essere in violazione di norme penali. Si pensi, ad esempio, a fatti verificatisi negli ultimi anni, in cui congressi regolarmente autorizzati - ossia che avevano ottenuto la liceità amministrativa richiesta - siano stati ritenuti espressione di fattispecie di reato, quale ad esempio il compaggio.

Allora, in tale contesto, è opportuno vedere quali siano le **novità normative di interesse**. Esse sono principalmente **tre**. La **prima** è costituita dalla Legge 6 novembre

2012 n°. 90, più comunemente conosciuta come Legge anticorruzione, la quale ha inserito all'art. 53 del Decreto Legislativo 165/2001 il comma 16 ter³. La previsione riguarda i dipendenti pubblici non più in forza nella Pubblica Amministrazione, i quali abbiano esercitato negli ultimi tre anni di servizio poteri negoziali *"ossia abbiano svolto attività relativa a stipulazione di contratti o di impegni reciproci tra P.A. e privato"* o poteri autoritativi *"concetto troppo vasto che finisce col toccare quasi tutta la dirigenza della P.A. che, bene o male, esercita poteri autoritativi"*. La norma in esame, che appartiene senza dubbio alla liceità amministrativa, ha la caratteristica di non avere nessuna possibilità di autorizzazione, atteso che il dipendente non più in forza non può fare *tout court* quanto previsto dalla norma.

La **seconda** novità è data dall'articolo 318 del codice penale ossia la *"corruzione per l'esercizio della funzione"*⁴. Tale norma non costituisce un ampliamento della vecchia formulazione dell'art. 318, bensì è una norma nuova, in quanto prevede la realizzazione di un reato da parte del Pubblico Ufficiale ed anche dell'Incaricato di Pubblico Servizio - considerato quanto previsto al successivo art. 320- qualora egli, per l'esercizio della c.p. propria funzione, riceva indebitamente utilità. È quindi una corruzione per l'esercizio della funzione in sé, indipendentemente dalla realizzazione di un preciso atto (il quale, peraltro, secondo la formulazione precedente dell'articolo, richiedeva di essere individuato). Sostanzialmente *"la causa del mio rapporto contrattuale con il Pubblico Ufficiale è il fatto che egli rivesta quella funzione"*, indipendentemente dal fatto che quest'ultimo compia un atto a mio vantaggio.

Infine, la **terza** norma che interessa è espressa dall'articolo 346 bis⁵ del codice penale e riguarda il "traffico

di influenze illecite". Trattasi di un nuovo reato che riguarda non solo la figura del cd. "lobbysta esterno", ossia di colui che fa da mediatore tra il privato e la Pubblica Amministrazione, ma anche del cd. "lobbysta interno" ossia colui che all'interno della Pubblica Amministrazione ha rapporti con un Pubblico Ufficiale o con un Incaricato di Pubblico Servizio e ponga in essere i comportamenti censurati dalla norma.

Alla luce di tali tre novità normative, l'avv. Piria ha analizzato quali possano essere le attività a rischio, poste in essere dall'industria farmaceutica.

Tutti i processi di *compliance* affrontano la materia sotto il profilo del processo interno più che sotto il profilo della sostanza. Ed è la sostanza, invece, quella che deve essere salvaguardata, se si vogliono evitare le aree grigie. "I codici che regolamentano la *compliance* non dicono nulla sulla effettività della necessità di quella consulenza, da parte di quel soggetto per determinati fini, inerenti all'oggetto della consulenza stessa" si limitano a porsi come codici di procedura. Bisogna invece essere in grado di rispondere a domande quali, ad esempio: qual è la mia necessità?. Di quale prestazione ho bisogno?. Non ho al mio interno persone in grado di svolgere tale attività?. Chi è il consulente idoneo?. Come e perché scelgo lui e non altri?. Perché è un'autorità indiscussa in materia o perché è un "Key opinion leader" in grado di influenzare le scelte della comunità in cui opera?. Ho valutato alternative?. Pago il consulente in modo congruo rispetto alla prestazione resa?.

A conclusione delle considerazioni svolte, l'avv. Piria ha dato questo suggerimento finale: "vedete se è possibile colmare le aree grigie all'interno delle vostre aziende, attraverso forme di procedura di controllo e di assevera-

zione che guardino alla sostanza della cosa, e quindi giustifichino la consulenza che viene prestata, in ragione della risposta sincera alle domande di cui sopra".

Avv. Andrea Renato (Studio Legale Renato): "Donazioni, borse di studio, assegni di ricerca, liberalità, rapporti con le associazioni di pazienti. Quali le criticità?"

Donazioni

Perché è nato nel settore della salute il fenomeno delle donazioni? "È nato in quanto lo Stato è sempre meno presente in tale settore e cerca sempre di più di porre tutti i servizi a pagamento, quindi gli ospedali e le stesse associazioni si trovano senza soldi e quando arriva un privato che vuole comunque contribuire nei vari modi è ovviamente ben accolto". L'azienda farmaceutica fa le donazioni per motivi che vanno da quello più nobile, intendendosi per tale quello relativo alla responsabilità sociale, a quello di ritorno di immagine, di miglioramento della reputazione del settore, di pubblicità istituzionale ed, in alcuni casi, essa diventa, altresì, pubblicità indiretta sui prodotti, perché fa girare il nome dell'azienda.

Per l'Avv. Renato "i soggetti principali destinatari delle donazioni sono due: tutti gli enti pubblici (ospedali, ASL, IRCCS) e il no profit, che è dato sostanzialmente dalle cd. ONLUS, associazioni riconosciute o non riconosciute". Peraltro, interfacciarsi con associazioni non riconosciute, è alquanto rischioso poiché è difficile effettuare controlli sulle stesse.

La norma civilistica di riferimento prevede per la donazione l'atto pubblico (ossia quello redatto dal notaio) e la presenza di due testimoni, salvo che la donazione sia di modico valore. Per definire tale concetto, la giurisprudenza richiama la capacità finanziaria del donante. Pertanto, per

dare un suggerimento pratico, "già sopra i 30.000 euro di donazione, fare un atto notarile potrebbe non essere sbagliato".

Al fine di individuare le aree rosse di rischio, l'Avv. Renato ha ricordato, ad esempio, le donazioni di importo spropositato o quelle destinate a progetti inesistenti o non ben definiti, quali quelli per "per attività istituzionali", suggerendo di preferire le donazioni modali, ossia quelle legate ad uno specifico e ben definito progetto. Ciò consente, ex post, all'azienda di verificare che cosa sia stato fatto con il denaro donato e di richiedere in generale un riscontro sull'utilizzo della donazione.

È inoltre buona cosa che le donazioni siano fatte ad enti che promuovono la salute e l'attività scientifica, non chiaramente ad enti avente come oggetto l'attività ludica.

Infine, è opportuno evitare donazioni ad enti commerciali, ossia le s.r.l., le s.p.a., perché "la società commerciale con le somme ricevute può fare un utile che, quindi, può ripartire ai suoi soci, i quali magari possono essere dei medici".

Per quanto riguarda le aree grigie⁶ di rischio, esse si appalesano quando la donazione non è gestita a livello centrale dell'azienda o quando nella procedura aziendale sull'argomento si ometta il coinvolgimento di funzioni aziendali importanti, quali l'amministrazione o il legale. Non è da coinvolgere nel processo autorizzatorio l'Organismo di Vigilanza, che ha una funzione di controllo ex post. Altra ipotesi da ricomprendere nell'area grigia è rappresentata dalle donazioni ad associazioni appena costituite.

L'avv. Renato è, poi, passato a fornire dei criteri pratici, chiarendo che sarebbe opportuno: "fare un'unica donazione nell'anno allo stesso ente, salvo casi eccezionali; sta-

bilire nella procedura l'importo massimo che può essere erogato per singolo evento e complessivamente in base al budget aziendale."

In merito al ritorno di immagine aziendale, è bene precisare che il ringraziamento fatto all'azienda farmaceutica che ha reso possibile la realizzazione dell'iniziativa, attraverso la donazione, non fa venir meno il requisito della gratuità, e, quindi, non si ricade nell'ipotesi della sponsorizzazione. Quest'ultima, al contrario, si ha *"quando l'azienda dà una somma di denaro ad un organizzatore di un evento (ECM, un corso di formazione) e chiede di metter un piccolo stand ove poter fare pubblicità istituzionale"*. Ecco, in tal caso il ritorno di immagine non è un semplice auspicio dell'azienda ma è la controprestazione per il finanziamento dato e, quindi, non siamo più nel caso della donazione ma della sponsorizzazione, con il conseguente differente inquadramento fiscale. Quindi, per fare una considerazione spiccia, *"quando avremo a che fare con enti commerciali, l'atto sarà tendenzialmente una sponsorizzazione, mentre quando avremo a che fare con enti no profit l'atto sarà tendenzialmente una donazione così come quando l'importo che io do è molto inferiore al mio ritorno di immagine - seppur quest'ultimo difficile da quantificare - di nuovo sarò nella donazione"*.

Sponsorizzazioni

L'avv. Renato è, quindi, passato ad approfondire il tema delle sponsorizzazioni.

Identificandone **le aree rosse**, egli ha suggerito di evitare quelle:

- ad enti che non operano nella sanità;
- a singoli operatori sanitari o studi di medicina o gruppi di operatori sanitari;
- volte a fornire servizi medici o per la pratica degli operatori sanitari (screening, identificazione pazienti, analisi su pazienti)

in quanto prive dell'elemento della pubblicità istituzionale.

Nell'area grigia, egli ha invece ricompreso le **sponsorizzazioni** aventi:

- importo eccessivo;
- importo non proporzionato al costo dell'iniziativa;
- importo non proporzionato al potenziale ritorno d'immagine dell'azienda.

Sono, invece, da considerarsi **nell'area verde le sponsorizzazioni**:

- di corsi ECM;
- di un evento formativo con concessione spazio pubblicità istituzionale;
- di portale web, riviste, ecc.;
- con le pubbliche amministrazioni, che possono stipulare contratti di sponsorizzazione per favorire l'innovazione dell'organizzazione amministrativa, economiche e qualità dei servizi (art. 43 Legge 449/1997 e, per gli enti locali, art. 119 D. Lgs. 267/2000).

Le associazioni di pazienti

I rapporti con le associazioni di pazienti possono assumere varie forme, dalla partnership, alla donazione, alla sponsorizzazione per sostenere le attività e gli scopi istituzionali dell'associazione, peraltro, per questo solo fine le associazioni di pazienti, che sono delle ONLUS, possono svolgere attività commerciale. Il rischio del finanziamento, a vario titolo, delle attività delle associazioni di pazienti è data dal fatto che tale supporto economico potrebbe portare ad un conflitto di interessi, o alla stampa, da parte della associazione, di pubblicazioni fuorvianti ed ingannevoli.

È buona norma, prima di qualsiasi attività con le associazioni di pazienti, verificare se siano riconosciute oppure no, quali attività svolgano, dove abbiano la propria sede, *"se la sede è presso uno studio medico, ecco attenzione perché magari c'è*

qualcosa che potrebbe non funzionare" e seguire, oltre che il buon senso, quanto indicato dal Codice Deontologico di Farmindustria al riguardo⁷ e ciò indipendentemente dall'adesione a tale associazione di categoria da parte dell'azienda farmaceutica. **Le aree rosse e grigie, nei rapporti con le associazioni di pazienti, sono le stesse già evidenziate in tema di donazioni.** Importante è verificare sul sito del Ministero della Salute⁸ se l'associazione è riconosciuta ed è presente in tale lista.

Per le **aree verdi** possiamo pensare al supporto:

- a pubblicazioni (libri, notiziari, ecc.), studi, ricerche, servizi ai pazienti, portali web;
- ad attività di sensibilizzazione e informazione (corsi, seminari, convegni, riunioni e materiale divulgativo);
- per assistenza di sollievo o vacanze riabilitative.

Finanziamenti alla ricerca

Per tale s'intende *"una liberalità, quindi un atto a titolo gratuito, che si distingue dalla donazione perché non è tipizzato ed, in cui ci può essere un ritorno economico indiretto"*. Esse si manifestano come borse di studio, dottorati di ricerca, posti di ricercatore. I destinatari sono le università, gli enti di ricerca pubblici, fondazioni, enti ed associazioni riconosciute. Sul punto, l'avv. Renato ha rinviato *"a tutto quanto già espresso in tema di donazione (per quanto riguarda la procedura, i limiti, gli importi), con una precisazione per quanto riguarda la borsa di studio, per la quale ci dovrà essere una convenzione con l'ente, un concorso per l'individuazione del vincitore ed è chiaro che la somma erogata a titolo di finanziamento dall'industria farmaceutica dovrà essere data all'ente e non al vincitore della borsa di studio (sarà l'ente ad erogarla a quest'ultimo)"*.

Da ultimo, per completezza di informazione, il relatore ha sugge-

rito, prima di svolgere una delle attività appena analizzate, di verificare:

- la *compliance* esterna, ossia verificare se l'ente al quale vogliamo effettuare la donazione abbia adottato delle proprie procedure, al fine di regolamentare tali atti. È buona norma verificarne l'esistenza, in modo da impostare sin da subito nel modo in cui l'ente lo richiede gli atti di cui sopra. Ad esempio la ASL 4 di Chiavari ha pubblicato sul sito il proprio regolamento delle donazioni, con anche i facsimili da utilizzare;
- la *compliance* interna (aziendale), ossia tutte quelle norme quali codice etico, linee guida, codice di condotta, procedura aziendale di riferimento⁹, Modello Organizzativo ex D.Lgs. 231/01, laddove presente, al fine di accertarsi di operare in modo corretto.

Quale considerazione di chiusura, l'avv. Renato ha precisato che la donazione deve essere un *"evento eccezionale"*, cui è importante destinare una parte irrisoria del budget, perché le società farmaceutiche *"sono enti commerciali"*.

Avv. Fausto Massimino: "Nuove figure aziendali (Medical Science Liason –MSL, Market Access Manager, Informatore Scientifico del Farmaco – ISF). Quali le criticità?"

Il mercato farmaceutico ha subito nell'ultimo decennio una evoluzione significativa, che ha determinato una modifica sostanziale rispetto all'assetto precedente, dove l'interlocuzione tra l'informatore scientifico del farmaco ed il medico era sufficiente per il successo e l'efficienza dell'attività dell'impresa farmaceutica. A partire dagli anni 2000, si è assistito a vari cambiamenti costituzionali e normativi, che hanno imposto alle aziende farmaceutiche di ridefinire la propria

struttura *"in modo da poter interagire nel modo più efficiente"* con i propri interlocutori (ossia le regioni, le aziende ospedaliere etc.) e ciò *"sia in una logica di ottimizzazione del proprio profitto e delle proprie vendite, sia in una logica di compatibilità e rispondenza alle necessità ed ai bisogni del SSN, in quanto è sempre più importante, in un sistema a risorse limitate, poter parlare con gli interlocutori giusti, affinché possa essere veicolato un messaggio di appropriatezza prescrittiva"*.

Informatore Scientifico del Farmaco (di seguito anche "ISF")

La figura tradizionale che si interfaccia con la classe medica è quella dell'informatore scientifico, così come definita dall'art. 113 del D.Lgs. 219/06, il quale svolge quell'attività, attraverso la quale l'azienda farmaceutica intende *"promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita ed il consumo di medicinali"*. L'obiettivo primario dichiarato dell'attività di cui al citato art. 113 è quello di *"promozione della vendita"*, ossia l'ISF esegue un'attività di informazione scientifica volta ad incrementare le prescrizioni da parte del medico, attraverso la migliore conoscenza, delle caratteristiche del farmaco stesso, così come autorizzate sotto il profilo regolatorio. La pubblicità deve essere svolta nei confronti di chi è autorizzato a prescrivere o dispensare il farmaco (ossia medici e farmacisti).

Mentre il legislatore comunitario si è limitato a prevedere che l'ISF debba ricevere formazione da parte del proprio datore di lavoro, il legislatore italiano si è spinto oltre, sino a prevedere dei requisiti soggettivi di carattere scientifico, legati al possesso di laurea, cui deve rispondere tale figura. *"Ci sono, quindi, dei requisiti di carattere scientifico che fanno sì che quello che, nell'ambito di altre giurisdizioni viene qualificato come sales representatives, con una connotazione marcatamente*

mirata ad un'attività di vendita, in questo caso venga qualificato come informatore scientifico, con una sottile punta di ipocrisia che non guasta ma anche con una connotazione di carattere scientifico che non può essere dimenticata, in relazione alle modalità con cui l'attività si svolge". In ragione della necessità che l'attività degli ISF si svolga in maniera scientificamente garantita, esiste la figura del Responsabile del Servizio Scientifico, il quale ha la funzione di garante della correttezza del messaggio scientifico, sia rispetto al mercato ed al SSN, sia rispetto agli stessi informatori. Il Responsabile del Servizio Scientifico è un *"soggetto che, se non ha primazia gerarchica sugli ISF, ce l'ha sicuramente di carattere contenutistico"*.

L'attività dell'ISF è regolamentata sia dalla normativa, sia dal CCNL, i quali disciplinano oltre che le caratteristiche della figura dell'ISF, anche le modalità di remunerazione, che la prassi e la consuetudine hanno consolidato in modo chiaro.

Rispetto a tale figura, il primo soggetto sul quale, per differenza, l'avv. Massimino ha soffermato la propria attenzione è il:

Medical Sciences Liason (di seguito anche "MSL")

Il **Medical Sciences Liason** è una figura totalmente diversa dall'ISF, in quanto **non afferisce ad alcuna area commerciale**, anzi ne è totalmente indipendente. Egli svolge la propria attività nell'ambito della Direzione Medica, con mansioni che possono essere definite, in estrema sintesi, come *"obiettivi di declinazione del Medical Plan, ossia degli obiettivi della Direzione Medica, all'interno del territorio di riferimento"*. Questo perché la Direzione Medica, che è essenzialmente una funzione di sede, *"attraverso il MSL può attuare le proprie attività sul territorio, con una interazione con la classe medica che, però, ha*

obiettivi e modalità di attuazione che differiscono da quelle degli ISF".

Il MSL è una figura che il **CCNL del 2009** ha, in qualche modo, **recepito** con una definizione che è quella di "medico di territorio"¹⁰, la cui declaratoria è sostanzialmente sovrapponibile alle attività che le industrie farmaceutiche vanno ad attribuire alla figura in esame. Il MSL ha un ruolo di forte interazione con la classe medica per quanto riguarda l'attività riferita agli studi clinici, l'attività di chiarimento di dati clinici su prodotti *in label*, l'attività di supporto agli Advisory Board, ai congressi e ai seminari. Vi è poi un'area di attività che possiamo definire di scambio scientifico¹¹ del MSL con la classe medica, in merito ad indicazioni o a prodotti non ancora autorizzati. Tale attività scientifica presuppone una richiesta spontanea da parte del medico la quale, chiaramente, non può essere sollecitata da parte dell'azienda farmaceutica. Essa trova la propria ragion d'essere nel fatto che l'azienda farmaceutica è per eccellenza depositaria delle conoscenze più elaborate e più approfondite sul farmaco. Pertanto, *"se è vero che la conoscenza maggiore risiede nell'azienda, l'approfondimento empirico e pratico è proprio dei medici"* per cui è importante che questo scambio scientifico avvenga e sia posto in atto secondo regole ben precise, volte a distinguere tale attività da quella tradizionale e specifica di informazione scientifica in senso stretto. Ecco, proprio questa attività di scambio scientifico non può in alcun caso essere svolta dall'ISF: Pertanto, gli strumenti attraverso i quali i MSL possono svolgere la propria attività sono necessariamente diversi da quelli tipici dell'attività promozionale. Pertanto, essi possono utilizzare le pubblicazioni scientifiche, ma non i *visual aid*. Inoltre, i MSL non devono adottare comportamenti che possano essere letti come sollecito a prescrizioni *off label*.

Da ultimo, se è vero che, come detto, l'attività del MSL è territoriale, in quanto declinazione dell'attività della Direzione Medica sul territorio, proprio le caratteristiche appena evidenziate escludono che la retribuzione variabile riconosciuta a tale figura possa essere legata alle vendite a livello locale.

Quindi, l'avv. Massimino ha suggerito, per minimizzare il rischio di incorrere in responsabilità, la definizione di procedure e linee guida che prevedano:

- distinzione tra informazioni ad esclusivo uso interno o esterno;
- indicazione delle funzioni preposte allo scambio di informazioni sull'utilizzo del medicinale fuori * indicazione, preferibilmente appartenenti alla direzione medica;
- indicazioni circa le modalità per veicolare le richieste, specificando l'obbligo per l'ISF di coinvolgere le suddette funzioni, in caso di richieste del medico in ambito *off label*;
- previsione di sanzioni in caso di violazione.

Key Account Manager (di seguito anche "KAM")

Il Key Account Manager è una figura **prevista dal CCNL del 2009**, nel ruolo di "Key Account Farmaceutico"¹².

Siamo **nell'attività specificatamente di vendita**, in quanto il KAM *"è il soggetto che nelle organizzazioni farmaceutiche interagisce direttamente con i soggetti acquirenti quindi negozia, tratta, conclude accordi, partecipa a gare pubbliche e, sulla base della delega che gli è stata conferita dall'azienda può anche definire sconti alla struttura acquirente"*. Quindi, è un'attività di vendita che, tuttavia, - dato che il KAM si interfaccia con il farmacista - non dovrebbe limitarsi alla discussione sui prezzi o sulle quantità, ma dovrebbe comprendere informazioni che costituiscono un *quid* in più per il farmacista, quali le

caratteristiche del prodotto oggetto della trattativa. Pertanto, pur non rientrando il KAM strettamente *"nel concetto di ISF, avendo una vocazione più commerciale, è opportuno che egli abbia gli stessi requisiti dell'informatore, perché il dialogo sul farmaco richiede una conoscenza ed un background di tipo scientifico che, quanto più è assimilato alle competenze degli informatori, tanto più è di garanzia della correttezza della comunicazione e di tutela anche per il SSN"*.

Il KAM può essere compensato, per quanto riguarda la parte variabile della sua retribuzione, sulla base delle vendite procurate direttamente.

Ritornando ad una figura che esula dall'area commerciale abbiamo il **Regional Account Manager (di seguito anche "RAM")**

Il **Regional Account Manager**, figura che **non è disciplinata** da alcuna **normativa né dal CCNL**, ma che *"trova la sua ragion d'essere nella complessità del Sistema Sanitario, nella sua frammentazione e nella sua scalarità che, da una parte, prevede un'autorizzazione che può essere concessa a livello europeo del farmaco, un prezzo che viene definito a livello italiano che però non costituiscono l'epilogo delle fasi di natura ... regolatoria, ma costituiscono, casomai, il momento di avvio di quell'interazione a livello regionale che diventa sempre più critica, quanto più le risorse destinate all'assistenza farmaceutica diminuiscono"*.

Il compito del RAM è quello di consentire, nei tempi più rapidi, l'introduzione del farmaco all'interno dei prontuari terapeutici ospedalieri. Questo obiettivo primario, però deve conciliarsi con le esigenze di finanza pubblica che si sostanziano spesso nel dilazionare l'utilizzo di un farmaco. Pertanto, è importante che l'azienda farmaceutica sia in grado di dimostrare come l'utilizzo di un determinato farmaco possa essere conveniente anche per il SSN.

Il RAM svolge la propria attività con strumenti peculiari, diversi da quelli dell'ISF, del MSL e del KAM, quindi strumenti che devono dimostrare la convenienza farmaco-economica del prodotto.

Il particolare ruolo del RAM suggerisce l'adozione di cautele procedurali da parte delle aziende farmaceutiche, quali, ad esempio, l'utilizzo di materiale che non abbia caratteristiche promozionali, l'utilizzo del nome del principio attivo e non del nome commerciale del prodotto, il layout del materiale di informazione che non abbia caratteristiche assimilabili al materiale di carattere pubblicitario. È chiaro che il materiale utilizzato dai RAM non deve essere depositato all'AIFA.

Sono necessarie anche delle scelte di carattere organizzativo che determinino delle differenze chiare tra le funzioni di *market asset* e le altre funzioni aziendali.

Il RAM non è una figura commerciale, pertanto, non può avere la parte mobile della retribuzione legata alle vendite nel territorio di riferimento.

In conclusione, con riferimento alle figure di ISF, MLS, KAM e RAM analizzate, l'avv. Massimino ha affermato che, dal punto di vista della società farmaceutica, è importante esse facciano una chiara distinzione dei compiti, delle competenze e dei ruoli assegnati a cia-

scuna figura, evitando così sovrapposizioni. Un sistema di questo tipo, per essere efficace, deve essere accompagnato da un sistema di regole interne anche di carattere sanzionatorio, volto a tutelare la corretta vita aziendale.

Per agevolare il lettore ad orientarsi fra la complessità delle figure illustrate dall'avv. Massimino, riassumo quanto sopra in uno schema di rapida lettura (Tabella 1).

Avv. Sonia Selletti (Studio Astolfi e Associati): "Siti web e social media: quali le responsabilità?"

All'avv. Selletti è stato affidato il difficile compito di delimitare i confini *on line* di una realtà che, per sua natura, è assai poco definibile all'interno di confini ben precisi ossia i siti web e i social media.

Secondo l'Avv. Selletti, la **prima responsabilità**, "*intesa come onere, dovere, compito*" cui è importante fare riferimento, quando si parla di siti web e social media in ambito farmaceutico, è data dalla conoscenza delle "regole" applicabili, e quindi non solo delle leggi strettamente intese, siano esse statali e/o regionali, delle Direttive e dei Regolamenti UE, ma anche delle linee guida e dei codici di comportamento; ossia di tutto ciò che, in generale, definisce il corpo delle regole la cui osservanza tende alla "*compliance*".

La **seconda responsabilità**, a cui il settore farmaceutico deve attenersi nell'avvicinarsi al mondo *on line*, consiste nel tenere ben presente che l'ordinamento farmaceutico persegue la tutela della salute pubblica, anche in relazione alle attività di comunicazione e di promozione¹³. Pertanto, tale tutela non deve, in alcun caso, essere soverchiata dalle finalità promozionali, tipiche dell'attività di informazione scientifica.

La **terza responsabilità** consiste nel conoscere i social media, "*perché essi già conoscono voi ovvero parlano di voi anche se voi non ve ne siete accorti o non lo sapete. Come è noto si parla da tempo di Social Health*".

Secondo la relatrice, una volta definite le responsabilità, è necessario individuare le "*regole per comunicare la salute*", intendendosi con tale espressione "*il parlare di salute, di malattie, di farmaci, di cure, di miglioramento di qualità della vita dei pazienti*". Tali regole devono essere individuate attraverso uno schema-base che identifichi a) **l'ambito soggettivo**; b) **l'ambito oggettivo**, c) **l'ambito territoriale**, necessario per determinare le norme applicabili alla condotta da porre in essere.

Con riferimento all'**ambito soggettivo**, nel settore farmaceutico, è anzitutto il destinatario della comunicazione a determinare l'individuazione delle regole alle quali attenersi nella comunicazione

Tabella 1

Ruolo	Previsto da Legge o CCNL	Svolge funzione commerciale	Parte mobile della remunerazione legata alle vendite
ISF	Legge	Sì	Sì
MSL	CCNL – Medico di territorio	No	No
KAM	CCNL – Responsabile Key account	Sì	Sì
RAM	No	No	No

stessa, benché altri limiti possano essere individuati, con riferimento al soggetto che la pone in essere. A titolo meramente esemplificativo, se il soggetto che comunica è un'Istituzione, essa potrà evidentemente dialogare con i pazienti ad esempio:

- per promuovere la salute, incentivando la partecipazione attiva del cittadino nel recepire temi importanti sulla salute;
- oppure, in casi rari, per dare comunicazioni di emergenza, quali la sospensione di utilizzo di un farmaco, per ragioni di tutela della salute.

L'Istituzione può anche dialogare con gli operatori sanitari ed, in tal caso, lo farà per dare informazioni sulla salute, sui farmaci, sulla FAD.

Il Ministero della Salute ha elaborato delle *"linee guida per la comunicazione on line in tema di tutela e promozione della salute"*¹⁴ che esplicitano quali debbano essere le caratteristiche di un sito istituzionale di qualità. Pur essendo linee guida formulate per una Istituzione, esse possono costituire uno spunto anche per i siti delle aziende farmaceutiche, pur avendo queste ultime un ruolo assai diverso da quello delle Istituzioni che si occupano di salute.

Se, invece, il soggetto che comunica è l'impresa farmaceutica, essa potrà interloquire con i pazienti, ponendo in essere un dialogo squisitamente di matrice promozionale, solo in relazione ai farmaci OTC ed ai dispositivi medici (previa autorizzazione); oppure potrà porre in essere un dialogo fondato sull'attività informativa attraverso la pubblicità istituzionale.

L'impresa farmaceutica può dialogare, altresì, con gli operatori sanitari ed in tal caso potrà farlo ponendo in essere quelle attività specificatamente previste dalla normativa ossia dal D.Lgs. 219/06.

Per quanto riguarda, invece, l'**ambito oggettivo**, cioè gli scopi

dell'attività comunicazionale, si dovrà *in primis* definire se l'attività che si desidera porre in essere sia di informazione o di pubblicità di medicinali, al fine di individuare il corretto *modus operandi*. Il D.Lgs. 219/06 ben definisce al titolo VIII le attività incluse nella pubblicità, i destinatari e le informazioni che possono essere veicolate, così come definisce, altresì, quelle che sono espressamente escluse dal tema della pubblicità¹⁵, ancorché con riferimento a tali ultime vi siano degli spazi da interpretare. Se, infatti, l'art. 113, primo comma, del citato decreto legislativo elenca espressamente e singolarmente le attività che hanno connotazione pubblicitaria, il secondo comma dello stesso articolo, nell'escludere certune attività dall'alveo pubblicitario, si limita a riferimenti a categorie più ampie (per esempio, alle richieste non sollecitate di informazioni su un medicinale oppure alle informazioni sulla salute umana e sulle malattie) che suscitano maggiori interrogativi. Tra questi la domanda se sia possibile per un'impresa farmaceutica pubblicare *on line* delle informazioni su certune patologie anche qualora l'ambito commerciale della stessa impresa sia riferibile all'area terapeutica di tali patologie. Ancora ci si chiede se sia possibile rispondere ad una richiesta da parte di un medico magari sull'uso *off label* di un proprio farmaco.

Alcuni spunti interpretativi sul tema delle richieste "non sollecitate" (*unsolicited*) possono essere tratti, ad esempio, dalla *draft guidance FDA* sulle risposte alle richieste non sollecitate per informazioni sull'uso *off label* di farmaci – guida peraltro mai adottata ufficialmente e, pertanto, citata ai nostri fini, solo come documento di riferimento. Secondo quanto elaborato dall'FDA, devono intendersi "non sollecitate" quelle richieste provenienti da persone o entità, latamente intese, che sono completamente indipendenti dall'azienda. Sono

invece da intendersi "sollecitate" quelle richieste in cui al centro vi sia il soggetto interessato, in questo caso il produttore (*"Requests that are prompted in any way by a manufacturer or its representatives are not unsolicited requests"*).

"Per fare un esempio di richiesta "non sollecitata", si pensi al caso di un individuo che pone una domanda sull'uso off label di un determinato farmaco direttamente sul sito controllato (gestito) dall'azienda farmaceutica. Se tale domanda proviene da un tale soggetto, è visibile al pubblico, ed è spontanea e genuina, non integra una richiesta sollecitata".

Al contrario, per fare un esempio di richiesta sollecitata, *"si pensi al sito web di un'azienda farmaceutica dove sia inserito un sistema che suscita la domanda o stimoli a porre certune domande, inducendo a risposte precostituite"*, pregiudicando, così, l'aspetto di genuinità e spontaneità tipico delle domande "non sollecitate".

Quanto alla domanda se l'azienda farmaceutica possa fornire informazioni sulla patologia, accessibili al pubblico, senza alcun riferimento, diretto o indiretto a medicinali, la risposta è certamente affermativa, con la cautela tuttavia di badare che nel contenuto delle informazioni divulgate non vi siano temi che possano spostare l'informazione verso una "pubblicità dei medicinali" nei confronti dei pazienti. Pertanto, la differenza consisterà nel modo e nel contenuto delle informazioni che verranno fornite.

Per quanto riguarda invece la pubblicità istituzionale che, secondo la definizione del Ministero della Salute¹⁶, *"è quella che promuove l'immagine o il logo di un'impresa, senza alcuna estensione, neppure indiretta, ai prodotti ad essa – a qualunque titolo – ascrivibili"* è pacifico che possa essere svolta dall'azienda farmaceutica, con la cautela, però, di verificare che il contenuto e le modalità di attuazione di tale tipo di pubblicità non finiscano col con-

notare la stessa come “pubblicità di medicinali”, con la conseguente applicazione di tutta la normativa di riferimento. È chiaro, quindi, che per identificare se ci si trovi effettivamente in un ambito di “pubblicità istituzionale”, essa andrà considerata in rapporto al contesto complessivo. Uno spunto interessante a proposito di ambito istituzionale deriva dalla recente modifica del Codice di Farmindustria che ha chiarito che l’attività di tipo istituzionale non soggiace alle norme deontologiche nello stesso codice previste.

Da ultimo, un riferimento ai comunicati alla stampa, i quali consistono nelle informazioni che l’impresa trasferisce alla stampa, affinché siano successivamente divulgate al grande pubblico. Nel fare ciò, l’azienda “*ritiene di potersi esprimere “liberamente”, anche sfiorando argomenti che riguardano medicinali su prescrizione, non avendo come interlocutore il paziente. In larga parte questo è vero, soprattutto laddove si utilizza il comunicato-stampa nella sua tipicità e cioè con uno stretto legame con l’attualità dell’informazione destinata al dominio pubblico*”. Diverso è il caso in cui il comunicato stampa contenga messaggi promozionali occulti, veicolati con uno strumento che solo formalmente apparirebbe corretto.

Tutto ciò che si è detto in tema di pubblicità di medicinali, vale anche per i dispositivi medici, in quanto anche per essi è previsto un regime autorizzatorio preventivo e con limitazioni normative¹⁷.

Per quanto riguarda il terzo aspetto da considerare, ossia l’**ambito territoriale**, esso appare assai complesso, in quanto si cerca di identificare una riferibilità geografica per desumere le corrispondenti norme applicabili ad un’attività che, peraltro, è tendenzialmente priva del requisito geografico. In tale ambito, con riferimento alla cosiddetta

“*cross-border communication*” si tende ad operare o applicando le regole del paese di origine del messaggio, se le ricadute del messaggio stesso o le sollecitazioni che esso provoca rimangono in tale territorio oppure a riferirsi anche alle regole del paese/paesi destinatari del messaggio, allorché le ricadute dello stesso si avranno in tale paese.

L’avv. Selletti ha concluso il suo intervento con alcune considerazioni sui siti web, i new media ed i social media.

Con riferimento ai primi, ha ricordato il Comunicato del Ministero della Sanità del 22 marzo 2000, che può tuttora costituire una buona guida in materia, anche se – considerato le evoluzioni tecnologiche nel frattempo intervenute – alcuni consigli contenuti in tale documento possono risultare in parte superati. In ogni caso, l’aspetto più importante, da tenere presente nel caso dei siti internet, è quello della trasparenza: ossia deve essere chiaro chi sia il soggetto originatore del messaggio. Ciò per mettere l’interlocutore nelle condizioni di capire la genuinità dell’informazione che notoriamente incide sul significato della stessa. Peraltro, anche il codice deontologico di Farmindustria ed il codice deontologico dell’EFPIA (la Federazione Europea delle Industrie Farmaceutiche), in particolare l’allegato B, prevedono indicazioni al riguardo. Per quanto riguarda i social media, occorre rilevare che essi “*possono incutere timore in un settore regolamentato come lo è quello farmaceutico, in cui è difficile individuare l’esatto confine tra informazione-educazione-pubblicità*”. Questi timori sono più che fondati, tanto più se si considera che le regole sono molteplici ma non sempre univoche.

Tuttavia, secondo l’avv. Selletti, se volessimo rispondere alla domanda se la responsabilità *on line* sia più severa, più rigorosa di quella *off line*, probabilmente la risposta

sarebbe negativa anche se con alcuni distinguo. Infatti, bisogna considerare che nel mondo online vi possono essere maggiori responsabilità dal punto di vista della reputazione rispetto alle attività poste in essere, mentre dal punto di vista oggettivo ciò che è ammissibile fare *on line* è ciò che è ammissibile fare *off line*. Pertanto, le **responsabilità tipiche**, intendendosi per tali la responsabilità **diretta** (ossia quella conseguente alla violazione diretta della norma), quella **indiretta** (ossia quella fondata sul potere/dovere di controllo sull’attività altrui) ed altresì la responsabilità **da concorso colposo** (ossia quella fondata sulla partecipazione alla commissione dell’illecito allorché sia nota o prevedibile la violazione di norma da parte dell’autore materiale della condotta dannosa), rimangono le medesime. Si pensi ad esempio al caso di pazienti che inizino a parlare o scambiarsi consigli sull’uso *off label* di un farmaco e lo facciano sul sito dell’azienda farmaceutica che commercializza tale farmaco. Ebbene, l’obbligo dell’azienda di evitare e non incoraggiare tale scambio di informazioni potenzialmente pericoloso permane anche se tale attività avviene *on line*.

Ciò che, invece, si è osservato avere una diversa percezione è proprio l’impatto sulla credibilità ed immagine dell’azienda di attività non del tutto conformi alla legge. Nel mondo *off line* tale situazione si risolverà nello spazio di dialettica e contestazioni tra le imprese e le Autorità, mentre nel mondo *on line* vi è una camera di risonanza tendenzialmente incontrollabile che si può ripercuotere sull’immagine aziendale.

“Quindi, in conclusione, per definire quale può essere il corretto approccio ai social media si può osservare che è fondamentale non solo la conoscenza delle regole che vengono applicate off line, trasponendole nel campo on line, ma anche la consapevolezza della propria

condotta. In parole semplici, ma efficaci, occorre sapere: chi sono, cosa sto facendo e quali effetti mi propongo debba avere l'azione che pongo in essere". Tutto questo è opportuno venga trasfuso in policies aziendali che guidino nell'utilizzo dei social media. "Conoscere per sapere che cosa fare".

Note

1. Il termine "compliance" in ambito normativo è stato utilizzato, per la prima volta, nei documenti che affrontavano i temi delle norme giuridiche ed etiche di comportamento delle società finanziarie e delle banche, per poi diffondersi nel resto dell'attività economica. Peraltro, nella versione spagnola della direttiva si parla ancora di "cumplimiento", in quella italiana di "osservanza/conformità" ed in quella tedesca di "Einhaltung der Vorschriften" ossia osservanza delle prescrizioni.
2. Si pensi, ad esempio, alla circolare della Banca d'Italia che nel definire il termine *compliance*, richiama la necessità di evitare "il rischio di incorrere in sanzioni giudiziarie o amministrative, perdite finanziarie rilevanti o danni di reputazione in conseguenza di violazioni di norme imperative (di legge o di regolamenti) ovvero di autoregolamentazione (es. statuti, codici di condotta, codici di autodisciplina)".
3. Art. 53 D. Lgs. n. 165/2001 (L. 6 novembre 2012, n. 190)
Comma 16-ter. "I dipendenti che, negli ultimi tre anni di servizio, hanno esercitato poteri autoritativi o negoziali per conto delle pubbliche amministrazioni di cui all'articolo 1, comma 2, non possono svolgere, nei tre anni successivi alla cessazione del rapporto di pubblico impiego, attività lavorativa o professionale presso i soggetti privati destinatari dell'attività della pubblica amministrazione svolta attraverso i medesimi poteri. I contratti conclusi e gli incarichi conferiti in violazione di quanto previsto dal presente comma sono nulli ed è fatto divieto ai soggetti privati che li hanno conclusi o conferiti di contrattare con le pubbliche amministrazioni per i successivi tre anni con obbligo di restituzione dei compensi eventualmente percepiti e accertati ad essi riferiti".
4. Art. 318 c. p. "Corruzione per l'esercizio della funzione"
"Il pubblico ufficiale che, per l'esercizio delle sue funzioni o dei suoi poteri, indebitamente riceve, per sé o per un terzo, denaro o altra utilità o ne accetta la promessa è punito con la reclusione da uno a cinque anni". (si applica anche all'incaricato di pubblico servizio: art. 320 c.p.).
5. Art. 346-bis. c. p. "Traffico di influenze illecite"
"Chiunque, fuori dei casi di concorso nei reati di cui agli artt. 319 e 319-ter, sfruttando relazioni esistenti con un pubblico ufficiale o con un incaricato di un pubblico servizio, indebitamente fa dare o promettere, a sé o ad altri, denaro o altro vantaggio patrimoniale, come prezzo della propria mediazione illecita verso il pubblico ufficiale o l'incaricato di un pubblico servizio ovvero per remunerarlo, in relazione al compimento di un atto contrario ai doveri di ufficio o all'omissione o al ritardo di un atto del suo ufficio, è punito con la reclusione da uno a tre anni".
6. Secondo l'avv. Renato nell'area grigia sono da ricomprendere:
 - donazione ad ente privo di altre iniziative concrete o sconosciuto;
 - donazione ad ente il cui statuto non prevede (i) il divieto di distribuzione di utili (ii) la destinazione del patrimonio a fini mutualistici;
 - donazioni irrisorie;
 - donazione a associazioni o società scientifiche di medici (o parenti) prescrittori o consulenti.
7. I rapporti tra le Aziende Farmaceutiche e le Associazioni dei Pazienti
Art. 4.6: Qualsiasi forma di supporto economico diretto o indiretto da parte di un'azienda farmaceutica nei confronti di un'Associazione di pazienti deve avvenire nel rispetto dei seguenti criteri:
 - dovrà essere preventivamente sottoscritto uno specifico accordo finalizzato a regolamentare l'ammontare del finanziamento e la finalità per la quale questo viene erogato. A tal fine ogni azienda farmaceutica dovrà mettere a punto un processo standard interno di approvazione per questa categoria di accordi;
 - l'utilizzo pubblico da parte di un'azienda farmaceutica del logo o di materiale di proprietà di un'Associazione dei pazienti dovrà essere preventivamente autorizzato da tale Associazione. Al fine di acquisire l'autorizzazione dovranno essere definite con chiarezza le finalità e le modalità di utilizzo del logo;
 - qualsiasi forma di sponsorizzazione da parte delle aziende farmaceutiche nei confronti delle Associazioni dei pazienti dovrà essere trasparente e priva di finalità promozionali;
 - nessuna azienda può richiedere di essere l'unico soggetto finanziatore di un'Associazione dei pazienti;
 - in tutti i casi in cui siano previsti viaggi o qualsiasi forma di ospitalità si applicano le disposizioni di cui al punto 3 del presente Codice in materia di convegni e congressi;
 - le aziende farmaceutiche dovranno rendere pubblico attraverso il proprio sito internet, per un periodo di almeno 3 mesi coincidenti con il primo trimestre di ciascun anno, l'elenco delle Associazioni dei Pazienti da esse supportate nell'anno precedente, unitamente alle finalità alla base di tale supporto ed al valore economico dei finanziamenti erogati a ciascuna Associazione.

Al solo fine di sostenere la Salute pubblica o la Ricerca potranno essere stipulati Contratti tra aziende farmaceutiche e Associazioni dei Pazienti finalizzati a fornire alle aziende stesse specifici Servizi. È consentito inoltre impiegare rappresentanti delle Associazioni dei Pazienti quali esperti o consulenti per Servizi quali partecipazione ad advisory board e relatori. A tal fine dovrà essere sottoscritto un accordo o un contratto preventivo nel quale vengano specificati la natura dei Servizi prestati ed i criteri per il

pagamento dei Servizi stessi. Nell'ambito del contratto dovrà essere chiaramente individuata e documentata l'esigenza del ricorso a tali Servizi. La remunerazione riconosciuta dovrà essere ragionevole e non dovrà eccedere il normale valore di mercato del Servizio prestato.

Le aziende farmaceutiche ogni anno dovranno infine dare pubblicità alla lista di Associazioni dei Pazienti nei cui confronti sono stati stipulati contratti di Servizio.

8. <http://www.salastampa.salute.gov.it/investimentiSanita/paginaInternaMenuInvestimenti.jsp?id=309&menu=fondi>

9. Secondo l'Avv. Renato, la procedura di dettaglio deve esserci perché individua il campo d'azione ed indica, altresì, che cosa debba essere fatto. Essa, inoltre, individua il budget totale dedicato, il budget per il singolo evento, le funzioni coinvolte, ad es. *"la Direzione Medica in quanto si tratta di attività scientifica, la Direzione Amministrativa che però deve essere coinvolta quale ultima, essendo colei che eroga l'importo e potrebbe anche essere la depositaria del fascicolo relativo, il Legale il cui coinvolgimento può essere valutato a seconda dell'importo oggetto della donazione. La procedura di dettaglio serve anche perché individua le sanzioni, in caso di sua violazione"*.

10. Medico di territorio: possiede la laurea in medicina ed elevate conoscenze medico-scientifiche, opera in una zona determinata e fornisce alla classe medica supporto scientifico qualificato, in base anche alle indicazioni fornite dagli informatori scientifici del farmaco, è costantemente aggiornato sui prodotti di riferimento e sul mercato, sulle strutture ospedaliere, sulle normative nazionali e regionali, favorisce lo scambio di informazioni tra i diversi reparti aziendali per promuovere le azioni necessarie di approfondimento scientifico con la Direzione medica, alla quale fa riferimento, propone iniziative scientifiche presso la classe medica e gli opinion leader per fornire consulenza scientifica qualificata.

11. Tale area è individuata sia dalla

Direttiva Comunitaria che dal D.Lgs. 219/06.

12. Key account farmaceutico: mantiene le relazioni all'interno delle strutture sanitarie e tiene i contatti con i gestori preposti, è costantemente aggiornato sulla farmaco-economia e sulle normative vigenti, assicura la presenza sul territorio, raccogliendo le informazioni necessarie alla preparazione delle gare ospedaliere e con i medici di distretto, contribuisce alla definizione degli obiettivi aziendali e suggerisce le iniziative ritenute più utili per la loro realizzazione, tenendo conto delle informazioni raccolte, si coordina con i colleghi che operano sul territorio, supportando anche l'attività di sede.

13. Si vedano al riguardo alcune delle premesse riportate nella Direttiva Comunitaria relativa al Codice del Farmaco (Dir. 2001/83), quali ad esempio:

- (2) lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica;
- (3) tuttavia questo scopo deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi dei medicinali nella Comunità;
- (45) La pubblicità presso il pubblico di medicinali che possono essere venduti senza prescrizione medica potrebbe, se eccessiva e sconsiderata, incidere negativamente sulla salute pubblica; tale pubblicità, se autorizzata, deve pertanto essere conforme ad alcuni criteri essenziali che occorre definire;
- (47) La pubblicità di medicinali presso le persone autorizzate a prescriberli o a fornirli contribuisce all'informazione di dette persone. Occorre tuttavia assoggettarla a requisiti severi e ad un controllo effettivo;
- (49) gli informatori scientifici svolgono un ruolo importante nella promozione dei medicinali. È pertanto opportuno imporre loro alcuni obblighi, in particolare

l'obbligo di consegnare alla persona visitata il riassunto delle caratteristiche tecniche del prodotto;

- (50) Le persone autorizzate a prescrivere medicinali devono poter svolgere tale compito con assoluta obiettività, senza essere influenzate da incentivi finanziari diretti o indiretti.

14. Ministero della Salute: linee guida per la comunicazione *on line* in tema di tutela e promozione della salute. "Un sito istituzionale di qualità in tema di salute deve:

- Pubblicare materiale informativo/educativo sulla fisiopatologia del corpo umano, le principali malattie, i comportamenti a rischio e gli interventi sanitari di provata efficacia per aumentare l'alfabetizzazione informatica del cittadino in tema di salute (*health literacy*);
- Contenere interventi finalizzati alla promozione della salute e prevenzione delle malattie;
- Fornire informazioni per garantire il diritto di accesso all'assistenza sanitaria;
- Erogare informazioni sulla performance delle strutture sanitarie e dei professionisti;
- Prevedere strumenti interattivi per favorire la partecipazione dei cittadini;
- Dedicare spazi e strategie per la comunicazione d'emergenza".

Tratto da: www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1473_allegato.pdf - Dicembre 2010.

15. Le attività escluse dalla pubblicità sono:

- a) l'etichettatura e il foglio illustrativo;
- b) la corrispondenza necessaria per rispondere ad una richiesta precisa e non sollecitata di informazioni su un determinato medicinale;
- c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti ad esempio i cambiamenti degli imballaggi, le avvertenze sugli effetti indesiderati nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi di prezzi purché non vi figurino informa-

zioni sul medicinale;

d) le informazioni relative alla salute umana o alle malattie umane, purché non contengano alcun riferimento, neppure indiretto, a un medicinale.

16. Linee guida del 17 febbraio 2010.

17. La pubblicità dei dispositivi medici è regolata dall'art. 21 del D.Lvo. 46/97 (come modificato dal D.Lvo.

37/2010) e prevede un divieto di pubblicità verso il pubblico dei dispositivi che, secondo disposizioni adottate con decreto del Ministro della Salute, possono essere venduti soltanto su prescrizione medica o essere impiegati eventualmente con l'assistenza di un medico o di altro professionista sanitario.

La pubblicità presso il pubblico dei

dispositivi diversi da quelli di cui al comma 1 dell'art. 21 cit. è soggetta ad autorizzazione del Ministero della Salute.

Il DM 23 febbraio 2006 individua le categorie di dispositivi che non possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico ed altresì i dispositivi la cui pubblicità non è soggetta ad autorizzazione.