

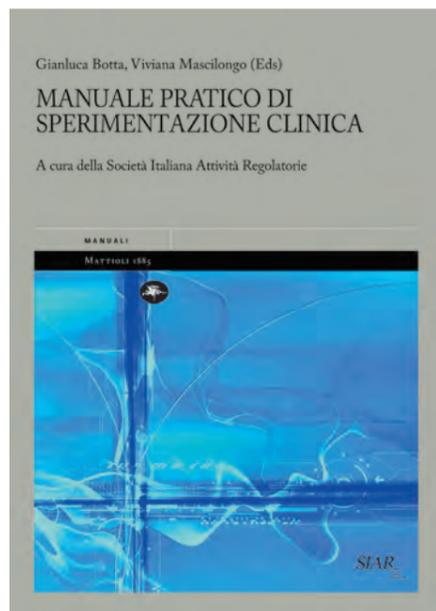
GIANLUCA BOTTA, VIVIANA MASCILONGO (EDS)

# Manuale pratico di sperimentazione clinica

## seconda edizione

A CURA DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE

Per acquisti online  
visita il nostro sito:  
[www.mattioli1885.com/store](http://www.mattioli1885.com/store)



La normativa per la sperimentazione clinica ha subito profondi cambiamenti negli ultimi anni, con modifiche sia nelle figure responsabili per l'autorizzazione che nelle procedure da seguire per l'ottenimento delle autorizzazioni necessarie. Questo volume nasce dalla necessità di colmare un vuoto editoriale e di avere a disposizione un testo di riferimento che sia utile per chiunque si affacci al mondo della sperimentazione clinica: per il neofita e per chi avverta l'esigenza di rivedere o approfondire tematiche e concetti già noti. Il Manuale tratta gli aspetti della sperimentazione clinica per le diverse tipologie di prodotto (medicinale ad uso umano, dispositivo medico, medicinale veterinario, cosmetici, nutraceutici, ...) senza tralasciare gli aspetti normativi fondamentali e le conoscenze teoriche necessarie (metodologia ed etica, sicurezza nelle sperimentazioni cliniche, metodi statistici).

### Caratteristiche editoriali dell'opera:

ISBN 978-88-6261519-8

formato 17x24 pagine 248

brossura filo refe

prezzo di copertina: Euro 28,00

disponibile presso l'Editore

e le principali Librerie Scientifiche

**Sconto  
30%**



Mattioli 1885

DESIDERO RICEVERE UNA COPIA DELL'OPERA

### Manuale pratico di sperimentazione clinica - seconda edizione

INVIATE LA COPIA AL SEGUENTE INDIRIZZO:

COGNOME	<input type="text"/>
NOME	<input type="text"/>
VIA	<input type="text"/> N° <input type="text"/>
CITTÀ	<input type="text"/>
CAP	<input type="text"/> PROVINCIA <input type="text"/>
E-MAIL	<input type="text"/>
P. IVA	<input type="text"/>

PAGHERÒ L'IMPORTO PARI A 28,00 EURO A MEZZO:

BONIFICO BANCARIO

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

VISA

MASTERCARD

N° CARTA

SCADENZA

FIRMA

INVIARE A:

Mattioli 1885 SPA

Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Pr) fax 0524/82537



# SIARNEWS

GIORNALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE

NUMERO 69

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**

Enrico Bosone

Via della Rocchetta, 2 - 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**

Anna Ponzianelli  
Patrizia Sigillo  
Valeria Viola

**Direttore Pubblicità**

Pia Furlani

**Comitato Editoriale**

Cinzia Bascarin  
Walter Bianchi  
Pierluigi Canonico  
Adriana Ceci  
Maria Antonietta Compagnone  
Anna Fasola  
Pia Furlani  
Armando Genazzani  
Maurizio Giaracca  
Gianfranco Giuliani  
Viviana Mascilongo  
Luisella Majori  
Francesco Saverio Mennini  
Rodolfo Paoletti  
Carlo Piria  
Vincenzo Salvatore  
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**

Marco Spina  
**Editing Staff**  
Valeria Ceci, Anna Scotti  
Segreteria  
Elisa Pulvi

## Sommarario - Fascicolo n° 69

- pag. 3 Editoriale - **Anna Ponzianelli** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*, **Patrizia Sigillo** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*, **Valeria Viola** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*
- pag. 5 Note della Presidenza - **Enrico Bosone** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*
- pag. 7 Promemoria riunione AIFA - SIAR 18 Dicembre 2015
- pag. 11 Posizione SIAR su PRIME EMA Submission of comments on 'Reflection paper on a proposal to enhance early dialogue to facilitate accelerated assessment of priority medicines (PRIME)' (EMA/CHMP/57760/2015) - **SIAR**
- pag. 13 PRIME (PRiority MEDicines) scheme - EMA/191104/2015 Human Medicines Research and Development Support Division
- pag. 19 Un manuale pratico di sperimentazione clinica: perché? - **Gianluca Botta** - *Regulatory Affairs Manager - Amgen - Socio SIAR*
- pag. 20 Presentazione del GDL Informazione Scientifica - **Daniela Ghislieri** - *Regulatory Manager, Roche S.p.A., Socio SIAR*, **Maurizio Giaracca** - *Vice Presidente SIAR*
- pag. 22 Presentazione del GDL Informazione Scientifica - **Enrico Bosone** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*, **Anna Ponzianelli** - *Institutional Affairs Manager & Rome office Head Novartis Farma S.p.A. Vice Presidente SIAR - Relazioni Pubbliche*
- pag. 23 Nota GdL Siar "Non Solo farmaco" - **Viviana Mascilongo** - *Consiglio Direttivo SIAR*
- pag. 24 Nota GdL Siar Manuale di sperimentazione clinica/da maggio 2016: GdL Siar "La sperimentazione clinica in Europa" - **Gianluca Botta** - *Regulatory Affairs Manager - Amgen - Socio SIAR*
- pag. 25 Timely access to therapies for severe diseases with unmet medical need: a proposal for the European Countries - **SIAR Position Paper**
- pag. 27 Notes on the German procedure for price regulation of medicines - **Enrico Bosone** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*
- pag. 31 Price & Reimbursement System in France - **Anna Ponzianelli** - *Institutional Affairs Manager & Rome office Head Novartis Farma S.p.A. Vice Presidente SIAR - Relazioni Pubbliche*, **Viviana Ruggeri** - *Direttore Affari Farmaceutici Italia Servier Italia A.P.A. Socio SIAR*
- pag. 36 Using Registry Data to Inform Decisions about New Cancer Drugs: example from the RWE registries in The Netherlands - **Sara Villa** - *Strategic Payer Evidence Manager, Roche S.p.A.*, **Giovanni Giuliani** - *Payer Evidence Leader, Market Access - Roche S.p.A.*
- pag. 38 Intervista a C. Capezuoli, Ufficio Stampa European Food Safety Authority, EFSA - **Viviana Mascilongo** - *Consiglio Direttivo SIAR*
- pag. 41 Intervista al Prof. Gualtiero Walter Ricciardi - Presidente ISS - **Anna Ponzianelli** - *Institutional Affairs Manager & Rome office Head Novartis Farma S.p.A. Vice Presidente SIAR - Relazioni Pubbliche*
- pag. 43 Intervista al Dott. Mario Bruzzone - L'evolversi della determinazione dei prezzi - **Patrizia Sigillo** - *Regulatory Affairs Manager - Bayer S.p.A., Consiglio Direttivo SIAR*, **Valeria Viola** - *Affari istituzionali e regolatori, Pharma Value, Consiglio Direttivo SIAR*
- pag. 47 La valorizzazione dell'innovazione farmaceutica in un'ottica integrata - **Francesco Saverio Mennini** - *Research Director, Economic Evaluation and HTA (CEIS EEHTA), Università di Roma "Tor Vergata". Kingston University, London, UK.*

**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  
(69/2016)

è stato chiuso in tipografia  
nel Aprile 2016  
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.

### **Ricbiesta di articoli/Call for Paper**

I Direttori editoriali della Rivista SIAR NEWS, il giornale della Società Italiana Attività Regolatorie, sono interessati a ricevere articoli da parte di professionisti, ricercatori, operatori, decision makers e tutti coloro che sono interessati al mondo delle Scienze regolatorie nell'industria del farmaco, dei dispositivi medici, degli alimenti e dei cosmetici. Gli articoli possono essere inviati scrivendo a: [enricobosone@siar.it](mailto:enricobosone@siar.it) Gli articoli possono essere inviati in qualsiasi momento e saranno pubblicati dopo l'analisi da parte del comitato scientifico

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).

ANNA PONZIANELLI  
Direttore Editoriale SIAR  
NEWS

PATRIZIA SIGILLO  
Direttore Editoriale SIAR  
NEWS

VALERIA VIOLA  
Direttore Editoriale SIAR  
NEWS

## Editoriale

Carissime socie e carissimi soci, esce dopo soli 4 mesi un nuovo numero di Siar News, sarà forse la forza e la pragmaticità delle donne, sicuramente è una dimostrazione di aver colto e vinto una delle diverse sfide che ci eravamo prefisse ovvero quella di rendere più fruibile ed immediato il servizio di informazione ai soci e riconoscendo nella rivista l'elemento portante.

Come avrete notato dalla consistenza del fascicolo, riteniamo di essere riuscite a portare alla vostra attenzione contenuti attuali e di altrettanto peso.

Questo volume è diviso in due parti, nella prima abbiamo voluto valorizzare il lavoro che proviene dal "mondo SIAR" pubblicando i frutti dei seminari, dei gruppi di lavoro e delle relazioni tra la Società Italiana Attività Regolatorie ed AIFA o EMA. Coerenti con il nostro statuto, abbiamo voluto rendere trasparente il confronto avuto con l'agenzia italiana durante l'Open AIFA, così come abbiamo deciso di pubblicare i contributi ad alcuni position paper inviati ad EMA.

Sono presenti inoltre degli articoli sulle diverse modalità di accesso e di tempistiche di farmaci di realtà regolatorie europee diverse: Germania, Francia ed Olanda. Ne verranno pubblicati altri dedicati ad altri Paesi nel prossimo numero.

Vi presentiamo poi tutti i GdL

Siar, con un invito e le modalità per partecipare attivamente.

Nella seconda parte della rivista potete leggere l'articolo del prof. Menini sulla valutazione dell'innovatività del settore farmaceutico in Italia, nel quale si sottolinea la necessità di ricondurre la gestione del sistema farmaceutico all'interno di un sistema di welfare. Troverete inoltre delle interviste, due delle quali sono dedicate a due personalità decisamente autorevoli: il Dott. Mario Bruzzone, fino a maggio 2015 a capo dell'Ufficio P&R AIFA ed il Prof. Walter Ricciardi, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, un esempio di eccellenza di politica sanitaria in Italia ed in Europa.

Per voi che leggete oggi, vi raccontiamo che stiamo scrivendo questo editoriale nella seconda settimana di marzo, il mese in cui si ricordano i diritti delle donne. Il 7 di questo mese è stato organizzato da Farmindustria un convegno dal titolo "le donne per la Farmaceutica, la Farmaceutica per le donne". I numeri, presi da Istat, parlano chiaro, nella farmaceutica il 43% degli addetti è donna. Il 42% dei quadri è donna ed il 31% dei dirigenti pure. Questo, giusto per dirvi che come Direzione editoriale di SIAR, formata da tre donne, stiamo già preparando il numero 70 e che ci sentiamo pronte ad accogliere critiche, proposte ed articoli.

Un caro saluto

ENRICO BOSONE  
Presidente della Società  
Italiana di Attività Regolatorie  
(SIAR)

## Note della Presidenza

---

Cari Amici, nonostante il poco tempo disponibile per le attività dell'Associazione, direi che siamo stati in grado di portare a compimento, nel corso del 2015 e inizio 2016, alcune attività qualificanti.

I Gruppi di lavoro hanno generato documenti che sono stati oggetto del Seminario di Gennaio, di un Manuale e di una Position Paper SIAR sulla disponibilità tempestiva dei farmaci importanti.

Inoltre abbiamo incontrato AIFA a Dicembre 2015, ricevendo utili suggerimenti e proposte per l'attività futura. In particolare abbiamo trattato il tema del Conflitto di Interessi, ricevendo un suggerimento che ci ha portato a modificare il Regolamento SIAR tramite una Assemblea straordinaria.

Questi risultati sono stati pubblicati sul sito SIAR che sta diventando sempre più tempestivo nel tracciare le principali attività dell'Associazione e nel condividere il lavoro con i Soci SIAR.

Per il 2016 abbiamo previsto, in Aprile, un seminario su aspetti Legali di interesse delle attività regolatorie e il dodicesimo corso SIAR di formazione e aggiornamento in Novembre.

Stiamo anche pensando di rendere più moderno il sito SIAR, che deve aiutarci ad aumentare la visibilità delle attività SIAR anche verso l'esterno.

Quindi siamo riusciti, anche se su pochi temi, a rispettare il mandato di SIAR che ha come priorità quelle di comprendere le norme, condiderne la comprensione e, se possibile, avanzare qualche suggerimento utile.

Stiamo anche pensando ad un eventuale quinto gruppo di lavoro ed alle attività che potremmo svolgere con AIFA e magari "in" AIFA, come accennato durante l'OPEN AIFA di Dicembre.

Rinnovo l'invito a fare proposte ed a partecipare alle attività della SIAR.

Cari saluti

# Promemoria riunione AIFA – SIAR 18 Dicembre 2015 (OPEN AIFA)

I Rappresentanti SIAR hanno brevemente richiamato, servendosi anche di alcune diapositive (allegate al presente pro memoria) le attività SIAR degli ultimi anni, ricordando anche il pro-memoria dell'OPE-NAIFA del Maggio 2012.

In particolare è stata sottolineata la principale vocazione SIAR che è sempre stata la formazione del Personale che si occupa di attività regolatorie che riguardano il farmaco ma anche i dispositivi medici, gli integratori alimentari, gli alimenti particolari e tutto quanto, in Sanità, è soggetto a precise regolamentazioni.

Nella presentazione si è ricordato l'interesse di SIAR verso l'Italia ma anche verso l'Unione Europea, ricordando il Seminario del 1995, con presenza del primo Direttore EMA, Dottor Sauer, e quello del 2005, con la presenza del Direttore Lonngren.

SIAR ha curato i contatti con i principali Esperti del settore regolatorio, organizzando eventi o realizzando interviste con Responsabili istituzionali quali i Professori Garattini e Vicari, all'epoca Membri del CHMP, o Professori Rasi e Pani, più recentemente.

Spesso gli eventi SIAR sono stati organizzati in collaborazione con altre Società quali SSFA, SIF, SIFO.

Si ricorda in particolare l'impegno educativo in collaborazione con la Fondazione Benzi che recentemente si è sviluppato nella preparazione dei Master in Scienze Regolatorie del Mediterraneo, programmato nel 2016 in Turchia ed Albania.

Il Corso SIAR, tenutosi a Milano

nel Novembre scorso, ha visto la partecipazione di circa 40 Studenti e, tra i Docenti, Funzionari dell'ISS e di AIFA.

SIAR ha attivato 4 gruppi di Lavoro sulla Informazione Medico scientifica, sull'accesso, sulla sperimentazione clinica e sui prodotti per la salute al di fuori dei farmaci.

Il primo frutto delle attività di questi gruppi sarà il Manuale di sperimentazione clinica in pubblicazione in Gennaio di cui sono stati presentati l'elenco degli Autori e l'indice.

Nel corso della presentazione SIAR ha chiesto commenti e suggerimenti sui seguenti aspetti:

1) **Conflitto di interessi:** AIFA fa presente che per la gestione dei conflitti di interesse si basa su un proprio Regolamento. Tutti i dipendenti e chi collabora con l'Agenzia è tenuto a compilare un form dedicato relativo alla dichiarazione sui conflitti di interesse. Pertanto consiglia a SIAR, quando desidera operare con AIFA, di usare, qualora lo ritenga utile, la metodologia e i forms di AIFA. La SIAR potrà valutare se tale misura potrà essere inserita nel regolamento SIAR come riterrà più opportuno. Tutto con la massima trasparenza.

2) **Corsi:** AIFA è disponibile ad organizzare corsi di aggiornamento insieme con SIAR, eventualmente prevedendone l'organizzazione presso la sede AIFA. Argomenti possibili: sperimentazioni cliniche, farmacovigilanza, ispezioni, AIC. Il Corso potrebbe anche dar luogo ad una pubblicazione AIFA – SIAR ma in

questo caso si deve fare riferimento alle attività regolamentate da AIFA per le attività conto terzi e gestite dall'Ufficio Affari Amministrativi AIFA. Si raccomanda, tuttavia, di concentrarsi su uno, massimo due temi prioritari per SIAR.

3) **Collegamento tra GdL e Referente AIFA:** non si ritiene opportuno costituire dei contatti in modo "istituzionale". Tuttavia nulla vieta scambi di informazioni che non riguardino aspetti confidenziali dell'Agenzia sempre nello spirito della massima trasparenza.

4) **Suggerimenti di attività:** su richiesta di SIAR, AIFA esprime il suo massimo interesse all'organizzazione di Corsi sulla QUALITÀ a 360 gradi (GXP). Infatti il continuo cambiamento ed evoluzione nel campo scientifico, impone un continuo aggiornamento e trasformazione delle attività e delle documentazioni regolatorie che devono essere aggiornate e rispondenti alla migliore qualità.

Al termine della riunione la delegazione SIAR ringrazia per l'attenzione riservata e per i preziosi suggerimenti forniti. SIAR si impegna a tenerne nel debito conto per il prosieguo delle proprie attività.

*La Segreteria Tecnica della Direzione Generale dell'AIFA, esaminato il verbale, ritiene che il contenuto dello stesso riporti l'esito dell'incontro Open-AIFA.*

*Si chiarisce peraltro che né dall'esito dell'incontro né dall'approvazione del contenuto del verbale insorge alcun obbligo nei confronti dell'Agenzia o dei suoi organi.*

Figura 1



Figura 2

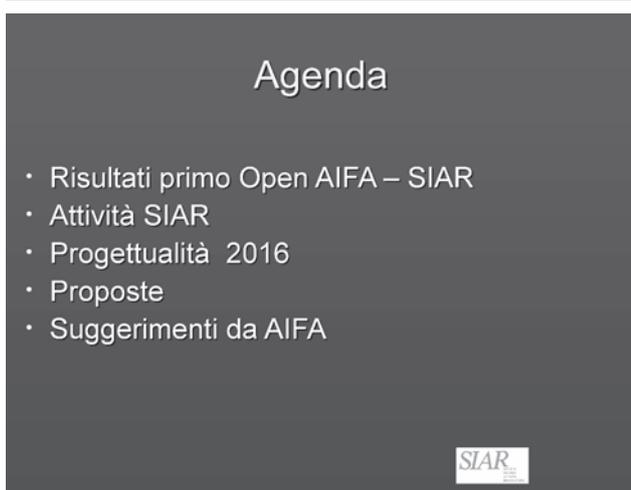


Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 8



Figura 9

MARTEDÌ 24 NOVEMBRE	Modulo II-Dispositivi medici	Modulo III-Farmaci - 2a giornata
14:00-14:30 Registrazione Partecipanti	14:00-14:30 Registrazione Partecipanti	14:00-14:30 Il ruolo del Regulatory Affairs Paola Berti
14:30-15:15 Integratori Alimentari: la normativa europea e quella italiana Luisella Majori	14:30-15:15 Organismi vegetali: implementazione della normativa Europea, classificazione DM e applicazioni Roberta Marcellini Cristina Romanelli	14:30-15:15 Farmaci generici Giovanna Benavente
15:15-16:00 La comunicazione negli Integratori: clienti e pubblico Le Iniziative PublicColab Massimiliano Camassea	15:15-15:30 L'attuale CDO: gestione e criticità Ula Di Paolo	15:15-15:30 Farmaci generici Pia Farlati
16:00-16:15 Coffee Break	15:30-15:45 Publicità ed attività promozionali Anna Fanfani	15:30-15:45 Coffea Break
16:15-17:00 Attività di EPSA in merito alle Indicazioni Nutrizionali e nella salute Emanuela Tania	15:45-16:00 Coffea Break	15:45-16:00 Farmaci generici Giovanna Benavente
MERCOLEDÌ 25 NOVEMBRE	16:00-16:30 Registrazione Partecipanti	16:00-16:30 Farmaci generici Pia Farlati
Modulo II-Cosmetici	16:30-16:45 Dallo sviluppo del farmaco alla registrazione Walter Bianchi	16:30-16:45 Farmaci orfani Cristina Benavente
9:30-10:00 Registrazione Partecipanti	16:45-17:30 Dalla registrazione alla produzione e al commercio: sguardo alla filiera del farmaco Paola Cavatta	16:45-17:30 Farmaci orfani Antonio Baldassarre
10:00-10:15 Ritirocini dopo l'entrata in vigore del regolamento europeo: aspetti legali e regolatori Eliabetta Scordari	17:30-17:45 Coffea Break	17:30-18:15 L'informazione Medico Scientifica Maurizio Giarracca
10:15-10:30 Coffea Break	17:45-18:00 Le procedure regolatorie in Europa Paola Villa	18:15-18:30 Le best practice delle domande di AIC Cristina Del Conte
10:30-11:00 Vigilanza: 2 aspetti di siti produttivi 2 Conoscibilità Elena Marchetto	18:00-18:30 Collazione di lavoro	18:30-18:45 L'attestato regolatorio nella negoziazione dei prezzi Enrico Bosone
11:00-11:30 Vigilanza: 2 aspetti di siti produttivi 2 Conoscibilità Elena Marchetto	18:30-18:45 Coffea Break	
11:30-12:00 Notifica Europea (Campi) Ruolo ed attività dei centri antivenali Marcello Ferruzzi Franca Devesio	18:45-19:00 I nuovi Aggiunti AIFA Enrico Xeno- AIFA	
	19:00-19:30 Domande e risposte	
	19:30-19:45 Coffea Break	
	19:45-20:00 Le variazioni A e B e II Iaria Piamonti	
	20:00-20:15 Adempimenti finali Maria Paola Carotoli	

Figura 10

## Raccomandazioni aggiuntive per il conflitto di interessi

- Istruzioni per i Relatori:** "Quando partecipa ad un evento pubblico, il Socio SIAR è tenuto ad informare le proprie dichiarazioni a criteri di correttezza ed imparzialità. Inoltre, se dipendente da un'Azienda farmaceutica o da un Ente privato, dovrà astenersi da qualsiasi accenno ai farmaci o alle terapie di proprietà dell'Azienda di affiliazione, che possa essere inteso avere un qualsivoglia intento promozionale"
- Aggiunto al Codice Etico:** "I Membri della SIAR, se dipendenti da una Azienda Farmaceutica, non potranno assumere nessun incarico, né retribuito né gratuito, in Enti pubblici autorizzativi dei farmaci, sia Italiani che comunitari. Viceversa, dopo aver dichiarato in modo trasparente tutte le proprie affiliazioni, potranno partecipare ad eventuali gruppi di lavoro voluti dalle Autorità e dalle Associazioni di categoria"

Figura 11

## Progetti Attuali (1)

- Collaborazione per il Master internazionale del Mediterraneo della CUM >> Turchia e Albania 2015 – 2016
- 11° Corso Didattico (Novembre 2016)
- Seminari:
  - Aspetti legali (15 Aprile 2016)
  - Informazione Medico Scientifica (28 Gennaio 2016)
  - Internazionale sull'accesso e procedure speciali

Figura 12

## Progetti Attuali (2)

- Gruppi di Lavoro:
  - Manuale Sperimentazioni Cliniche : Coordinatori Viviana Mascilongo e Gianluca Botta
  - Informazione Medico Scientifica : Coordinatori Patrizia Sigillo e Maurizio Giarracca
  - Accesso : Coordinatori Anna Ponzianelli ed Enrico Bosone
  - Non solo Farmaco : Coordinatori Luisella Majori e Viviana Mascilongo

Figura 13

## Autori del Manuale Sperimentazione clinica

* Bascarin Cinzia	<i>Galcad</i>
* Beretta Giovanna Maria	Mirosls sas
* Boracci Federico	Laboratorio di Tossicologia Forense, UOC Medicina Legale ASP, Comitato Etico dell'ASP di Catanzaro
* Botta Gianluca	<i>Amgen srl</i>
* Capone Laura	<i>Aboca</i>
* Ceci Adriana	<i>Fondazione Benzi</i>
* Cottone Carla	Teva
* Di Serio Clelia	CUSSR (University Centre for Statistics in the Biomedical Sciences) San Raffaele
* Fugazza Elisa	Notricia
* Ghibaudo Giovanni	Clinicavet
* Giannuzzi Viviana	<i>Fondazione Benzi</i>
* Listini Daniela	<i>Iti, Besta</i>
* Majori Luisella	Libero Professionista/ Membro Onorario Star
* Marcon Paola	<i>Biogen Idex</i>
* Mascilongo Viviana	Nextresearch Sas/Siar Board Member
* Porcaro Teresa	UOC Assistenza Farmaceutica ASP, Comitato Etico dell'ASP di Catanzaro
* Quadrio Andrea	<i>Galcad</i>
* RancostaPaola Maria	CUSSR (University Centre for Statistics in the Biomedical Sciences) San Raffaele
* Salvaerra Sabrina	<i>Biogen Idex</i>
* Savani Claudia	BMS (Bristol-Myers Squibb)
* Scordari Elisabetta	Deborah Group
* Viola Valeria	Libera professionista/Siar Board Member



Figura 15

## Nuove Proposte

- Portare il frutto delle attività dei quattro gruppi di Lavoro ad un Referente AIFA
- Organizzare Seminari e pubblicare documenti che mettano a disposizione quanto elaborato dai Gruppi di Lavoro
- Attivare altri gruppi di lavoro su indicazione di AIFA



Figura 14

## Indice

- \* **Presentazione del Prof. Adriano Chio**
- \* **Sperimentazione Clinica: Metodologia ed Etica**  
Dr. Federico Bonacci-Dr.ssa Paola Marcon
- \* **GCP**  
Dr.ssa Cinzia Bascarin-Dr. Andrea Quadrio
- \* **Sperimentazione Clinica Interventistica: Aspetti Regolatori**  
Dr. Gianluca Botta-Dr.ssa Claudia Savani-Dr.ssa Teresa Porcaro
- \* **Sperimentazione Clinica: Aspetti Legali e Responsabilità**  
Avv. Sabrina Salvaerra, Dott.ssa Giovanna M. Beretta
- \* **Sperimentazione clinica in pediatria**  
Prof. Adriana Ceci – Dr.ssa Viviana Giannuzzi
- \* **Uso compassionevole**  
Dr. Federico Bonacci-Dr.ssa Claudia Savani
- \* **Sperimentazione clinica: NON solo farmaco – tipologie eterogenee di prodotti ad uso umano**  
Dr.ssa Laura Capone – Dr.ssa Elisa Fugazza - Dr.ssa Viviana Mascilongo – Dr.ssa Elisabetta Scordari
- \* **Le terapie innovative – le nuove frontiere della sperimentazione clinica**  
Dr.ssa Daniela Listini - Dr.ssa Viviana Mascilongo
- \* **Sicurezza nella Sperimentazione Clinica**  
Dr.ssa Carla Cottone, Dott.ssa Luisella Majori, Dr.ssa Laura Capone, Dr.ssa Elisa Fugazza
- \* **Sperimentazione clinica: medicinali veterinari**  
Dr. Giovanni Ghibaudo, Dr.ssa Viviana Mascilongo
- \* **Medicinali Orfani**  
Dr.ssa Valeria Viola-Dr.ssa Paola Marcon
- \* **Metodi statistici di validazione**  
Prof.ssa Clelia Di Serio – Dr.ssa Paola Maria Rancosta



Figura 16

## Grazie dell'attenzione



SIAR

# Posizione SIAR su Prime EMA

## Submission of comments on 'Reflection paper on a proposal to enhance early dialogue to facilitate accelerated assessment of priority medicines (PRIME)' (EMA/CHMP/57760/2015)

Tabella 1

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>To increase the impact of this new procedure on the real timely availability to new beneficial medicines for patients, three suggestions are submitted:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) the main criteria for eligibility should be an expected “significant clinical benefit or a major contribution to patient care”, taking into account the great experience of EMA for OMPs</li> <li>2) the procedure should cover also the extensions of indication</li> <li>3) an update of the assessment at the time of MA could favour the harmonization and reduce the time of the national procedures for reimbursement</li> </ol>	

Tabella 2

Line number(s) of the relevant text <i>(e.g. Lines 20-23)</i>	Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	Comment and rationale; proposed changes <i>(If changes to the wording are suggested, they should be highlighted using 'track changes')</i>	Outcome <i>(To be completed by the Agency)</i>
Line 92		<p>Comment: a better explanation of the criteria for eligibility is mandatory for the best success of the new procedure. A great experience for OMPs, using the suggested definition reported below, has been already done and should be exploited.</p> <p>Proposed change : product concerned will be of significant clinical benefit or a major contribution to patient care</p>	
Line 99		<p>Comment: same as for the first comment</p> <p>Proposed change : Morbidity or mortality of the disease or a major contribution to patient care</p>	

Line number(s) of the relevant text (e.g. Lines 20-23)	Stakeholder number (To be completed by the Agency)	Comment and rationale; proposed changes (If changes to the wording are suggested, they should be highlighted using 'track changes')	Outcome (To be completed by the Agency)
Line 245		Comment: same as for the first comment Proposed change : Advantage for patients or a major contribution to patient care	
Line 88 - 89		Comment: insert a paragraph to expand PRIME for the extension of indication Proposed change : The PRIME scheme can be used also for an extension of indication with the same criteria of eligibility and procedure as for a new medicine.	
Line 183		Comment: an updated re-assessment, if requested by the sponsor, for the PRIME eligibility criteria at the time of the MA could favour the national procedures for the timely access to new beneficial medicines for patients, as in the main objective of this new procedure. Proposed change: no longer met. In addition to this, to favour the national procedures for the timely access to new beneficial medicines for patients, if requested by the sponsor, the eligibility to PRIME is re-assessed at the time of the Marketing Authorization.	
Line 305		Comment: see the last comment above Proposed change: add the following paragraph: Under request by the sponsor, the assessment for eligibility to PRIME can be repeated at the time of the Marketing Authorization. This updated review can be performed to favour the national procedures for the timely access to new beneficial medicines for patients. This re-assessment will be fully reported into the EPAR.	

EMA

## PRIME (PRiority MEdicines) scheme

Publicato il 7/3/2016 sul sito EMA.  
Human Medicines Research and  
development Support Division

### European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme

This guidance document addresses questions that applicants seeking support through the PRIME scheme may have.

This guidance also explains the scope and features of PRIME. It provides an overview of the procedure to obtain support through the scheme and gives guidance to companies in preparing their requests.

This guidance will be updated regularly to reflect new developments as experience is gained with the scheme.

It should be read in conjunction with:

Guidance on

If you require further information on any of the included topics, do not hesitate to send your request to and we will deal with your query in a timely manner.

#### 1. What is PRIME?

PRIME is a scheme to reinforce scientific and regulatory support in order to optimise development and enable accelerated assessment of new medicines.

The scheme is voluntary and subject to application justifying that the eligibility criteria are met. All requests to enter the scheme must be based on adequate data to justify a potential major public health interest. Applicants will be informed in writing of the acceptance or refusal of their eligibility request.

Support provided through the scheme will be tailored to meet the needs of development at different stages.

Key benefits for applicants are:

- Early appointment of a rapporteur from EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) or the Committee for Advanced Therapies (CAT), to provide continued support and help to build knowledge ahead of a marketing authorisation application (MAA);
- An initial kick-off meeting with the CHMP/CAT rapporteur and a multidisciplinary group of experts from relevant EMA scientific committees and working parties and EMA staff to (1) provide preliminary guidance on the overall development plan, (2) discuss key development steps subject of future advice and (3) open the discussion on the recommended regulatory strategy;
- EMA dedicated contact point who will coordinate the support offered throughout the scheme
- Scientific advice on the overall development plans, at major development milestones and on key issues, with possibility to involve additional stakeholders (e.g. health technology assessment (HTA) bodies and patients).
- Confirmation of the potential for accelerated assessment at the time of an application for marketing authorisation.

The scheme enables early proactive, continuous and strengthened

regulatory dialogue between the applicant and the EU regulatory network, ensuring generation of a robust data packages designed to address MAA requirements. This will also raise awareness of applicants towards the use of existing tools (e.g. parallel EMA/HTA advice, conditional marketing authorisation...) relevant to their development programme.

Overall, the intensive guidance is expected to lead to more efficient medicines development and high quality marketing authorisation applications thus allowing for review within an accelerated timeframe to ensure authorisations meeting high standards of quality that will facilitate patients access to these promising medicines in the shortest possible timeframe.

#### 2. What are the eligibility criteria for PRIME?

The PRIME scheme is limited to medicines under development which are not authorised in the EU and for which the applicant intends to apply for an initial MAA through the centralised procedure.

The eligibility criteria for PRIME are identical to EMA's accelerated assessment criteria, and target medicinal products of **major public health interest** and in particular from the viewpoint of therapeutic innovation.

Products eligible to PRIME support shall:

- Target conditions where there is an **unmet medical need**, i.e. for

which there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment in the Community or, even if such a method exists, in relation to which the medicinal product concerned will be of major therapeutic advantage to those affected;

- Demonstrate the **potential to address the unmet medical need** for maintaining and improving the health of the Community, for example, by introducing new methods of therapy or improving existing ones.

The available data should support the claim that the product has the potential to **bring a major therapeutic advantage to patients** in a given indication, through a clinically meaningful improvement of efficacy, such as having an impact on the prevention, onset and duration of the condition, or improving the morbidity or mortality of the disease.

### 3. At which phase of development can I apply for PRIME?

Any sponsor engaged in the exploratory clinical trial phase of development can submit a request to enter the PRIME scheme, based on the availability of preliminary clinical evidence in patients to demonstrate the promising activity of the medicinal product and its potential to significantly address an unmet medical need (**proof of concept**).

In exceptional cases, applicants from the academic sector<sup>1</sup> and micro-, small- and medium-sized enterprises (SME) may submit an eligibility request at an earlier stage of development if 1 Applicant established in the EEA and fulfilling the definition of public or private higher education establishments awarding academic degrees, public or private non-profit research organisations whose primary mission is to pursue research, or international European interest organisations as set out in Commission Regulation (EU) No 1290/2013 of 11 Decem-

ber 2013. Applicants should not be financed or managed by private profit organisations in the pharmaceutical sector (“PPO”), nor should have they concluded any operating agreements with any PPO concerning their sponsorship or participation to the specific research project for which a fee exemption is sought for scientific advice under the PRIME scheme.

- compelling nonclinical data in a relevant model provide early evidence of promising activity (**proof of principle**) and
- first in man studies indicate adequate exposure for the desired pharmacotherapeutic effects and tolerability.

SMEs should register with the Agency’s SME office in advance of submitting an eligibility request. Applicants who consider they meet the definition of academic sector should contact the Agency prior to submitting an eligibility request.

*PRIME is not the right support tool for you if:*

- You are already in the MAA pre-submission phase (i.e. you have submitted a letter of intent for a MAA). In this case, you should consider alternative tools (e.g. pre-submission meeting request, request for accelerated assessment).
- You are seeking support for development in a new indication for an already authorised product for which you are the marketing authorisation holder. In this case, you should consider alternative tools (e.g. scientific advice, pre-submission meeting with EMA and rapporteur).

### 4. How can I apply?

You should submit a request for eligibility to PRIME via [Eudralinkprime@ema.europa.eu](mailto:Eudralinkprime@ema.europa.eu), using the 2 to 2 Applicants without a EudraLink account are invited to complete the EudraLink Account Request Form and submit it to [Eudralink@ema.europa.eu](mailto:Eudralink@ema.europa.eu).

- Pre-submission request form (selecting ‘Human Medicinal Product’, ‘Eligibility’ and then ‘PRIME’),
- the Applicant’s justification template,

in accordance with submission deadlines, all of which are published on our website.

There is no fee payable for submission of a request to enter the PRIME scheme.

Your request should be duly substantiated and justify the expectation that the medicinal product is of major public health interest particularly from the point of view of therapeutic innovation.

The justification should be presented as a short but comprehensive document (not more than 30 pages in length), using the template provided. When preparing the justification, you should consider aspects as detailed in the CHMP document entitled Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRIority MEdicines (PRIME) and its Annex 1.

Information included in the application form will also be used to confirm eligibility to the centralised procedure should your product be granted eligibility to PRIME (see also question 7. What happens once my product is granted eligibility to PRIME?).

### 5. How will my request for eligibility to PRIME be reviewed?

Once EMA has received your request, the Agency will confirm whether it is within the scope of the scheme (see question 3) and that the format and content is adequate to support the review of the request.

If deemed acceptable, one Scientific Advice Working Party (SAWP) reviewer and one EMA scientific officer will be appointed. You will be informed of the start of the procedure. Review of PRIME eligibility requests will be conducted through the SAWP. The reports will be forwarded for comments to the SAWP and CHMP, prior to final adoption. If

you develop an advanced therapy medicinal product, the CAT will also be review the eligibility request and provide their recommendation to the CHMP.

The CHMP will aim to have outcomes adopted within 40 days of the start of the procedure. The submission deadlines and procedural timetables are published on the EMA website as a standard calendar. After adoption by the CHMP, you will receive a letter summarising the outcome of the evaluation with the reasons for acceptance or rejection to the scheme. Reports prepared to support the final outcome will not be shared with the applicant.

#### 6. Will the outcome of the review of PRIME eligibility requests be made public?

Yes, the outcome adopted by the CHMP will be made public. After each CHMP meeting, an overview of the number of recommendations adopted will be published in the CHMP monthly report, including:

- the type of product (chemical, biological or advanced therapy),
- the intended indication,
- the type of data supporting the eligibility request and,
- the type of applicant (SMEs, applicants from the academic sector or others).

For products that are deemed eligible to PRIME, the name of the active substance/INN will also be made public, whilst it will not be published in case of negative outcome.

In case of a subsequent centralised marketing authorisation, eligibility to the PRIME scheme granted by the CHMP will be reflected in the European Public Assessment Report.

#### 7. What happens once my product is granted eligibility to PRIME?

##### Confirmation of eligibility to the centralised procedure

When access to the scheme is recommended by the CHMP, you will

also receive that same month confirmation of eligibility to the centralised procedure, which will be based on information provided in the PRIME eligibility request form.

##### Appointment of the Rapporteur

The appointment of the CHMP rapporteur will also be initiated (unless you are an SME or applicant from the academic sector and applied to enter the scheme based on data showing proof of principle, see below).

For advanced-therapy medicinal products (ATMP), a CAT rapporteur and a CHMP co-ordinator will be appointed.

The appointment procedure will be conducted in line with the Procedural Advice on CHMP/CAT/PRAC Rapporteur/Co-Rapporteur appointment principles, objective criteria and methodology in accordance with Article 62 (1) of Regulation (EC) No 726/2004.

The appointment procedure takes one month. You will be notified about the outcome after the CHMP meeting subsequent to the confirmation of eligibility to PRIME scheme.

CHMP co-rapporteur and PRAC rapporteur appointment will not occur until you submit a letter of intent (**approximately 6-7 months prior to submission of MAA**).

For SMEs or applicants from the academic sector who enter the scheme based on data showing **proof of principle**, the appointment of the rapporteur will occur once they have generated data confirming eligibility at **proof of concept stage**. You will be required to submit relevant data and justification as the product development reaches this stage.

##### EMA dedicated contact point

You will also benefit from a dedicated EMA contact point during the development, who will coordinate the support offered throughout the scheme. Name and details will be included in the eligibility outcome letter.

EMA will further support the development through guidance on regulatory pathways, and where relevant, raise awareness of the use of regulatory/legislative tools (e.g. conditional marketing authorisation, marketing authorisation under exceptional circumstances) or other initiatives in order to facilitate timely access to patients.

##### Kick-off meeting

The EMA contact point will liaise with you to organise a kick-off meeting as soon as possible after entering into the scheme with

- the main SAWP coordinator,
- CHMP rapporteur,
- relevant experts from the EU network (particularly from PD-CO, COMP and CAT in case of ATMP) and
- relevant EMA staff.

The meeting will preferably be held in the context of a scientific advice procedure, but may be arranged as a stand-alone meeting depending on the status of your development.

The objective of this meeting is to facilitate the initial interaction between the applicant and the multidisciplinary assessment team of experts and EMA. In the meeting, you will present the development programme and regulatory strategy for the product. You will receive recommendations on interactions through relevant regulatory procedures (e.g. adequate timepoints to submit request for scientific advice, paediatric investigation plan). In addition, regulatory aspects can also be discussed during this meeting.

The kick-off meeting may be an opportunity for early dialogue between applicants and the EMA/PDCO regarding the strategy for the paediatric development programme of a PIP application (that can otherwise take place during early paediatric interaction meetings).

##### Scientific advice

Scientific guidance will be provided in the context of scientific advice procedures, where you will be able to receive broad advice on your de-

development plan as well as on major issues or key topics for the marketing authorisation application.

Two coordinators from SAWP will be appointed to each procedure, in line with current practice. One of these SAWP coordinators will be appointed through each iterative scientific advice request submitted: this continuity is expected to facilitate sharing of knowledge from development to life-cycle and the preparation of SAWP/CHMP advice. Wherever possible, this SAWP coordinator will be chosen from the same delegation as the CHMP rapporteur.

Where relevant, other committees (e.g. CAT, COMP, PDCO) will be involved in the preparation of the final advice letters. Furthermore, applicants will be encouraged to request parallel EMA/HTA advice.

If you are an SME or an applicant from the academic sector, you may also request fee reduction on scientific advice requests related to a product within the PRIME scheme, upon case-by-case decisions. This can be discussed with your EMA dedicated contact point.

#### **Accelerated assessment**

Medicinal products that have been granted PRIME support are expected to benefit from the accelerated assessment procedure, although this will have to be formally confirmed 2-3 months before submission of the application for marketing authorisation (see guidance on accelerated assessment).

#### **8. Will support from PRIME be withdrawn if the data emerging during development no longer support the criteria?**

Development progress of products successfully entering the scheme will be monitored on a regular basis as part of the scientific advice procedures. Based on the data presented in the scientific advice requests, the SAWP and CHMP will, in the scientific advice letter:

- Advise the applicants on the next milestone/key points for which

scientific advice should be requested.

- For products that entered the scheme in early development stages, advise whether the data support proof of concept and enable access to incentives provided by the scheme in later phases of development (i.e. CHMP rapporteur appointment).

In case no scientific advice requests are submitted in a period of a year, applicants would be asked to provide the EMA contact point with a progress report on development.

Over the course of drug development, it can be expected that some products granted PRIME support will no longer meet the eligibility criteria of major public health interest as defined in Section 3 of CHMP document entitled Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines (PRIME).

In these situations, the applicant/sponsor will be contacted by EMA and requested to provide a justification whether the criteria for eligibility to PRIME are still met for review and assessment by the SAWP/CHMP.

PRIME support may be withdrawn if emerging data were to show that the criteria are no longer met. However, this should not impact on the eligibility of the product to the centralised procedure.

Furthermore, you should inform your EMA contact point if you no longer intend to pursue the development of an eligible PRIME medicine.

#### **9. What happens if my product is not granted eligibility to PRIME?**

In view of the proposed eligibility criteria, while many new medicinal products add value to the therapeutic armamentarium by providing alternatives and incremental benefits over established products, they may not necessarily qualify for eligibility to PRIME. However, this should

not be seen as a negative view of the regulators on the merit of the product and on any development plans put forward so far.

Applicants not eligible to PRIME are still encouraged to engage with scientific advice in order to obtain the CHMP views on their development plans.

Furthermore, applicants may submit a new request if new clinical evidence is obtained that demonstrates the product has potential to be of major public health interest.

See also Question 10 below.

#### **10. Can I still request accelerated assessment if my product is not part of PRIME?**

Yes, applicants not applying for, or not qualifying for PRIME support, will still be able to request accelerated assessment prior to filing provided that the criteria are met.

#### **11. How does PRIME differ from adaptive pathways?**

PRIME aims to provide early and enhanced scientific and regulatory support to promising new medicines that fulfil the criteria for accelerated assessment, while adaptive pathways is for treatments in high medical need areas where collection of data via traditional routes is difficult and where large clinical trials would unnecessarily expose patients who are unlikely to benefit from the medicine. It relies on the targeted development of a medicine in a restricted patient population as an initial step and the progressive gathering of evidence through real-life data prospectively planned, as a supplement to clinical trials data and with the view to expand the patient population in which the medicine can be used.

As part of PRIME, EMA will provide advice to medicines developers on the possible authorisation routes for their medicine as well as on the overall development plan; as part of these discussions, the adaptive pathways approach can be envisaged if the medicine fulfils the criteria (e.g. potential for a gradual

extension of the target population and possibility to collect and use real-world data). In such case, the medicine will continue to benefit from PRIME support.

However, the adaptive pathways approach to medicine development may not be appropriate for all medicines that are eligible for PRIME. Vice-versa, a medicine eligible to adaptive pathways may not be eligible to PRIME if it does not fulfil the eligibility criteria.

The table below provides an overview of common features and differences between PRIME and adaptive pathways:

### 12. What are other regulatory tools and scientific support available to developers?

Other tools supporting early access to medicines include conditional marketing authorisation, accelerated assessment and compassionate use. These are available to appli-

cants, irrespective of their eligibility to PRIME scheme. Further information, including a comparative overview of these tools is included here.

EMA also offers a range of advisory services to companies working in research and development of medicines, including scientific advice and protocol assistance, the small and medium-sized enterprise office, and the Innovation Task Force (ITF) and early paediatric interaction meetings.

Tabella 1

	PRIME	Adaptive pathways
What it is about?	Early and enhanced scientific and regulatory support to medicine developers to optimise the generation of robust data and enable accelerated assessment.	Scientific concept of medicines development and data generation with lifespan approach, which relies on the targeted development of a medicine in a restricted patient population as an initial step and the progressive gathering of evidence through real-life data prospectively planned to supplement clinical trials data and with the view to expand the patient population in which the medicine can be used. Level of evidence addresses not only the needs of regulators, but of HTA bodies as well.
Which medicines are eligible	Accelerated assessment criteria, i.e. medicinal products of a major interest from the point of view of public health and in particular from the viewpoint of therapeutic innovation (unmet medical need).	Medicines (in areas of high medical need), with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• An iterative development plan (either gradual expansion of the target population or progressive reduction of uncertainty after initial authorisation);</li> <li>• Ability to engage HTA bodies and other stakeholders;</li> <li>• Use of real-world data to supplement clinical trials</li> </ul>
Which medicines are not eligible	Medicines which are already authorised. Medicines which are not addressing an unmet medical need.	Medicines that do not fulfil the criteria above (please refer to decision tree).
Key features	Identify potential for accelerated assessment earlier in development, Early rapporteur appointment, Reinforced scientific and regulatory support from the SAWP/ CHMP, other scientific committees and EMA, Dedicated contact point within EMA	Early multi-stakeholder dialogue with feedback on suitability of a prospectively planned data collection making use of real-world data.
Who is involved (stakeholders)	Multidisciplinary expertise from regulators with possibility to involve patients and HTAs (in particular, through the use of the parallel scientific advice with HTAs).	Multidisciplinary expertise from regulators, HTA, patients. Potential involvement of payers on an ad-hoc basis.

---

Post-authorisation implications	On a case by case basis, depending on the authorisation route and development plan followed	Yes, in view of real-world data acquisition requirement.
How to apply	Submit request supported by justification on the claim that the medicinal product addresses to a significant extent the unmet medical needs.	Guidance for submission can be found here. Applicants are also invited to contact EMA, should they wish to discuss the content and suitability of their request.
Most appropriate stage when to request	At least first in man. During the development, based on preliminary clinical evidence (proof of concept). Exceptionally earlier access to SMEs and academia (proof of principle).	At least first in man. Early stages of development offer the highest opportunity for a meaningful dialogue and input from regulators, HTAs and patients.
Contact point	prime@ema.europa.eu	adaptivepathways@ema.europa.eu

---

GIANLUCA BOTTA  
REGULATORY AFFAIRS  
MANAGER - AMGEN  
SOCIO SIAR

## Un manuale pratico di sperimentazione clinica: perché?

La normativa per la sperimentazione clinica dei medicinali ha subito profondi cambiamenti negli ultimi anni: tali cambiamenti hanno avuto un impatto principalmente sulle procedure da seguire per la richiesta delle autorizzazioni necessarie allo svolgimento di una sperimentazione in Italia. Ma non sono solo le procedure per il rilascio dell'autorizzazione a essere cambiate: in seguito all'entrata in vigore della legge 189/2012, la meglio conosciuta Legge Balduzzi, i processi, le regole e gli attori sono stati radicalmente trasformati.

L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'unica Autorità competente in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e ha iniziato a partecipare al processo di valutazione VHP (Voluntary Harmonisation Procedure); l'Osservatorio Nazionale per la Sperimentazione Clinica è rinato dalle proprie ceneri, dopo la chiusura improvvisa del dicembre 2012, con una funzionalità completamente nuova (da mero contenitore e raccoglitore di dati a strumento necessario e indispensabile per la richiesta di autorizzazione all'AIFA e ai Comitati etici) e i Comitati etici si sono visti ridurre nel loro numero totale con una riorganizzazione su base regionale legata alla popolazione residente.

Ma ulteriori cambiamenti, se non meglio stravolgimenti sono già previsti nel prossimo futuro con l'entrata in vigore del Regolamento Europeo sulla Sperimentazione Clinica, atteso per l'autunno del 2018, e il progetto di valutazione coordinata - tra AIFA e Comitato etico del centro coordinatore - di una richiesta di autorizzazione ad una sperimentazione clinica in accordo alla VHP.

Parlare di sperimentazione clinica vuol dire parlare di svariati aspetti legati al mondo della sperimentazione: dalle norme principali di riferimento quali le Good Clinical Practice (GCP) agli aspetti etici e metodologici; dai metodi statistici - che sono alla base per la pianificazione e per l'analisi dei dati - alla sperimentazione clinica in ambito pediatrico; dalla sicurezza nelle sperimentazioni alle terapie innovative fino all'uso compassionevole e alle malattie rare e ai farmaci orfani.

Questo manuale nasce dalla volontà di avere a disposizione un testo il cui scopo sia di affrontare il più possibile questi aspetti e dalla necessità di coprire un vuoto editoriale in materia (la prima edizione del manuale risale ormai al 2002) mettendo a disposizione un testo di riferimento, che sia utile a chi si affaccia al mondo della sperimentazione clinica per la prima volta e a chi invece avverta l'esigenza di rivedere o approfondire tematiche e concetti già noti, prefiggendosi l'obiettivo di trattare gli aspetti della sperimentazione clinica per diverse tipologie di prodotto (medicinale ad uso umano, dispositivo medico, medicinale veterinario, cosmetici, nutraceutici, ...) senza tralasciare gli aspetti normativi fondamentali e le conoscenze teoriche necessarie (metodologia ed etica, sicurezza nelle sperimentazioni cliniche, metodi statistici).

Un capitolo dettagliato è stato dedicato alle GCP, un tema complesso ma fondamentale nella gestione ed esecuzione delle sperimentazioni cliniche. Di attualità, visto il crescente numero degli studi in pediatria richiesti alla normativa europea, è il capitolo dedicato alle sperimentazioni sui bambini che rappresenta

oggi un campo di ricerca fondamentale per il progresso medicoscientifico oggi che nuove molecole potenzialmente efficaci si affacciano nel trattamento di patologie metaboliche infantili rare. L'uso compassionevole dei farmaci viene spiegato in dettaglio, non solo rispetto alla normativa italiana ma inquadrandolo nel contesto legislativo europeo. Una sezione è stata dedicata alla nuova frontiera delle terapie, le terapie innovative, quali la terapia genica, la terapia cellulare somatica e l'ingegneria tissutale. Una parte importante è rappresentata dal capitolo sulla sperimentazione clinica interventistica, dove si è cercato di dare spazio alle procedure necessarie per operare con l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica, anche se il processo è in chiara evoluzione ed ha già subito alcuni cambiamenti nell'ultimo periodo. Al capitolo sulla sicurezza legata all'utilizzo dei farmaci il compito non facile di spiegare come e perché il monitoraggio della *safety* di un farmaco rivesta tutta questa importanza nel corso di uno studio clinico.

Il testo è stato redatto a più mani grazie al coinvolgimento e alla collaborazione di autori esperti nelle singole aree tematiche, che hanno utilizzando la propria conoscenza ed esperienza professionale quotidiana che ha portato ad una impostazione pratica, e non solo teorica, del manuale, con la preziosa prefazione del Prof. Adriano Chiò, ricercatore dell'Università di Torino e responsabile del "Centro Regionale Esperto per la Sclerosi Laterale Amiotrofica" dell'Ospedale Molinette della Città della Salute di Torino.

DANIELA GHISLIERI  
REGULATORY MANAGER,  
ROCHE S.P.A., SOCIO SIAR  
MAURIZIO GIARACCA  
VICE PRESIDENTE SIAR

## Presentazione del GDL Informazione Scientifica

L'informazione medico scientifica svolge un ruolo di grande importanza nel settore sanitario in quanto interagisce in modo sostanziale con il **concetto di salute** di ogni cittadino. Molteplici sono gli obiettivi che una corretta informazione medico scientifica punta a soddisfare. Incrementare, innanzitutto, le conoscenze e l'aggiornamento degli operatori sanitari (medici e farmacisti) per favorire un corretto uso del farmaco in termini di efficacia e tollerabilità. Informare, inoltre, sulle novità farmaceutiche in relazione a nuovi prodotti, nuove indicazioni o nuove forme farmaceutiche. Permettere un maggior scambio di informazioni in materia di farmacovigilanza. Non ultimo, consentire alle aziende di incrementare la vendita e la prescrizione dei propri farmaci, avendo sempre presente che la finalità ultima è mettere a disposizione di ciascun paziente il farmaco migliore per la sua patologia.

In tale ottica, compito dell'azienda è fornire un'informazione scientifica efficace in funzione degli obiettivi aziendali garantendo, nello stesso tempo, l'osservanza alla normativa vigente.

Il Decreto Legislativo 219/2006 e il Codice Deontologico di Farmindustria disciplinano il vasto tema dell'informazione scientifica e i vari aspetti che gravitano intorno ad essa, chiarendo che cosa è consentito fare e ciò che è vietato. Rimane, tuttavia, una considerevole 'area grigia', in parte dovuta ai margini di interpretazione delle norme, in parte ad una codifica non dettagliata delle stesse. A questo si aggiunge una delle sfide più

grandi che l'industria farmaceutica sta affrontando negli ultimi anni che è adeguare le modalità con cui viene svolta l'informazione scientifica ai rapidissimi cambiamenti in atto nelle tecnologie di comunicazione – utilizzo di internet, siti aziendali, social network, etc - a fronte, invece, di una norma statica risalente ormai a dieci anni fa.

Il gruppo di lavoro SIAR sull'Informazione Scientifica nasce proprio dall'esigenza di un confronto tra professionisti di varie aziende per cercare di trovare una comune risposta ai quesiti aperti sui molteplici aspetti che ad oggi popolano "l'area grigia".

Avviato nel giugno del 2014, in circa un anno e mezzo si sono tenuti 11 incontri che hanno riunito intorno ad un tavolo di confronto un numero sempre più crescente di soci fino a contare oggi più di venti aziende rappresentate.

Numerosi i temi discussi. Alcuni esempi. L'utilizzo di Abstract e Poster: esistono limiti temporali entro i quali possono essere utilizzati dopo la loro pubblicazione? Ci sono differenze nelle norme che regolano il loro utilizzo in ambito congressuale o nel corso delle interviste ai medici? E ancora. Nel caso di interviste rilasciate dai medici ed utilizzate a scopo di informazione scientifica: qual è il confine tra la responsabilità del medico e quella dell'azienda? Un altro tema discusso: quali sono le regole che sottendono l'uso degli applicativi utilizzati dagli informatori durante le interviste ai medici piuttosto che quando messi a disposizione dei medici per essere scaricati sul loro

smartphone, siano essi di contenuto promozionale che educativo? Un ulteriore argomento molto sentito è anche la possibilità di trasmettere congressi via webcast: cambiano le regole se la trasmissione viene fatta in diretta invece che in differita? In quest'ultimo caso, infatti, il titolare sarebbe nella condizione di poter visionare preventivamente i contenuti: questo comporta l'assunzione di differente responsabilità e la necessità di procedere con un deposito in AIFA? Altra tematica che pone innanzi numerosi quesiti: l'utilizzo di siti web di terzi sponsorizzati dall'azienda per veicolare informazione scientifica a carattere educativo e che non richieda il deposito. In questa situazione, è sufficiente porre nel contratto specifiche clausole che garantiscano l'obiettività dell'Editor, per poter malleverare l'azienda dalla responsabilità di portare informazione scientifica mascherata?

E per finire, il ruolo del Medical Liaison - figura aziendale non legata alla promozione dei farmaci - e le attività a loro collegate: gestione degli hospital meeting e dell'informazione presso i 'medical corner' dei congressi. Tutti temi che ad oggi non trovano chiara spiegazione all'interno delle normative ed ai quali il nostro GdL ha provato a dare risposta.

Vediamone alcune:

*Abstract e poster:* il loro impiego è possibile se provengono da congressi di rilevanza nazionale o internazionale, se sono reperibili (ad es. sui siti web di Società Scientifiche). Inoltre il loro impiego non dovrebbe essere possibi-

le solo entro 18-24 mesi dalla loro pubblicazione

*Interviste ai Medici:* la stesura di un contratto bilaterale dove l'intervistato dichiara la propria assunzione di responsabilità, dovrebbe essere raccomandato. In ogni caso, se l'intervista tratta argomenti specificamente legati ad una specialità, questa va depositata in AIFA

*Gli applicativi:* se caricati sull'i-pad dell'ISF per un'intervista, vanno depositati. Se messi a disposizione del medico (che può scaricarli) senza contenuti promozionali, ma di medical utility, possono venir considerati alla stregua di un gadget

*Siti web di terzi (agenzie) e sponsorizzati da una Azienda:* anche in questo caso è fondamentale che venga redat-

to un contratto bilaterale che identifichi chi è responsabile dei contenuti e della loro scelta, definendo le responsabilità.

*Webcast da congressi:* se il congresso è fruibile dal medico in diretta, è come se il medico fosse presente personalmente in sede congressuale: quindi va gestito come un congresso (Istanza AIFA ecc.). Se viceversa si mette a disposizione del medico la registrazione del congresso dopo che questo è avvenuto (avendo quindi preventivamente preso visione dello stesso), diventa una normale attività di informazione scientifica (Deposito in AIFA)

Il dibattito tra le aziende rimane aperto e ne consegue una richiesta corale di avere risposte chiarificatri-

ci da parte delle Autorità Regolatorie, richiesta che è stata colta dall'Ufficio dell'Informazione Scientifica di AIFA di recente istituzione.

Il primo momento di confronto è stato in occasione del seminario SIAR dello scorso gennaio. In questa sede è stato presentato il modulo di deposito dei mezzi promozionali che rappresenta la prima fase di un progetto volto a dematerializzare la documentazione da presentare in AIFA, frutto della collaborazione tra Farindustria e l'Ente Regolatorio. L'intervento di AIFA è stato accompagnato da una grande partecipazione del pubblico e l'Agenzia si è dimostrata pienamente disponibile a continuare con le aziende un dialogo sulle tematiche aperte.

Figura 1

Partecipanti GdL Informazione Scientifica	
Anna Fasola	Elena Giorgi
Maurizio Giaracca	Francesca Gigliotti
Giulia Accettullo	Sandro Imbesi
Cinzia Bascarin	Silvia Lacchini
Lia Bevilacqua	Daniela Lecchi
Roberta Cannioto	Grazia Maffione
Ilaria Cardinali	Letizia Marinosci
Maria Paola Carosio	Silvia Morandotti
Mariaantonia Compagnone	Silvia Radice
Maurizio Confalonieri	Daniela Teriaca
Federica Dimaio	M. Elena Trovati
Daniela Ghislieri	Samantha Vischi

28 Gennaio 2016 62° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio

Figura 2

Incontri effettuati GdL Informazione Scientifica		
18	giugno	2014
15	luglio	2014
17	settembre	2014
16	ottobre	2014
02	dicembre	2014
25	febbraio	2015
12	maggio	2015
22	luglio	2015
28	ottobre	2015
02	dicembre	2015
26	gennaio	2016
26	marzo	2016

28 Gennaio 2016 62° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio

ENRICO BOSONE

Presidente della Società  
Italiana di Attività Regolatorie  
(SIAR)

ANNA PONZIANELLI

INSTITUTIONAL AFFAIRS  
MANAGER & ROME OFFICE  
HEAD NOVARTIS FARMA S.P.A.  
VICE PRESIDENTE SIAR –  
RELAZIONI PUBBLICHE

## Presentazione del GDL Accesso

Il gruppo di lavoro denominato, per brevità, "Accesso" è costituito dai seguenti Soci:

P. Berti; E. Bosone (coordinatore); I. Cardinali; P. Cominetti; ML. Di Fonzo; I. Galbiati; G. Giuliani; S. Imbesi; B. Maspes; E. Marcotullio; N. Martone; A. Ponzianelli (coordinatrice); P. Sigillo; P. Scurati; E. Trovati; M. Turati; V. Viola; V. Zarrella

Gli obiettivi principali del GdL sono:

- Studiare e comprendere le procedure di prezzo e rimborso a livello

nazionale in Italia e nei principali Paesi della Unione Europea e come queste si rapportino alla procedura regolatoria che porta all'AIC

- Condividere con i Soci quanto si è compreso
- Offrire dei suggerimenti utili per l'accesso alle terapie farmacologiche da parte dei Pazienti

Le attività finora svolte:

- Studio delle procedure di rimborso in sette Paesi Europei : oltre ai cinque grandi, Olanda e Belgio. Attività in corso.

- Studio dei risultati, in termini di tempo per la procedura di rimborso, di farmaci orfani e farmaci antitumorali approvati dalla Commissione Europea tra il 2012 e il 2014.
- Preparazione di articoli che descrivono le procedure di rimborso Europee e i risultati della loro applicazione al campione di farmaci orfani e antitumorali approvati dalla Commissione Europea tra il 2012 e il 2014.
- Position Paper con proposte per la disponibilità tempestiva, in Europa, delle terapie importanti.

Figura 1

Partecipanti GdL Accesso al Farmaco	
Enrico Bosone	Paolo Scurati
Paola Berti	Elena Trovati
Paola Cominetti	Valeria Viola
Maria Luigia Di Fonzo	Valeria Zarrella
Isabella m. Galbiati	
Giovanni Giuliani	
Sandro Imbesi	
Nicoletta Martone	
Barbara Maspes	
Anna Ponzianelli	
Patrizia Sigillo	

28 Gennaio 2016 62° Seminario SIAR – Novità sul mondo regolatorio

Figura 2

Incontri effettuati GdL Accesso al Farmaco		
27	marzo	2015
08	aprile	2015
15	maggio	2015
03	luglio	2015
11	settembre	2015
09	ottobre	2015
04	dicembre	2015
20	gennaio	2016
26	febbraio	2016
23	marzo	2016

28 Gennaio 2016 62° Seminario SIAR – Novità sul mondo regolatorio

VIVIANA MASCILONGO  
CONSIGLIO DIRETTIVO SIAR

## Nota GdL Siar "Non Solo farmaco"

---

Questo gruppo tecnico si occupa dello studio della normativa Europea e Nazionale in vigore, degli aggiornamenti e della loro applicazione relativa alle seguenti categorie di prodotti:

- integratori alimentari;
- dispositivi medici;
- prodotti veterinari (medicinali per uso veterinario e dispositivi medici veterinari).

Tematiche proposte:

- interpretazione ed applicazione della normativa corrente in vigore, analisi delle bozze legislative, linee guida nazionali, consulti scientifici (es: pareri Efsa), ecc...
- Dispositivi medici veterinari: consultazione bozza linea guida nazionale, proposta di collaborazione con Aisa ed Assobiomedica.
- Casistiche borderline di classifi-

cazione. Es: Differenza tra integratore alimentare ed alimento ai fini medici speciali.

Da aprile 2016, il gruppo tecnico si riunirà prevedibilmente una volta al mese a Milano.

Per poter aderire come partecipante, è possibile inviare una mail a: [siar@studioparis.it](mailto:siar@studioparis.it) previa verifica della propria iscrizione come socio annuale Siar.

GIANLUCA BOTTA  
SOCIO SIAR  
VIVIANA MASCILONGO  
CONSIGLIO DIRETTIVO SIAR

## GdL Siar Manuale di sperimentazione clinica / da maggio 2016: GdL Siar “La sperimentazione clinica in Europa”

Questo gruppo tecnico si occupa dell'aggiornamento sulla normativa in materia di sperimentazione clinica e dei requisiti nazionali ed europei e della loro applicazione nell'ambito della sperimentazione clinica riguardante i medicinali per uso umano, i dispositivi medici, i cosmetici, i medicinali veterinari, ecc...

In ambito europeo sarà seguita principalmente l'evoluzione e l'implementazione del Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica, la cui applicabilità, vincolata al funzionamento del portale Europeo, è ora slittata a fine 2016.

In Italia, l'attenzione sarà rivolta al-

la nuova procedura di Fast-track per la sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e per i dispositivi medici ed al progetto di valutazione in parallelo tra l'Autorità Competente ed il Comitato Etico del centro coordinatore in caso di sperimentazioni cliniche che seguono la procedura VHP (Voluntary Harmonisation procedure). Senza dimenticare un continuo monitoraggio dell'evoluzione dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica.

A seguito di riunioni tecniche organizzate nel biennio 2014-2015

ed in collaborazione con la segreteria scientifica della casa editrice Mattioli 1885 - <http://www.mattioli1885.com>, è stato redatto il Manuale pratico di sperimentazione clinica, 2° edizione, in versioni italiana/inglese, di cui sono previsti gli aggiornamenti dei contenuti nelle sue future versioni e-book. Sono previste nuove iscrizioni al gruppo di lavoro da marzo 2016.

Il gruppo tecnico si riunisce ogni quadrimestre a Milano. Per poter aderire come partecipante, è possibile inviare una mail a: [siar@studio-paris.it](mailto:siar@studio-paris.it) previa verifica della propria iscrizione come socio annuale Siar.

# Timely access to therapies for severe diseases with unmet medical need: a proposal for the European Countries

## 1. Introduction

In many European Countries patients have to wait a long period of time before the medicines, approved by the European Commission on the basis of the EMA/CHMP positive opinion, are really available in a democratic way.

Many efforts have been done to improve the situation and in some particular cases national legislation, like the French ATU and the Italian 648 Law, have addressed this issue although with a certain degree of variability among treatments. However for many severe diseases and in many Member States the situation is far from being satisfactory.

The European legislation has provided many tools to favor the early availability of therapies, when a severe disease is concerned and there is an unmet medical need.

In fact the Orphan Medicinal Product status (according to Regulation 141/2000), the conditional approval (according to Regulation 507/2006) and the accelerated procedure (according to Regulation 726/2004) have been conceived to favor the early availability of therapy for severe diseases with an unmet medical need. The recent "Reflection paper on a proposal to enhance early dialogue to facilitate accelerated assessment of priority medicines (PRIME)" expresses the same objective.

However in many cases these admirable intentions are frustrated by the time requested by the national procedures for the reimbursement, which are mandatory for a real democratic availability of the therapy to the patients.

One interesting exception is the German Act on Reform of the Market for Medical Products (AMNOG). According to this law, right after the European Marketing Authorization, a medicine can be reimbursed at a price defined by the owner of the MA. At the same time a procedure for the negotiation starts. At the end of the negotiation the price will be modified accordingly.

However this German procedure cannot be proposed for all the European Countries, because most of them have not the resources to bear the connected economic impact or have different political agenda with lower willingness to invest on pharmaceuticals / healthcare

## 2. Patient need

The priority for patients with a severe disease, life threatening or strongly debilitating, is the availability of the best therapy as soon as the positive benefit / risk ratio has been established. This is particularly true if the new therapy addresses an unmet medical need or has demonstrated a significant clinical benefit compared with the available treatments.

## 3. Rational for a new proposal for the real timely availability for "priority treatments"

Presently the evaluation of the severity of the disease and the unmet medical need, at European level, is already done in the following cases:

- For Orphan Medicinal Products by COMP, according to Regulation 141/2000
- For the extension of indication by CHMP (on the basis of a request by the applicant) (Article 14(11) of the Regulation 726/2004)
- For the Conditional MA by CHMP, according to Regulation 507/2006
- For the Accelerated procedure by SAWG/CHMP, according to Regulation 726/2004

In the future also the "PRIME" procedure will include this evaluation according to the "Reflection paper on a proposal to enhance early dialogue to facilitate accelerated assessment of priority medicines (PRIME)"

In conclusion in these cases the centralized procedure for the marketing authorization includes an assessment, made by CHMP or COMP, regarding the severity of the disease and the unmet medical need or the significant benefit.

It is worth reminding that, in case of Orphan Medicinal Products, Regulation 847/2000 article 3 clarifies that "significant benefit" means a "*clinically relevant advan-*

tage or a major contribution to patient care”.

#### 4. New Proposal : additional administrative “Special Timely Procedure” for the reimbursement of therapies for severe diseases having an unmet medical need or a significant benefit in comparison with the existing therapies.

For therapies for severe diseases and an unmet medical need or a “significant benefit” as evaluated recently\* by CHMP or by COMP, Member States, on a voluntary basis, trigger an administrative mechanism of immediate reimbursement and so of immediate availability for all the patients in need. Because also the compatibility with the economic resources has to be respected, a special national procedure has to be studied in the details, taking into account sustainability.

With the aim of making this administrative national procedures sustainable, the following limitations are suggested:

- a) The national administrative “*special timely procedure*” will be used just for therapies for **severe diseases**, which means life threatening or chronically debilitating conditions, according to a recent\* CHMP or COMP evaluation. The definition of “severe diseases” is already defined in the European Regulation for OMPs (Regulation 141/2000, article 3).
- b) The national administrative “*special timely procedure*” will be used just for therapies recently\* recognized by the CHMP or by COMP to address an **unmet medical need or to have a significant benefit** in comparison with the current therapies for the same condition (as in the European Regulation 847/2000, article 3).
- c) The national administrative “*special timely procedure*” will be restricted to the following cases:
  - a. Orphan Medicinal Products according to Regulation 141/2000
  - b. Extension of indication with significant benefit according to Article 14(11) of Regulation 726/2004
  - c. Conditional MA according to Regulation 507/2006
  - d. MA approved through the accelerated procedure according to Regulation 726/2004
- d) The national administrative “*special timely procedure*” will be used just for Marketing Authorization or extension of indication following a positive opinion by CHMP by consensus.
- e) The national administrative “*special timely procedure*” allows the **immediate reimbursement** by the NHS: no additional assessment by the NHS is necessary
- f) The **initial price** is decided by the sponsor, and it is equal to the lowest price for the same medicine available in the European Union. This price could be immediately aligned in case other lower prices would be agreed, at the end of the usual procedure for price and reimbursement, in Countries sharing this special national timely procedure
- g) Possible **100% payback** by the sponsor, when the usual National procedure of negotiation will be finished, equal to the difference between the used free price and the price established at the end of the procedure.
- h) A national “**Register**” for the new treatment, if requested by the National Authority, could be placed effective from the initial drug availability
- i) A **maximum turnover** (ceiling), in the first 12 months could be fixed: for example 0.5% of the total national expenditure for medicines reimbursed by the NHS. In case the expected expenditure is higher, the sponsor has two alternatives:
  - a. Renounce this national timely procedure
  - b. Supply the medicine as free of charge after the fixed ceiling during the first 12 months.
- j) **Failure** of the usual P&R negotiation: a failure of the usual national negotiation is quite unlikely in case of therapies for unmet need or with additional clinical benefit for severe diseases. In any case, if a failure occurs, the applicant will be obliged to payback a certain percentage of the turnover (for example 20%) and the medicine will be classified in class C (this outcome is valid for Italy: for other Countries a specific clause has to be studied, Country by Country, depending on the National legislation).
- k) This administrative “*special timely procedure*” does not substitute but is in addition to the usual national procedure for P&R negotiation. It has the objective of reducing the time between the European Marketing Authorization and the real availability in the Country for therapies with an additional significant benefit and for severe diseases.
- l) This administrative “*special timely procedure*” does not substitute but is in addition and could be synergetic to the procedure under evaluation by EMA and EUnetHTA for a “first European HTA at the time of the MA”. It has the limited objective to reduce at a minimum the gap in time between the MA and the real availability of the medicine in many Member States.

19 January 2016

\*In this proposal “recent” and “recently” mean no more than 6 months before the Marketing Authorization

ENRICO BOSONE

Presidente della Società  
Italiana di Attività Regolatorie  
(SIAR)

## Notes on the German procedure for price regulation of medicines

### Introduction

Since 2011, when AMNOG (the Act on Reform of the Market for Medical Products) came into force, in Germany a new procedure has been settled for the definition of the price of innovative/patented pharmaceuticals.

This Act aims to guarantee an appropriate refund rate for the innovations (pharmaceuticals which produce a valuable benefit for the patients), to ensure a timely availability to German patients of medical products through a well-defined reimbursement mechanism and, finally, to safeguard jobs (Bundestags Drucksache 17/2413, S.1.). A reduction of the increase in expenditure for new pharmaceuticals is also expected.

According to this Law, right after the European Marketing Authorization, a medical product can be reimbursed at a price defined by the pharmaceutical company owner of the patent.

At the same time, the pharmaceutical company has to subject its medical product to the IQWiG (Institute of Quality and Efficiency in Health Care), which is in charge of the evaluation of the additional benefit of new product after being launched on the market (see below).

On the basis of their assessment – which is released within 3 months – the G-BA (Federal Joint Commission, composed by physicians, hospitals' and health insurance funds' head associations) has 3 further months to complete the appraisal, defining which services in medical care has to be reimbursed by the SHI. Patients are not part of the G-

BA but they are allowed to attend meetings and to say their opinion.

Before the beginning of the assessment, the pharmaceutical company could ask for an advice to the G-BA. After these two steps, if the benefit assessment is positive, the price negotiation with GKV-SV (Federal Association of the Statutory Health Insurance Funds) will begin, lasting 6 months. If pharmaceutical company and GKV-SV reach an agreement, the procedure will finish and the medical product will be definitely reimbursed at the agreed price. So, the entire procedure will last 1 year. Most agreements have a time horizon after which new negotiations are possible.

In case there is no agreement after the negotiation, the Act provides further 3 additional months of "arbitration". At the end of this period, the Arbitration Board defines the final price and reimbursement amount for the medical product. If the pharmaceutical company doesn't agree with the Arbitration Board, it can withdraw the medical product from the German market while it is not possible to appeal in order to change reimbursement details. In this case, the entire procedure will last 15 months.

Therefore, the AMONG process introduced in theory the concept of decision making based on "Value-based pricing", since the reimbursement for a medical product is lead by the medical need: if the pharmaceutical demonstrates a benefit of a meaningful magnitude and it is the only way to obtain this added value, the negotiation should end with the

recognition of a "premium price" for the medical product. Otherwise, the "right price" will be defined by the Arbitration Board. However the sick funds have a strong power and often the comparison is with generic medicines. As a consequence, in many cases, the value is transformed into money without the assurance of a sound economic basis.

### ATV: Additional Therapeutic Value

As written before, to start the assessment of a new medical product, the pharmaceutical company has to submit a dossier to demonstrate the additional therapeutic value (ATV) of the product compared to the appropriate comparator.

The dossier is made up of 5 modules (of which modules 1-4 are published), as follow:

#### Module 1

- Administrative information
- Summary

#### Module 2

- General information on the drug
- Description of approved indication

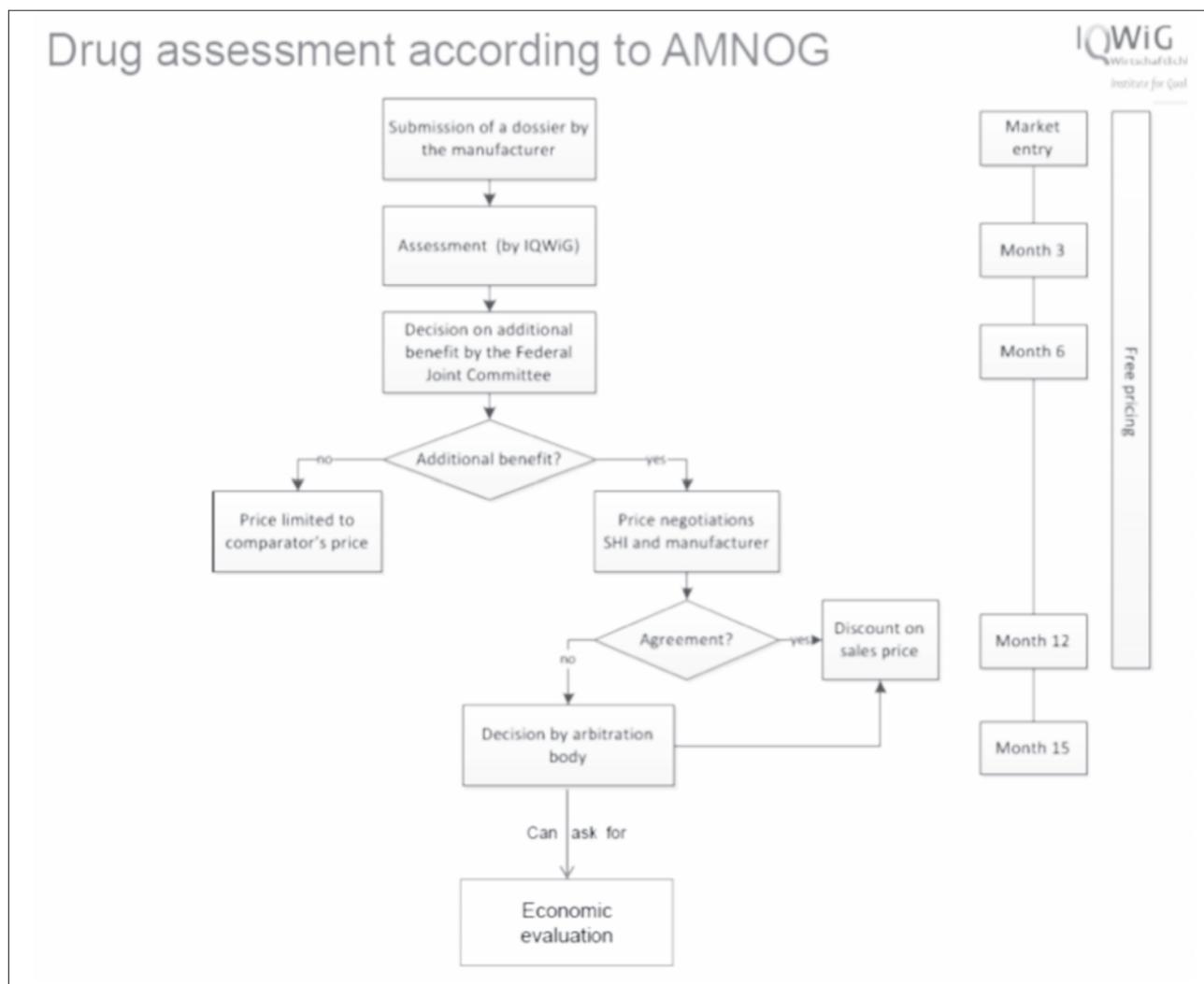
#### Module 3

- Description of appropriate comparator
- Number of patients with relevant additional benefit
- Costs for the SHI
- Requirements for quality-assured application

#### Module 4

- Systematic review of the benefit and additional benefit (description of methods and results)
- Description of patient groups with a relevant additional benefit

Figura 1



#### Module 5

- Full texts of references
- Data on the documentation of information retrieval
- Study reports for all manufacturer-sponsored trials
- Approval documents
- Evaluation report of the regulatory authority
- Checklist for the review of formal completeness

One of the issues that arises from the former list is the **choice of the appropriate comparator**. In this way, two examples presented at the “Payer’s Forum Europe 2014” [1] are emblematic.

The first one was the case of lixisenatide for diabetes, for which were

available various clinical trials with different comparators. Here, G-BA chose only Sulfonylurea as the appropriate comparators – being strict in the choice – where the label obtained is quite broad – lixisenatide is indicated for treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to achieve glycemic control in patients not adequately controlled on oral antidiabetics and/or basal insulin.

The case of teriflunomid in multiple sclerosis is also very interesting. Because teriflunomid has demonstrated “no superiority” in a head to head study with interferon beta (according to a G-BA advice requested some time before by Sanofi) the lowest price in the class (Extavia)

has been taken as reference price. This is in compliance with the 3<sup>rd</sup> amendment to the law (paragraph 130b SGB V (3)). So if you have not demonstrated an additional benefit towards one therapy for the same disease, the lowest price of the class becomes the “reference” on the basis of the assumption that no superiority has been demonstrated between the different options.

Once the appropriate comparator is chosen and the ATV is evaluated, there are two possible results:

#### *Scenario 1: additional benefit is proven*

If the ATV is recognized, it will be classified as follow:

- Major additional

- Significant
- Minor
- Additional but unquantifiable

Given this classification, the pharmaceutical company enters in the negotiation process with GKV-SV. It is not clear how the magnitude of ATV influences the final price of the medical product. In any case the report of Cassel and Ulrich (2) underlines that the methodology uses a “bottom-up” approach, without taking into account the costs sustained for research and development. No mention also regarding the “Return of Investment” (ROI) which should be relevant in particular when an innovative therapy for a severe disease is concerned.

*Scenario 2: additional benefit is not proven*

If no additional benefit is recognized (or if it is hypothesized that the new product is associated to less benefit than comparator), the lowest price of the pharmacological class is taken as reference price for the new product, according to the 3<sup>rd</sup> amendment to the law (paragraph 130b SGB V (3)). So if the new pharmaceutical has not demonstrated an additional benefit versus one single therapy chosen as “appropriate comparator” for the same disease, the lowest price of the class becomes the “reference” on the basis of the assumption that no superiority has been demonstrated between these options. Again, the result is strictly related to the choice of the right comparator, but also to the definition of the most valuable endpoints needed to recognize the ATV, that could be not only clinical, but also related to the quality of life or the therapeutic setting. For example, a new product could reduce the hospitalization (and consequently the costs), increasing patients’ quality of life, even it is not superior to the comparator in terms of overall survival gain.

### Results of AMNOG processes (2011-2014)

Between 2011 and 2014, it was reached an agreement for reim-

bursement for 60 pharmacological products through a negotiation or an arbitration process (2).

In the same period, G-BA performed 103 early benefit assessments, of which for 47 (45,6%) were not recognized any additional value. The remaining 56 (54,4%) showed an additional benefit, but in 8 of these the benefit was considered “unquantifiable” while in the others it was categorized as “minor” or “significant”. No one was considered a “major ATV”.

It is interesting to highlight that in more than 70% of therapies for which AVT was recognized, the reference price for the subsequent negotiation was the price of some generic medical product, chosen as appropriate comparator. Of course this price is low to marginal. This scenario contributes to create a strong pressure on the prices which, according to the mentioned report [2], brings the reimbursed price of nearly 90% of medical products in Germany under the average of other Countries.

### Our analysis about Orphan Medicinal Products (OMPs) and anticancers

As SIAR Working Group on pharmaceutical access in Europe, we have

evaluated the “market access history” of medical products approved between July 2012 and December 2014 with the aim of defining the time lapse from the Market Authorization (MA) by the European Commission and the real availability – in terms of reimbursement by NHS – in 7 European Countries: Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain and UK.

We have limited our research on two different categories of pharmaceuticals, which are considered the “cost-drivers” in pharmaceuticals expenses: oncologic drugs (recognized by ATC L) and orphan medicinal products.

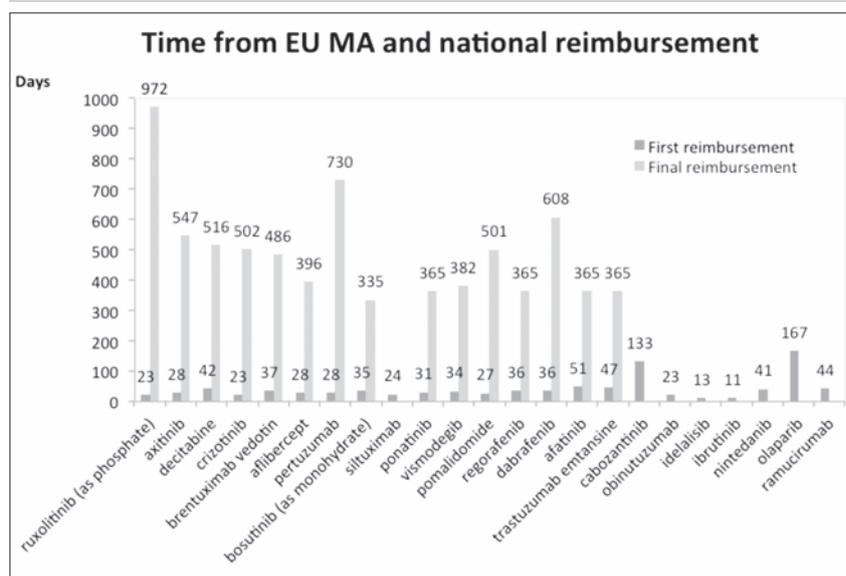
From June 2012 to December 2014, 42 pharmaceuticals overall were approved by European Commission. Of these, 13 were only anticancer, 12 were both anticancer and OMPs and 17 were only OMPs.

#### Oncologic drugs

For the overall 25 anticancer pharmaceuticals, in 2 cases (lipegfilgrastim and trametinib) no national reimbursement was granted, not even in the first step of the process (update june 2015).

Regarding the others 23 medical products, the average time lapse

Figura 2



from MA and the first national reimbursement under AMONG procedure was 42 days, with a minimum of 11 days for ibrutinib (both anticancer and OMP – for the indication in mantle cell lymphoma and chronic lymphatic leukemia) and a maximum of 167 days for olaparib (both anticancer and OMPs – for the maintenance treatment of ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer).

Analyzing, in June 2015, the time lapse from the MA to the final national reimbursement, 8 of 23 have still the process “ongoing”, but all of them are still within the maximum time of 15 months for the reimbursement procedures.

Among the others, the average time lapse is 496 days, longer than the 15 months declared by AMNOG as the maximum duration of negotiation process (including “arbitration”), with a minimum of 335 days and a maximum of 972 days (more than 30 months).

#### *Orphan Medicinal Products*

For orphan medicinal products, the ATV is considered proven and the assessment by G-BA cannot give the grade “no additional benefit” or

“negative additional benefit” if the budget impact on SHI is less than 50 million Euro per year. In any case, the refund rate has to be negotiated between GKV-SV and pharmaceutical company.

Regarding OMPs, we have only qualitative information related to 20 drugs (8 only ODs and 12 both ODs and anticancer). Only in one case (bedaquiline fumarate) there was no reimbursement, for an issue regarding the pack size, while for the others the additional benefit of COMP was taken into account. In any case the delays between the European MA and the national reimbursement seem to be quite similar to the timings of oncologic drugs.

#### **Conclusions**

In principle the AMONG process represents an advantage for the real timely availability (reimbursement) of new Medicines in Germany. However some criticisms can be raised about the actual outcomes of the new system. In fact the implementation of the Law seems to affect the real availability of the new medicines in Germany for most of the patients. This effect depends on the “prescription rec-

ommendations” from health insurance associations and on the fear, in some cases, that the “additional benefit” are not valid for some sub-populations. For this reason some Experts advocate a restructuring of the Law (3).

In any case the idea to reimburse the medicines immediately after the MA, could represent a valid tool also for other European Countries, perhaps devoting this mechanism just to medicines for severe diseases.

Finally we have to recognize that the German paradigm for the immediate reimbursement, *per se*, could not be feasible in other less wealthy European Countries.

17 December 2015

#### **References**

1. Presentation by W.D. Paar and M. Heck during the “Payers’ Forum Europe 2014” in Berlin – 1-2 October 2014
2. Report by D. Cassel and V. Ulrich commissioned by the German Pharmaceutical Association (BPI) – May 2015
3. IMPLICONPlus – Analyses of health care policies by D. Cassel and V. Ulrich – October 2015

ANNA PONZIANELLI  
 INSTITUTIONAL AFFAIRS MA-  
 NAGER & ROME OFFICE HEAD  
 NOVARTIS FARMA S.P.A.  
 VICE PRESIDENTE SIAR – RE-  
 LAZIONI PUBBLICHE

VIVIANA RUGGERI  
 DIRETTORE AFFARI FARMA-  
 CEUTICI ITALIA  
 SERVIER ITALIA S.P.A.  
 SOCIO SIAR

## Price & Reimbursement System in France

### Background

In France, general conditions of reimbursement are established by law and implemented principally at national level by Governmental Bodies. In May 2012 establishment of the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) has been one of the key reforms of the NHS in France. When marketing authorization licence is granted either by the EMA or at local level by the ANSM: the company has to apply for reimbursement on positive lists to obtain funding by the mandatory health insurance (assurance maladie obligatoire). Pharmaceutical Company submits a request to the Commission de la Transparence at Haute Autorité de Santé (HAS). The recommendation of this commission is then forwarded to Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) to determine the price and to l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) to decide the rate of reimbursement. The final decision belongs to Ministry of Health and is published in Journal Officiel (Fig. 1).

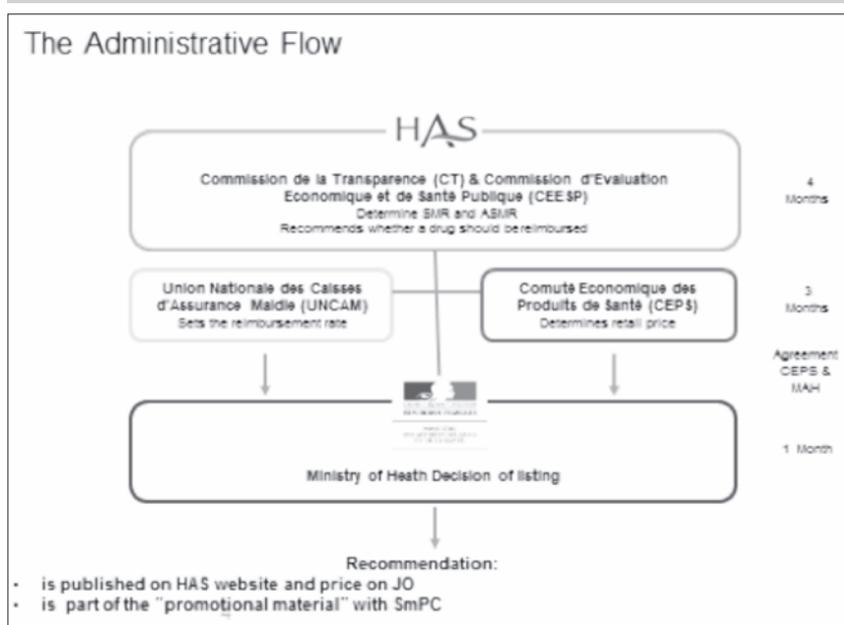
There are two lists: one for reimbursable drugs dispensed by retail pharmacies (Liste des Spécialités remboursables aux Assurés Sociaux) – “Liste Ville” and one for hospital drugs (Liste des Spécialités agréées aux collectivités). A phar-

maceutical product can be listed on the two lists. – “Liste Collectivités”. Since 2004, hospital drugs can be listed on two additional lists: hospital drugs delivered to out-patients (“liste Retrocession”) and hospital only costly drugs that are charged to health insurance in addition to hospital stay fees based on Diagnosis Related Groups tariffs (“liste T2A”).

**HAS (Haute Autorité de Santé):** French National Authority for Health was set up by government in August 2004 to bring together under a single roof a number of ac-

tivities to improve the quality of patient care and to guarantee equity within the healthcare system: assessment of drugs, medical devices, and publication of guidelines to accreditation of healthcare organizations and certification of doctors. HAS is an independent public body with financial autonomy. It is mandated by law to carry out specific missions on whom it reports to Government and Parliament. HAS is Led by a board (Le Collège) of 8 appointed members & evaluates a drug to determine its SMR and ASMR by CT &

Figura 1



CEESP; recommends whether a drug should be reimbursed and transmits its advice to CEPS. HAS liaises closely with government health agencies, national health insurance funds, research organisms, unions of healthcare professionals, and patients' representatives.

**Commission d'Evaluation des Médicaments (Transparency Commission):**

The purpose of the Commission is to provide scientific advice concerning the usefulness, interest and good use of drugs. It is composed by: 20 voting members (healthcare professional, doctors, pharmacists, methodologists) + 6 deputy members. 8 representatives of various Institutions (Ministry of Health, National Insurance Funds etc) meet twice a month; the evaluation department (25 persons) prepares each appraisal.

The opinion of the French Transparency Commission is used to assess the medical service provided by a new drug and the improvement of this medical service subsequent to its use for establishing the reimbursement rate applied by the social security organizations and the selling price set by the administration.

**Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP):**

CEESP recommends whether a drug should be reimbursed and leads clinical and economic assessment for both Marketing Authorization and Renewal. It is restricted to product with a significant impact on Health Expenditure.

**Health Ministry**

The Health Ministry determines if a medicine will be registered on the refundable list, and the UNCAM decides of the reimbursement rate.

**UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie)**

The UNCAM is a public health care organizational system following

reform law of 12 August 2004. Its first purpose is the coordination of the three mandatory sickness funds, links with complementary scheme and with health care professionals, to obtain a better health insurance management. Its second purpose is the intervention in negotiation of agreements with medical professionals in decision concerning prescription drug and health care reimbursement procedures with an "actual benefit" assessment:

**CEPS (Comité Economique des Produits de Santé)**

The Economic Committee on Health Care Products fixes the medicine price after negotiation with the MAH: CEPS manages national drug budget, determines retail price at which a drug will be reimbursed in a drug list, sets sales/volume agreement and any special conditions and decides on penalties for manufacturers exceeding price/volume. The Decision Making Process to provide health solution to French population stands in an almost universal coverage (99% of the population) by Statutory Health Insurance (*Assurance-maladie*), a branch of the social security system (*Sécurité Sociale*). Pharmaceuticals are enlisted in two steps:

**Step 1** is the *technical assessment* by la *Haute Autorité de Santé* (HAS) which hosts CT & CEESP:

- Eligibility to reimbursement and reimbursement rate (SMR); the

product's medical benefit or therapeutic value or *Service Médical Rendu* is based on five criteria:

1. Efficacy and safety.
2. Position of the medicine in the therapeutic strategy and the existence or absence of therapeutic alternatives.
3. Severity of the disease.
4. Type of treatment – Aim of the Drug: preventive, curative or symptomatic.
5. Public Health Impact (burden of disease, health impact at community level, transposability of clinical trial results).

- There are 3 rates of reimbursement defined by UNCAM based on SMR: important (65%), moderate (30%) and weak (15%); the gap not covered by UNICAM has to be covered by voluntary insurance. Insufficient to justify a reimbursement (none): small effect and AEs; efficacy in a population different of the MA population; not so severe disease symptoms; fixed dose combination drugs without demonstration of its interest. Anyway medicines with insufficient level are recommended not to be registered on the reimbursable list. The final decision is taken by the Health Minister (Fig 2).
- Full indications or restricted to situations and subpopulation, assessment of clinical added value or *Amélioration du Service Médical*

Figura 2

		Severity of the disease	
		High	Low
Medical Benefit (SMR)	Major or Important	65%	35%
	Moderate or Weak	35%	35%

*The drugs recognized like irreplaceable are reimbursable at 100% (e.g. HIV drugs). Patients with chronic/severe diseases listed on a list (Liste des ALD) benefit a 100 % reimbursement rate for all their medications prescribed for the disease.*

*Rendu* (ASMR) - is the result of a comparative assessment of the new product with existing ones: unless the product is first in its class, the evaluation is done in comparison with products of the same pharma-therapeutic class that are already enlisted.

There are five ASMR levels:

- Major innovation (ASMR I) effect on mortality in a severe disease; a significant therapeutic benefit.
  - Important improvement (ASMR II) clinical effect in terms of efficacy and tolerance in reduction in side effect profile.
  - Moderate improvement (ASMR III) clinical effect in terms of efficacy and tolerance in reduction in side effect profile, where equivalent pharmaceuticals exist.
  - Minor improvement (ASMR IV) clinical effect in terms of efficacy and tolerance, but still granted recommendations to be listed.
  - No improvement (ASMR V) when a no inferiority has been demonstrated, negative opinion, no inclusion in reimbursement list (Fig. 3).
- Target population eligible for treatment in the reimbursement scheme and quantitative estimate, uncertainty (any need for additional data collection) and recommendations (use in clinical practice).

In some cases, the Committee recommends reimbursement is restricted in contrast with MA for a selection of indications, groups of patients, or granted only when prescribed by a specialist physician or when the patient is complying with a test and requires the company commitment to perform studies for assessing real life effectiveness or drug utilization after admission to reimbursement. They repeat the HTA (every 5 years and anytime when significant information are available).

**Step 2** is the enlisting on the lists with price fixing by the CEPS and reimbursement rate fixing by the UNCAM.

A MAH can set the price of the new drug but to be reimbursed by the national health insurance fund, reimbursement must be granted by *Commission de Transparence* considering the opinion of the Commission d'Evaluation des Médicaments, the reimbursement rate is fixed by a decision of the Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) within rate limits defined by decree.

CEPS is composed by 10 voting members and an Executive Secretariat – 10 persons preparing and following up decisions on: a) Pricing reimbursed medicine & Regulate Public Spending, b) Ensuring Social Security Finance & Equal Access to best medicines for all, c) Fair Pricing for Innovation. The CEPS meeting takes place once a week and pricing rules are set through both Law & Ministerial Instructions and agreement with Industries (on prices, expected sales volume, «real life» use of medicines.). A claw-back system is set on yearly basis.

Figura 3 - Price fixing by the CEPS after economic evaluation, negotiation and its publication in the O.G.

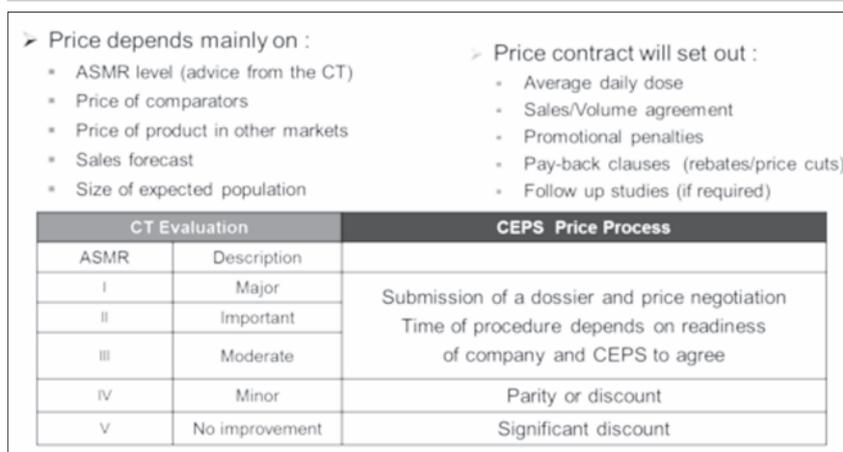
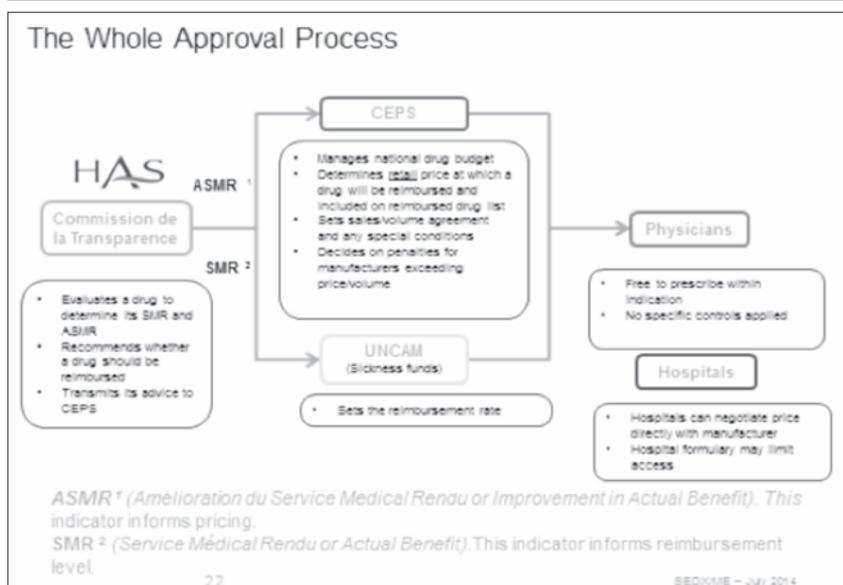


Figura 4



In France as in other EU Countries such as Italy the decision of MEA adoption has been based on increasing cost of new medicines, the presence of a significant degree of uncertainty at time of making coverage decisions, but also a need of innovative solutions to make new drugs available to patients while ensuring the long term financial sustainability of healthcare systems. Risk Sharing Agreement and Financial Price Volume Agreement are very common both on Therapeutic Class Level: Volume ceiling calculated based on annual projected growth per class. Historically the volume ceiling has never been reached; but as of Dec 2012 the growth rate for certain classes have been set as 0% and Performance: Data collection on outcomes.

Transparency Commission (TC) prefers hard clinical endpoints (eg overall survival is preferred) – is more likely with ASMR I – III drugs and may also ask for data on safety or compliance with TC guidelines. Moreover drugs with high budget impact tend to have a study requirement - outcome guarantee. Differently from Italy, France has been reluctant to engage in many performance-based RSAs. This is mainly due to its ability to negotiate prices and IT infrastructure to collect data, especially at regional/country level

**SIAR Analysis about Anticancer and Orphan Medicinal Products (OMPs)**

As SIAR Working Group on pharmaceutical access in Europe, we have evaluated the “market access history” of medical products approved between July 2012 and December 2014 with the aim of defining the time lapse from the Market Access Authorization (MAA) by the European Commission and the real availability – in terms of reimbursement by NHS – in 7 European Countries: Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain and UK.

For France the analysis has been

conducted both on anticancer and orphan medicinal products as “cost-drivers” in pharmaceutical expenses and which has been considered for “fast track”.

From June 2012 to December 2014, 42 pharmaceuticals overall were approved by European Commission. Of these, 13 were only anticancer, 12 were both anticancer and OMPs and 17 were only OMPs.

Only 22 have obtain reimbursement, 7 have faced some “issues”, 15 are still under evaluation.

The delays between the European MA and the national reimbursement is so different also within the two categories; the “average time” to obtain local reimbursement is of 188 days for anticancer and 196 days for OMPs; the national reimbursement process for these drugs lasts 14 months overall.

**Conclusions**

Medicines must be a real benefit for the patient to be reimbursed and priced French Authorities are

Figura 5

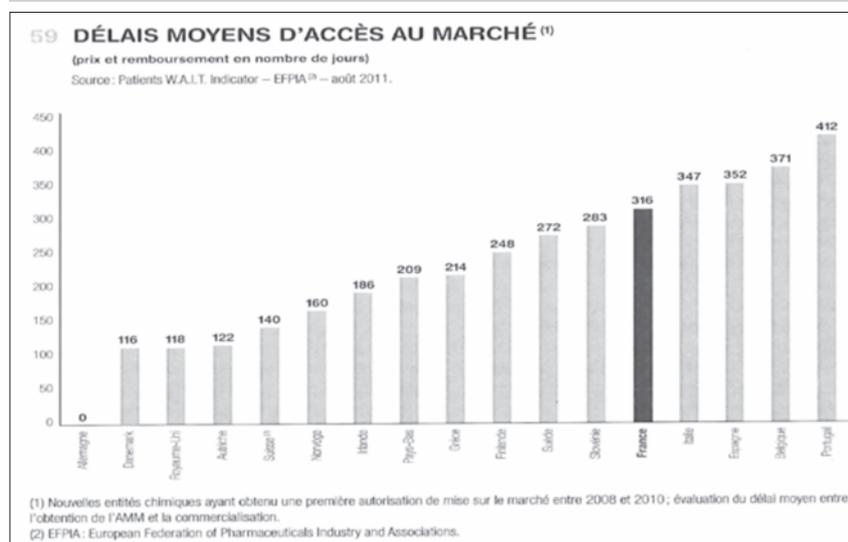
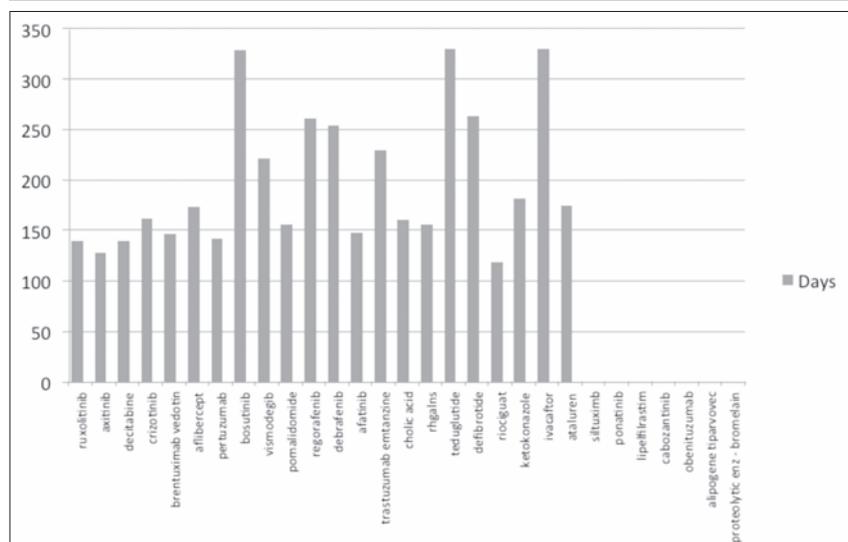


Figura 6



pushing to seek relative effectiveness with active comparators and additional data collection are requested post marketing. There is a real need for early dialogue between developers, HTA assessors and Regulators.

Need for bridging activities and cooperation between HTA Bodies in Europe EUnetHTA: Assessment (guidelines, template) & Data collection to reduce redundancy and facilitate European Collaboration.

Need for cooperation with EMA and ENCePP (European Network of centers of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance), how to coordinate request for post-launch

data collection.

This need has going to be raised throughout EU and its Countries and is going to be a reality in Italy in the next future.

#### References

- ÖBIG (2006). Surveying, Assessing and Analyzing the Pharmaceutical Sector in the 25 EU Member States. Available at: [http://ec.europa.eu/comm/competition/mergers/studies\\_reports/oebig.pdf](http://ec.europa.eu/comm/competition/mergers/studies_reports/oebig.pdf)
- Sandier S, Paris V, Polton D. Health care systems in transition: France. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. Available at: <http://www.euro.who.int/document/e83126.pdf>
- Pelen. Reimbursement and Pricing of Drugs in France An increasingly complex system. HEPAC Health Economics in Prevention and Care 2000; 1(1):20–23
- Dedet G. HTA in France. European Observatory Summer School Venice, 6-12 July 2014.
- Kanavos P. Evidence on how Risk Sharing Agreements are used in Europe. European Observatory Summer School Venice, 6-12 July 2014.

S. VILLA

STRATEGIC PAYER EVIDENCE  
MANAGER, ROCHE S.P.A.

G. GIULIANI

PAYER EVIDENCE LEADER,  
MARKET ACCESS - ROCHE S.P.A.

# Using Registry Data to Inform Decisions about New Cancer Drugs: example from the RWE registries in The Netherlands

## Abstract

Decision makers increasingly request evidence on the real world effectiveness (and cost-effectiveness) of new treatments (ie.: recent Legge 06/08/2015, n. 125 in Italy). This paper presents drugs access analysis in the Netherlands with a focus on the role of utilization of real world data from the Dutch Population based Registries in performing economic evaluation in The Netherlands and reports positive impacts in terms of fast access for innovative drugs.

Real world data provide useful insights into the utilization, costs and effects of a treatment in real world settings. Decision makers should realize that real world evidence provides extremely valuable and relevant policy information, but needs to be assessed differently compared to evidence derived from a randomized clinical trial.

## Pharmaceuticals governance in the Dutch system

Medicines have different reimbursement and financing systems according to the in-patient or out-patient sector.

In the out-patient sector, the Health Minister decides on medicines reimbursability; specifically, new medicines are assessed by the National Health Care Institute (ZiN), which advises the Minister if they should be reimbursed.

Reimbursed drugs are listed in the pharmaceutical reimbursement system (GVS) formulary.

In the out-patient sector, health insurance companies finance medicines used by their patients, at a reimbursement rate of 100%.

Dutch citizens have a policy excess of € 375/year (meaning that the first €375 of health care expenditures, including pharmaceuticals, have to be paid by patients).

Therapeutically interchangeable medicines (clustered on Annex 1A) require co-payments if their price is above a predetermined cluster limit.

In the in-patient sector (hospitals), all new medicines are automatically reimbursed if they comply with “established medical science and medical practice”. This means that new hospital drugs approved by EMA are always reimbursed.

This open access does not usually require an assessment by ZiN or a Minister decision and there are virtually no maximum reimbursement prices.

However, the government and ZiN in last few years are trying to extend the influence on reimbursement of hospital drugs, arguing that, although compliance with science is assessed by EMA, compliance with medical practice can only be determined by local authorities.

Recently, ZiN started to review in-patient medicines claiming added benefits and having an annual budget impact exceeding 2,5 Million euros. If the assessment is negative, the Minister can potentially exclude the drug from reimbursement.

In terms of financing, hospitals charge one price for all treatment

activities performed for each patient. The total fixed amount, called DBC or DOT, also includes all medicines.

## Real World Data availability and Access to innovative drugs

In the Netherlands, outcomes research requirement were implemented in 2006 for new expensive drugs to ensure timely access to promising drugs. Once a drug is included in this policy, hospitals have the obligation to collect data on appropriate use and real-world cost-effectiveness. Real-world data are often collected within a patient registry and are utilized to assess effectiveness and cost-effectiveness in real practice.

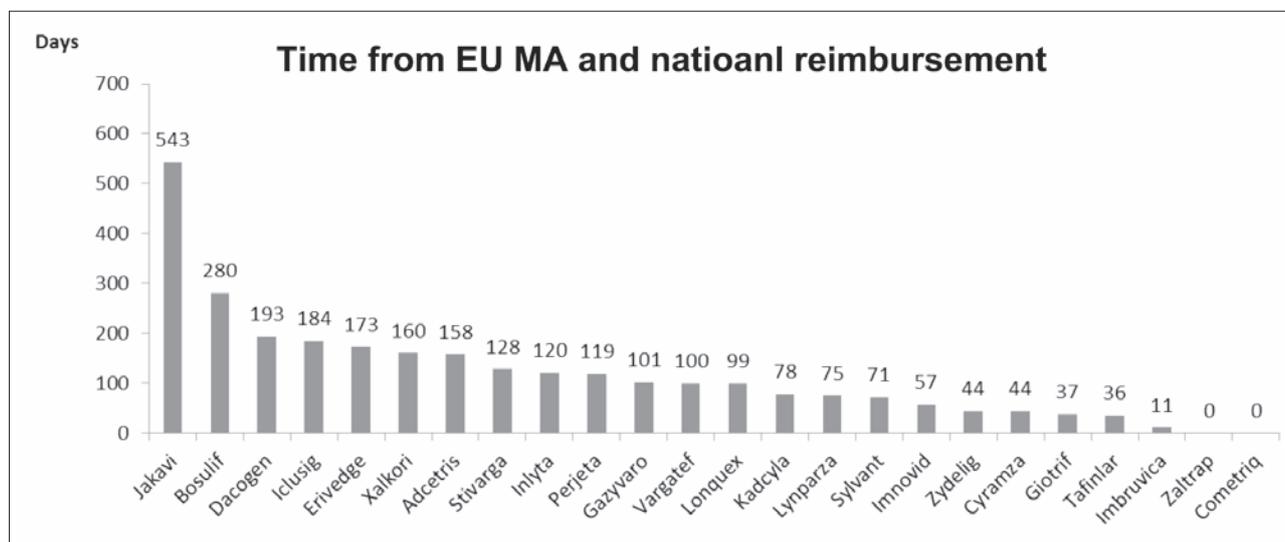
## Orphan Medicine Products and Anticancers: time to access analysis

We have evaluated the “market access history” of medical products approved between July 2012 and December 2014 with the aim of defining the time lapse from the Market Access Authorization (MA) by the European Commission and the real availability in The Netherlands.

We have limited our research on two different categories of pharmaceuticals, which are considered the “cost-drivers” in pharmaceuticals expenses: oncologic drugs (recognized by ATC L) and orphan medicinal products.

From June 2012 to December 2014, 42 pharmaceuticals overall were approved by European Commission. Of these, 13 were only anticancer, 12

Figura 2



were both anticancer and OMPs and 17 were only OMPs.

#### *Oncologic drugs*

The majority of the 25 anticancer pharmaceuticals (including OMP) analyzed have already received the national reimbursement. Only trametinib has no national reimbursement yet in The Netherlands. The average time lapse from MA and the national reimbursement procedure was 117 days, for aflibercept and cabozantinib the national reimbursement occurred in the same day of the EU approval. Ruxolitinib has the longer procedure with the maximum of 543 days. Based on this analysis, only 11 of the 25 anticancers products had a longer procedure compared to the average of 117 days.

#### *Orphan Medicinal Products*

For the 17 only OMP the output is

quite different. Only 6 of the 17 product obtained the final reimbursement. The process for the OMP took, on average, 173 days, with a minimum of 0 days (afamelanotide) and a maximum of 431 days (riociguat).

#### **Conclusions - The Value of Real World Evaluations for Decision makers**

It is crucial to clarify that the outcomes of economic evaluation based on registry data should be assessed differently from analysis based on RCT data as registry data are significantly different from RCT data.

The availability of data from registry data reduce the uncertainty of the outcomes from the clinical trials.

It's fundamental for the patients to have fast access for innovative drugs to allow earlier treatments and earlier collection of RW data,

especially when limited evidence from RCT are available. In particular, in the context of the OMP this is even more applicable due to small population enrolled in clinical trials.

The Netherlands could be a useful reference for Italian systems in view of:

- allowing early access to hospital and orphan drugs at EMA approval
- approaching National renegotiation on the basis of RW data collected through AIFA registries.

#### **References**

- Blommenstein HM, Franken G. A Practical Guide for Using Registry Data to Inform Decisions About the Cost Effectiveness of New Cancer Drugs: Lessons Learned from the PHAROS Registry. *Pharmacoeconomics* (2015) 33: 551-560.

VIVIANA MASCILONGO  
CONSIGLIO DIRETTIVO SIAR

## Intervista a C. Capezzuoli, Ufficio Stampa European Food Safety Authority, EFSA

**Breve presentazione di EFSA, dalla Sua costituzione (2002) al suo sviluppo fino all'organizzazione odierna. Di quali attività Efsa si occupa principalmente con i principali Stakeholders (commissione europea, enti regolatori, ecc...)?**

L'Autorità europea per la sicurezza alimentare è un'agenzia europea indipendente, finanziata dal bilancio dell'UE e operante in modo autonomo dalla Commissione europea, dal Parlamento europeo e dagli Stati membri dell'UE.

È stata istituita ufficialmente nel gennaio 2002, a seguito di una serie di crisi alimentari verificatisi alla fine degli anni Novanta. I consumatori non sapevano di chi fidarsi e cosa comprare sul mercato. L'Europa reagisce a questa situazione e crea un'autorità a livello europeo responsabile per la valutazione dei rischi alimentari.

L'EFSA, in stretta collaborazione con le autorità nazionali e in aperta consultazione con le parti interessate, fornisce consulenza scientifica indipendente e comunica in maniera chiara su rischi esistenti ed emergenti legati alla catena alimentare.

L'EFSA non ha laboratori né effettua ricerche ma valuta tutti gli studi scientifici che seguono linee guida riconosciute a livello internazionale e/o la buona prassi di laboratorio (GLP) e che sono considerati di alta affidabilità.

La consulenza scientifica fornita dall'EFSA è alla base del sistema europeo di sicurezza alimentare. Grazie a questo sistema, i consumatori europei sono tra i più pro-

tetti e meglio informati al mondo per quanto riguarda i rischi associati alla catena alimentare.

**A livello regolatorio, per quali categorie merceologiche è competente Efsa nella valutazione scientifica? Integratori alimentari, alimenti, alimenti ai fini medici speciali, mangimi, altri prodotti regolatori "atipici", oppure borderline che variano da Paese Ue a Paese Ue a seconda della legislazione nazionale?**

Il ruolo dell'EFSA consiste nel valutare e comunicare i potenziali rischi lungo l'intera catena degli alimenti e dei mangimi. Il mandato scientifico dell'Autorità segue l'approccio 'dal campo alla tavola' al fine di tutelare la salute pubblica, la salute delle piante e degli animali nonché l'ambiente.

L'EFSA valuta la sicurezza delle sostanze destinate ad essere utilizzate nel settore alimentare come ad esempio i pesticidi, gli OGM, i contaminanti chimici oltre che la salute e il benessere di animali e vegetali. L'EFSA ha anche un ruolo nello svolgimento di valutazione del rischio dei prodotti regolamentati prima che siano immessi sul mercato.

La qualità dei prodotti e la conformità alle certificazioni (p.e. DOC, DOP e DOCG) non rientrano però nel mandato dell'Autorità ma sono di competenza dell'Unione europea e degli Stati Membri.

**A seguito della ri-organizzazione interna avvenuta la scorsa estate, presentazione delle unità operati-**

**ve che compongono i 3 dipartimenti principali:**

*Scientific evaluation of regulated products risk assessment & scientific assistance communications & external relations*

**Attività, competenze, pubblicazioni, ecc..**

1. Il dipartimento *Valutazione del rischio e assistenza scientifica* (RA-SA) imprime la direzione strategica alle attività scientifiche dell'EFSA sovrintendendo all'attuazione della sua strategia scientifica. Il dipartimento fa affidamento sull'operato del Comitato Scientifico per quanto riguarda le questioni di natura multidisciplinare e assiste i gruppi scientifici nell'esecuzione di valutazioni del rischio su temi riguardanti la salute e la sicurezza. Le unità che compongono il dipartimento sono:

- Comitato scientifico e rischi emergenti.
- Salute e benessere di animali e vegetali.
- Pericoli biologici e contaminanti
- Trattamento delle evidenze scientifiche.
- Valutazione e supporto metodologico.

2. Il dipartimento *Valutazione scientifica dei prodotti regolamentati* (RE-PRO) assiste l'EFSA nel suo lavoro di valutazione di sostanze, prodotti e indicazioni nutrizionali e sulla salute il cui impiego è previsto nella filiera alimentare per proteggere la salute del pubblico, delle piante e degli animali, oltre che l'ambiente. Le sue unità si occupano dei seguenti settori:

- Mangimi,
- Ingredienti e imballi alimentari

- OGM
- Nutrizione umana
- Pesticidi

3. Il dipartimento Comunicazione e relazioni esterne (COMMS) è responsabile della comunicazione dei rischi, della cooperazione scientifica e delle relazioni esterne con i partner e le parti interessate dell'EFSA. Le sue unità sono:

- Foro consultivo e cooperazione scientifica
- Relazioni esterne
- Comunicazione del rischio

Dal 2003 l'EFSA ha pubblicato più di oltre 3300 atti scientifici, compresi più di 2300 pareri scientifici. Tutti i pareri sono disponibili sul [nuovo sito dell'EFSA](#), ora più veloce accessibile e adatto alla navigazione con smartphone.

#### **Quali sono responsabilità e incarichi di EFSA staff, EFSA panels, EFSA working groups e come questi interagiscono fra di loro.**

Le valutazioni del rischio dell'EFSA- i cosiddetti 'pareri'- sono effettuate dai gruppi di esperti scientifici e del comitato scientifico. Questi gruppi sono composti da esperti indipendenti altamente che vengono nominati attraverso una procedura di selezione pubblica e sulla base di una comprovata eccellenza scientifica. I pareri dell'EFSA sono il risultato di decisioni collettive, ogni membro ha pari voce. Nessun esperto può influenzare indebitamente le decisioni del gruppo e le opinioni di minoranza sono sempre registrate.

In quanto organo di consulenza scientifica, l'EFSA fornisce la sua consulenza in risposta ad una richiesta da parte di un 'decisore del rischio' o Risk Manager (la Commissione europea nel 95% dei casi). Una volta che la valutazione del rischio è effettuata dal gruppo di esperti in questione, l'EFSA pubblica il parere sul suo sito web e lo invia al richiedente.

#### **Presentazione della nuova procedura elettronica per le richieste di**

#### **valutazione di prodotti regolamentati.**

**Quali informazioni devono essere comprese nel fascicolo tecnico elettronico per garantire la compliance di submission? Tempistica e modalità di valutazione. Normativa di riferimento per Efsa di cui il professionista in affari regolatori debba esserne prontamente a conoscenza.**

Le richieste di valutazione di prodotti soggetti a regolamentazione (come gli additivi per mangimi, gli enzimi alimentari e le indicazioni sulla salute da apporre sui prodotti alimentari solo per menzionare alcune fra le varie tipologie) possono essere trasmesse all'EFSA con mezzi elettronici. L'iniziativa prescrive ai richiedenti di utilizzare supporti elettronici quali CD-ROM o chiavette USB per presentare i fascicoli tecnici così da ridurre il peso delle incombenze burocratiche e ottimizzare il processo di valutazione del rischio.

Le informazioni da includere nei fascicoli tecnici elettronici variano a seconda dell'area scientifica per cui si fa richiesta di valutazione e dal regime legislativo che le governa. A seconda del prodotto soggetto a regolamentazione infatti esistono una legislazione e delle linee guida differenti. Tutto è chiaramente spiegato nella sezione [Applications](#) del sito.

Le tempistiche e le modalità di valutazione variano anch'esse a seconda dell'area scientifica e del prodotto, e ciò è dovuto alla particolare normativa di riferimento. Ad esempio per quel che riguarda le indicazioni salutistiche (che potrebbero successivamente essere autorizzate per l'utilizzo, ad esempio, sulle confezioni dei prodotti alimentari) il processo di valutazione del rischio ha una durata di 5 mesi, più le tempistiche () per eventuali richieste di informazioni aggiuntive. Diverso è quel che accade nel caso degli additivi alimentari, per cui la valutazione del rischio, come specificato negli atti legislativi UE,

prevede un periodo di 9 mesi più eventuali tempistiche per ulteriori informazioni se necessarie. È necessario dunque consultare gli [atti legislativi dell'Unione Europea](#) e le linee guida di EFSA specificamente applicabili all'area scientifica di competenza del professionista.

#### **Descrizione sulle modalità di utilizzo e funzionalità del "Register of Questions".**

A tutte le richieste ricevute dall'EFSA vengono assegnati un numero di richiesta e un numero di domanda EFSA nel Registro delle Domande (ROQ), una banca dati che indica lo stato di avanzamento del lavoro di valutazione scientifica da parte dell'EFSA. Per reperire una richiesta si deve cliccare sull'opzione 'Question' nel menù in alto del ROQ, nel campo 'Question type' selezionare la voce 'Application' e 'Food sector area' oppure 'Animal by-products'.

È inoltre possibile effettuare una ricerca utilizzando parole chiave oppure il numero di domanda, se lo si conosce. Dopo aver individuato la vostra richiesta, controllate nella colonna "Status" a che punto si trova la valutazione. Quando la procedura è contrassegnata come 'Finished' vuol dire che il gruppo di esperti scientifici ha adottato un parere, la cui pubblicazione è prevista entro pochi giorni. Se pubblicato, il parere è accessibile attraverso il comando 'View'.

#### **Elenco e descrizione dei servizi scientifici erogati da Efsa ai vari stakeholders (enti regolatori, aziende, cittadini privati, ecc...): newsletters, pubblicazioni, contenuti multimediali, ecc...**

La comunicazione con il mondo esterno è un aspetto chiave della missione dell'EFSA, tesa a contribuire all'aumento della sicurezza alimentare in Europa e a costruire la fiducia del pubblico nel processo di valutazione del rischio. L'Autorità mira a fornire informazioni efficaci, omogenee, precise e tempe-

stive a tutte le parti interessate, compreso il pubblico in generale, basate sulle sue valutazioni del rischio.

Tutti gli atti scientifici sono pubblicati sul sito web così come pubblicazioni corporate, materiale per la stampa ed elenco di eventi. L'EFSA mette inoltre a disposizione il servizio [askefsa](#) per rispondere a richieste di varia natura e dà la possibilità di iscriversi a newsletter dedicate e seguire le sue attività sui social media ([twitter](#), [linkedin](#) e [youtube](#)).

**Quale è la posizione di EFSA su tematica relative alla nutrizione, di forte impatto sulla stampa, come la recente raccomandazione dell'OMS sulle carni (aumento di tumore)?**

L'EFSA è a conoscenza dello studio pubblicato dallo IARC sul consumo di carne rossa ma si riserva di rilasciare commenti solo dopo aver avuto l'opportunità di prendere in considerazione l'intera monografia.

**Come si contribuisce alle pubbliche consultazioni fornendo commenti e/o dati e come si può verificare sul website se e come questi**

**commenti sono stati accolti da EFSA nei documenti.**

L'EFSA è un'organizzazione impegnata all'apertura, alla trasparenza e al dialogo, pertanto dà pubblica diffusione dei propri bandi di gara, degli inviti per la presentazione di proposte finalizzate all'ottenimento di contributi finanziari e la presentazione di nuovi dati nonché degli inviti a contribuire a pubbliche consultazioni su temi scientifici inerenti al proprio mandato.

Parti interessate e privati cittadini sono chiamati in tal modo a trasmettere informazioni e dati utili o a coadiuvare l'EFSA nell'adempimento dei suoi compiti e della sua missione. Le informazioni ricevute vengono vagliate e confluiscono eventualmente nelle attività e nella produzione scientifica dell'EFSA, come ad esempio i pareri scientifici e linee guida.

**EFSA aveva previsto un numero così elevato di dossiers presentati dalle aziende produttrici di enzimi alimentari**

Nella fase precedente l'invio dei dossier l'EFSA e la Commissione europea sono state in contatto con i richiedenti attraverso associazioni di

categoria (AMFEP) ed erano a conoscenza circa il possibile numero di fascicoli che avrebbero presentato i membri dell'AMFEP. Allora non era però noto il numero di fascicoli che sarebbero stati presentati da richiedenti esterni all'AMFEP.

**Per quando prevede EFSA di completare la valutazione di questi dossiers e di pubblicare la lista unica europea ?**

La Commissione europea ha già inoltrato all'EFSA circa 200 dossiers; il centinaio restante verrà inviato all'EFSA entro l'estate del 2016. La Commissione e l'EFSA dovranno quindi stabilire un programma di lavoro per i fascicoli validi che comprenda le scadenze per l'adozione di pareri scientifici riguardo enzimi alimentari.

Una volta che il singolo dossier è ritenuto valido, il processo di valutazione del rischio può incominciare. Circa 50 fascicoli sono già attualmente in fase di valutazione. Quando l'EFSA avrà concluso la valutazione del rischio per tutti i fascicoli validi, sarà compito della Commissione stabilire un elenco degli enzimi autorizzati per l'Unione europea.

ANNA PONZIANELLI  
 INSTITUTIONAL AFFAIRS  
 MANAGER & ROME OFFICE  
 HEAD NOVARTIS FARMA  
 S.P.A. VICE PRESIDENTE  
 SIAR – RELAZIONI  
 PUBBLICHE

## Intervista al Prof. Gualtiero Walter Ricciardi – Presidente ISS

Figura 1 - Prof. Gualtiero Walter Ricciardi



**Professore, dopo un anno di intense attività che l'hanno vista impegnata su più fronti dall'Università all'Istituto ed anche in Europa che bilancio può rappresentarci?**

E' stato un anno faticoso ma anche denso di sfide appassionante. L'esperienza universitaria e il coordinamento di molte attività scientifiche sono sicuramente un bagaglio di passione e conoscenza che ho portato con me, mettendolo a disposizione dell'Istituto Superiore di Sanità sia durante il periodo del Commissariamento ma soprattutto adesso, dopo aver posto le basi per un rilancio dell'Ente a partire dai bisogni sanitari e di salute in continua evoluzione sia nel nostro Paese sia in Europa.

L'Istituto oggi è in condizioni di ripartire al meglio, potenziato nelle sue funzioni più importanti come quelle della valutazione e della ricerca traslazionale e dotato di nuove competenze che lo renderanno più competitivo e più capace anche di attrarre risorse dall'esterno.

**Come intende proseguire nel già importante lavoro svolto in una struttura così autorevole per professionalità e tecnologie e da cui molto ci si aspetta quale l'ISS?**

L'istituto sarà completamente rinnovato. Sei nuovi Dipartimenti e sedici Centri Nazionali ridisegneranno la sua fisionomia.

Nei Dipartimenti saranno rappresentate le grandi aree della medicina in cui è più impegnata l'attività del Servizio Sanitario Nazionale: neuroscienze; malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento; malattie infettive; malattie oncologiche e medicina molecolare; ambiente e salute e sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria.

Continuerà ad essere sede di Centri Nazionali, alcuni già presenti come il Centro Nazionale Malattie Rare e il Centro nazionale trapianti, ma nasceranno anche nuovi Centri come quello per la lotta alle Dipendenze e al doping e quello per la prevenzione e promozione della salute, a sottolineare l'impegno dell'Istituto per la Prevenzione primaria, sempre più essenziale negli scenari sanitari futuri. Sarà un istituto sicuramente più vicino ai bisogni dei cittadini. L'attuale Centro sostanze chimiche, per esempio, avrà responsabilità importanti sulla protezione dei consumatori.

**Quali sono i principali progetti di Ricerca dell'ISS?**

La ricerca è il cuore pulsante dell'Istituto e sarà sempre più pensata come una ricerca costruita al servizio delle persone, per favorire tera-

pia e diagnosi sempre più precoci oppure una ricerca epidemiologica a servizio di strategie sanitarie e di prevenzione. La nostra ricerca copre quindi diversi ambiti: coordiniamo, per esempio, EURO CARE, uno studio di respiro europeo, finalizzato a misurare i livelli di sopravvivenza delle persone colpite da tumore che ci ha permesso di analizzare i dati di oltre 10 milioni di pazienti adulti diagnosticati per oltre dodici anni e tuttora in corso. Una bussola importante per capire come incidono le terapie e gli stili di vita sulla sopravvivenza e persino dove si muore di più sia in Italia che in Europa. Altre importanti linee di ricerca riguardano per esempio, sul fronte della clinica, le cellule staminali del cancro al colon, sulle quali abbiamo firmato, su prestigiose riviste internazionali, importanti studi che svelano un ruolo importante di queste cellule nell'evoluzione metastatica di questo cancro. Tra gli altri studi portati avanti sulle patologie tumorali anche quello sul melanoma avanzato, per cui è allo studio una terapia cellulare basata sulle cellule dendritiche del paziente stesso, prodotte presso l'officina farmaceutica Fabiocell del nostro stesso istituto.

Ritornando all'epidemiologia, tra i nostri fiori all'occhiello, sicuramente il progetto CUORE attraverso il quale da oltre 15 anni viene valutata, nella popolazione adulta italiana, la distribuzione dei fattori di rischio, la prevalenza delle condizioni a rischio e delle malattie cardiovascolari, e grazie al quale è stato possibile creare un Osservatorio

Epidemiologico Nazionale Cardiovascolare.

Da questo progetto è nata anche la Carta del Rischio cardiovascolare, uno strumento prezioso di salute pubblica e di prevenzione a disposizione degli operatori del Servizio Sanitario Nazionale.

Ma questi sono solo degli esempi. In altri progetti di altrettanta importanza sono impegnati tutti i Dipartimenti e Centri che compongono il nostro Istituto.

### **Quali sono le principali attività regolatorie svolte dall'ISS nell'ultimo anno e quali pensa saranno nel prossimo futuro?**

L'ISS svolge prevalentemente un'attività consultiva a sostegno delle principali autorità regolatorie. Fatta eccezione per alcune categorie di dispositivi medici, i nostri ricercatori, in questo ambito, sono prevalentemente impegnati nella formulazione di pareri, studi, indagini che supportano le scelte in diversi settori della Sanità, compreso quello farmaceutico, in particolare quest'ultimo anche per quanto riguarda la valutazione dei dossier per la prima fase della sperimentazione clinica.

Con quest'attività supportiamo dunque Ministero, Regioni, AIFA, e tutto il Servizio Sanitario Nazionale di cui siamo e rimarremo, anche dopo la riorganizzazione, organo tecnico-scientifico.

### **Alla luce del nuovo Patto della Salute come vede questo "governo**

### **triplice" tra ISS, AIFA ed AgeNaS sotto l'egida del Ministro?**

Un'occasione straordinaria per evitare duplicazioni di strutture, per ottimizzare le risorse e per costruire un sistema sanitario in rete, coordinato ed efficiente al servizio del cittadino.

Stiamo già lavorando in questo senso, ma il passaggio legislative sarà a questo proposito decisivo.

### **Quali sono le priorità da affrontare nel 2016? Il farmaceutico rappresenta una di queste?**

Il farmaceutico è uno dei campi importanti della nostra attività che è, da sempre, vasta e articolata. In questo settore per noi va valorizzata la collaborazione esterna per lo sviluppo della ricerca, per la creazione di partnership che siano attraenti per il mondo delle aziende ma convenienti per la collettività. Si tratta di creare un vero e proprio patto, coscienti del fatto che salute, economia, ambiente, sono variabili interconnesse che, ormai, non possono più marciare da sole.

### **Ed il nuovo Statuto? Che equilibri tra attrazione di risorse dai privati e La gestione dei possibili conflitti di interessi?**

Il nuovo Statuto contempla la questione del conflitto d'interessi e invita, infatti, a dotarsi di un apposito regolamento attualmente allo studio. Ma, già nel Codice di Etica, il primo che abbia mai avuto l'Istituto Superiore di Sanità che ho promosso già quando ero Commissario, vi

è un capitolo dedicato all'argomento. Nel nostro Codice sono contenuti alcuni criteri per gestire eventuali conflitti d'interessi. Lavorando per le istituzioni, nelle necessarie relazioni che si creano con le altre parti sociali, è possibile possa profilarsi un conflitto d'interessi. Nel Codice, ispirandoci a un patrimonio di valori etici condiviso da altri importanti istituti di ricerca internazionali, abbiamo cercato di suggerire, per questi casi, alcuni criteri di orientamento che tutelino primariamente l'interesse pubblico.

### **ISS può avere un ruolo nella valutazione della innovatività e del beneficio clinico aggiuntivo che spesso sono alla base della prima valutazione di HTA per le nuove terapie?**

Il ruolo dell'Istituto con il nuovo Centro per l'HTA è anche in questo caso quello di mettere a disposizione le migliori evidenze, i dati oggettivi e scientificamente rigorosi perché i decisori politici possano adottare le decisioni migliori, nei tempi giusti per la salute delle popolazioni di riferimento. Questo centro, inoltre, avrà il compito di effettuare valutazioni economiche, di analizzare il rapporto tra costi ed efficacia dei prodotti innovativi, di valutare, insomma, l'impatto globale sul sistema sanitario. Un'operazione essenziale rispetto alle nuove tecnologie perché a fronte di un budget definito si possano utilizzare al meglio e, soprattutto, con più equità possibile, le risorse a disposizione.

**PATRIZIA SIGILLO**  
 REGULATORY AFFAIRS MANAGER - BAYER S.P.A., CONSIGLIO DIRETTIVO SIAR  
**VALERIA VIOLA**  
 AFFARI ISTITUZIONALI E REGOLATORI, PHARMA VALUE, CONSIGLIO DIRETTIVO SIAR

## Intervista al Dott. Mario Bruzzone L'evolversi della determinazione dei prezzi

Figura 1 - Dott. Mario Bruzzone



**Mario Bruzzone è stato fino al 30 aprile 2015 il direttore dell'Ufficio prezzi e rimborso dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Ha lavorato da sempre nella pubblica amministrazione occupandosi dei prezzi dei farmaci fin dall'inizio della sua carriera: è stato funzionario nell'ufficio Farmaci, Comitato Interministeriale prezzi, presso il Ministero dello Sviluppo economico, successivamente responsabile dell'Ufficio Sorveglianza farmaci presso la Segreteria CIPE, ministero dell'Economia e delle Finanze, poi Direttore dell'ufficio prezzi e Tariffe dei servizi di pubblica utilità, CIPE, presso il Ministero dell'economia e delle finanze.**

**VV Dott. Bruzzone, quando ha iniziato a lavorare, in che modo veniva determinato il prezzo dei farmaci?**

Ho cominciato a lavorare per la determinazione dei prezzi nel 1978, da quando cioè l'Amministrazione ha creato un dipartimento che si occupasse di prezzo dei farmaci, il

CIP farmaci. La determinazione dei prezzi però inizia ancora prima del SSN, quando c'erano le assicurazioni malattie, INAM, ENPAS, e la rimborsabilità era legata ad un prezzo che era stabilito dal Ministero della Sanità in maniera semplicistica. Per determinarlo il Ministero prendeva in considerazione il prezzo della materia prima e il costo del confezionamento e moltiplicava per un coefficiente che variava di volta in volta a seconda della tipologia della forma farmaceutica.

Ho iniziato a lavorare nel '78 e da subito ho collaborato con un gruppo di esperti che l'economista Menegatti aveva costituito, formato soprattutto da economisti e farmacisti, per sviluppare una metodologia che stabilisse quale fosse il giusto prezzo di un farmaco. Si partiva dai costi di produzione di un farmaco, questi venivano sommati ai costi del processo produttivo per poi arrivare al prezzo finale. La commissione durò, credo, dal 1971 al 1978 e poi venne presentato questo rapporto Tagliacarne (meglio conosciuto come "Metodo Menegatti-Tagliacarne"), erano 20/30 volumi. Avevano analizzato 20 aziende farmaceutiche italiane ed internazionali, grandi e piccole, andando a verificare quali fossero i processi produttivi nelle officine. Fu un lavoro immane. Tutto il processo produttivo venne scomposto in 200 forme farmaceutiche e furono considerate circa 30.000 materie prime. Solo di compresse, le forme orali solide erano 40/45: la compressa verniciata, la compressa laccata, quella gastroprotetta... Per

ogni singola confezione e per ogni singola forma farmaceutica furono stabiliti i tempi di produzione. Poi venivano sommati i costi generali.

**PS: Come si passava dai costi variabili ai costi fissi?**

C'era una funzione econometrica che ti permetteva di passare dai costi variabili ai costi fissi. A questi si aggiungeva il CTT, il Costo Totale della Trasformazione, per arrivare alla produzione finale, considerando anche i costi generali di quel processo produttivo; venivano infine aggiunti i costi dell'informazione, gli oneri finanziari, i resi (allora c'erano anche i resi), sempre con formule econometriche e, sommando questi valori, si otteneva il costo di quella specifica confezione con quel principio attivo. Questo processo aveva il vantaggio, rispetto a quanto facesse prima il Ministero della Sanità moltiplicando per un coefficiente fisso, che si potessero verificare i prezzi nel corso degli anni.

Infatti l'ufficio verificava il costo della manodopera, anno per anno, tramite l'ISTAT; si controllava di quanto era mutato il coefficiente retributivo degli operai e degli impiegati basandomi su come variava il loro numero al variare della forma farmaceutica. Alla fine dell'anno, tutti gli operai e tutti gli impiegati sarebbero dovuti costare una cifra, così si verificava di volta in volta l'andamento. Ad esempio, mi ricordo, nel 1980, avevamo qualcosa come 38000 operai e 14000 impiegati nel sistema farmaceutico italiano e moltiplicando i valori bisognava trovare il costo annuo

dell'uno e dell'altro. Se fossimo stati molto fuori da quella cifra prevista, significava che i parametri per misurare erano errati. Le aziende compilavano le "famosse" schede gialle, nelle quali individuavano il valore della materia prima, c'era una commissione apposita che stabiliva il prezzo di questa, veniva stabilito il dosaggio della singola confezione e della singola compressa ed noi con un computer, uno dei primi, facevamo i calcoli. Allora il CIP farmaci era una delle amministrazioni più avanzate tecnologicamente. Facevamo i prezzi per 8000 confezioni ed elaboravamo tutti questi dati, confezione per confezione, aiutati da questo calcolatore elettronico che ci consentiva di fare i prezzi di tutti i farmaci.

**VV Cosa succedeva se due aziende avevano un prodotto uguale identico ma, ad esempio, erano posizionate geograficamente agli antipodi o si servivano in diverso modo del personale. Avevano il prezzo uguale?**

Se la materia prima era la stessa sì, poteva variare solo il costo della ricerca e per i prodotti nuovi c'era il costo di avviamento. Il costo della ricerca non veniva riconosciuto al livello di singolo prodotto, ma si andava a verificare quanto spendeva l'azienda; il costo della ricerca era ricavato come percentuale sul valore del ricavo industria. Veniva fatta l'addizione di tutti i costi, poi si aggiungeva una percentuale di quei costi e ottenendo il valore della ricerca di quell'azienda. Sommando tutti i prezzi dell'azienda, che mettiamo avesse il 10% di riconoscimento per la ricerca, con il numero di pezzi venduti, si aveva un valore tale da permettere di sapere quanto l'azienda spendesse per la ricerca. Era quella l'econometria del sistema, si aveva la possibilità di verificare esternamente dati di mercato, di andare a verificare se quei parametri che avevamo dato erano più o meno corretti.

**PS: A quei tempi mi ricordo che c'erano alcune ditte straniere che**

**per entrare in Italia davano in licenza il farmaco ad una società italiana: in quel caso il prezzo del farmaco italiano doveva essere ben diverso, in quanto non avevano fatto ricerca. Le aziende italiane venivano utilizzate come ponte per entrare nel mercato.**

In quel caso veniva dato un valore di ricerca al prodotto. Il prodotto nuovo aveva un premio per la sua efficacia, era massimo il 20% del ricavo industria. Visto che il costo della materia prima era uguale, il valore era uguale, gli altri parametri erano uguali, i prezzi erano uguali. Questo però comportava un altro grande problema, principalmente di approccio: poiché il valore di un farmaco non è determinato dal suo costo, l'azienda poteva fare una produzione molto costosa di un farmaco con bassa efficacia. Quindi c'era da parte dell'azienda tutto l'interesse a far vedere che i costi fossero elevati dimostrando che il costo della materia prima era alto, l'azienda otteneva un costo alto. Questo era un approccio metodologico sbagliato anche perché non c'era nessuno che definisse l'efficacia del prodotto. Erano i medici che avevano l'obbligo della prescrizione e quindi sulla base delle esperienze dei medici si prescriveva o meno, e per questo c'era interesse a fare informazione medico scientifica. Negli anni '90, a prescindere dalle conseguenze dello scandalo Poggiolini, si sentì la necessità di modificare l'approccio. Il CIPE decise con una norma nella finanziaria del 1992, dato che l'amministrazione non era in grado di stabilire il prezzo di un prodotto farmaceutico, di procedere con una media dei prezzi che c'erano all'estero; questo metodo offriva una neutralità nei confronti delle aziende farmaceutiche, in quanto si determinava un prezzo sulla base di altre nazioni. Nel 1994 fu promulgata la delibera CIPE che determinò la metodologia per il calcolo dei prezzi europei. Per semplificare il tutto, si scelse di fare il prezzo europeo sulla base del Regno Unito, Germania, Francia e

Spagna. Bisogna considerare che a quell'epoca non c'era l'euro, dovevamo trasferire il valore monetario in lire, era difficile ottenere le informazioni sui consumi ed i prezzi erano ponderati in base a questi. Si faceva la media di tutte le quantità consumate in questi paesi, diviso il numero di quantità di principio attivo, trasformandolo in lire. Non si faceva il trasferimento monetario ma utilizzavamo le Parità di Potere di Acquisto PPA, era il valore equivalente che esisteva in quel paese per poter comprare un paniere di prodotti presenti in tutti i paesi: il rapporto tra i vari panieri era il valore da utilizzare.

Cosa diceva la norma? Qualora i prezzi vigenti in Italia fossero stati più alti si sarebbero dovuti ridurre immediatamente; se il prezzo fosse stato più basso, come nella stragrande maggioranza dei casi, questi aumenti non sarebbero stati realizzati immediatamente ma in tranche di 5 anni, fino ad eguagliare il prezzo medio europeo. Per i prezzi nuovi, invece, questo metodo era inapplicabile: dove non c'era il prezzo europeo era impossibile fare un prezzo e non si potevano aspettare gli altri paesi.

Le aziende farmaceutiche fecero ricorso, in più si era visto che la media tra prezzi di paesi con sistemi completamente diversi aveva poco significato dal punto di vista teorico, era un esercizio interessante ma non era pratico per poter definire il prezzo. Ad esempio, in Germania c'erano già i generici, nel Regno Unito e Germania vigeva il prezzo libero. Era una media puramente aritmetica senza costruito logico. Nel '98 si rivide la questione del prezzo medio europeo, i paesi da 4 vennero portati a 10, si eliminò il concetto di PPA ed ogni paese rapportò al proprio valore il prodotto, avemmo bisogno di prendere i consumi di tutti i paesi europei. Ma la questione di fondo rimaneva: come avremmo potuto determinare un prezzo di un farmaco nuovo quando non c'era il prezzo europeo? Quindi dal 1998 al 2003,

una successiva legge stabilì che questi prodotti potevano avere il prezzo attraverso una specie di verifica tra il CIPE ed il Ministero della Salute. Il Ministero della Salute istituì un'apposita commissione con le Regioni, per stabilire il prezzo di questi nuovi prodotti. La media dei prezzi europei non aveva senso perché dava una media di valori ma non il giusto prezzo. Finalmente nel 2004 si tentò di superare queste barriere: si passò alla contrattazione del prezzo, costituendo un'agenzia specifica con il compito di negoziare il prezzo dei farmaci, un'agenzia tecnica ed autonoma dal punto di vista politico, affidandole anche il controllo della spesa. Nel 2004 fu istituita l'Agenzia Italiana del Farmaco. E dal 2004 c'è la contrattazione dei prezzi.

#### **VV: Aifa ha solo il compito di negoziare?**

C'è stata un'evoluzione. Non è corretto dire che dal 2004 si determinano soltanto i prezzi; un altro obiettivo infatti è la compatibilità economica, bisogna controllare la spesa complessiva e non dei singoli prezzi dei singoli prodotti. Per fare questo, in precedenza, c'erano un Ministero dell'Economia e un Ministero della Salute che con la Finanziaria stabilivano quale fosse il valore assoluto dei farmaci, e qualora si sfondasse questo valore c'erano due strade percorribili: la riduzione obbligatoria per tutti dei prezzi allora vigenti, oppure l'esclusione dalla rimborsabilità dei farmaci per categoria o con altri criteri, per rientrare nel livello di spesa stabilito dalla finanziaria. Questo modo di controllare la spesa aveva delle criticità: primo, si provava a rientrare nella spesa solo dopo che si era sfondato il tetto, di fatto non si rientrava, ma si metteva un freno all'aumento; secondo, nel cercare di ridurre la spesa si andavano a colpire indistintamente tutti i farmaci, sia quelli innovativi che quelli "datati", sia quelli costosi che quelli economici, sia aziende nazionali che internazionali, sia grandi che piccole, sia quelle che facevano ri-

cerca sia quelle non la facevano, l'obiettivo era "bisogna rientrare". Per questa ragione, la contrattazione dei prezzi e la 222 devono essere visti in modo complementare.

La 222 è una legge del 2007, scritta per tenere la spesa sotto controllo. Premesso che il Ministero della Salute e quello dell'Economia fissavano un valore di spesa per i farmaci (allora era una percentuale sul fondo sanitario-16%), come si poteva tenere sotto controllo la spesa in maniera tempestiva, tenendo conto del bene particolare di cui si stava trattando? La 222 creava una distinzione nello sfondamento del budget, prevenendolo azienda per azienda. Le aziende non potevano superarlo e quelle che lo avessero fatto avrebbero dovuto restituire cifre proporzionali a seconda dello sfondamento. I farmaci innovativi erano esclusi da questo calcolo. Tutti gli altri non potevano aumentare se non nella percentuale consentita dal Ministero dell'Economia.

#### **PS: Quali erano i principi della negoziazione?**

I principi della negoziazione del prezzo vengono sanciti dal 2004 dalla delibera CIPE del 2001. Dal 2001 al 2004, c'è stata una commissione mista, con alcuni membri della CUF, alcuni membri del CIPE e con un ulteriore passaggio prima alle Regioni e poi al Ministero della Salute, che valutava sulla base di una serie di elementi tra cui la costo/efficacia.

È la prima volta nell'ambito di un'amministrazione pubblica italiana che viene inserito il concetto della costo/efficacia ovvero che il valore di un farmaco venisse determinato dalla valutazione del beneficio clinico. Era determinante avere un riferimento ai prezzi europei, non la media europea però.

Bisognava guardare l'evoluzione della spesa nell'ambito di quella categoria terapeutica, si potevano mettere dei vincoli come, ad esempio, i tetti di spesa, si prendevano a riferimento una serie di criteri ed

era una negoziazione allargata.

L'istituzione stessa dell'Agenzia vincola le diverse funzioni della valutazione clinica di un farmaco, compresa la classificazione, con la decisione sulla sua rimborsabilità e la determinazione del prezzo. Per la prima volta in Europa lo stesso organismo funge da organo scientifico e tecnico, permettendo l'uscita di prodotti già classificati e con prezzo, mentre prima i farmaci venivano autorizzati solo in classe C e solo successivamente veniva fatta la riclassificazione e la determinazione del prezzo.

Questa è l'evoluzione della determinazione della rimborsabilità, nel corso del tempo sono subentrati degli elementi migliorativi nell'ambito della contrattazione: sono stati fissati degli elementi più flessibili rispetto ai tetti di spesa, sono stati inseriti i tetti di prodotti, i tetti per le classi, i tetti di spesa per i consumi, sull'evoluzione dei prezzi (solo se superano un certo valore), ci sono i registri che legano il prezzo all'efficacia del prodotto ad una verifica successiva.

#### **PS: Ci può parlare delle classi omogenee? Come è nata questa esigenza e come si è evoluta?**

Le classi omogenee erano state identificate per rendere disponibile per classi omogenee la rimborsabilità del prodotto, ma non sono mai state utilizzate per fissare i prezzi. Certe classi sono rimborsate, altre classi no. La classe omogenea è intervenuta nella questione della rimborsabilità in un'occasione, nel 2002/03. In sede di controllo della spesa, fu determinato il sistema del cut off e quindi furono prese in prima approssimazione alcune classi omogenee, stabilendo un valore di riferimento di quella singola classe; i prodotti che superavano il valore di riferimento dovevano ridurre il prezzo, se l'azienda non l'avesse ridotto, il prodotto andava in classe C, mentre i prodotti sotto quel valore di riferimento non modificavano il prezzo.

**PS: Qual era questo valore di riferimento?**

Era determinato dalla consapevolezza che non si potesse modificare per classe omogenea un sistema di prezzi ma che almeno ponderando il mercato per ogni singola classe omogenea, considerando un valore tra il 50% di consumo e il 75% di di spesa, lì c'era il valore di riferimento. Al di sotto di quella, i prezzi rimanevano invariati, al di sopra dovevano scendere. Essendo classi omogenee, era presumibile che avessero un'area terapeutica molto simile e quindi le differenze di prezzo molto disparate non fossero giustificate. Rispetto al prezzo di riferimento puro e semplice che stabilisce il valore più basso del prezzo, questo aveva un meccanismo in cui si definiva classe per classe il livello di consumo e di utilizzo. Si tagliava solo la punta estrema. La categoria omogenea venne utilizzata ai fini del prezzo e del controllo di spesa solo in quell'occasione.

**PS: Ogni tanto si torna a parlare di questo, ci sono delle norme recenti che dicono che bisogna tener conto delle categorie omogenee.**

È difficile che all'interno della stessa categoria omogenea ci siano due prodotti assolutamente uguali in

termini di efficacia, si può dire che quei prodotti sono nella stessa categoria terapeutica. E il SSN può chiarire quanto sia disposto a pagare per quell'area terapeutica.

**VV: Come sono cambiati nel corso degli anni il comportamento e l'approccio delle aziende?**

Sono cambiati e posso dire in meglio. All'inizio degli anni '80 era un prezzo amministrato, c'era la pubblica amministrazione che imponeva quel prezzo. E c'era un atteggiamento da parte delle aziende di provare ad influenzare il più possibile il giudizio della commissione, con tutti gli elementi positivi e negativi. Adesso c'è un confronto di dati, con elementi oggettivi, c'è un atteggiamento di maggior trasparenza, maggiore scientificità. Si può non trovare un accordo, ma la discussione si basa su elementi oggettivi mentre prima l'amministrazione pensava in un certo modo e l'azienda non sapeva cosa e poteva solo influenzare, senza sapere su quali elementi potesse fare pressione. Dovrebbe essere sempre di più così, andando sempre di più verso la trasparenza, si possono avere opinioni diverse, ma ci devono essere degli elementi oggettivi e trasparenti per confrontarsi.

Tant'è vero che la delibera CIPE

prevede un'estrema trasparenza nel rapporto negoziale obbligando l'amministrazione a rendere noti i motivi del rifiuto, ad esempio, della rimborsabilità.

Un'altra differenza con il passato è che oggi le commissioni si confrontano con le aziende le quali portano un team di alta professionalità: direttori medici, esperti in farmaco-economia, mentre prima non era così.

**PS: Se mi ricordo bene, in passato, non venivano chiamate le aziende.**

Nel metodo CIP non c'era il confronto negoziale, venivano chiamate le aziende giusto per avere dei chiarimenti sul costo della materia prima.

Hanno cominciato a chiamare le aziende a partire dal 2001, nel periodo di transizione dal 2001 al 2004. Il Ministero della Salute, con alcuni membri della CUF, alcuni membri del ministero dell'economia, e alcuni membri del ministero dell'industria, allora si chiamava così, definivano una proposta di prezzo che poi doveva essere firmata dal ministro della salute, proposta alle regioni e poi alla fine veniva fatto il decreto. Sono stati negoziati un po' di prodotti. La legge diceva che la contrattazione andava fatta per i prodotti per i quali non si poteva fare il prezzo medio europeo.

FRANCESCO SAVERIO  
MENNINI

RESEARCH DIRECTOR, ECONOMIC EVALUATION AND HTA (CEIS EEHTA), UNIVERSITÀ DI ROMA "TOR VERGATA".  
KINGSTON UNIVERSITY, LONDON, UK.

## La valorizzazione dell'innovazione farmaceutica in un'ottica integrata

La domanda in sanità aumenta più che proporzionalmente rispetto al PIL, sia per l'incremento dei trend demografici, sia perché crescono le aspettative dei cittadini nei confronti dei moderni sistemi sanitari. Tuttavia, tale incremento non è diretto tanto ad obiettivi di carattere quantitativo (in altre parole, più prestazioni sanitarie), quanto alla qualità (cioè a prestazioni efficaci che migliorano la Qualità della Vita - QoL).

Negli ultimi anni, l'offerta si è adeguata a questa tipologia di domanda: il progresso scientifico, la ricerca industriale continuamente in divenire, lo sviluppo di nuove tecnologie e di farmaci e dispositivi medici innovativi hanno determinato un netto miglioramento della qualità e un innalzamento delle aspettative di vita.

Anche in Italia il contesto socio-sanitario è in progressiva e costante evoluzione, e si colloca al centro di un acceso dibattito politico sulla sostenibilità e sulla ripartizione delle competenze tra governo centrale e istituzioni regionali.

In questo scenario, tutti gli attori coinvolti, sia istituzioni pubbliche che aziende private, dovrebbero poter dialogare tra loro in modo da spostarsi da una logica negoziale ad una logica di partnership, nell'ottica del perseguimento di un sistema "reciprocamente sostenibile" e "strategicamente stabile" [1].

All'interno di questo processo, il settore farmaceutico industriale rappresenta uno dei soggetti più importanti. Tale settore si distingue per l'entità degli investimenti in ri-

sposta alle crescenti sfide in termini di domanda di salute, ed è attualmente al primo posto per intensità di Ricerca e Sviluppo (R&S), caratteristiche, queste ultime, che contribuiscono a renderlo un valore per il sistema Paese.

Tuttavia, in un contesto quale quello attuale, tanto il settore pubblico (rappresentato dal Servizio sanitario Nazionale - SSN) quanto il settore privato (l'Industria), seppur per differenti motivi (il primo per la necessità di rispettare il vincolo di bilancio, il secondo per la presenza di regole di breve periodo che impediscono una efficiente programmazione a lungo termine) si trovano in una situazione che crea alcuni problemi riguardo alla valorizzazione dell'innovazione.

Vi sono, infatti, obiettivi comuni sia per il settore pubblico che per il settore privato che andrebbero perseguiti: tra gli obiettivi condivisi possono menzionarsi la riduzione degli sprechi, che, a loro volta, sono indice di inefficienza, la razionalizzazione della spesa e la predisposizione di incentivi per la ricerca. Come evidenziato da più parti, il problema risiede non tanto nel ricercare maggiori risorse quanto nell'utilizzare al meglio le risorse già disponibili [2].

In Italia, la spesa sanitaria pubblica in percentuale sul PIL è inferiore a quella di molti Paesi UE, con un tasso di crescita e un disavanzo che, negli ultimi anni, si sono mantenuti relativamente bassi. Anche la spesa privata non ha registrato un aumento consistente e la sua quota rispetto alla spesa complessiva si è

mantenuta in linea con gli anni passati.

Questa situazione è il risultato di una serie di misure attuate negli ultimi anni con l'obiettivo di contenere la spesa: tuttavia, i tagli effettuati hanno comportato anche dei ritardi nell'accesso ad alcune tecnologie, inclusi i farmaci, ed un disincentivo all'innovazione.

Oggi, l'equilibrio economico-finanziario è stato relativamente raggiunto sulla spesa corrente; tuttavia, il sistema deve scontare l'elevato ammontare dei debiti pregressi, le variabilità interregionali e la riduzione sostanziale, se non totale, degli investimenti nel SSN, in particolare, nel settore della farmaceutica.

Come auspicato da più parti, in previsione di una pur debole ripresa economica, sarebbe opportuno ripensare al SSN come investimento e valore aggiunto per il Sistema-Paese, e riflettere sul principio di legislazione concorrente in materia sanitaria, garantendo maggiore equità di accesso alle prestazioni ed evitando, al contempo, che venga sminuita l'autonomia a livello locale raggiunta con le ultime riforme costituzionali.

Il presente contributo intende, conseguentemente, fornire, da una parte, una breve descrizione delle problematiche al centro del dibattito attuale di politica sanitaria e di economia del farmaco: si approfondirà il discorso sull'innovazione (soprattutto nel settore della farmaceutica), sui costi di Ricerca e Sviluppo e sulle criticità del sistema.

### ***Innovatività nel settore farmaceutico, costi e investimenti, altri fattori di criticità.***

Innovatività, innovazione, novità, nuovo. Quale termine può meglio adattarsi al settore sanitario ed al farmaceutico in particolare?

Partirei dal latino *nunc*, adesso, che potrebbe significare che il nuovo è adesso, eliminando improbabili dia-tribe lessicali che nulla comportano in termini di vantaggio per il sistema sanitario e per i pazienti.

Il nuovo può essere, però, inteso in senso evolutivo (evoluzione rispetto al precedente), rivoluzionario (che scardina i parametri fino ad ora considerati in termini di efficacia) fino all'invenzione vera e propria (normalmente si riferisce a qualche cosa che prima non esisteva).

Si può, quindi, affermare che l'innovazione rappresenta un'evoluzione nel senso dell'attualizzazione. Spetta poi ai decisori stabilire se si tratta di evoluzione, invenzione o rivoluzione.

Il comparto della farmaceutica è da sempre caratterizzato dall'innovazione e, in particolare, si distingue per i crescenti investimenti in ricerca volti a realizzare, appunto, una evoluzione, una invenzione o una rivoluzione. Realizzare un farmaco innovativo comporta, però, costi rilevanti, al punto tale che spesso, ad essere percepito, è il dispendio di risorse più che l'effettivo vantaggio che può trarsi dalla disponibilità di nuovi trattamenti medici e nuove tecnologie.

La scoperta di un nuovo farmaco è un processo lungo e costoso, che, com'è stato stimato, richiede circa dieci anni di studi, e costi elevatissimi.

Ancora prima dell'implementazione di nuovi farmaci, anche la ricerca scientifica, che condurrà successivamente all'isolamento di una molecola innovativa è ad alto rischio: solo una sostanza su 5-10 mila supera con successo i test necessari per essere approvata e solo 2 farmaci su 10 consentono di coprire i costi di Ricerca e Sviluppo. Un

ammontare ancora più consistente di risorse è richiesto dallo sviluppo di terapie personalizzate e farmaci di nuova generazione, come i biotecnologici, che si rivelano sempre più efficaci in risposta ad esigenze terapeutiche complesse.

È stato calcolato come i costi generati dall'attività di Ricerca e Sviluppo dei farmaci biotecnologici siano superiori del 24% rispetto a quelli necessari per la ricerca di prodotti derivati da sintesi chimica. Ad un livello già di per sé elevato dei costi, corrisponde un numero crescente di pazienti che sono progressivamente avviati al percorso di cura con farmaci biotech (una stima approssimativa indica in oltre 300 milioni i pazienti nel mondo curati con farmaci biotecnologici); inoltre, tali farmaci rappresentano un quinto dei farmaci attualmente in commercio e circa il 50% di quelli in sviluppo [4].

In genere, il mondo del farmaco viene percepito come un settore che costa e assorbe risorse pubbliche. Solo di recente si insiste sull'evoluzione del concetto di costo verso quello d'investimento per la salute, anche se vi sono delle barriere che ne rallentano il consolidamento.

Nonostante le tecnologie innovative, più efficaci, rappresentano il *driver* principale per il miglioramento della salute e per attrarre investimenti in sanità, il ritorno dell'investimento in queste tecnologie non è tuttavia a breve termine, ma a medio lungo termine, e l'esito dell'investimento è spesso incerto [5].

In Italia, il settore della farmaceutica mostra un maggior impatto sulla produzione più che sulle vendite. Se per la produzione in EU l'Italia è seconda solo alla Germania, per quanto attiene l'export è la prima in assoluto (con evidenti ricadute in termini economici per il Paese). Nel 2013 la crescita è stata del 14%, a un ritmo del + 64% negli ultimi 5 anni. Questo dato si scontra con la burocrazia che rallenta la crescita, i prezzi più bassi dell'EU e un'innovazione che arriva spesso in ritardo.

In più, in Italia esistono evidenti situazioni specifiche che deprimono ancora di più il settore farmaceutico e ne ostacolano lo sviluppo. Tra questi sicuramente i fattori logistici, il discorso relativo al prezzo dei farmaci e i costi burocratici possono rappresentare dei fattori paradigmatici.

Il trend del prezzo dei farmaci negli ultimi dieci anni ha subito cali in tutta Europa. Il fenomeno, tuttavia, "è risultato essere particolarmente accentuato in Italia, dove il prezzo dei farmaci, rimborsabili e non, ha registrato una riduzione due volte superiore a quella registrata nei 5 maggiori Paesi europei: fra il 2001 e il 2011 il prezzo dei medicinali in Italia è sceso del 28% (-15% nelle principali economie europee) a fronte di un'inflazione pari al 24% (inflazione al 22% nei cinque Paesi più grandi dell'Unione)". Da un confronto dei prezzi dei farmaci di classe A in alcuni Paesi europei, emerge che l'Italia presenta i prezzi più bassi, che vanno dall'8,3% in meno rispetto ai farmaci francesi, fino al 41,7% in meno rispetto ai farmaci tedeschi. Dalla riduzione dei prezzi dei farmaci deriva anche naturalmente una compressione dei ricavi [6].

Ancora, sulle imprese farmaceutiche grava il peso di alcune voci di costo, quali la logistica, la burocrazia e i costi associati all'energia, che sono tendenzialmente maggiori in Italia rispetto alla media europea [7]. I margini destinati alla remunerazione della distribuzione intermedia, in Italia, sono i più alti d'Europa. Una revisione dell'attuale distribuzione del valore lungo la filiera del farmaco potrebbe consentire non solo un recupero di risorse, ma anche maggiore efficienza, contribuendo ad arginare le potenziali conseguenze negative associate al commercio parallelo [8].

Riguardo ai costi burocratici (gare per la fornitura di farmaci), può farsi cenno alle gare di fornitura di farmaci e alle procedure di aggiudicazione dei lotti di farmaci nelle strutture ospedaliere, che dovrebbe-

ro essere condotte in modo trasparente. Il rischio emergente è quello che, all'interno di una stessa categoria omogenea, vengano assimilati dei farmaci caratterizzati da un profilo terapeutico sovrapponibile, ma protetti da diritti di natura diversa. Occorre tener presente come la competenza dell'equiparazione dei farmaci spetti solo all'Ente Regolatorio (EMA per la procedura centralizzata ed AIFA per il mutuo riconoscimento) e non alle singole Regioni, che potrebbero agire con l'obiettivo di ridurre la spesa farmaceutica ospedaliera in assenza di una corretta valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA) [9]. Un discorso a parte è quello relativo ai tetti di spesa. Il sistema di tetti di spesa farmaceutica è stato introdotto con la legge n. 222/2007. L'Italia si caratterizza per la situazione incoerente di avere in contemporanea sia dei "tetti di prodotto", definiti nelle negoziazioni con l'AIFA, che non tengono conto delle reali necessità epidemiologiche, che dei "tetti di sistema", definiti in base ai principi della *spending review* su basi esclusivamente economicistiche: è chiaro come, in questa situazione, venga meno la reale necessità di salute del cittadino<sup>2</sup>. La situazione che si presenta è diversa nel caso in cui vengano superati i tetti di spesa ospedaliera o territoriale. È importante anche sottolineare che negli ultimi anni si è registrata una riduzione, seppur piccola, costante dell'ammontare complessivo dei tetti. La conseguenza principale è che ogni anno questi tetti (ospedaliera nello specifico) vengono superati ("sfondamento del tetto"). Ma questo è conseguenza della riduzione del tetto e non di un incremento fisiologico e incontrollabile (come affer-

<sup>2</sup> Senza considerare il fatto che i tetti di spesa, considerando la teoria economica generale, esauriscono il loro scopo nel breve periodo e, se protratti nel medio e lungo termine rischiano di portare il settore in una situazione recessiva.

mano "quelli" bravi) della spesa farmaceutica.

Ovviamente, tutti i sistemi sono perfettibili ed in questo meccanismo possono verificarsi alcune incongruenze. Si è visto, ad esempio, che la spesa previsionale (cioè il *budget*) stanziata per il 2013 era stata stimata sulla base della spesa degli anni precedenti, ma così si è trascurata la circostanza che, negli anni precedenti, erano stati introdotti diversi tetti di spesa.

Di fronte all'innalzamento del tetto della farmaceutica ospedaliera l'AIFA aveva portato a compensazione nei calcoli dei *budget* aziendali ospedalieri l'extra spesa dell'anno passato generando un'attesa di crescita negativa per l'anno successivo in capo alle aziende titolari di AIC. Un simile decremento nel *budget* a disposizione condiziona le Aziende ospedaliere territoriali, poiché rischia di limitare la disponibilità di spesa per i farmaci, tra cui quelli innovativi.

Ma, accanto ai problemi strettamente correlati con il sistema di assistenza sanitaria bisogna aggiungere quelli inerenti l'impatto a livello di economia di sistema correlati con l'innovazione nel settore sanitario e farmaceutico nello specifico. Il ritardo nell'introduzione di regole certe e chiare ha sicuramente, come da manuale di politica economica, rallentato il processo di investimento tanto Nazionale che Internazionale.

Per attrarre investimenti nel settore farmaceutico, risulta, infatti, cruciale il tema delle regole di accesso ai farmaci innovativi all'interno dei prontuari terapeutici. Occorrono regole chiare e che definiscano e tutelino l'innovazione, così come modelli di prezzo competitivi ed allineati alla media europea, che riconoscano il valore aggiunto dei farmaci definiti innovativi laddove meritato.

L'Italia presenta un minor numero di farmaci con brevetto lanciati negli ultimi tre anni. Questo comporta ricavi inferiori, quantificabili in

210 milioni di euro per i farmaci lanciati negli ultimi 3 anni e 500 milioni di euro per quelli degli ultimi 5 anni [10].

Inoltre, l'Italia risulta anche essere il Paese caratterizzato dal maggior ritardo nell'accesso ai farmaci innovativi (pur se approvati dall'AIFA) come dimostrato da alcuni studi tanto nazionali che internazionali [11; 12]. Da questo ne deriva anche una differenziazione del panorama terapeutico a disposizione del cittadino italiano rispetto ai cittadini degli altri Paesi Europei.

### Proposte e problemi aperti

Da quanto esposto, risulta innegabile affermare che, negli ultimi dieci anni l'Italia ha perso competitività per quanto riguarda gli investimenti nella ricerca farmacologica. L'instabilità politica e la mancanza di regole certe, hanno scoraggiato gli investimenti esteri (che solo in questi ultimi due anni sembrano iniziare nuovamente a manifestarsi). Ancora, il farmaco è stato rimosso dalle priorità industriali del nostro Paese, che rimane, quindi, caratterizzato da un bilancio dei pagamenti negativo.

In un contesto di progressivo disinvestimento nel farmaco, lo scenario dell'industria farmaceutica ha subito delle trasformazioni: il settore cresce più lentamente; cambia la sua articolazione, sia dal punto di vista del mercato, che dell'industria di produzione (in cui cresce il peso dei Paesi emergenti); diminuisce la produttività degli investimenti in R&S.

Si è insistito, poi, sul requisito dell'innovatività; la presenza e la disponibilità di nuovi farmaci sul mercato deve garantire un percorso di disponibilità terapeutica al paziente quanto più immediato possibile. Tale bisogno si accentua per le cure "salvavita", come i farmaci oncologici, tali da incrementare significativamente i benefici di risposta clinica.

L'opinione prevalente degli esperti è quella di attivare delle "progettua-

lità” che portino ad una reale definizione delle regole (che, come si è visto, rappresenta un punto debole per lo sviluppo del mercato farmaceutico) per valorizzare l’innovazione di tecnologie, caratterizzate da prezzi più elevati, ma, allo stesso tempo, da una comprovata grande efficacia per la salute dei pazienti e vantaggi economico finanziari per il sistema pubblico nel medio lungo periodo (benefici incrementali).

I tagli non correlati ad approcci di HTA alla spesa farmaceutica rischiano di destabilizzare il sistema sanitario poiché pongono a rischio la salute della popolazione ma anche la tenuta degli stessi Servizi Sanitari.

Un’altra sfida nella configurazione del mercato sanitario è, come già accennato, quella di superare la logica dell’approccio a “silos” (silo budget), tanto a livello centrale (macro) che regionale e locale (micro).

Di solito, la valutazione dell’impatto delle tecnologie, avviene considerando la spesa nella sua totalità: in questo modo, tecnologie più complesse vengono, erroneamente, ritenute troppo dispendiose, trascurando gli effetti che si vanno a determinare in altri comparti di spesa a queste collegate quali: la spesa previdenziale (INPS e INAIL), la spesa sociale e l’impatto in termini di investimenti ed occupazionali.

Applicando la logica dei “silos budget” alla spesa farmaceutica, l’attenzione è stata incentrata esclusivamente sulla spesa della farmacia (tanto a livello micro che macro), non considerando gli effetti che alcune scelte determinavano nella crescita della spesa di tutto il restante percorso terapeutico del paziente<sup>3</sup>.

Per le tecnologie più impattanti (tanto dal punto di vista del prezzo che dell’efficacia), si dovrebbe ra-

gionare in un’ottica di disponibilità a pagare del sistema (*Willingness to Pay* – WTP) tenendo in considerazione non solo la spesa farmaceutica (tanto a livello generale che Regionale e locale) quanto tutto il percorso terapeutico (PDTA).

Al momento si assiste, invece, ad una situazione di inefficienza tra norme e realtà di accesso, soprattutto per i farmaci innovativi: aspetti di *budget impact*, compensazione regionale, rivalutazione clinica, etc., determinano allungamenti dei tempi di rimborsabilità e di accesso ai farmaci.

Le riforme nel lungo periodo dovrebbero, dunque, essere finalizzate ad innescare il circolo virtuoso innovazione-sviluppo-tutela del paziente. In quest’ottica, il costo della sanità deve essere interpretato non più come un onere a carico del SSN, ma come investimento per la salute. Questa interpretazione è coerente con una concezione avanzata del modello di sanità che esamina le relazioni tra spesa sanitaria, innovazione tecnologica, adozione di nuove tecnologie, stato di benessere della popolazione, crescita economica.

Alla luce delle problematiche evidenziate, possono quindi avanzarsi alcune considerazioni [13] a livello micro e macroeconomico:

- a) Occorrono regole chiare che definiscano e tutelino l’innovazione e (nuovi) modelli di prezzo competitivi che riconoscano il valore aggiunto dei farmaci definiti innovativi.
- b) Occorre, urgentemente, abbandonare l’approccio dei *silos budget* così da garantire una valutazione del percorso terapeutico del paziente in un’ottica di programmazione integrata.
- c) Dovrebbe esservi un’applicazione ragionata degli schemi di rimborso condizionato, come *risk-sharing*, *cost-payment by result*, *success fee*, pensando anche a nuovi schemi di rimborso alla luce dei nuovi farmaci che stanno per arrivare sul mercato.

- d) Si deve effettuare una revisione della distribuzione del valore lungo la filiera del farmaco per recuperare risorse, guadagnare efficienza e limitare gli effetti negativi del commercio parallelo.
- e) Occorre ripensare i tetti di spesa sulla base dei fabbisogni e delle patologie, prevedendo un sistema alternativo che vada a sostituire.
- f) Si deve puntare all’utilizzo dei farmaci generici e biosimilari per liberare risorse da investire per i nuovi farmaci (vincolo di destinazione deve essere rispettato a fine di non vanificare il processo virtuoso).
- g) Si dovrebbero introdurre regole certe di accesso ai farmaci innovativi all’interno dei prontuari terapeutici e regole che tutelino e valorizzino l’innovazione.
- h) Occorre assicurare un quadro finanziario certo e stabile in linea con gli obiettivi del Patto della Salute.
- i) È necessario rifinanziare il budget previsto per il riconoscimento dell’innovazione di cui alla l. 222/2007.
- j) È necessario anche introdurre meccanismi più trasparenti da parte dell’industria per collegare il *pricing* dei farmaci innovativi agli investimenti sostenuti. In linea generale, sarebbe auspicabile che le imprese farmaceutiche, in fase di contrattazione del prezzo dei farmaci, possano quantificare con maggiore dettaglio gli investimenti in ricerca sostenuti, in modo da fornire alle istituzioni maggiori informazioni sulla logica di proposizione e costruzione del prezzo dei farmaci, anche in un’ottica di contribuzione alla crescita economica del Paese. Nella determinazione del prezzo bisognerebbe, infine, guardare al target di popolazione da raggiungere: il numero di destinatari di una terapia diviene infatti fondamentale per l’ammortamento del costo del farmaco.

<sup>3</sup> Ad esempio, in alcuni casi, farmaci caratterizzati da prezzi più alti possono contribuire a ridurre i costi di gestione in tutto il percorso terapeutico.

k) Da ultimo, deve osservarsi maggiore chiarezza nelle procedure di gara e capitolati strutturati sulla base di una seria analisi dei fabbisogni, stabilire una fattiva collaborazione tra il *procurement* e gli uffici deputati alla valutazione HTA.

## Bibliografia

1. *Il Futuro del Sistema Sanitario Pubblico: Strategie di Sostenibilità e Stabilità*, Documento di posizione a cura del Gruppo di lavoro Farmaco Biotech, sottogruppo Sostenibilità della Spesa Ospedaliera, Assobiotec, Febbraio 2013.
2. *Analisi del trend della spesa del SSN su base regionale per alcune voci di costo dei conti economici di ASL e AO: l'individuazione di possibili interventi di riduzione degli sprechi, come causa di corruzione*. Mennini F.S., Gitto L., Ruggeri M., Codella P., Marcellusi A., Russo S., Cicchetti A., Rapporto ISPE Sanità sulla Corruption, Roma, 2014.
3. Rapporto OSMED 2015.
4. *Biosimilari*, Jommi C., *Pharmacoconomics*, Italian Research Articles, 12(1), 2010.
5. *Modelli di valutazione farmaco – economica e sostenibilità in ambito oncologico all'interno dell'Unione Europea*. Marletta M., Messaggio del Direttore Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure, Roma, 19/02/2014.
6. *Sanità e Salute in Italia in un contesto di crisi economica: la direzione per la crescita*, Forum Meridiano Sanità 2012, The European House Ambrosetti, Milano, 6 novembre 2012.
7. *L'efficienza della supply chain sanitaria*. AILOG (a cura di), Milano, 14 novembre 2012.
8. *Conclusions and Recommendations*. High Level Pharmaceutical Forum 2005-2008, <http://ec.europa.eu/pharmaforum>.
9. *Procedures for marketing authorization. Mutual recognition*. European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General. Vol 2a, chapter 2, 2007.
10. *Spesa Ospedaliera*. Documento di posizione a cura del Gruppo di lavoro Farmaco Biotech. Assobiotec, sottogruppo Regolazione della spesa farmaceutica ospedaliera, Febbraio 2013.
11. *Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers*. Russo P., Mennini F.S., Siviero P.D., Rasi G., *Annals of Oncology*, Original Article, doi:10.1093/annonc/mdq097. 2010.
12. *Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions*. Drummond M., Schwartz J.S., Jonsson B. et al., *Int J Technol Assess Health Care* 24(3), 2008.
13. *The promotion of drug innovation in Italy: critical aspects and unsolved problems*, FS Mennini, A Cicchetti, R Scrivo et al., *Global & Regional Health Technology Assessment*, Jan-Apr 2016, Vol. 3 Issue 1. 2016.

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

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

Età inferiore a 26 anni: SI  NO

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

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

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

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

Attività dell'Ente \_\_\_\_\_

Funzione \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

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

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

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

**NOTE**

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

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

Egregio Socio,  
desideriamo informarLa che il D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali") prevede la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali. Secondo la normativa indicata, tale trattamento sarà improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs.n.196/2003, pertanto, Le forniamo le seguenti informazioni:  
1. I dati da Lei forniti verranno trattati per le seguenti finalità  
a) adempimenti connessi all'invio della rivista SIARnews o di altra corrispondenza, anche mediante posta elettronica, pertinente agli scopi della SIAR;  
b) adempimenti connessi con i rapporti dell'Associazione con i Soci;  
c) aggiornamento ed eventuale distribuzione ai Soci dell'elenco Soci;  
d) gestione amministrativa delle quote associative.

2. Il trattamento sarà effettuato con modalità manuali e/o informatiche  
3. Il conferimento dei dati è facoltativo e l'eventuale rifiuto di fornire tali dati comporta come unica conseguenza l'impossibilità di poterLa comprendere tra i nostri Soci.  
4. I dati potranno essere comunicati a:  
a) Istituto di credito per l'invio della richiesta delle quote annuali;  
b) Enti ed istituzioni che ne facciano richiesta motivata qualora possa essere nell'interesse dei Soci. L'elenco di tali Enti ed Istituzioni è consultabile presso la Segreteria SIAR.  
5. Il titolare del trattamento è: SIAR (Società Italiana Attività Regolatorie) con sede legale in Via della Rocchetta 2 - 27100 Pavia  
6. Il responsabile del trattamento è il Dottor Enrico Bosone.  
7. Rispetto ai dati in nostro possesso, Ella potrà sempre esercitare i diritti previsti dall'articolo 7 del D.lgs già citato. In particolare, l'interessato può consultare, modificare, integrare o cancellare i propri dati o opporsi al loro utilizzo rivolgendosi al Responsabile del trattamento.

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

Data: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**Da trasmettere a:**

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

La quota di iscrizione per l'anno 2016 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 le Persone di età inferiore ai 26 anni la quota di iscrizione per il 2016 è di 40 euro. Compilate la voce pertinente della scheda iscrizione (Età inferiore a 26 anni: SI; NO.) Stesse modalità di pagamento.**

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

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