

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



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 70

POSTE ITALIANE S.P.A. - SPEDIZIONI IN ABBONAMENTO POSTALE - D.L. 353/2003 (CON. IN L. 27/10/2004 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 SIAR c/o New Aurameeting Srl:
Tel +39 02/66203390
Fax +39 02/66200418
info@newaurameeting.it
www.newaurameeting.it

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
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° 70

- pag. 3 Editoriale - **Anna Ponzianelli** - *Direttore Editoriale SIAR News*, **Valeria Viola** - *Direttore Editoriale SIAR News*, **Patrizia Sigillo** - *Direttore Editoriale SIAR News*
- pag. 4 Note della Presidenza - **Enrico Bosone** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*
- pag. 5 Incontro con il Ministero della Salute - **Enrico Bosone** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*, **Anna Ponzianelli** - *Direttore Editoriale SIAR News*
- pag. 6 Frutti Gruppo di Lavoro Accesso - **Enrico Bosone** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*, **Anna Ponzianelli** - *Direttore Editoriale*
- pag. 7 Notes on the belgian procedure for price regulation of medicines - **Valeria Zarrella** - *Head of Regulatory Affairs - AstraZeneca SpA, Italy*
- pag. 11 Notes on the Spanish procedure for price regulation of medicines - **Nicoletta Martone** - *Health Economics and Outcomes Research, Celgene Italia*, **Claudia Dias Ferreira** - *Associate Manager Health Economics - Celgene Spain*
- pag. 14 L'implementazione a livello locale del Risk Management Plan - **Maria Antonietta Compagnone** - *Comitato Editoriale SIAR*, **M.T. Panza**
- pag. 17 La valutazione clinica delle tecnologie sanitarie: una leva per il procurement - **Marco Amenta** - *Procurement Manager, AIIC member*
- pag. 20 Osservatorio giurisprudenziale a cura del Focus Team Healthcare e Life Sciences - **Vincenzo Salvatore**, **Elisa Stefanini** - *Studio Legale Bonelli Erede*
- pag. 23 Intervista a Paola Testori Coggi - **Maria Antonietta Compagnone**, **Anna Ponzianelli** *Direttore Editoriale SIAR News*, **Valeria Viola** - *Institutional and Regulatory Affairs, Pharma Value*
- pag. 26 Intervista a Patrizia Popoli - **Anna Ponzianelli** - *Direttore Editoriale SIAR News*, **Patrizia Sigillo** - *Direttore Editoriale SIAR News, Institutional and Regulatory Affairs, Pharma Value*
- pag. 28 Gruppi di lavoro SIAR (GDL)

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
(70/2016)

è stato chiuso in tipografia
nel Dicembre 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.

Richiesta 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 Gli articoli possono essere inviati in qualsiasi momento e saranno pubblicati dopo l'analisi da parte del comitato scientifico ed editoriale.

I testi pervenuti non verranno restituiti anche se non pubblicati. Gli articoli possono essere stati pubblicati precedentemente, o presentati in altre riviste nazionali e internazionali.

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

Invio, caratteristiche e lunghezza dell'articolo

Gli articoli proposti per la pubblicazione devono essere inviati solo in formato WORD (.doc)

La lunghezza del lavoro non deve superare le 15.000 battute (spazi inclusi), deve contenere un titolo, il nome dell'autore e l'inquadramento. Chiediamo inoltre una bibliografia mirata (max 4 - 5 riferimenti bibliografici), di specificare presenza/assenza conflitto di interesse, specificare eventuali finanzia-

menti ottenuti. È essenziale fornire i recapiti telefonici (tel./fax.), postali (includere codice postale e paese) e e-mail dell'autore o del primo autore.

Figure, tabelle e immagini

Le figure e le tabelle devono essere scelte secondo criteri di chiarezza e semplicità, numerate progressivamente in cifre arabe e accompagnate da brevi ed esaurienti didascalie; nel testo, tra parentesi tonde, va indicata la posizione d'inserimento. Diagrammi e illustrazioni, allestiti allo scopo di rendere più agevole la comprensione del testo, devono essere sottoposti alla rivista in veste grafica accurata, tale da permettere la riproduzione senza modificazioni. È consigliabile inviare immagini, figure e tabelle in file separati, salvati rispettivamente in formato JPEG o TIFF per le immagini. Per le immagini che ritraggono pazienti o persone, gli autori devono presentare un'autorizzazione firmata dagli stessi che ne autorizzi la pubblicazione, oppure le immagini devono essere modificate per evitare il riconoscimento delle persone ritratte.

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.

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.

Il testo pervenuto potrà essere valutato come: idoneo alla pubblicazione; passibile di modifiche che il Comitato editoriale richiederà all'Autore; rifiutato. 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

VALERIA VIOLA
Direttore Editoriale SIAR
NEWS

PATRIZIA SIGILLO
Direttore Editoriale SIAR
NEWS

Editoriale

Sul perché crediamo sia importante diversificare

Del numero 70 ne ha ampiamente parlato il nostro Presidente SIAR, Enrico Bosone, e vi rimandiamo quindi alla lettura delle Note della Presidenza per avere una macro di quello che contiene questo numero.

L'unica cosa che ci piace evidenziare nuovamente è come questo numero sia ricco di articoli diversi ed eterogenei, perché abbiamo quella visione che il mondo regolatorio non finisce con il 219/2006 o con il regolamento CE1234/2008. Il mondo delle attività regolatorie è decisamente molto esteso, porta con sé diverse fasi e diverse aree di interesse, dalla ricerca clinica alle gare di acquisto, passando per il brevetto, l'accesso al mercato, la *compliance* e le buone pratiche di fabbricazione. Ma ci sono tanti, tantissimi altri temi ed ognuno merita una specializzazione ed una formazione dedicata. In questo numero, potrete leggere articoli che trattano di accesso al mercato, ma anche di gare delle centrali di acquisto, di farmacovigilanza, di gestione del rischio ed articoli di giurisprudenza di sentenze legate al farmaco e abbiamo deciso di continuare in questa direzione anche nei prossimi numeri.

Questo bisogno di diversificare nasce dall'esigenza di riuscire a capire questo mondo che si fa sempre più complesso, ma che è legato indissolubilmente. È l'"effetto farfalla", magistralmente raccontato da Bradbury nel racconto fantascientifico "Rumore di tuono": un viaggiatore con la

macchina del tempo calpesta una farfalla, questa apparente innocua azione causa disastrosi eventi a catena. Chi lavora infatti nel mondo degli *affari regolatori* sa che gli eventi sono tutti concatenati, che bisogna avere una visione a 360 gradi, essere costantemente aggiornati sulle nuove direttive europee e sui regolamenti, che bisogna leggere tutte le linee guida, studiare e comprendere le determinazioni di AIFA, dare uno sguardo all'Europa ma toccare con mano i nostri sistemi regionali, capire quali saranno i trend negoziali e quale direzione prenderanno le autorità sanitarie nazionali e regionali, anche alla luce del risultato elettorale, verificando ancora se ci sono orientamenti del Consiglio di Stato o di altri Tribunali che possono impattare sulle nostre attività quotidiane. Lo scambio ed il confronto, in termini accademici, tra i soci e le socie SIAR e tra tutti coloro che compongono i gruppi di lavoro è linfa vitale per poter portare avanti al meglio il proprio lavoro, per essere spronati all'aggiornamento, allo studio e all'analisi di quel nuovo che costantemente bussa alla nostra porta che non possiamo far finta che non esista. Siar News è quello strumento che vogliamo diventi il supporto per coloro che hanno bisogno di tenere sotto controllo l'"effetto farfalla" affinché non si scateni un uragano senza comprenderne il motivo e senza avere, soprattutto, un piano B.

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

Note della Presidenza

Ripensare l'Europa? Quello che sta succedendo, con molte persone, non solo nel Regno Unito, che muovono critiche al sistema Europeo, forse dovrebbe indurre a ripensare al tipo di Unione Europea che si è andata creando in questi decenni. Sarebbe auspicabile che si mantenessero e rinforzassero le iniziative importanti, che hanno dato risultati positivi, e si abbandonassero attività non prioritarie che possono essere demandate alle Autorità Nazionali.

Nel caso dei farmaci, sicuramente l'Agenzia Europea e la procedura centralizzata hanno rappresentato un salto qualitativo importante, che dovrebbe essere difeso e casomai rinforzato. Una iniziativa coraggiosa, seguendo lo spirito dei "padri fondatori", potrebbe essere quella di istituire un fondo Europeo per i pazienti con malattie rare e per i farmaci orfani. Se ne è parlato in passato ma senza arrivare a conclusioni. Anche la proposta SIAR per un accesso tempestivo limitato ai farmaci "prioritari" va in questa direzione. Lo abbiamo pubblicato nel SIAR NEWS 69 e la stiamo presentando in varie sedi, a partire dal Corso della Fondazione Benzi. È una proposta valida per tutti i Paesi Europei, non solo per l'Italia.

Uno dei Padri Fondatori del sistema Europeo di regolazione è stato proprio il Professor Benzi. La Sua scomparsa, 10 anni fa, ci sprona a continuare nel cammino da Lui indicato. La Fondazione Benzi e la Sua Presidente, Professoressa Adriana Ceci, sono fortemente impegnati in questa missione. Anche

l'ultimo Corso della Fondazione Benzi, tenutosi a Pavia in ottobre 2016, è stato impostato con questo intendimento.

In questa ottica: ripensare SIAR? Nulla è immutabile e i forti cambiamenti in corso, compreso il caso "Brexit", potrebbero portare delle conseguenze significative e non tutte negative. Cosa potrebbe significare per noi la sede di EMA in Italia? Dobbiamo però ragionare con prudenza perché la procedura "Brexit" si sta rilevando molto complessa e potrebbe riservare qualche sorpresa inattesa... Carissimi, i periodi difficili e di forti cambiamenti possono anche generare nuove opportunità: pensiamoci tutti insieme...

Nel frattempo apprendiamo con piacere della nomina del Professor Melazzini che, oltre ad essere un illustre Scienziato, è anche un paziente: i pazienti come sapete, stanno ricoprendo un ruolo sempre più importante nel "regolatorio" internazionale e forse la Sua designazione è un ulteriore segno positivo dei nostri tempi.

In questo numero 70 di SIAR NEWS trovate le interessanti interviste alle Presidenti di CTS e CPR: due ruoli diversi coperti da due persone che condividono la passione per il proprio lavoro al servizio delle Istituzioni e dei Pazienti. Colgo l'occasione per ringraziarLe ambedue per la loro disponibilità.

Cari saluti a tutti e l'invito a collaborare, oggi più che mai, con le attività della nostra SIAR.

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

ANNA PONZIANELLI
Direttore Editoriale SIAR
NEWS

Incontro con il Ministero della Salute

Il giorno 3 maggio alle 11, negli Uffici di Lungotevere Ripa, a Roma, Anna Ponzianelli ed Enrico Bosone hanno incontrato la Dottoressa Laura Vinci, rappresentante della Segreteria Tecnica del Ministero della Salute.

Durante l'incontro è stato illustrato il lavoro svolto dal Gruppo di Lavoro "Accesso" della SIAR ed il rationale che ha generato la "Position Paper" di SIAR riguardante il "timely access" dei farmaci prioritari.

È stato spiegato che le proposte, contenute nel documento di cui sopra, sono rivolte a tutte le Autorità che in Europa decidono i rimborsi dei farmaci.

La proposta SIAR, pubblicata su SIAR NEWS 69, prevede un meccanismo automatico di rimborso temporaneo, analogo a quanto attualmente in vigore in Germania,

limitatamente a quei farmaci che durante la procedura europea centralizzata hanno ricevuto un riconoscimento, dal COMP e/o dal CHMP, per il loro beneficio nel trattamento di una malattia grave che non preveda già una terapia soddisfacente.

La proposta SIAR nasce dall'esperienza di professionisti che si occupano delle procedure di autorizzazione e di rimborso. La proposta tiene conto della "sostenibilità" del sistema e suggerisce una serie di possibili misure di contenimento della spesa relativa.

La Dottoressa Vinci Laura ha seguito con attenzione la presentazione ed ha promesso di discutere la proposta all'interno del Ministero.

Anna Ponzianelli

Enrico Bosone

ENRICO BOSONE

Presidente della Società
Italiana di Attività Regolatorie
(SIAR)

ANNA PONZIANELLI

Direttore Editoriale SIAR
NEWS

Frutti Gruppo di Lavoro Accesso

Abbiamo istituito questo gruppo di lavoro perché consapevoli che oggi, in Italia ed in Europa, l'AIC (Marketing Authorisation in Inglese), pur essendo, in molti casi, rilasciata dalla Commissione Europea, dopo un rigoroso esame del rapporto beneficio/rischio, non è più sufficiente per la reale disponibilità dei farmaci ai Pazienti.

I motivi sono molti ed hanno a che fare con la situazione economica della maggior parte dei Paesi della Unione Europea, con l'aumento della popolazione anziana, con l'aumento delle richieste dei Pazienti, con periodi particolarmente fecondi di nuove valide terapie, con l'incapacità dei Governi Nazionali di controllare la spesa pubblica e gli sprechi che si sono andati moltiplicando nel tempo. Basti pensare, per quanto riguarda questo ultimo punto, ai troppi piccoli Ospedali ed alla diagnostica inutile: fenomeni non solo Italiani.

Sappiamo che la reale disponibilità, nei Paesi della Unione Europea, dipende, oltre che dalla AIC/MA anche dall'eventuale rimborso da parte dei Servizi Sanitari Nazionali.

Nel caso dell'Italia, AIFA si occupa anche di questo secondo passaggio e quindi ci è sembrato naturale che SIAR, che raccoglie i professionisti che si interfacciano con le Agenzie regolatorie, si occupasse anche dell'accesso.

Negli altri Paesi Europei le procedure di MA e di prezzo-rimborso sono se-

guite da Autorità diverse. Tuttavia la procedura di prezzo – rimborso, che valuta il rapporto costo/beneficio, ha delle caratteristiche simili a quella di valutazione del beneficio/rischio. In ambedue si prendono in esame i risultati degli studi clinici, anche se in una ottica diversa, e si esprimono dei giudizi sul valore della terapia.

Va però ricordato che le procedure di prezzo-rimborso sono nazionali. Non esiste una procedura di prezzo-rimborso europea, dato che non esiste un Fondo Sanitario Europeo, neppure per dei sottogruppi di terapie, quali quelle per le malattie rare, anche se qualcuno aveva proposto di istituire un fondo europeo, almeno per le malattie rare. Ma non se ne è fatto nulla.

Ne consegue che i criteri di valutazione dei diversi Paesi sono, in linea di massima, diversi e quindi spesso portano a giudizi diversi, con buona pace della "scienza".

I gruppi di lavoro SIAR hanno come primo compito quello di studiare e capire le regole e le procedure. Quindi ci siamo posti l'obiettivo di studiare le diverse procedure di prezzo-rimborso in alcuni Paesi Europei. Abbiamo scelto, in ordine alfabetico, Belgio, Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna, UK.

Abbiamo anche selezionato una serie di farmaci, approvati dalla Commissione Europea tra metà 2012 e fine 2014, per i quali abbiamo osservato i tempi di reale disponibilità nei Paesi sopradetti.

Il secondo compito imperativo dei GdL SIAR è quello di condividere quanto studiato e capito. Per questo stiamo pubblicando su SIAR NEWS i risultati della nostra analisi. Su SIAR NEWS 69 quella per Francia, Germania e Olanda mentre su SIAR NEWS 70 vengono pubblicati Belgio e Spagna. Il lavoro su UK, per vari motivi, è rimasto un po' indietro.

Avremmo potuto fermarci a questi risultati ma abbiamo voluto anche rispondere al terzo obiettivo che non è strettamente necessario, ma rappresenta un "nice to have".

Abbiamo ideato una proposta che trovate a pagina 25 del SIAR NEWS 69 che suggerisce una procedura di "timely access" per i farmaci prioritari. La stiamo presentando in varie occasioni.

Contiamo di proseguire queste analisi concentrando l'attenzione su quanto successo negli ultimi anni ai farmaci riconosciuti dalla Comunità Scientifica e dei Pazienti come i più importanti e più utili.

Chi fosse interessato a partecipare a queste attività contatti uno dei due coordinatori per partecipare al GdL.

Cari saluti

Anna Ponzianelli

Enrico Bosone

VALERIA ZARRELLA

Head of Regulatory
Affairs - AstraZeneca SpA,
Italy

Notes on the Belgian procedure for price regulation of medicines

1. Introduction

The Belgian reimbursement procedure underwent notable changes in 2001 with both the publications of the Law of 10 August 2001 and the Royal Decree of 21 December 2001. First, strict timelines were introduced in order to comply with the European Transparency Directive regulating the pricing and reimbursement of pharmaceuticals in the EU Members States. Second, the CRM/CTG expert committee (CRM, Commission de Remboursement des Médicaments – CTG, Commissie voor Tegevoetkoming Geneesmiddelen) was established to appraise the reimbursement requests introduced by the pharmaceutical companies and formulate advice to the Minister of Social Affairs, the final decision-maker. The overall reimbursement procedure was substantially detailed to enhance transparency and use of objective criteria. Accordingly, since January 2002, four actors are involved, with varying extent, in the fourth hurdle system (see section 2).

Only inpatient and outpatient drugs included on the positive list of reimbursement (i.e. appendix of Royal Decree of 21 December 2001) are covered by the compulsory health insurance. As soon as market authorisation is granted (or following the CHMP opinion for class 1 and orphan drugs), the pharmaceutical company can submit its drug reimbursement request to the Drug Reimbursement Committee (CRM/CTG).

The reimbursement pathway procedure slightly varies according to

the “Class” claim. **Class 1** is restricted to drugs with added therapeutic value, **Class 2** is for drugs with similar or analogous therapeutic value and **Class 3** includes generics and copies. If the applicant considers that its product offers added therapeutic value, he claims for **Class 1**. The experts and the CRM/CTG first evaluate the Class 1 claim (i.e. added therapeutic value) with regard to efficacy, effectiveness, safety, comfort and applicability as compared with the standard alternative therapy. If the claim is rejected the product is assigned and evaluated as a Class 2. Receiving a Class 1 is in principle not a pledge for positive reimbursement decision but it allows the negotiation for a price premium.

2. Description of the price and negotiation process in Belgium

The actual assessment process starts when a formal application is submitted and should be finalized within 180 days.

Different key actors are involved in the reimbursement process:

- National Institute for Health and Disability Insurance (INAMI/RIZIV): the technical department for pharmaceuticals within INAMI/RIZIV receives the applicant’s request, prepares the assessment, drafts advice reports and published the reports online.
- The Drug Reimbursement Committee (CRM/CTG): is responsible for supervising the assessment by the INAMI/RIZIV and external experts, appraising the relative therapeutic value of phar-

maceuticals, appraising reimbursement proposal, voting proposals and sending motivated reimbursement advice to the Minister of Social Affairs.

- Minister of social affairs: is responsible for the final reimbursement decisions.
- Ministry of budget: gives its consent to the final positive reimbursement decision.
- Ministry of economic Affairs: is responsible for the maximum ex-factory price.

The pharmaceutical company, i.e. the applicant, submits a drug reimbursement request file that includes the clinical evidence, price requested for the product, budget impact estimate and, for products for which the company claims a Class 1 (added therapeutic value), an estimate of the cost-effectiveness ratio. To be noted, Orphan Medicinal Products are not requested by law to provide a cost-effectiveness analysis. In addition, there is no formal threshold to assess the cost-effectiveness of a product.

The applicant formulates a proposal regarding the reimbursement conditions in the reimbursement request file.

The internal RIZIV/INAMI expert prepare the assessment report, describing and critically assessing the evidence presented in the drug reimbursement request file. The expert assesses the added therapeutic benefit, the quality of the evidence presented and the level of uncertainty. CRM/CTG makes the first deliberation on the primary evaluation and the results are inserted in the “day 60”-report. The Company

has the possibility to react to the report.

Thereafter, the RIZIV/INAMI expert critically assess the drug reimbursement proposal, including the reimbursement modalities suggested by the Company, and present a preliminary reimbursement proposal (“day 120”-report). Like the day 60-report, the Company could react also to the day 120-report.

The drug reimbursement proposals are appraised by the experts and CRM/CTG members and subsequently voted during CRM/CTG meetings. The CRM/CTG votes on “positive reimbursement advice, under the stated modalities” or, if no 2/3 majority is obtained, on “negative reimbursement”.

The role of the CRM/CTG is to discuss the assessment file, to appraise the therapeutic value (i.e. deciding on whether the added therapeutic benefit has a social value) and to weigh, further in the process, the different drug reimbursement criteria in order to formulate a reimbursement proposal to the Minister. If there is no 2/3 majority for the proposal formulated at day 120, the Minister receives the notification of the no majority on the proposal and makes the final decision. In case of a 2/3 voting majority on the day 120 preliminary proposal and an agreement of the Company, the preliminary proposal becomes a “final” proposal (not yet a decision) which is written in the “day 150-report” by RIZIV/INAMI. All documents are prepared on behalf of the CRM/CTG. The CRM/CTG carries the full responsibility for the reports supporting the advice and/or proposal.

The Minister of Social Affairs makes a reimbursement decision, after hearing the advice of the Minister of Budget. The Minister can deviate from the final proposal of the CRM/CTG (a proposal is an advice supported by 2/3 of the voting members of the CRM/CTG), but he/she can only

do so for “social or budgetary reasons”. “Social reasons” are not further specified in the law.

As soon as the Minister’s decision is published in the Official Journal, reimbursement applies on the first day of the month that follows the 10 days after the publication. As public health and social affairs are federal matters, reimbursement decisions are implemented on a national level and cannot be modified by regional authorities.

The applicant is entitled to appeal the minister’s decision to the Administrative Court (Conseil d’Etat – Raad van State) but only on procedural grounds. Other stakeholders are, in principle, entitled to appeal the decision although in practice, it rarely occurs.

In some cases, when the new therapeutic option are combined with uncertainties or risks (in terms of therapeutic value or cost of the new treatment), it is possible to claim for a conditional reimbursement, in order to both allow patients to access to a new therapeutic chance and let Company produce real world data on its drug. The legal basis of this claim is settled in Article 81 and Article 81 bis of the 2001 Royal Decree.

In place since 2010, it provides the possibility to start direct negotiation and extends the reimbursement process by 120 days. Art 81 can start after day 120 or after day 150 in case of ‘no majority’. Art 81 bis is at the CTG/CRM initiative and can also start after day 120 or after day 150.

3. Added Therapeutic Value

As mentioned above, an added therapeutic value is restricted only for pharmaceuticals claiming a Class 1.

The therapeutic value assessment is the result of the aggregated evaluation of all relevant characteristics of a pharmaceutical specialty. Added therapeutic value is recognized if the drug use in a given treatment demonstrates an impact on mortal-

ity, morbidity and/or quality of life. The evaluation takes into account the five criteria reported below:

- Efficacy: a drug is effective if clinical trials demonstrates a better efficacy
- Safety: the extent to which a drug is free from undesirable side-effects as defined by the Law of 3 July 1969.
- Effectiveness: a drug is efficient if it is effective and if it achieves the desired results when provided under usual circumstances of health care practice
- Applicability: the extent to which the drug characteristics, e.g. contraindications, limit the drug use for certain groups of patients and/or require special precautions
- Comfort: the extent to which the use of the drug by the provider and/or the patient improves administration comfort and/or prevents errors related to drug use.

For each of the five-above criteria, the pharmaceutical is compared with the relevant alternative treatment already reimbursable. There is no explicit hierarchy in the criteria although key respondents recognized efficacy, safety and effectiveness as being relatively more important.

In practical terms, added therapeutic value is granted if and only if there is at least one positive superiority trial on primary end points against an active control or against a placebo control if there is no alternative treatment.

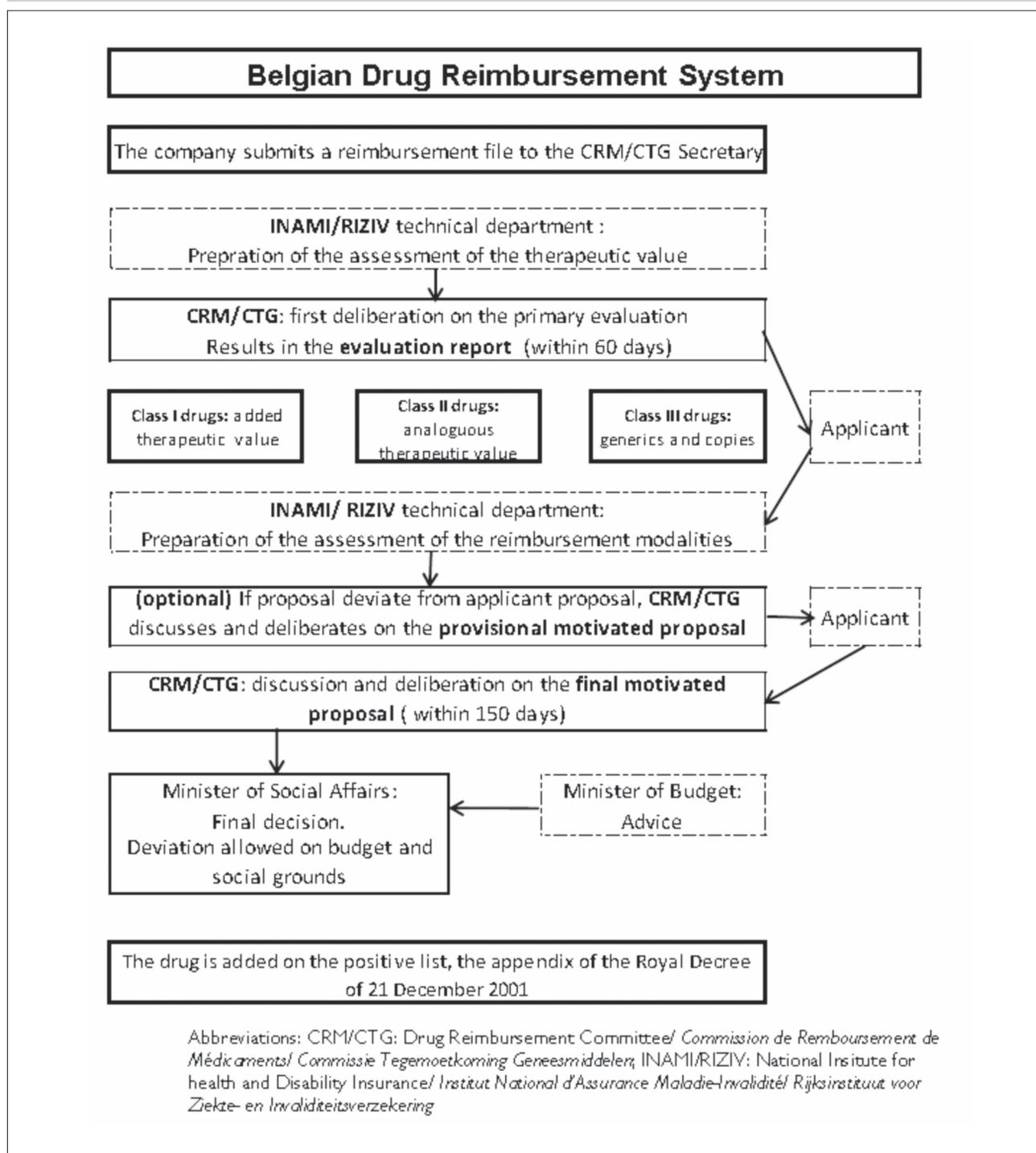
4. Results of price and reimbursement procedure in Belgium (2002-2009)

Between 2002 and 2009, the agreement for reimbursement was not reached for 26,6% of Class 1 products and for 22% of orphan

5. 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”

Figura 1

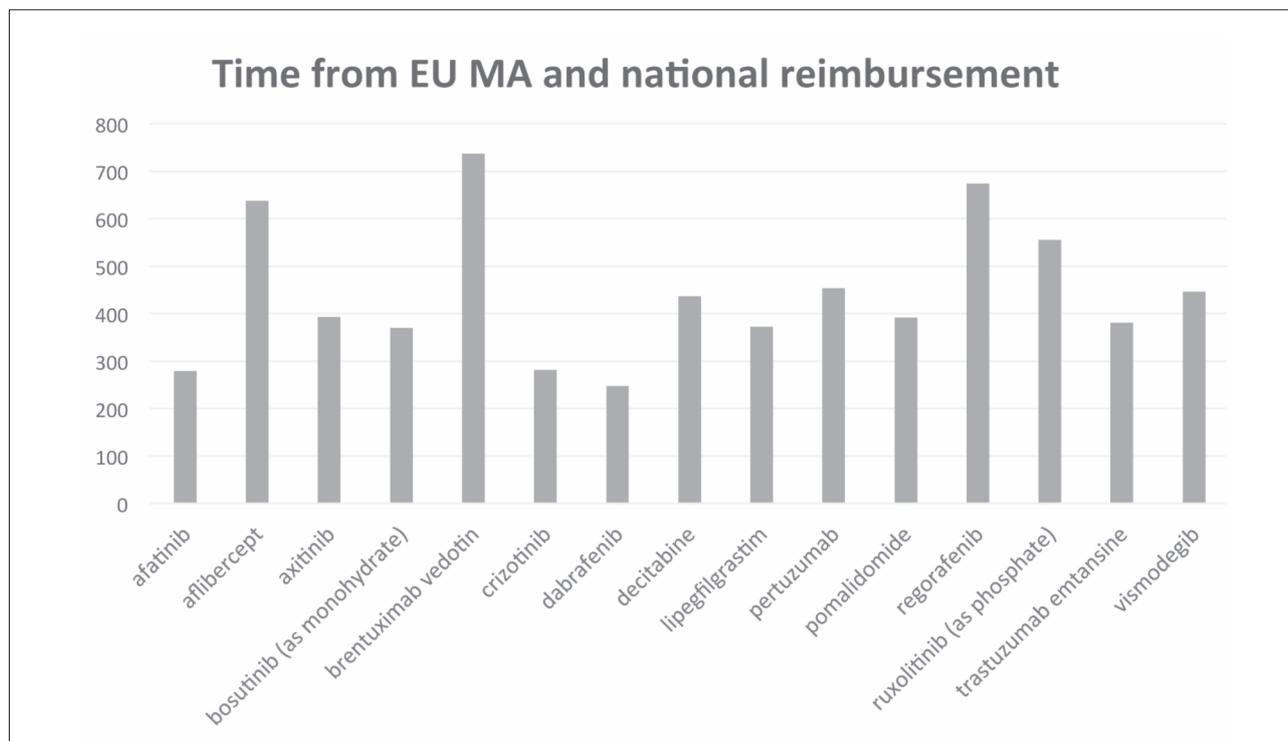


of medical products approved between July 2012 and December 2014 with the aim of defining the time lapse from the Marketing Authorization (MA) by the European

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 pharmaceutical expenses: oncologic drugs (recog-

Figura 2



nized 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, only 15 are reimbursed, for the others the reimbursement procedure is still ongoing (update: end of 2015).

Regarding these 15 medical products, the average time lapse from MA and the national reimbursement was 444 days, with a minimum of 248 days for dabrafenib (both anticancer and OMP – for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation) and a maximum of 737 days for brentuximab vedotin (both anticancer and

OMP – for the maintenance treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma (HL) or with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL).

Orphan Medicinal Products

For orphan medicinal products, the added therapeutic value is not automatic. Between 2004 and the first semester of 2009, 22.0% for orphan drugs did not receive a positive outcome.

Regarding OMPs, we have only qualitative information related to 20 drugs (8 only ODs and 12 both ODs and anticancer). In three cases there was no reimbursement, while for the others the additional benefit of COMP was taken into account and they are reimbursed. In any case the delays between the European MA and the national reimbursement seem to be quite similar to the timings of oncologic drugs.

6. Conclusions

In general, the establishment of a separate committee for the assessment and appraisal of drug reimbursement is considered positive by all actors in the process. The establishment of the independent committee is considered important to deal with the main threat of the system: the ever increasing expenditure on drugs for marginal improvements in benefits.

In any case, the Belgian reimbursement procedure does not guarantee a timely access to care for medicines for the treatment of diseases with unmet medical needs.

References :

1. Terugbetalingssystemen voor geneesmiddelen: international vergelijking en beleidsaanbevelingen – KCE report (2010)

NICOLETTA MARTONE
Health Economics and
Outcomes Research, Celgene
Italia

CLAUDIA DIAS FERREIRA
Associate Manager Health
Economics - Celgene Spain

Notes on the Spanish procedure for price regulation of medicines

1. Market access – National level

Since 1978, the Spanish Constitution authorized the decentralization of the National Healthcare System (NHS) from the central government to 17 autonomous communities CAs (Comunidades Autónomas). Even if the NHS is coordinated and supervised by the Ministry of Health and Consumer Affairs MSC (Ministerio de Sanidad y Consumo), it focuses more on pharmacovigilance, product approvals, cost-containment and long-term policies, while the regions are responsible for the healthcare delivery and financing of it.

Central and regional governments are the main decision makers in the Spanish NHS pricing, coverage and reimbursement decisions. The former maintains the responsibility related to pharmaceutical pricing and reimbursement, while the latter is in charge of the evaluation of new pharmaceutical products for the inclusion in the Regional formularies. The first step to start the pricing & Reimbursement process is to obtain a marketing authorization by the European Commission (following a positive CHMP decision) and/or the Spanish Medicine Agency AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). The latter is a national authorities which is in charge of:

- Conduct a clinical evaluation of the new product (safety, efficacy and quality assessments),
- Deliver market authorization for new drugs,
- Categorize drugs into prescrip-

tion-only and non-prescription drugs

- Lead the Therapeutic positioning report (IPT)

It should be highlighted that The IPTs are developed by a working group based on the information already collected by the AEMPS during the efficacy and safety analysis, technicians and clinicians experienced in the management of the disease in question, and other professional experts in the evaluation of drugs. In addition to the patient and scientific societies, responsible pharmaceutical companies are also consulted. The IPT determines the therapeutic value of the new medicines and identifies patient groups that should have priority access to the medicine. At the end of the procedure, if AEMPS gives its approval the new pharmaceutical product will receive a national product code, otherwise will be classified as “not reimbursable” and its price will be determined by the manufacturer (“free price”).

When marketing authorization is granted, the Ministry of Health (MSC) initiates a procedure to decide on reimbursement of this new product on the national reimbursement list.

The manufacturer is then invited to provide all relevant information to allow the Inter-Ministerial Pricing Commission CIPM (La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos), led by MSC, to make a decision. This Commission is composed of members of the Ministries of Health, Finance, and

Industry and 4 high authorities in Pharmacy of the Regions. It receives a guideline for setting the price by the Directorate General of NHS Services and Pharmacy DGCB-SSNSF (Dirección General de Cartera Básica de Servicios del S.N.S. y Farmacia).

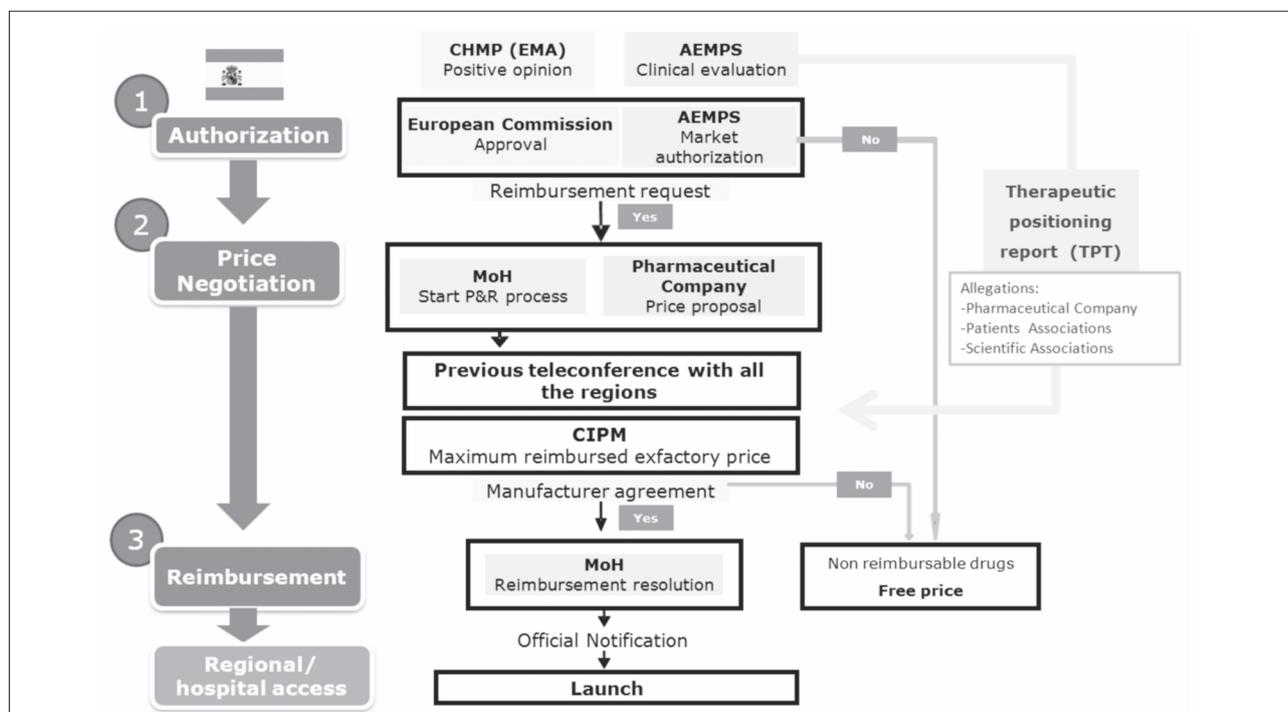
In setting maximum ex-factory price for reimbursed drugs, it takes into account:

- Therapeutic value of new drugs vs comparator
- Prices in other European countries
- Economical impact: Expected sales/Number of patients Budget impact
- R&D conducted in Spain

If the outcome is positive (inclusion in the national reimbursement list), this decision is valid (mandatory) throughout the country. If a reimbursement status is approved, the pricing is decided simultaneously. If the reimbursement decision is negative, the product will be put on the negative list and price is determined by the manufacturer (“free pricing”). New product prices are published in the Official Journal (Boletín Oficial del Estado) although are effective as soon as officially communicated to the company.

It should be mentioned that the regions have a degree of freedom to impose their own pharmaceutical price caps or cost-containment targets and free pricing is allowed for new prescription products that do not enter the reimbursement system. According to the Directive 89/105/EEG, the pricing & reim-

Figura 1



bursement process should not take longer than 180 days. However, various studies in the past years indicated that it is not unusual that it takes the Spanish authorities longer to get to a decision.

2. Market access – Regional and local level

After the P&R agreement, the new pharmaceutical product could follow 2 ways depending on its distribution.

- Retail drug: in order to be prescribed, the new product has to be included in the Regional formularies. Therefore, the Pharmaceutical Company should develop a wholesaler dossier and conduct specific negotiations. Moreover, the Company ought to train the National Society of retail Pharmacy in specific Educational Meetings.
- Hospital drug: if a new product is classified as an hospital drug, it has to follow a different pathway which brings to a new evaluation by the Regional Health Authorities, which are in charge of ad-

ministering the regional budget for health care spending and running public hospitals. They conduct an HTA-like assessments on regional level (with high importance of cost-effectiveness e.g. in Andalucía, País Vasco and Cataluña) in order to include the drug in the Regional formularies. After the Regional approval, another step is needed: the inclusion in the Hospital formularies. To reach this objective, one physician for each hospital has to submit the formal application for the inclusion with a specific dossier.

3. Results of reimbursement processes (Jan 2011 - Apr 2013)

Between 2011 and September 2012, AEMPS approved 48 new drugs, of which around 20% (9 drugs) are designated with orphan drugs status. Between the drugs approved by AEMPS, by April 2013 only 63% (30 drugs) have received P&R approval from the Ministry of Health. Almost half (47%) are hospital-use or hospital-dispensation drugs (ex-

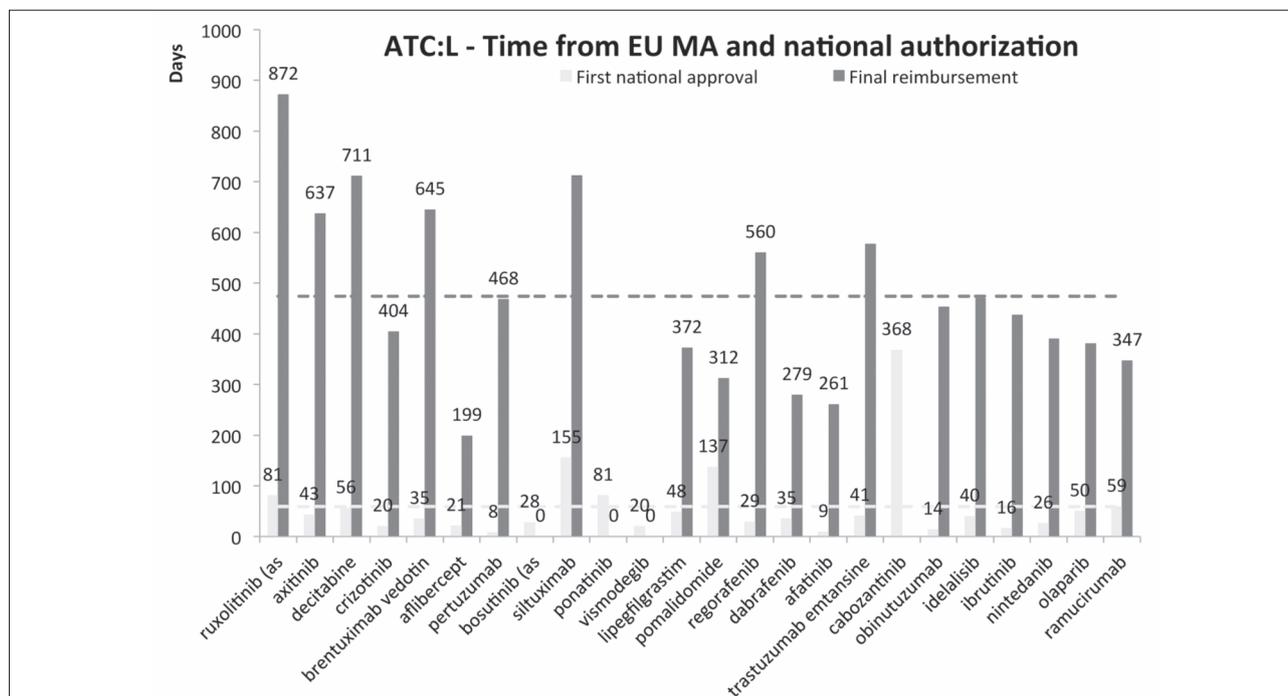
cluding orphan drugs), and only two are orphan drugs. All the other drugs (37% - 18 products, of which 7 are orphan drugs), even if positively evaluated by AEMPS, still had no P&R resolution. If no P&R decision can be reached, these drugs may remain without NHS reimbursement in Spain.

4. 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 Marketing 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

Figura 2



“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, only in 1 case (trametinib) the procedure of P&R is not started (following a negative AEMPS opinion).

Regarding the others 24 medical products, the average time lapse from MA and the first national authorization from AEMPS was 59 days, with a minimum of 8 days for pertuzumab (for the indication in 1st line of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer) and a maximum of 368 days for cabozantinib (both anticancer and OMPs – for the treatment of medullary thyroid carcinoma).

Analyzing, in June 2016, the time lapse from the MA to the final national reimbursement, 4 of 24 have still the process “ongoing”, and most of them are near or beyond the 2 years from EU MA for the reimbursement procedures.

Among the others, the average time lapse is 474 days, longer than the 180 days declared by the Directive 89/105/EEG as the maximum duration of negotiation process, with a minimum of 199 days and a maximum of 872 days (about 29 months).

Orphan Medicinal Products

We have information about 29 OMPs, of which only 12 drugs completed the P&R process, with an average of 574 days from EU MA (min: 312 days for pomalidomide in multiple myeloma, max: 1073 days for ivacaftor in cystic fibrosis).

On the contrary, 6 OMPs are still not evaluated by AEMPS and for 11 the P&R process is still ongoing, with an average of 1031 days (about 3 years) from MA granted by EU.

5. Conclusions

Even if the Spanish national P&R process takes not longer than in other EU Countries (also in Germany, which is considered an “early launch” Country, the average time to complete the national P&R process is around 500 days), there are some hurdles for the real availability of new therapies due to the decentralization of NHS, which brings to a repeated evaluations of each therapy at Regional and Local level (especially for hospital drugs).

References

1. ISPOR roadmap: Spain – Pharmaceutical (update November 2009), validated by José María Amate Blanco, Jefe de Área
2. Rovira, Darbà – Pharmaceutical pricing and reimbursement in Spain (JSTOR 2001)
3. Healthcare Insights – Pricing and reimbursement in Spain: An analysis of national level P&R decisions from January 2011 until April 2013 By Kathrine Kartach (S&K)

MARIA A. COMPAGNONE
Comitato Editoriale SIAR

M.T. PANZA

L'implementazione a livello locale del Risk Management Plan

Relazione tenutasi durante il 62° Seminario Siar avuto luogo il 28 gennaio 2016 a Milano, presso la Casa Dell'Energia in Piazza Po 3 a Milano

Buongiorno a tutti io sono Maria Teresa Panza, sono il responsabile del servizio scientifico di AbbVie e oggi sono qui per parlare di implementazione a livello locale del Risk Management, ed in particolare delle attività/misure addizionali che possono essere richieste per alcuni prodotti nell'ambito del Risk Management Plan.

Nel corso di questa presentazione farò un breve riepilogo sul Risk Management Plan per poi passare alla nostra esperienza di implementazione a livello locale delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio, laddove richieste, perché queste necessitano di una cross-funzionalità.

In generale, il risk management include quelle attività e quegli interventi che possono essere richiesti e utilizzati nel corso di tutto il ciclo di vita del prodotto per identificare i safety concerns (è sempre un processo dinamico questo dell'identificazione dei safety concerns), caratterizzare questi ultimi ed eventualmente prevenire o minimizzare i rischi. Tutto questo seguito sempre da una valutazione dell'efficacia di questi interventi, sia per quanto riguarda l'implementazione dell'intervento stesso sia per quanto riguarda l'impatto che l'intervento ha avuto e quindi gli esiti.

Il risk management è sempre basato su una valutazione del rischio e, laddove necessario, su una minimizzazione del rischio allo scopo di mantenere bilanciato il rapporto rischio-beneficio (il beneficio dei prodotti deve sempre superare quelli che possono essere i rischi) non solo a livello del singolo pa-

ziente ma a livello dell'intera popolazione.

Da qui nasce anche la dinamicità di un piano di gestione del rischio: spesso all'inizio, quando prepariamo il dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, non abbiamo le informazioni su tutta la popolazione, consideriamo il beneficio applicabile, valutiamo che il beneficio superi il rischio e che questo sia valido per tutta la popolazione, ma a volte mancano alcuni sottogruppi, ad esempio quelli per età, per particolari co-morbidità o per particolari pratiche cliniche condotte in alcuni paesi e questi sono tutti aspetti che nel ciclo di vita del prodotto vengono via via esaminati e che possono richiedere misure di gestione del rischio.

Nel Risk Management Plan dobbiamo innanzitutto considerare le tre aree principali: le *safety specifications*, il *piano di farmacovigilanza* e il *piano di minimizzazione del rischio*.

Le *safety specifications* rappresentano l'insieme di tutti i rischi identificati, di tutti i potenziali rischi che sono stati individuati ma anche delle informazioni mancanti. Nella sezione delle *safety specifications* occorre indicare quale è l'impatto e il burden della patologia, la popolazione target, tutte quelle che sono le esposizioni dei pazienti nei clinical trials ma soprattutto le popolazioni non studiate. Nel *Pharmacovigilance Plan* abbiamo una descrizione delle attività routinarie di farmacovigilanza nel rilevamento delle segnalazioni e delle attività aggiuntive che possono essere ri-

chieste per specifici safety concerns per i quali può essere necessario un aumentato monitoraggio poiché questi safety concerns, oltre ad essere identificati, devono essere caratterizzati, se ne deve valutare l'impatto sia sulla popolazione che sul singolo paziente. Laddove questi safety concerns vengano considerati importanti e siano stati caratterizzati e quindi abbiano un impatto importante sul profilo rischio beneficio, allora è necessario mettere in atto dei piani e delle attività di minimizzazione di questo rischio.

In genere queste attività vengono definite a livello global ma, proprio per le differenti caratteristiche delle popolazioni e/o la differenza delle pratiche cliniche legate ai sistemi salute dei vari paesi, la funzione regolatoria locale deve essere coinvolta fin dalle fasi precoci perché già nella stesura iniziale del Risk Management Plan deve essere tenuto conto dei particolari concerns a livello dei vari paesi. È vero infatti che nelle grandi organizzazioni viene costruito un *core* di minimizzazione del rischio che viene stabilito a livello global ma, a seconda dei diversi sistemi salute, delle diverse indicazioni che si possono avere a livello dei vari paesi, delle pratiche cliniche locali, possono essere necessarie misure aggiuntive locali.

Poi c'è la *risk minimization*, quella serie di interventi che hanno lo scopo di prevenire, o comunque ridurre, il verificarsi delle reazioni avverse associate all'uso del medicinale o comunque di ridurre l'impatto. Generalmente sono sufficienti le attività di routine di minimizzazione del rischio, che sono at-

tività standard di farmacovigilanza, però in alcuni casi sono necessarie misure aggiuntive, ad esempio se c'è il rischio di *serious adverse drug reactions* oppure se ci sono modi particolari di somministrazione di un determinato medicinale, o nuove modalità di somministrazione, o se il medicinale ha un elevato potenziale di abuso o di uso off-label, tutte situazioni per le quali in fase di preparazione del dossier non si è stati in grado di determinarne il reale impatto per quanto riguarda i rischi. In genere per le misure addizionali di gestione del rischio si parte da programmi educazionali, che includono dei piani di corretta comunicazione, fino ad arrivare a limitare ad alcune categorie la prescrizione di determinati farmaci quindi una distribuzione controllata o ristretta; sicuramente un attento monitoraggio del paziente e via via altre misure che possono essere legate al rischio che è stato identificato.

Come abbiamo già detto, in genere queste sono strategie di minimizzazione globali che però devono essere adattate alle complessità e regolamentazioni locali.

L'altro aspetto importante è quello della valutazione dell'efficacia perché si deve chiudere il cerchio. Se un rischio è stato identificato e sono state messe in atto delle misure di prevenzione o riduzione del rischio è necessario poi andare a vedere se queste misure hanno funzionato e, primo fra tutti, che gli interventi siano stati implementati. Qui entra in gioco l'attività a livello locale ovvero l'implementazione di queste misure.

Se gli interventi sono stati implementati si andrà poi a valutare se effettivamente queste misure hanno avuto un impatto sulla conoscenza degli operatori sanitari, sul loro modo di comportarsi o sui pazienti, se sono misure dirette ai pazienti.

A questo punto si misura l'esito, ossia si valuta se effettivamente si è riusciti a prevenire o a ridurre il rischio.

Passerei ora a quello che ci riguarda più da vicino: l'implementazione locale.

L'implementazione locale inizia con la costituzione di un team di gestione del rischio a livello dell'affiliata (ARMT – Affiliate Risk Management Team). Una volta costituito l'ARMT, che cosa deve fare? Abbiamo detto che in genere le attività del Risk Management Plan, laddove vengono identificate misure di riduzione del rischio, vengono preparate a livello global, quindi è la Global Pharmacovigilance che prepara queste misure. Spesso la funzione regolatoria viene coinvolta in una fase molto precoce per assicurarsi di considerare eventuali requisiti locali. Una volta che il Risk Management Plan è pronto ed è stato ormai autorizzato a livello EMA, deve essere implementato a livello locale. Quindi cosa fa questo team di affiliata? Rivede ogni Risk Management Plan, nuovo o aggiornato, e va a vedere se all'interno sono state inserite, o aggiunte, delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio, e se è stato preparato anche, sempre a livello del global e già autorizzato da EMA, un *Core Implementation Strategy*, cioè una strategia di implementazione contenente le misure individuate per minimizzare il rischio e gli strumenti da utilizzare.

Quindi l'ARMT valuta anche il *Core Implementation Strategy* - CIS - per individuare le possibili strategie locali da mettere in campo per implementare le misure di minimizzazione del rischio.

Le attività presenti all'interno del CIS, insieme ai rischi identificati, vengono inserite in un piano di implementazione locale, che è il *LIP*, dove si deve cercare di adattare quanto stabilito a livello globale a livello locale. Se alcuni strumenti o alcune attività non sono applicabili bisogna giustificare e fornire un razionale per cui tale attività o tale strumento non può essere utilizzato. Il LIP viene sottoposto ad ulteriore approvazione da parte del global.

Tutti i materiali e gli strumenti vengono quindi tradotti e si passa alla fase successiva: l'approvazione da parte dell'Ufficio Farmacovigilanza dell'AIFA del Piano di Minimizzazione del rischio locale che viene trasmesso all'AIFA dalla funzione regolatoria.

Gli altri aspetti che vengono negoziati con le autorità di farmacovigilanza locali sono: il target di distribuzione (quali medici, per esempio), la numerosità, ossia quanto deve essere estesa la diffusione dell'informazione e i tempi entro cui i materiali devono essere distribuiti o comunque il piano deve essere implementato.

Una volta ottenuta questa autorizzazione parte l'attività, in accordo a quanto stabilito da AIFA.

L'Azienda, a questo punto, avvia un processo di tracking di ciò che viene effettuato, a chi vengono distribuiti i materiali e in quanto tempo. E alla fine c'è il piano di valutazione dell'efficacia.

Rivediamo in sintesi il processo: abbiamo visto che la Global Pharmacovigilance è responsabile della preparazione del Risk Management Plan, e decide, insieme ad altre funzioni aziendali, se c'è bisogno di misure aggiuntive; prepara una *Core Implementation Strategy* che invia all'*Affiliate Safety Representative* e al *Regulatory Manager*. Queste due funzioni sono quindi le prime ad essere coinvolte a livello di affiliata e collaborano con il direttore medico, che ha la responsabilità di costituire l'ARMT, il team di gestione locale del Risk Management Plan. Il team rivede tutti i Risk Management Plans e, se presenti, le Risk Minimization Measures, rivede la *Core Implementation Strategy*, e individua ulteriori funzioni che devono far parte di un *extended team*, prime fra tutte il marketing e le vendite perché saranno loro che permetteranno una completa implementazione di questi piani.

A seconda delle attività descritte nel CIS e delle misure individuate, può essere necessario coinvolgere

anche la funzione di Information technology (IT), laddove è coinvolta una certa tecnologia o se abbiamo dei siti web, o la funzione della Comunicazione o quella Legale. La scelta delle funzioni da coinvolgere dipende dalle attività individuate. Sicuramente dobbiamo coinvolgere le altre funzioni, condividere con loro la creazione del Local Implementation Plan (LIP), con loro individuare qual è la dimensione del target da raggiungere e come raggiungerlo, o se sulla base delle pratiche cliniche locali, dobbiamo pensare a misure aggiuntive di minimizzazione del rischio le quali, in teoria, potrebbero anche venirci dalle autorità regolatorie locali. Quindi stabilire la strategia di distribuzione e tracking.

Nella fase di implementazione locale, una volta che abbiamo avuto l'autorizzazione da parte dell'autorità regolatoria di farmacovigilanza locale, inizia la fase di stampa o di attivazione di siti o app.

C'è inoltre una fase importante di training sia sul significato del Risk Management Plan e delle misure di minimizzazione del rischio, che

non devono avere niente a che fare con l'attività promozionale, sia sulle misure specifiche che sono state adottate. E' una attività di educazione di cui il core team si fa carico verso le altre figure che sono state individuate.

Inizia quindi la fase di distribuzione attiva, che deve avvenire entro i tempi che abbiamo concordato con AIFA.

Mantenere poi il tracking delle attività è fondamentale perché questo ci aiuta a capire se siamo in linea con quanto ci siamo prefissati e quindi con i tempi e con la numerosità dell'audience che vogliamo raggiungere.

Questo continuo monitoraggio a sua volta consente di attivare, se le cose non vanno come prestabilito, eventuali azioni correttive.

In sintesi i punti chiave sono:

1. la costituzione di un ARMT attivo e responsabile dell'implementazione di questi piani di minimizzazione del rischio dove vengono suddivise le responsabilità;
2. la continua comunicazione attraverso continui e periodici mee-

ting durante i quali si rivedono i dati di monitoraggio,

3. la creazione del LIP ossia del documento che ci permette di definire quali attività a livello locale dobbiamo implementare, chi le fa, come vengono fatte ed entro quanto tempo.
4. l'educazione, altro aspetto fondamentale. Attraverso la comunicazione e l'educazione a tutti i membri del team e delle funzioni, che possono essere i Sales Representative o il marketing, ma che potrebbe essere anche il Market Access a seconda di quali sono gli strumenti da adottare, si può riuscire a fare capire appieno il significato di un piano di minimizzazione del rischio e della sua corretta implementazione.
5. e infine il tracking delle attività. Questo non è sempre facile. Nella nostra esperienza l'introduzione recente di un tracking tecnologico ci ha permesso di avere un monitoraggio attento e continuo delle attività.

MARCO AMENTA

Procurement Manager, iscritto all'ordine degli Ingegneri e socio dell'AIIC

La valutazione clinica delle tecnologie sanitarie: una leva per il procurement

Con l'ausilio i due casi reali di studio, vediamo come l'HTA può contribuire alla scelta delle tipologie dei prodotti o servizi da acquistare mediante una procedura di gara ad evidenza pubblica, alla definizione dei criteri tecnici minimi e migliorativi, alle decisioni circa le equivalenze, alla modulazione dei pesi tecnici ed economici, alla valutazione economica dei risultati conseguiti con le aggiudicazioni ed alla riduzione del contenzioso; quindi ad accelerare la stipula dei contratti.

Primo esempio per evidenziare le sinergie tra le evidenze prodotte dall'Health Technology Assessment (HTA) e le procedure di gare: il caso del "TOMMY trial" pubblicato dell'NIHR sul Journal Library a gennaio 2015.

La mammografia full field (FFDM digital mammography o DM) è considerata il "gold standard" negli screening mammografici. Una recente metanalisi di 11 RCT ha concluso che nelle donne invitate allo screening c'è una riduzione del rischio relativo nella mortalità per il cancro al seno del 20%. Tuttavia, uno dei principali limiti della DM bidimensionale (2D) è dovuto alla presenza di tessuti fibro ghiandolari densi sovrapposti con le metastasi

che possono diminuire la visibilità delle metastasi fino ad occultarle. Questo riduce la sensibilità dello screening e aumenta il numero di richiami falsi positivi. È dimostrato che lo screening standard non rileva il 15-30% di metastasi; questa percentuale cresce nelle donne sotto i 50 anni di età e con seno denso. Il National Institute for Health Research (NIHR) ha pubblicato un report HTA per comparare la Digital Brest Tomosynthesis (DBT), una tecnologia che produce bioimmagini del seno tridimensionali (3D) e 2D, con la tecnologia DM. Dal report emerge la possibilità (su un profilo di pazienti selezionati per età, possesso di seno sodo e familiarità ereditaria) di effettuare screening mammografici di tipo DBT in grado di produrre anche immagini 2D synthetic, ovvero elaborate a partire da immagini 3D e quindi senza :

- specifica emissione di raggi X;
 - riduzione significativa nella sensibilità;
- e soprattutto con una specificità superiore a quella delle immagini prodotte con DM.

Circa l'emissione di raggi x, il report evidenzia che la dose ghiandola media per un esame, per un seno tipico (da 50 a 60 mm di spessore) è di circa: 3mGy nel

caso di esame 2D, 4mGy nel caso di esame 3D, circa 7 mGy per un esame congiunto 3D e 2D (con doppia emissione di raggi X).

Per quanto riguarda l'efficacia clinica delle tre tipologie di immagini diagnosticate, lo studio multicentrico, su 8.869 pazienti su un periodo di 21 mesi, ha prodotto il risultato di sensibilità e specificità per tutti i soggetti reclutati evidenziato in tabella 1.

I costi e la valutazione economica degli screening mammografici sono stati oggetto di uno studio ISPO ("I costi sociali dello screening mammografico. Una indagine in ambito di sanità pubblica" - dicembre 2014). Come prevedibile, le quote più rilevanti dello screening sono per attività indirette (lavoro perso, spostamenti, prenotazioni, ritiro referto).

Dai valori economici riportati nello studio è lecito presumere che i costi non muterebbero nel caso in cui gli screening mammografici fossero effettuati, in taluni casi, con mammografo 3D (con un investimento di ulteriori 60 -70 k euro rispetto ad un mammografo 2D).

I risultati del report dell'NIHR e dello studio ISPO possono essere di stimolo per:

- I produttori coinvolti nella corsa verso la tecnologia 2D synthetic,

Tabella 1 - Tipologie di immagini diagnosticate

Solo 2D		2D e 3D		2D synthetic e 3D	
Sensibilità (%)	Specificità (%)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Sensibilità (%)	Specificità (%)
87	58	89	69	88	71

- messa a disposizione del NIHR da un noto leader di mercato;
- Le società scientifiche, i medici radiologi e le istituzioni coinvolte nella stesura delle Clinical Practice Guide Lines sugli screening mammografici. E' opportuno valutare lo sviluppo di linee guida per l'esecuzione di screening 2D e 3D per donne con: seno denso, età inferiore ai 50 anni e con casi di metastasi tra i familiari?
 - I buyer nelle loro attività di acquisto delle tre tipologie di mammograf: i 2D, i 3D con possibilità di eseguire un ulteriore esame 2D (con doppia esposizione di raggi X) ed i 3D con possibilità di sintetizzare un'immagine 2D (a partire dalle immagini 3D) e quindi senza specifica emissione di raggi X.

Secondo esempio per evidenziare le sinergie tra le evidenze prodotte dall'Health Technology Assessment (HTA) e le procedure di gara: **la scelta della tecnologia per la diagnosi dell'osteoporosi.**

La metodica MOC di tipo DEXA è considerata il gold standard nella diagnosi dell'osteoporosi (e dell'osteopenia). Esistono, tuttavia, altre tecnologie che possono essere utilizzate con questo scopo, quali la densitometria ossea ad ultrasuoni (QUS), la densitometria ossea con TAC (QCT), la risonanza magnetica (MRI), l'assorbimetria a fotone singolo o doppio (SFA o DPA).

In particolare l'AGE.NA.S. ha condotto, nei vari centri italiani in cui vengono utilizzate queste metodiche, una indagine conoscitiva per rilevare:

- le caratteristiche delle procedure (totale dei volumi, numero di pazienti, numero di esami per osteoporosi primaria, tipo di esame, volumi suddivisi per età).
- le caratteristiche delle procedure su donne in postmenopausa (numero totale delle donne e delle donne in postmenopausa, ragioni, risultati).

- gli aspetti economici, organizzativi e delle procedure (tempo dedicato dal personale sanitario, quantità dei materiali di consumo, tipo e prezzo dei dispositivi ecc.).

Il report AGE.NA.S. riporta inoltre dati sul tipo di apparecchiature in uso nei vari centri, il tariffario per le prestazioni ambulatoriali e il numero di procedure DEXA/QUS effettuate per regime di erogazione. La procedura più utilizzata è la DEXA lombare e femorale (94%), seguono la morfometria vertebrale (3%) e la total body (2%); la DEXA applicata all'avambraccio e al polso è pressoché inutilizzata. Il 57% delle procedure QUS è condotto sulle falangi e il 43% sul calcagno.

Evidenze di questo tipo vanno attentamente valutate nella redazione di una gara d'appalto. In particolare i criteri tecnici minimi e tecnici migliorativi, nel Capitolato tecnico e nel Disciplinare di gara, devono essere in linea con le evidenze delle prestazioni erogate nelle Strutture Sanitarie e con le pratiche cliniche riferimento.

Per quanto attiene ai criteri tecnici migliorativi in particolare le stazioni appaltanti dovrebbero stabilire una relazione di proporzionalità tra il punteggio della caratteristica migliorativa e:

- Le valutazioni dell'OMS sulle misurazioni gold standard per l'identificazione dell'osteopenia o dell'osteoporosi basate su collo femorale o anca totale.
- Le valutazioni di molti esperti, tra cui la International Society for Clinical Densitometry, che consigliano di effettuare la diagnosi dell'osteoporosi utilizzando il T-score ottenuto nei siti colonna lombare, collo femorale e anca totale.
- Le misurazioni DEXA per la BMD in altre zone compreso il trocantere, il triangolo di Ward, la colonna vertebrale e altre aree dell'avambraccio, del calcagno o total body. Anche se queste misu-

razioni, utili per la valutazione del rischio di frattura, non sono raccomandate per la diagnosi dell'osteoporosi.

In tale contesto le apparecchiature offerte dai due principali concorrenti del mercato possiedono, sulla carta, caratteristiche simili per quanto riguarda parametri tecnici quali:

- Precisione e coefficiente di variazione (C.V.) in vivo sulla scansione della colonna.
- Precisione e C.V. in vivo sulla scansione dell'avambraccio.
- Precisione e C.V. in vivo sulla scansione del femore.
- Precisione e C.V. in vivo sulla scansione total body.
- Sw di analisi ulna.
- Multidetettore digitale diretto.
- Scansione di entrambe le sedi femorali senza riposizionamento del paziente.
- Analisi avanzata del femore: calcolo distanza assiale femorale, calcolo dell'indice di resistenza alla rottura del femore, misura spessore corticale.
- Valutazione rischio frattura a 10 anni per il femore con metodo FRAX[®] implementato nel sw del densitometro.
- SW per la ricentatura automatica a video della sede scheletrica misurata senza dover intervenire sul paziente.
- Tempo di scansione Colonna (con C.V. in vivo sulla scansione $\leq 1\%$).
- Tempo di scansione singolo femore (con C.V. in vivo sulla scansione $\leq 1,5\%$).

Le tecnologie si differenziano maggiormente per: la calibrazione in tempo reale durante l'esecuzione di ciascun esame e l'area della finestra di scansione per la BMD di tipo total body.

Il report HTA dell'AGE.NA.S. contiene anche un'analisi costo efficacia della DEXA e della QUS nell'identificazione dell'osteoporosi nella popolazione target.

Per l'efficacia diagnostica AGE.NA.S. ha considerato come outcome il numero di donne in post menopausa con diagnosi di osteoporosi primaria individuati con l'esame DEXA e con l'esame QUS. I dati di efficacia si riferiscono all'unico studio ritenuto valido per l'analisi (Clowes, 2006).

L'ICER (Rapporto Incrementale Costo Efficacia) calcolato dall'AGE.NA.S. per caso identificato con DEXA versus QUS (prevalenza 9,8%) è risultato pari a 1.095,00 Euro.

Il calcolo dell'ICER può essere ripetuto sulla base del risultato della gara che ha aggiudicato, qualche anno dopo il report, una MOC DEXA, marca Technologic S.r.l. modello QDR Discovery Wi, al prezzo di 30.000,00 Euro (con un costo annuo del servizio di manutenzione di Euro 2.400 dopo il primo anno).

In tal caso l'ICER (Rapporto Incrementale Costo Efficacia) calcolato per caso identificato con DEXA versus QUS (prevalenza 9,8%) risulta pari a 517,00 Euro.

La variazione è dovuta unicamente al

prezzo di aggiudicazione della MOC DEXA nella gara in quanto, in base al censimento dell'AGE.NA.S, il "costo delle attrezzature dei centri rispondenti" al censimento è risultato variabile tra un minimo di 58.800,00 Euro ed un massimo di 156.000,00 Euro ed il costo di manutenzione annuo di 5.000,00 Euro.

È quindi evidente che le analisi di costi efficacia elaborate in sede HTA sono di supporto, per le centrali di committenza, nelle valutazioni circa la misura del successo di specifiche iniziative di acquisto.

VINCENZO SALVATORE
ED ELISA STEFANINI
Studio legale Bonelli Erede

Osservatorio giurisprudenziale a cura del Focus Team Healthcare e Life sciences

Gli estremi, le massime, i link ipertestuali ed alcune note illustrative di recenti sentenze possano essere di interesse per i lettori di SIAR news

SU EQUIVALENZA TERAPEUTICA

Sentenze del Tribunale amministrativo per il Lazio, sez. III Quater, n. 6417 e 6419 del 1 giugno 2016

Il TAR del Lazio ha annullato la nota del direttore generale dell'AIFA n. 44992/P del 28 aprile 2014, resa nell'ambito della nuova procedura di gara per la fornitura di medicinali per le ASL della Regione Veneto, ai sensi dell'art. 15, comma 11-ter, d.l. 6 luglio 2012, n. 95, con la quale è stata affermata la sussistenza dell'equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti diversi principi attivi. Secondo il TAR, infatti, la nota è stata emanata in difetto di istruttoria in quanto rinviava ad un giudizio della CTS che, tuttavia, non offriva nella sostanza alcun tangibile elemento valutativo tecnico-scientifico a supporto dell'asserita equivalenza terapeutica tra i medicinali. Al contrario, la decisione sull'equivalenza terapeutica deve essere motivata e resa in esito ad un iter decisionale verificabile, deve indicare l'approccio metodologico seguito ed i relativi parametri di riferimento.

<https://www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=FRNJWYGDNTSLLZAZEJCDXFF4VQ&xq>

PREZZI DEI MEDICINALI IN CLASSE C

Sentenza del Tribunale amministrativo per il Lazio, sez. III Quater, n. 5406 del 9 maggio 2016

Il TAR del Lazio ha annullato la determinazione del 15 ottobre 2007, prot. n. 104004, con la quale l'AIFA ha respinto l'istanza per la classificazione in classe C della specialità medicinale ALTOSALIC, ritenendo non congruo il prezzo indicato in domanda. Il TAR ha infatti ribadito che i prezzi dei medicinali classificati in classe C sono liberamente determinati dalle imprese titolari della relativa autorizzazione all'immissione in commercio.

<https://www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=CNRWDE6B7JHXGPHRVZNA62U3SY&q=>

CASO AVASTIN LUCENTIS

Ordinanza del Consiglio di Stato, sez. VI, dell'11 marzo 2016

Nel corso del giudizio d'appello tra l'Autorità Garante per la Concorrenza e il Mercato (l'"Autorità") e La Roche/Novartis contro la sentenza del TAR Lazio n. 12168/2014 che ha rigettato il ricorso delle società contro la pesante sanzione inflitta loro dall'Autorità per aver artificiosamente differenziato i due medicinali Avastin e Lucentis, il Consiglio di Stato ha ritenuto necessario, ai fini della decisione, sottoporre alla Corte di giustizia dell'Unione Europea le seguenti questioni pregiudiziali di corretta interpretazione del diritto comunitario:

(a) se le parti di un accordo di licenza possano essere considerate concorrenti laddove l'impresa licenziataria operi nel mercato rilevante interessato solo in virtù dell'accordo stesso e se, ricorrendo tale situazione, le eventuali limitazioni della concorrenza del licenziante nei confronti del licenziatario, ricadano nel divieto di cui all'art. 101, c. 1, del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea ("TFUE");

(b) se l'Autorità possa definire il mercato rilevante in maniera autonoma rispetto al contenuto delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci rilasciate dalle competenti Autorità di regolazione farmaceutica (AIFA ed EMA);

(c) se l'art. 101 TFUE consenta di considerare sostituibili e di includere, quindi, nell'ambito dello stesso mercato rilevante un farmaco utilizzato off-label ed un farmaco dotato di AIC in relazione alle medesime indicazioni terapeutiche;

(d) se, ai sensi dell'art. 101 TFUE, ai fini della delimitazione del mercato rilevante, assuma rilevanza accertare, oltre alla sostanziale fungibilità dei prodotti farmaceutici dal lato della domanda, se l'offerta degli stessi sul mercato sia o meno avvenuta in conformità al quadro regolamentare avente ad oggetto la commercializzazione dei farmaci;

(e) se la condotta concertata volta ad enfatizzare la minore sicurezza o la minore efficacia di un farmaco, quando tale minore efficacia o sicurezza non può, alla luce dello stadio delle conoscenze scientifiche disponibili all'epoca dei fatti, essere incontrovertibilmente esclusa, possa comunque considerarsi restrittiva della concorrenza.

Tale rinvio pregiudiziale è rilevante ai fini del giudizio in quanto una eventuale risoluzione delle questioni pregiudiziali nel senso indicato dalle parti private potrebbe determinare l'accoglimento dei motivi di appello diretti a contestare la violazione dell'art. 101 TFUE.

<https://www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=V426WP5YECAXFMZBZSR0P6UZ5E&q=lucentis>

IMPORTI TARIFFE AIFA

Sentenza del Consiglio di Stato, Sez. III, n. 798 del 26 febbraio 2016

Il Consiglio di Stato, discostandosi dall'orientamento espresso dal TAR Lazio, ha ritenuto che il decreto del Ministro della Salute del 24 maggio 2004, sulla rideterminazione degli importi delle tariffe per le prestazioni a richiesta di soggetti interessati, debba essere interpretato nel senso che, nel caso di modifica della sede del titolare dell'AIC, i diritti spettanti ad AIFA vadano corrisposti tante volte quante sono le autorizzazioni all'immissione in commercio sulle quali l'identica modifica deve essere effettuata. Secondo il TAR, infatti, tale interpretazione è supportata dall'art. 5, comma 12, della legge n. 407/1990, che detta i criteri per la determinazione delle tariffe e diritti spettanti al Ministro della salute e all'Istituto Superiore della Sanità, che considera, accanto al costo reale dei servizi resi, anche il valore economico delle operazioni di riferimento, dando rilevanza non soltanto al costo degli investimenti organizzativi - ad esempio relativi ai programmi informatici per la gestione delle autorizzazioni e delle banche dati, finanziabili (ammortizzabili nel tempo) mediante la corresponsione di una pluralità di diritti da parte degli utenti del servizio - ma anche all'utilità economica collegata all'aggiornamento delle AIC, e in questo senso non è dubbio che ciascuna di esse generi proventi in modo autonomo per la società titolare.

<https://www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=Q5DKKZ6OQZQAVAKINO4TI7MNE&q=>

BUDGET DELLA SPESA TERRITORIALE

Sentenza del Tribunale amministrativo per il Lazio, Sez. III Quater, n. 1917 del 10 febbraio 2016

Il TAR del Lazio ha annullato i provvedimenti con i quali AIFA ha assegnato il budget della spesa farmaceutica territoriale 2013 alle aziende del comparto ossigeno terapeutico per tardività. Infatti, ai sensi dell'art. 5 del d.l. 159/2007, il tetto deve essere assegnato a ciascuna azienda titolare di AIC entro il 15 gennaio 2013 mentre invece AIFA ha fissato ad inizio anno un budget provvisorio unico e indistinto per l'intero comparto, provvedendo solo a fine settembre 2013 ad attribuire quello definitivo a ciascuna impresa. Pertanto, secondo il TAR, tale tardiva assegnazione deve ritenersi illegittima, in quanto le singole imprese non potevano far riferimento a tale budget al fine di regolare la propria attività nel 2013.

<https://www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=S4QIOEZU46WAMY4QWOYESKQUTE&q=>

USO COMPASSIONEVOLE

Parere del Consiglio di Stato n. 2356 del 14 novembre 2016.

Il Consiglio di Stato ha reso un parere su una questione sollevata da AIFA con nota del 18 settembre 2015 in relazione alla possibilità di ammettere un uso compassionevole di un farmaco autorizzato e collocato in classe C(nn) ai sensi dell'art. 12, c. 5, del d.l. 158/2012 (decreto Balduzzi, convertito in l. 189/2012). Infatti, in base all'interpretazione letterale di tale norma, combinata con le previsioni del D.M. dell'8 maggio 2003 e della legge 648/1998 sull'uso compassionevole dei farmaci, l'ingresso nella classe C(nn) impedirebbe la prosecuzione della somministrazione del farmaco a nuovi pazienti in quanto il farmaco è autorizzato e quindi commercializzabile al prezzo (non negoziato) proposto dall'azienda farmaceutica. Al contrario, il Consiglio di Stato ha confermato l'interpretazione proposta da AIFA, che consente di superare tale ostacolo, ritenendo che debbano essere comunque ammesse le decisioni, spesso su base volontaria, delle aziende, di rinunciare all'inserimento dei farmaci in classe C(nn) per consentirne l'uso compassionevole, anche a beneficio di nuovi pazienti, fino al rilascio dell'AIC completa di classificazione, prezzo ed eventuale rimborsabilità.

PUBBLICITA' FARMACI

Sentenza del TAR Lazio n. 7539 del 30 giugno 2016.

Con questa pronuncia, il TAR Lazio ha riconosciuto che tutti i farmaci non soggetti a obbligo di prescrizione possono essere oggetto di pubblicità al pubblico. La pronuncia del TAR si discosta dalla prassi seguita dal Ministero della Salute, che ammette la pubblicità al pubblico solo per gli OTC e non per i SOP, mentre si allinea alle previsioni della Direttiva europea n. 200/83 che non recano alcuna distinzione tra gli OTC e gli altri farmaci senza obbligo di prescrizione.

EQUIVALENZA TERAPEUTICA

Sentenza del Tar Piemonte n. 1409 del 15 novembre 2016.

Il TAR Piemonte ha riconosciuto la legittimità della decisione di una stazione appaltante di istituire un confronto concorrenziale nel medesimo lotto tra l'epoietina beta e le altre "epoietine con pari efficacia dimostrata da studi comparativi registrati", tra cui in particolare l'epoietina teta. Secondo la ricorrente: (i) tra i due principi attivi non vi sarebbe alcun rapporto di biosimilarità e non sarebbero sovrapponibili da un punto di vista terapeutico, il che non ne giustificerebbe l'inserimento in un lotto comune; e inoltre (ii) la stazione appaltante non avrebbe il potere di stabilire l'equivalenza terapeutiche tra principi attivi diversi, in mancanza di una decisione sul punto di AIFA previo parere di EMA. Sul primo punto, a seguito di una verifica tecnica condotta dal Dipartimento di Scienza e Tecnologie del Farmaco dell'Università di Torino, è stato accertato che l'epoietina beta e l'epoietina teta costituiscono due principi attivi diversi, ma hanno il medesimo effetto farmacologico e un'attività terapeutica sovrapponibile. Partendo da tale presupposto, il TAR ha ritenuto legittima la scelta della stazione appaltante di istituire un confronto concorrenziale tra tali principi attivi all'interno di un medesimo lotto di gara. Sul secondo punto, il TAR afferma che l'ente istituzionalmente competente, in Italia, ad esprimere pareri sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi diversi in base all'art. 15, c. 11 ter del D.L. n. 95/2012 (convertito in l. n. 125/2012), è l'AIFA, per cui appare priva di fondamento la tesi secondo cui le valutazioni dell'AIFA presupporrebbero un preventivo parere obbligatorio e vincolante dell'EMA. E l'AIFA si era già espressa sulla equivalenza terapeutica di epoietina beta e epoietina teta in data anteriore a quella di indizione della gara in esame con un parere che, secondo il TAR, assume una valenza generalizzata nella misura in cui contiene considerazioni di carattere tecnico-scientifico (sulla equivalenza terapeutica delle due diverse tipologie di epoietine) che non è evidentemente possibile circoscrivere alla specifica gara per cui è stato reso. Pertanto anche il secondo motivo di ricorso è stato respinto.

MARIA A. COMPAGNONE
Comitato Editoriale SIAR
NEWS

ANNA PONZIANELLI
Direttore Editoriale SIAR
NEWS

VALERIA VIOLA
Institutional and Regulatory
Affairs, Pharma Value

Intervista a Paola Testori Coggi

Figura 1 - Dott. Paola Testori Coggi



È Presidente del Comitato Prezzi e Rimborso dell'Agenzia Italiana del Farmaco. È stata Direttore Generale per la Salute e i Consumatori della Commissione Europea a Bruxelles dal 2010 al 2014, dopo essere stata Direttore Generale Aggiunto della stessa DG per tre anni. In veste di Direttrice per la catena alimentare dal 2000, è stata responsabile del Libro Bianco sulla sicurezza alimentare e del programma di azione legislativa nonché della gestione delle emergenze. In precedenza è stata Consigliere del Commissario Emma Bonino e ha lavorato sulla definizione della nuova politica dell'Unione Europea in materia di salute dei consumatori dopo le crisi alimentari.

Dopo anni di attività in Commissione Europea nelle vesti di Direttore Generale per la Salute e i Consumatori con quale spirito e con quali obiettivi ha affrontato questo nuovo ruolo di Presidente CPR?

Per me lavorare nell'amministrazione pubblica, per la *res pubblica*, è un

grande privilegio. Ed il mio obiettivo è stato di contribuire a creare un'amministrazione efficiente al servizio del cittadino. Ho sempre lavorato nel settore pubblico: all'inizio della mia carriera in Regione Lombardia, poi per 33 anni nella Commissione Europea e adesso per l'Agenzia Italiana del farmaco. Il privilegio non è stato solo lavorare nell'amministrazione ma anche occuparsi di politiche di diretto interesse e impatto per il cittadino, quali la salute pubblica, la protezione del consumatore e l'ambiente. In Europa ho cercato di portare avanti il concetto d'investimento in salute, cambiando il pregiudizio che le spese per la sanità siano un costo; esse sono invece un investimento che crea un grande valore aggiunto. Sono stata promotrice di questo concetto attraverso il programma "Investing in Health", una strategia della Commissione Europea rivolta a tutti e non solo agli operatori del settore. Al di là del valore della salute per ciascun individuo, l'investimento in salute, infatti, è importante per tre motivi: prima di tutto investire nella salute delle persone significa investire nella salute dei lavoratori: un lavoratore in buona salute lavora meglio e lavora più a lungo. In secondo luogo, investendo in salute possiamo rendere più efficienti i nostri sistemi sanitari e avere degli *outcomes* di salute migliori con una spesa inferiore. Infine l'investimento in salute riduce le disuguaglianze sociali; è infatti provato che il livello economico e sociale influisce sul livello di salute;

investire nei sistemi sanitari, nella salute in generale, e in particolare nella prevenzione, riduce le disuguaglianze, e contribuisce ad eliminare povertà ed esclusione. Ed è questo spirito che oggi porto in un settore come quello dei farmaci. Garantire un accesso equo e rapido ai farmaci, soprattutto quelli innovativi, ci può aiutare a realizzare un investimento in salute.

A distanza di un anno dalla sua nomina, le esperienze sin ora maturate in questo ruolo sono state in sintonia con gli obiettivi che si era prefissata?

Il mio primo obiettivo è stato la trasparenza. Ritengo che sia fondamentale che il nostro operato sia il più trasparente possibile e lo sia per tutti gli stakeholder, a partire dai pazienti che aspettano con ansia i farmaci fino alle industrie che desiderano commercializzare i propri prodotti. Il secondo obiettivo è stato garantire un dialogo aperto e franco durante la difficile fase della fissazione dei prezzi anche se L'AIFA e le industrie difendono interessi diversi. In sede di negoziazione voglio chiarezza; vorrei che venissero condivisi gli elementi di giudizio da entrambe le parti e che si potesse agire sulla base di modelli oggettivi e prevedibili. L'AIFA e le aziende hanno obiettivi diversi ma il fine ultimo è la salute pubblica.

Se dovessi ragionare su un obiettivo che non sono riuscita ancora a raggiungere, questo è limitare il contenzioso. Il contenzioso fa male, crea danni, fa perdere tempo e ri-

sorse alla Pubblica Amministrazione e alle Aziende. Al momento il contenzioso è altissimo e credo vada fatta una seria riflessione insieme per cercare di limitarlo.

Quali importanti risultati ha ottenuto il CPR sotto la Sua Presidenza e quali eventuali criticità ha dovuto affrontare?

Il nuovo CPR ha cercato di accelerare i tempi e di evitare ritardi nel trattamento dei dossier e di lavorare in sintonia con la CTS, sia a livello di tempistiche che a livello di discussione su grandi temi: le valutazioni scientifiche hanno infatti un impatto sulle scelte economiche. Tutti i membri del CPR lavorano in modo coeso e tutte le decisioni sono prese all'unanimità. Inoltre cerchiamo di garantire un trattamento equo e omogeneo a tutte le aziende. La criticità che riscontro verte sulla "governance" della spesa farmaceutica. È una "governance" che va rivista perché non si potrà gestire la spesa farmaceutica con gli strumenti attuali: le nuove terapie innovative, i trattamenti di lunga durata dei nuovi farmaci oncologici, i grandi bacini di pazienti, a cui si devono garantire le cure più innovative, alzano tantissimo i costi per il bilancio nazionale che inevitabilmente ha delle risorse limitate.

Le negoziazioni che AIFA ed il CPR hanno con le Aziende Farmaceutiche sono orientate all'attribuzione del valore al bene farmaco, che si orienta sia su questioni etiche – il diritto di cura di tutti e tutte – che sulla sostenibilità finanziaria. Su cosa bisogna puntare per mantenere l'equilibrio del Sistema? Il problema del valore del farmaco è centrale sia a livello della Spesa Farmaceutica che a livello della spesa di tutto il Sistema Sanitario; il prezzo dei farmaci deve essere basato su una effettiva analisi di costo-efficacia e costo-beneficio: in

passato abbiamo pagato costi elevatissimi per benefici molto limitati. Per poter valutare un prezzo equo, dobbiamo avere informazioni e dati univoci e condivisibili. Nel dossier di prezzo e rimborso è fondamentale disporre di tutti gli elementi di farmaco-economia, tra l'altro per poter confrontare prodotti diversi per analoghe aree terapeutiche sulla base dei QALY e ICER. Si dovrebbe sempre avere l'ICER per QALY di un farmaco rispetto ai *comparators*: è difficile comparare dei prezzi senza avere tutti i dati del costo/efficacia incrementale. Non credo però che si possano applicare delle "soglie" come nei paesi anglosassoni, perché i farmaci hanno un valore etico che difficilmente è riconducibile ad una soglia. Non si può tuttavia dimenticare che dobbiamo negoziare dei prezzi che siano sostenibili per il SSN e l'industria sa bene quali sono oggi le criticità: bacini di pazienti molto grandi, farmaci oncologici con sopravvivenze molto alte che tendono a cronicizzare.

Dobbiamo anche arrivare a ragionare sui benefici per la società, valutando i costi diretti, i costi per l'ospedalizzazione, i costi sociali, i costi del sistema previdenziale. È un cammino che l'Agenzia sta facendo insieme all'industria utilizzando lo strumento dell'HTA, proponendo nei dossier i costi evitati. È uno sforzo comune in cui ci stiamo impegnando tutti: AIFA, Istituto Superiore di Sanità, Agenas, Ministero.

Il nostro SSN non ha eguali nel mondo, come può essere ulteriormente valorizzato. Cosa ci manca e cosa abbiamo in più rispetto agli altri concittadini europei?

Esistono Paesi Europei che avevano un sistema universalistico e che lo hanno abbandonato: pensiamo a quei Paesi, come la Grecia ed il Portogallo, che hanno avuto la spe-

sa pubblica sotto controllo della famosa Troika, ma anche al Regno Unito. Il nostro sistema universalistico ha un grandissimo valore, dobbiamo difenderlo insieme. Siamo l'unico sistema in Europa che è completamente universalistico. Il fatto di avere uno Stato che è compratore e pagatore unico è importante anche per le aziende. Le Assicurazioni infatti potrebbero non rappresentare una garanzia né per il paziente né per le aziende. Riuscire a trovare una "governance" che mantenga questo sistema universalistico è un vantaggio per tutti: pazienti e aziende.

L'innovazione, richiede la realizzazione di un percorso di valutazione trasparente che ci permetta di valutare il valore: quale ruolo devono giocare i vari sistemi sanitari europei nel raggiungimento di questa trasparenza?

A livello europeo, parlare di un approccio unico sul pricing è molto difficile. Già quando ero a capo della Direzione Generale Salute, la Commissione Europea ha provato più volte a intavolare una discussione sul pricing ma non c'è stata una volontà politica per ovvi motivi: parliamo di bilanci nazionali e gli interessi sono troppo discordanti. Oggi vediamo che ci sono alcuni Paesi con caratteristiche comuni che cominciano a fare un lavoro di HTA e di pricing congiunto, ad esempio c'è il gruppo del Benelux, al quale si è aggiunta l'Austria, il gruppo dei Paesi Baltici ed è iniziata una discussione a livello mediterraneo lanciata dalla Grecia - prima dell'estate si è svolta una prima riunione a livello ministeriale.

Inoltre la Commissione Europea ha lanciato la consultazione pubblica su come rinforzare la cooperazione nell'HTA: è stato pubblicato l'*Inception Impact Assessment for an EU initiative for strengthening EU cooperation on Health Technology As-*

¹ http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_144_health_technology_assessments_en.pdf

essment¹. Questo è il primo reale passo verso una legislazione in materia di HTA, con la quale la Commissione propone un sistema che metta in comune l'HTA dei vari Paesi condividendo dati e risultati. Sarà qualcosa che andrà ben oltre la cooperazione dell'HTA Network e della Joint Action EUnetHTA. Il processo regolatorio è molto complesso, questo è l'inizio e possiamo aspettarci un proposta legislativa alla fine del prossimo anno per sviluppare una nuova policy europea nell'ambito dell'HTA, ovvero la valutazione del valore globale e complessivo del farmaco.

Come vede la collaborazione sempre più stretta tra gli Enti Regolatori e gli organismi che si occupano

di HTA al fine di “identify and undertake specific steps to improve the efficiency of the processes and conditions for patients’ timely access to an effective medicine” e soprattutto quale spinta può fornire ulteriormente il contesto regolatorio al raggiungimento di un rapido accesso ai medicinali?

L'EMA ha lanciato dei progetti fondamentali, quali il *Scientific Advice*, molto noto alle Aziende, che facilita la valutazione dell'efficacia relativa e quindi il successivo processo di HTA: si cerca già nella fase pre-marketing di intervenire nei randomized clinical trial, in modo che ci aiutino ad identificare il valore del farmaco. Noi spingiamo l'industria affinché questo strumento di dialogo venga utilizzato il più

possibile sia a livello europeo che nazionale. L'AIFA è considerata oggi a livello europeo un punto di riferimento e dà un enorme contributo alle valutazioni scientifiche in sede europea. Naturalmente tutto questo implica per l'AIFA un grande sforzo a livello di risorse umane che non sempre sono disponibili. Possiamo però essere ottimisti per il futuro: la nostra Ministra Lorenzin ha realizzato un obiettivo importante, ovvero quello di aumentare nei prossimi anni il personale con quasi di 250 persone, la riorganizzazione di AIFA è stata completata e abbiamo il nuovo Direttore Generale. E lasciatemi aggiungere che se si arrivasse a diminuire il contenzioso, potremmo liberare risorse preziose!

PATRIZIA SIGILLO
Direttore Editoriale SIAR
NEWS

ANNA PONZIANELLI
Direttore Editoriale SIAR
NEWS

Intervista a Patrizia Popoli

Figura 1 - Dott. Patrizia Popoli



Dirigente di ricerca presso il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, Direttore del reparto di Farmacologia del Sistema Nervoso Centrale e Membro della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I. È stata per molti anni supplente permanente del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità presso il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) dell'AIFA ed è attualmente Presidente della stessa Commissione. Nel campo della ricerca si interessa di Farmacologia del Sistema Nervoso Centrale. Svolge inoltre numerose attività di tipo regolatorio nel settore dei farmaci

Dottorssa Popoli, dopo anni di attività sia in ISS, ma anche considerando le esperienze pregresse in CTS, può indicarci con quale spirito e con quali obiettivi ha affrontato questo nuovo importante ruolo di Presidente CTS?

Sono in ISS da oltre 30 anni (ho "festeggiato" il 31° anno circa due

settimane fa), per cui ho sempre lavorato in un ambiente a carattere fortemente "istituzionale". Ho quindi affrontato questo nuovo ruolo in CTS essenzialmente con spirito di servizio. Anche se ho avuto un'esperienza pregressa in questa Commissione (in rappresentanza dell'ISS), rientrarci da Presidente è stato completamente diverso. Questo ruolo comporta una responsabilità molto forte, che ho sentito fin dal primo momento, ripromettendomi di coordinare la Commissione con equità e trasparenza, basando le scelte sul criterio dell'evidenza scientifica, ascoltando tutti e cercando di prendere decisioni imparziali e corrette da tutti i punti di vista (interesse del paziente, tenuta del SSN, giusta valorizzazione dell'innovazione in campo farmaceutico). Obiettivo ambizioso, e compito non facile.

Le esperienze di questi mesi sono state in sintonia con gli obiettivi che si era prefissata?

Le scelte della Commissione sono complesse, e molte volte difficili, anche perché ci si trova sempre più spesso a decidere sulla base di evidenze incomplete e a margini di incertezza importanti. In queste condizioni non è facile mantenere un equilibrio tra garantire ai pazienti un accesso precoce ai nuovi farmaci e stabilirne il reale *place in therapy*. Tutte le scelte, come già detto, devono inoltre essere eque e tenere conto di molti fattori diversi, per cui si tratta indubbiamente di un compito di grande responsabilità.

Devo dire che ho trovato una Commissione molto preparata e motivata, con la quale si riesce sempre a dialogare e a trovare un punto d'incontro. Tutti hanno una grande disponibilità allo studio e all'approfondimento della documentazione, e adesso che gli Uffici ci mettono a disposizione le istruttorie con un minimo di anticipo rispetto alla seduta, riusciamo a prepararci meglio che in passato. Aggiungo che la Segreteria Tecnico-Scientifica della Commissione è molto disponibile, puntuale ed efficiente. Da questo punto di vista sono soddisfatta. C'è anche molta disponibilità a lavorare "in sede", prolungando spesso i giorni di riunione o prevedendo sedute straordinarie. Purtroppo tuttavia, considerando la complessità e la delicatezza del nostro compito, il tempo a disposizione ci sembra sempre insufficiente. Tra l'altro, negli ultimi mesi il numero di audizioni concesse dalla CTS è aumentato, e questo - se da un lato è un fatto positivo in un'ottica di maggiore trasparenza ed apertura - comporta inevitabilmente un rallentamento del lavoro ordinario della Commissione. Nel complesso, pur essendo abbastanza soddisfatta, non posso dire che tutto sia stato in sintonia con gli obiettivi che mi ero prefissata, perché c'è ancora tanto da fare per migliorare l'efficienza del processo valutativo e anche per quanto riguarda alcuni argomenti di carattere generale (*in primis*, innovatività), che non sono stati ancora adeguatamente affrontati. Comunque abbia-

mo davanti ancora un po' di tempo, e sono certa che riusciremo a migliorarci. Mi piacerebbe anche stabilire un raccordo più stretto con il CPR: con la Presidente Testori Coggi abbiamo un rapporto molto buono e aperto, ed entrambe vorremmo avere un maggior numero di occasioni di confronto.

Come vede il ruolo della CTS come organo deputato alla valutazione scientifica del farmaco in Italia tra decisioni prese da EMA da un lato e dalle successive Commissioni dei proutuari regionali dall'altro?

La valutazione che si fa a livello nazionale riguarda essenzialmente la definizione del *place in therapy* dei nuovi farmaci ai fini della rimborsabilità, quindi non si può considerare un'inutile ripetizione di quello che viene fatto all'EMA. Diverso, secondo me, è il discorso della successiva rivalutazione a livello regionale. Personalmente ritengo che tale rivalutazione non sia giustificata, e che rischi di causare – oltre a dei ritardi – anche diseguaglianze nell'accesso ai farmaci per i pazienti.

Come coniugare in Italia ed in Europa il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse nei processi di valutazione del farmaco? Ci riferiamo in particolare modo alle associazioni dei pazienti e dei cittadini.

In Europa c'è già molta attenzione al coinvolgimento di pazienti e cittadini, ed esistono molte iniziative, anche formative, rivolte ad una crescente valorizzazione del ruolo di questi soggetti. In Italia siamo un po' più indietro da questo punto di vista. A parte alcune iniziative già messe in atto da parte dell'Aifa, credo che anche la nostra Commissione dovrebbe coinvolgere di più le Associazioni dei pazienti, specialmente quando c'è la necessità di condividere una decisione e spiegare i motivi che portano ad una determinata scelta.

Il nostro SSN non ha eguali nel mondo, come può essere ulteriormente valorizzato. Come vede la posizione dell'AIFA in termini di collaborazione con gli altri Enti Regolatori ai fini di una velocizzazione dell'accesso ai medicinali in EU ed in Italia?

Ovviamente la valorizzazione del nostro SSN richiederebbe innanzitutto un adeguamento delle risorse. Ciò non ci esime tuttavia dalla responsabilità di ottimizzare l'utilizzo di ciò che abbiamo a disposizione, valorizzando i farmaci veramente innovativi (cioè quelli che mostrano un effettivo valore aggiunto, in termini di beneficio clinico, nel trattamento di patologie importanti) e disinvestendo da ciò che non ha

mantenuto le promesse. Ritengo inoltre che l'adozione di una strategia di valutazione economica non limitata ai farmaci, ma che tenga conto del costo totale di una malattia (farmaci, ricoveri, controlli, perdita di produttività, ecc.) aiuterebbe senz'altro a compiere delle scelte più costo-efficaci e razionali. Anche la collaborazione tra Stati (inclusa ad esempio la possibilità di anticipare e condividere a livello comunitario le valutazioni di HTA) potrebbe essere di aiuto, anche se bisogna necessariamente tenere conto delle profonde differenze che esistono tra i sistemi sanitari dei vari Paesi. Ritengo inoltre che la partecipazione attiva dell'Italia a progetti comunitari, come il pilota (recentemente concluso) sull'*Adaptive Licencing* o il progetto PRIME (che prevede l'istituzione di un dialogo precoce tra Agenzie e Aziende per favorire lo sviluppo di farmaci rivolti ad *unmet medical need*) potrebbe aiutarci a ragionare un po' più a lungo termine e ad ottimizzare le nostre strategie. Infine, credo che si debba sostenere, rafforzare e razionalizzare lo strumento dei MEAs: del resto, anche se questo è un merito dell'Aifa e non della CTS, sembra che i nostri sistemi di condivisione del rischio siano considerati all'avanguardia a livello mondiale.

ERRATA CORRIGE

L'articolo a pag 37 del numero 69, dal titolo "Intervista a C. Capezzuoli, Ufficio Stampa European Food Safety Authority, EFSA", in realtà è un'intervista rilasciata da Francesca Avanzini. Ci scusiamo dell'errore con tutte le persone coinvolte e con i nostri lettori".

Gruppi di Lavoro SIAR (GDL)

PRESENTAZIONE DEL GDL INFORMAZIONE SCIENTIFICA - *A cura di Daniela Ghislieri, Maurizio Giaracca*

Avviato nel giugno del 2014, in circa un anno e mezzo, si tiene un incontro al mese riunendo 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 mallevare 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 esplicitazione all'interno delle normative ed ai quali il nostro GdL ha provato a dare risposta.

SIAR

Partecipanti GdL Informazione Scientifica

Anna Fasola	Elena Giorgi
Maurizio Giaracca	Francesca Gliotti
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

SIAR

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

PRESENTAZIONE DEL GDL ACCESSO - *A cura di Enrico Bosone, Anna Ponzianelli*

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

P. Berti; E. Bosone (coordinatore); I. Cardinali; P. Cominetti; G. Giuliani; S. Imbesi; B. Maspes; E. Marcotullio; N. Martone; A. Ponzianelli (coordinatrice); S. Sanzone; 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.

SIAR  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

SIAR  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

PRESENTAZIONE DEL GDL SIAR "NON SOLO FARMACO" /2016-2018/ - *A cura di Viviana Mascilongo, Elisabetta Scordari*

Questo gruppo tecnico si occupa dello studio della normativa Europea e Nazionale, dei suoi aggiornamenti ed applicazione, relativa alle categorie di prodotti appartenenti alla sfera della salute/benessere, che non rientrano nella classificazione di Farmaci. Dunque: dispositivi medici, integratori alimentari, cosmetici, prodotti veterinari, etc.."

- Gli argomenti trattati saranno sviluppati in base alle esigenze ed interessi dei partecipanti. Da una prima riunione, in data 11 novembre 2016, è emersa la necessità di dare particolare spazio ad approfondimenti relativi al **nuovo regolamento europeo sui dispositivi medici**, affrontando in particolare le seguenti tematiche:

- Materiale Promozionale
- Organismi notificati
- Il ruolo dei distributori
- Identification and traceability of devices, registration of devices and of economic operators, summary of safety and clinical performance, European databank on medical devices
- Person responsible for regulatory compliance
- Modalità di rinnovo per i dispositivi medici in possesso di un certificato di marcatura CE con data di scadenza successiva al 31 maggio 2017.

Inoltre, i partecipanti hanno palesato particolare interesse relativamente agli aspetti regolatori per gli **Integratori Alimentari**: è in corso l'organizzazione di una riunione tecnica specifica per quest'ultima tematica, probabilmente nel mese di giugno 2017.

Le riunioni si terranno con una cadenza trimestrale. Ma aggiornamenti e brain storming sono facilitati anche attraverso l'utilizzo di un gruppo WhatsApp specifico.

Per poter partecipare aderire come partecipante, è possibile inviare una mail ad entrambi le coordinatrici: vivianamascilongo@siar.it, elisabettascordari@libero.it, previa verifica della propria iscrizione come socio annuale Siar.

GdL SIAR "LA SPERIMENTAZIONE CLINICA"/2014-2016/ - *A cura di Gianluca Botta, Viviana Mascilongo*

Questo gruppo tecnico si è occupato 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...

A seguito di riunioni tecniche organizzate nell'ultimo biennio 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 (volume cartaceo)

http://www.mattioli1885.com/store/index.php?main_page=product_info&cPath=34_38&products_id=593

inglese (ebook on-line)

<https://www.bookrepublic.it/book/9788862615570-practical-handbook-of-clinical-investigation/>

Abstract ed elenco autori: <http://www.mattioli1885.com/health/e-online-lebook-practical-handbook-of-clinical-investigation/>

Nel 2017 sarà prevista l'organizzazione di un nuovo GdL con focus sulla sperimentazione clinica per i farmaci in Italia tramite un continuo monitoraggio dell'evoluzione dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) - Aifa a cura del Dr. Gianluca Botta in collaborazione con SSFA.

Nome e Cognome _____

Titolo di studio _____

Età inferiore a 26 anni: SI NO

Dipendente azienda: 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 _____

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 SIAR News 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.
- c) New Aurameeting Srl, in qualità di Segreteria Delegata in nome e per conto di 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, presta il suo consenso al trattamento dei dati personali per i fini indicati nella suddetta informativa.

Data: _____

Firma: _____

Da trasmettere a: **Segreteria SIAR** via fax 02/66200418 o via e-mail siar@newaurameeting.it

La quota di iscrizione per l'anno 2017 è di € 97,00. Quote ridotte: € 40,00 per le persone di età inferiore ai 26 anni - € 70,00 per chi non dipende da Aziende (si prega di contrassegnare la voce di pertinenza sulla scheda di iscrizione).

Modalità di Pagamento

Versamento con Bonifico Bancario intestato a: SIAR c/o CARIPARMA DI PAVIA – AG. 2 - IBAN IT 75 0 06230 11330 000046460968
Oppure tramite assegno bancario intestato a: SIAR

Per informazioni rivolgersi alla **Segreteria SIAR c/o New Aurameeting Srl**: Tel +39 02/66203390 - Fax +39 02/66200418
siar@newaurameeting.it - www.newaurameeting.it
(Segreteria Amministrativa e Legale SIAR – Via della Rocchetta 2 – 27100 PAVIA)