

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 71

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



MATTIOLI 1885

SIARNEWS

Il Giornale della
Società Italiana Attività Regolatorie

Presidente

Enrico Bosone

Via della Rocchetta, 2 - PAVIA
Segreteria 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

Sommaro - Fascicolo n° 71

- 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 SIAR*
- 64° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio**
Milano - Venerdì, 10 febbraio 2017
- pag. 5 RELAZIONI:
Registri AIFA come strumento di appropriatezza e sostenibilità - **Giovanni Murri** - *Dirigente Ufficio Registri - AIFA*
- pag. 13 Evoluzioni del Mondo Farmaceutico. Riflessioni di un Regolatore Europeo - **Luca Pani** - *CHMP and SAWP Member - EMA*
- pag. 23 Riflessioni sul sistema di Farmacovigilanza - **Luca Pani** - *CHMP and SAWP Member - EMA*
- pag. 33 Timely Access per Medicine Prioritarie- **Enrico Bosone** - *Presidente SIAR*
- pag. 38 Bruxelles, Parlamento Europeo - 28 giugno 2017
- pag. 40 Ricerca farmacologica e elementi di valutazione Prezzo e Rimborso in nuove aree - **Giovanni Giuliani** - *Payer Evidence leader - Roche SpA*
- pag. 46 ARTICOLI:
Pubblicità dei medicinali, ISF e informazione scientifica - **Fausto Massimino** - *Director Legal, Governance and Compliance*
- pag. 50 Price and Reimbursement System in Italy - **Anna Ponzianelli** - *Institutional Affairs & Rome Office Head - Novartis Farma S.p.A. - Vice Presidente SIAR - Relazioni Pubbliche* - **Paola Berti** - *Direttore Affari Regolatori Italia - Allergan Italia S.p.A. - Socio SIAR* - **Giorgio Pulsoni** - *Stageur Institutional Affairs & Rome Office - Novartis Farma S.p.A. - Socio SIAR*
- pag. 55 Acquisti pubblici, internet e condivisione dei contenuti - **Marco Amenta** - *Procurement Manager Associazione Italiana Ingegneri Clinici member*
- pag. 57 Rassegna giurisprudenziale - **Vincenzo Salvatore** - *Focus Team Healthcare e Life sciences - BonelliErede* - **Carla Passerini** - *Focus Team Healthcare e Life sciences - BonelliErede*

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
(71/2017)

è stato chiuso in tipografia
nel Luglio 2017

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 finanziamenti 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

Parole chiave: dialogo, fiducia, reputazione

Care socie e cari soci SIAR, questo è il 3° numero di SIAR News frutto della nostra esperienza editoriale. Questo fascicolo ci sembra pieno di contenuti nelle più diverse definizioni e competenze di ciò che intendiamo come attività regolatorie. Mentre scriviamo queste poche righe, stanno uscendo i roboanti risultati delle elezioni nel Regno Unito. C'è già qualcuno che spera che Brexit sia stato solo uno scherzo e che venga messo in discussione. Non abbiamo idea di cosa possa succedere, come dice Enrico Bosone nelle note della presidenza di questo numero, prevedere il futuro è impossibile. Qualcosa però lo abbiamo imparato. Lo abbiamo imparato guardando gli sbagli degli altri e compiendone altrettanti noi, of course. Bisogna fare Sistema. Ed il raggiungimento di un obiettivo comune passa attraverso il dialogo, la fiducia nell'interlocutore e ovviamente una buona reputazione di tutte le parti in causa. Nel nostro piccolo, come SIAR, sentia-

mo di aver percorso un cammino legato alla competenza, allo studio e alla qualità; siamo accreditati con le Istituzioni Regolatorie italiane, collaboriamo con diverse università ed associazioni, sempre in una logica di trasparenza e senza finalità di lucro. Dialogo, fiducia, reputazione.

È grazie a questi elementi che riusciamo a portare avanti le nostre attività. Un ringraziamento (grazie) quindi a tutti coloro che partecipano ai seminari ed ai corsi SIAR, che portano linfa vitale ai gruppi di lavoro con la presenza e con approfondimenti puntuali e professionali, che diffondono le nostre attività, che riescono a trovare il tempo – senza tralasciare gli impegni aziendali – per impegnarsi a far sì che la figura del Regulatory esca dal rigido schema normativo e diventi una figura più snella, sfaccettata e versatile, partner ideale di confronti ed approfondimenti per le Autorità. E ovviamente grazie a tutti coloro che scrivono e lavorano per SIAR News.

ENRICO BOSONE
Presidente SIAR

Note della presidenza

Cari Amici, prevedere il futuro è una delle tante aspirazioni umane, quasi sempre frustrate. Ricordate Gaber con l'uccello che "non ha memoria" e che "non si sa da che parte andrà?"

Spesso siamo bravi nell'analisi del passato e del presente, ma quando si tratta di dire cosa succederà o magari di proporre "medicine" per il futuro, casca l'asino...

Quello che si può evidenziare sono le linee di tendenza e i nuovi strumenti che stanno emergendo: le due Relazioni del Professor Luca Pani, ex Direttore Generale di AIFA, che abbiamo il piacere di pubblicare in questo numero, sono improntate a questa metodologia. Diamo la possibilità a chi non ha potuto partecipare al Seminario di febbraio di leggere i Suoi interessanti interventi.

Difficile dire cosa succederà con lo spostamento di EMA (a Milano?) e con le tante iniziative per ridare slancio all'Unione Europea, nate sull'onda dei successi delle formazioni politiche favorevoli all'Europa in Olanda, Austria e Francia.

Noi intanto continuiamo a lavorare umilmente per portare un contributo positivo: la collaborazione con Cittadinazattiva, i progetti di collaborazione educativa con AIFA, i nuovi Gruppi di Lavoro (quello sulla farmacovigilanza è appena partito) e altre iniziative che condividiamo, come sempre, tramite SIAR NEWS e il nostro sito web.

Cari saluti a tutti

GIOVANNI MURRI
Dirigente Ufficio Registri -
AIFA

Registri AIFA come strumento di appropriatezza e sostenibilità

64° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio
Venerdì, 10 febbraio 2017 - Centro Congressi Palazzo
delle Stelline - Corso Magenta, 61 Milano

In premessa, prima di iniziare la presentazione di questa relazione sui registri di monitoraggio AIFA, vorrei sottolineare che in questi ultimi mesi abbiamo, come Ufficio Registri, in sintonia con il nuovo Direttore Generale dell'AIFA, proceduto ad una profonda revisione dell'impostazione che aveva caratterizzato la produzione e l'implementazione dei registri di monitoraggio negli ultimi anni. Nel corso della relazione cercherò di chiarire le novità introdotte e le ragioni che ci hanno portato a realizzare un nuovo modo di lavorare.

I registri di monitoraggio AIFA nascono nel 2005 da una felice intuizione dell'allora Direttore Generale Nello Martini, nel corso degli anni si sono trasformati da una ipotesi sperimentale ad una realtà molto complessa ed articolata, però l'impostazione iniziale che individuava, quali obiettivi dei registri, la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e il controllo della spesa, si è mantenuta nel tempo e tutt'ora gli obiettivi di cui sopra costituiscono le architravi che stanno alla base del progetto dei registri di monitoraggio.

La dimostrazione della crescita del fenomeno registri è facilmente verificabile anche dal numero di utenti che si sono aggiunti nel corso del tempo (vedi slide n. 4)

Questo significa che lo strumento viene utilizzato in maniera massiva. Abbiamo avuto una crescita enorme in **questi ultimi anni, soprattutto dal momento in cui è stata messa in campo la nuova piattaforma del 2013** e c'è stata una crescita veramente veloce. I pazienti sono oltre un milione e i trattamenti sono an-

cora di più, perché un paziente può aver avuto più di un trattamento.

Nelle slides n. 5 e 6 si evidenzia la crescita negli anni.

Nei trattamenti avviati c'è sempre una prevalenza dei registri oncologici (slide n. 7) rispetto agli altri, infatti, il registro oncologico è quello per cui nasce originariamente il registro fin dal 2005-2006 quando sono stati creati i registri AIFA.

Significativa è anche la crescita dei trattamenti gestiti dai registri di oftalmologia e quelli per la cura dell'HCV. Nella slide n. 9 si evidenziano le diverse percentuali delle varie tipologie di accordi applicati ai registri, a questo riguardo si può notare una netta prevalenza dei P.b.R rispetto agli altri tipi di accordi. In questi ultimi tempi stiamo osservando e stiamo anche favorendo un riequilibrio rispetto agli accordi finanziari che crediamo siano di più facile gestione.

La crescita dell'importanza dei registri è stata accompagnata anche dalle approvazioni di leggi che stanno trasformando i registri in un sistema a forte vocazione istituzionale.

La prima legge è quella del 2012, la 135, che stabilisce che i registri di monitoraggio sono strumenti che tracciano contabilizzazione degli agreement anche ai fini del calcolo dei tetti di spesa.

A seguire c'è stata un'altra legge, la 125 del 2015, che per la prima volta individua i registri come strumento di valutazione ai fini della negoziazione del prezzo, e anche questo è un passaggio fondamentale: il registro diventa uno strumento di supporto nel momento in cui si va alla valutazione dopo aver esaminato i dati. La finestra temporale prevista di 24 mesi dovrebbe consentire, una

volta estratti i dati, una valutazione ai fini della ridefinizione del prezzo o dell'esclusione del farmaco dalla rimborsabilità.

L'ultima novità legislativa è contenuta nella legge finanziaria di quest'anno e prevede che tutti i farmaci innovativi e potenzialmente innovativi dovranno essere gestiti attraverso registri. Da una parte si tratta di una grande valorizzazione dello strumento, dall'altra carica ancora di più lo strumento di una responsabilità che, è evidente, deve essere gestita, perché a quel punto ci sarà chiaramente un'implementazione del numero dei registri, vista la tendenza alla definizione di farmaco innovativo che è sempre più presente nel mercato del farmaco.

Diamo di seguito un breve resoconto (slide 14 e 15) della nuova piattaforma che è stata introdotta nel gennaio 2013. Sono stati realizzati 150 nuovi registri, più i 36 versioni. Questi ultimi rappresentano aggiornamenti dovuti alle variazioni richieste nel corso della vita del registro, magari per nuove indicazioni, passano per gli organi consultivi dell'AIFA e poi hanno la necessità di essere implementati nel sistema online, quindi attraverso nuovi sviluppi.

Sono stati 74 i MEA applicati, 18.000 ticket lavorati.

Su questo ultimo punto stiamo cercando di valutare come semplificare il processo perché il ticket in realtà è una situazione patologica che non dovrebbe esserci. Quindi stiamo cercando di realizzare, nella prossima sistemazione informatica del sistema, la possibilità che l'utente gestisca autonomamente le variazioni,

ovviamente le variazioni dovranno essere tracciate adeguatamente.

Non possiamo, a questo punto, sottacere che questo aumento di richiesta dei registri ha prodotto una situazione di pending che stiamo cercando di gestire in due modi: un primo strumento è la chiusura dei registri che si ritengono non più necessari o che hanno svolto il loro compito dopo tanti anni di esercizio; il secondo strumento è la rivalutazione degli accordi negoziali che possono precludere anche alla chiusura del registro; in alcuni altri casi si può pensare anche a delle forme di controllo diverse che non siano il registro.

Comunque diciamo che questa situazione del pending si è creata soprattutto in virtù di due passaggi che sono stati gestiti da AIFA con difficoltà. Il primo tra la prima piattaforma (gestita dal Consorzio CI-NECA) e la seconda nel gennaio 2013 che ha creato la necessità di editare tutti i registri che stavano nella vecchia, per garantire la continuità del servizio.

Il lato negativo di mantenere attivo il servizio è stato che si è creato un pending strutturale che stiamo ancora faticando a colmare.

La seconda motivazione è che nel passaggio dal vecchio gestore che ha creato la piattaforma nel 2013, al nuovo, all'inizio del 2016, si sono creati ulteriori problemi che hanno ritardato la piena operatività del sistema.

A seguire alcune considerazioni che sono state portate anche come relazione alla CTS di dicembre, condivise con il Direttore Generale e che sono delle considerazioni sulla situazione, soprattutto alcune linee guida, alcune proposte operative per cercare di reindirizzare un progetto che ha intrinsecamente un grandissimo valore, che però rischia di non decollare ed incepparsi se non si introducono dei correttivi urgenti. Questo è lo spirito con cui stiamo lavorando. Le cinque linee guida sono queste: (vedi slide n° 17/18/19/20)

1) Si conferma il valore del registro come strumento di appropriatezza e di controllo della spesa farmaceutica, anche ai fini della valutazione dell'efficacia del farmaco attraverso il sistema che la legge 125 del 2015 ha formalizzato. Però proprio perché si tratta di uno strumento prezioso di controllo non può essere inflazionato. Deve essere attentamente valutato il ricorso al registro di monitoraggio in tutta la filiera decisionale che nasce dal segretariato, continua col processo negoziale e con la valutazione degli organi consultivi.

2) Lo strumento del registro può essere utilizzato dove si ritiene che sia assolutamente indispensabile, in altri casi si può fare ricorso, come in passato si è fatto e come in parte si continua a fare, ad altri strumenti altrettanto validi.

Su questo punto voglio ancora dire che è un fatto di responsabilizzazione, non è soltanto un discorso formale. Molte volte il ricorso al registro, anche negli organi consultivi, è stato come dire una via di fuga. In certi casi il registro è un rimando per evitare di prendere una decisione.

Non so quanto ci vorrà per arrivare a maturare un approccio diverso e maggiormente responsabile, però credo che negli uffici e anche negli organi consultivi dell'AIFA, a seguito di queste considerazioni che sono state fatte con grande forza nei mesi scorsi, si stia prendendo coscienza di questo problema.

3) La terza questione è relativa al fatto che il sistema dei registri nel modello italiano è un sistema molto pervasivo, si tratta di un sistema massivo. Pertanto, proprio perché è un sistema che ha un grosso impatto sul servizio sanitario, e produce un grande dispendio di energie, non solo e non tanto per la spesa che fa l'AIFA, quanto rispetto all'investimento fatto dagli ospedali, deve essere ben ponderato. Infatti, l'investimento in termini di

tempo dei medici, dei farmacisti, di tutti quelli che ci lavorano, dei direttori sanitari per controllare il sistema deve essere ben valutato ai fini di un bilanciamento tra gli obiettivi che sono quelli di cui parlavo al punto 1, col fatto di non caricare troppo di ambizione questo strumento, altrimenti si crea un cortocircuito con delle "reazioni avverse". L'ospedale, l'utente, il medico, vede il registro non come uno strumento di aiuto ma come un nemico da combattere. Questo è quello che non vogliamo.

4) Poi c'è un punto con la posizione dell'industria. L'industria ha colto sempre favorevolmente il sistema dei registri perché l'ha visto come uno strumento innovativo che poteva favorire il processo negoziale, però bisogna approcciarsi a questo discorso del registro con una certa onestà intellettuale. L'industria quando porta un farmaco sa perfettamente quali sono le criticità di quel farmaco, quindi il registro dovrebbe essere puntato sul focus delle criticità, cioè il protocollo d'indagine deve essere fatto su quelle cose che non vanno, perché questo è l'obiettivo. Esporsi in maniera onesta significa accelerare il processo di autorizzazione.

Però, se dietro questo sistema c'è l'idea di rinviare attraverso un meccanismo, passatemi il termine, di furbizia, non andiamo lontano. Diciamo che noi vorremmo fare un sistema di registri che vada a colpire esattamente attraverso il focus delle criticità, proprio perché la legge 125 ci chiede che dopo 24 mesi l'AIFA vada a rivedere il rapporto con l'azienda in base a quelle che sono le cose che non sono andate. Ora però nel registro mettiamo 10 cose che non servono a chiarire l'efficacia del farmaco, non avremo mai il riscontro di quello che serve. Su questo c'è da fare un chiarimento col sistema industriale.

5) L'ultima questione è quella relativa alla qualità del dato. La

qualità del dato è una funzione essenziale perché se non ci fidiamo dei dati rischiamo di non impostare un corretto processo di rinegoziazione.

Essendo l'attuale sistema di raccolta dati abbastanza faticoso per gli utenti, si potrebbero generare situazioni di tracciatura non corretta e quindi bisognerà trovare forme di semplificazione e di controllo.

Sulla base delle cinque considerazioni generali, abbiamo elaborato in questi mesi cinque proposte operative per cercare di riportare in asse il progetto.

1) Intanto la prima cosa è fare un processo di semplificazione dal punto di vista logico che non significa rinunciare ai dati o rinunciare alla raccolta di dati importanti, significa soltanto non introdurre dati aggiuntivi che producono inutili carichi di lavoro agli utenti e quindi creano poi una situazione di contraddizione con la pratica clinica corrente. Questo è uno dei problemi che abbiamo riscontrato maggiormente in questi anni: si introduce una regola (il registro è un insieme di regole: tu dai il farmaco in un certo modo, in una certa finestra temporale), se queste regole sono troppo rigide o sono troppe, vanno in conflitto con la gestione clinica che il medico fa nell'ospedale e nella cura del paziente. Questo è un punto delicatissimo, perché se le regole vengono messe troppo blande o non vengono messe affatto si rischia di non avere nulla, ossia diventa una raccolta dati più formale che sostanziale. Se però, ed è l'esperienza di questi anni, il sistema di regole viene stressato ed esasperato si creano dei corti-circuiti che si riflettono in maniera negativa sulla raccolta dei dati. Quindi bisogna trovare un giusto equilibrio tra questi due momenti, e non è facile, ci stiamo lavorando anche con l'aiuto della CTS.

2) Il sistema degli agreement sono stati elaborati in Italia, e ce ne viene tutto il merito perché fa parte della nostra indole di fantasia e di creatività. Poi però quando la creatività è

troppa, si va incontro a delle forme di difficoltà nel gestire gli accordi con i registri. Allora, anche qui, bisogna trovare un punto di equilibrio. Il metodo deve essere standardizzato, non possiamo arzigogolare con negoziati fantasiosi, introducendo degli agreement strani che poi non si riesce a implementare nel sistema informatico. Oppure sì, tutto si può fare, però l'implementazione richiederà molto tempo e molti investimenti in termini finanziari e probabilmente si farà fatica a farla funzionare correttamente. Quindi la ricerca della perfezione in questo senso o della creatività esasperata produce questi problemi. Bisognerà creare dei sistemi standard sui quali il nostro asset negoziale si regola e non viceversa, vale a dire sistemi in cui la nostra struttura negoziale fa quello che vuole e poi il sistema dei registri si ritrova a dover affrontare tutti i problemi applicativi.

Quindi c'è l'idea di rivalutare il discorso del Cost Sharing e del Caping che sono strumenti di facile applicazione. E poi anche il Payment by Result ma nei casi in cui ci sia prima un focus sulle criticità, altrimenti diventa difficile anche individuare le questioni sul risultato.

3) Il terzo punto che si ricollega alla qualità del dato è il discorso del controllo, cioè il controllo è una cosa molto bella, il sistema italiano ha introdotto uno strumento che ha una infrastruttura di controllo ramificata che consente di aprire o chiudere reparti, ospedali e di poter accedere alle cure sulla base delle decisioni e in tempi rapidissimi da parte dei referenti regionali. Inoltre, c'è la figura del direttore sanitario che è una figura centrale. Purtroppo non è stata ancora valorizzata a pieno, stiamo cercando di sviluppare nuove funzionalità che il direttore sanitario dovrà avere. Perché l'idea che il controllo della corretta gestione del registro la faccia AIFA è assurda. La gestione corretta del registro la deve realizzare l'ospedale, nemmeno la Regione, ma l'ospedale. La figura di controllo rappresentata dalla direzione sanitaria fortunatamente si è attrezzata o si sta

attrezzando con uffici preposti per la gestione di questi meccanismi che possono andare a verificare in tempo reale la congruità della gestione del registro con la gestione della cartella clinica, le due cose in teoria dovrebbero esattamente coincidere, anche come tempistiche. Quando questo funzionerà, avremo sicuramente meno problemi.

4) Come penultima cosa ritorna questo discorso di non inflazionare l'implementazione dei nuovi registri. Qui c'è il tema che dobbiamo creare le condizioni affinché il registro online esca lo stesso giorno in cui è pubblicata in Gazzetta l'autorizzazione per il farmaco, in difetto di questo si perde moltissimo della qualità dell'impatto del registro sulle aspettative che diamo al registro. Noi non lavoriamo in un sistema a risorse infinite, ma abbiamo dei vincoli che sono determinati da fattori sia di natura finanziaria che di natura organizzativa, è chiaro che la richiesta dei registri deve essere correlata alle risorse messe in campo per realizzarla e quindi qui c'è il concetto della programmazione. Nessuna azienda privata non fa programmazione sulle linee di sviluppo industriale. È evidente che c'è una programmazione, altrimenti si va o in overproduzione o in produzione ridotta rispetto alla necessità del mercato. Quindi dobbiamo creare un allineamento e ciò comporterà dei sacrifici. Magari ci sarà il mese che si dovranno fare sei registri, però se il sistema ne può produrre tre, si tratterà di fare delle scelte di priorità.

Naturalmente se si riuscirà a realizzare un nuovo accordo con Farmindustria, con le aziende, con l'industria che è interessata a favorire lo sviluppo dei registri che possa dare risorse aggiuntive al progetto, si potrà migliorare sicuramente la capacità di produzione dei registri. Però è evidente che siamo sempre in un ambiente pubblico e i vincoli legati a questo costituiranno sempre un ostacolo.

Infatti, nel pubblico, a maggior ragione, proprio perché i vincoli sono maggiori, bisogna avere un'attenzione estremamente forte alla pro-

grammazione e questo è quello che cercheremo di fare.

5) L'altra cosa è che il discorso dell'estrazione dei dati dai registri deve essere accelerato.

Lo si può fare con degli investimenti, perché bisognerà dedicare risorse ad analisti, sia dal punto di vista statistico che epidemiologico, come pure ad esperti di altra natura perché altrimenti se hai un sistema ricco di informazioni che però non riesci ad utilizzare diventa sterile.

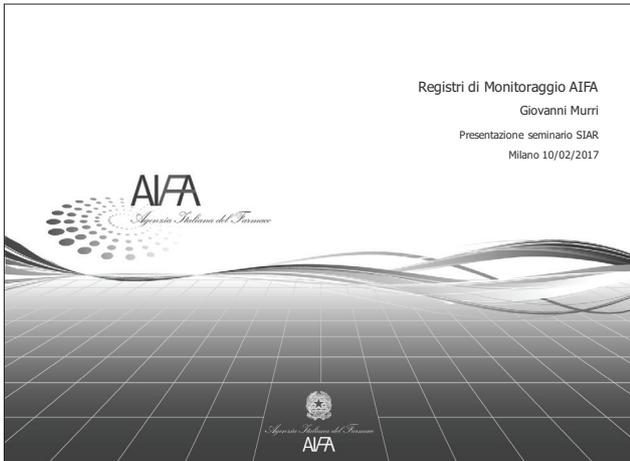
L'ultima notizia che volevo dare è che stiamo, con il nuovo fornitore informatico, perfezionando il SAS che è il sistema di estrazione e visualizzazione dei dati, che anzi è stato completamente rifatto. La piattaforma nuova è pronta, ci siamo visti nei giorni scorsi con l'IT, il nostro sistema multidisciplinare che sta lavorando alla creazione di report. Ci sarà personale dei nostri uffici HTA, ci sarà personale dell'ufficio registri, ci saranno degli statistici e anche esperti informatici del SAS per creare dei report molto più accurati e molto più appetibili dal punto di vista della ricerca e della individuazione dei dati. Ovviamente noi lavoriamo su un modello che è per la visualizzazione dell'AIFA, visualizzazione massiva totale. Poi dovremmo, a seguire, fare subito

un incontro con le Regioni, e poi con le aziende farmaceutiche per stabilire quali sono rispettivamente i dati che trasferiremo. Questo tema dei dati trasferiti è fondamentale perché per le Regioni significa tenere sotto controllo effettivamente il sistema, quello è anche lo scopo per cui sono stati fatti i registri, proprio perché i farmaci hanno un impatto importante nel servizio sanitario. La nostra idea è di trasferire il dato anche agli ospedali: il medico che è costretto a fare lavoro aggiuntivo deve trovare una soddisfazione nel momento in cui può esaminare il lavoro che ha fatto attraverso il sistema di estrazione dati e analisi dati che riguarda ciascuno, ovviamente, la sua porzione. Per le aziende farmaceutiche ancora di più, le aziende farmaceutiche hanno finanziato il progetto, sostanzialmente, lo hanno finanziato integralmente anche se noi non abbiamo fatto un'operazione speculativa, abbiamo fatto un'operazione istituzionale. Questo in qualche modo è stato anche l'input del direttore Pani che in maniera molto rigorosa ha voluto dare un segno di inversione di tendenza rispetto al sistema precedente che era un sistema che indirettamente valorizzava un'attività commerciale che non era a vantaggio dell'AIFA. Ora noi ci siamo posti in un'ottica di chiedere solo le spese, e questo ha consentito di incassare 5 milioni in questi anni,

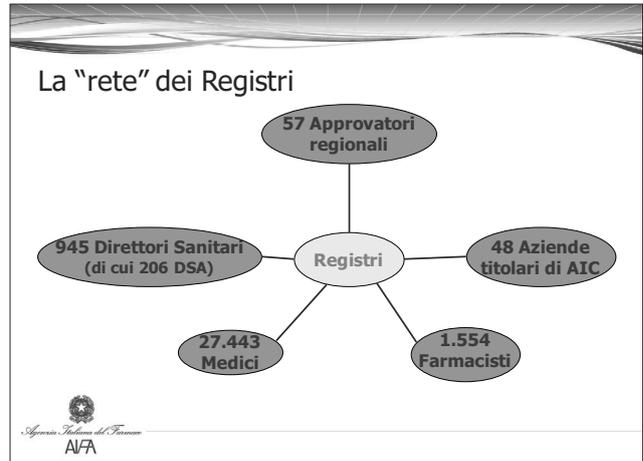
dal 2013 al 2016, 5 milioni che sono entrati nel bilancio dell'AIFA e abbiamo un trend annuale di incasso sulla produzione dei registri di circa un milione di euro l'anno, chiedendo solo le spese, 30.000 € circa per ogni registro. Si può andare avanti su questo ragionamento per erogare informazioni aggiuntive alle aziende farmaceutiche. A questo riguardo, ci siamo fermati perché il vecchio modello SAS di estrazione dati non ha funzionato molto bene, invece nella nuova versione sarà possibile, crediamo in 2-3 mesi, avere un sistema efficiente e allora si potrà ragionare anche di erogare un servizio più adeguato alle imprese, più importante diciamo rispetto ai dati basilari che stiamo dando attualmente, a questo punto potremmo introdurre un elemento di maggiorazione del costo del servizio a beneficio dell'implementazione dello strumento, perché è chiaro che se aumenti le risorse finanziarie aumenti la possibilità di investimenti a beneficio del sistema.

Questo è ciò su cui stiamo lavorando, tra l'altro il protocollo d'intesa con Farindustria del 2014 è in scadenza, scade a maggio, quindi va rifatto. Quello è il canovaccio sul quale costruiremo un nuovo sistema dei registri, questa è l'idea di AIFA. Vi ringrazio, e se c'è qualche domanda sono disponibile a rispondere.

Slide n. 1



Slide n. 4



Slide n. 2

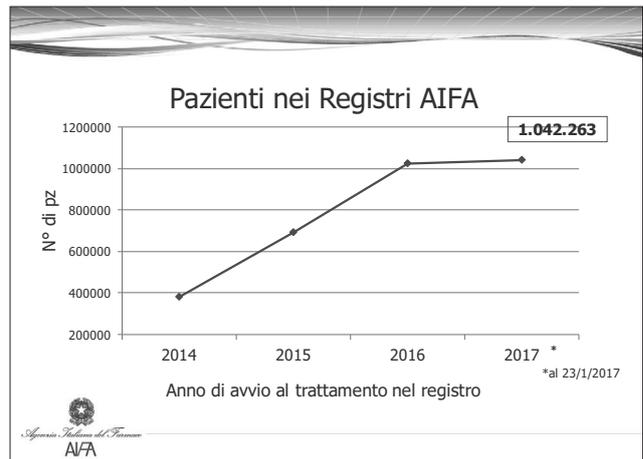
Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

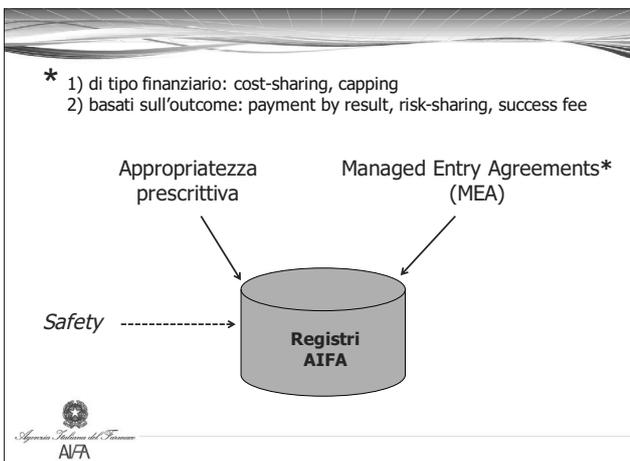
Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* Giovanni Murri, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.
N.B. < Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.

Slide n. 5



Slide n. 3

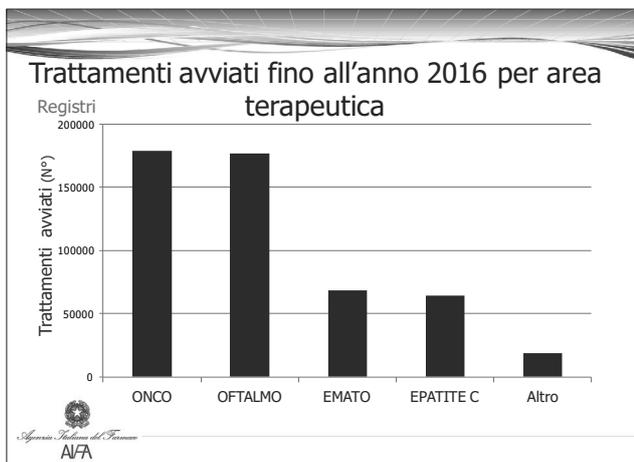


Slide n. 6

Dati di sintesi dei Registri AIFA

	anno 2014	anno 2015	anno 2016	Δ 2015-14 (%)	Δ 2016-15 (%)
Registri (n°)	124	138	153	+11.3	+10.9
Trattamenti avviati (n°)	222.989	374.242	507.491	+67.8	+35.6
Piani terapeutici (n°)	11	14	17	+27.3	+21.4
Trattamenti avviati (n°)	220.354	423.855	667.431	+92.3	+57.5

Slide n. 7

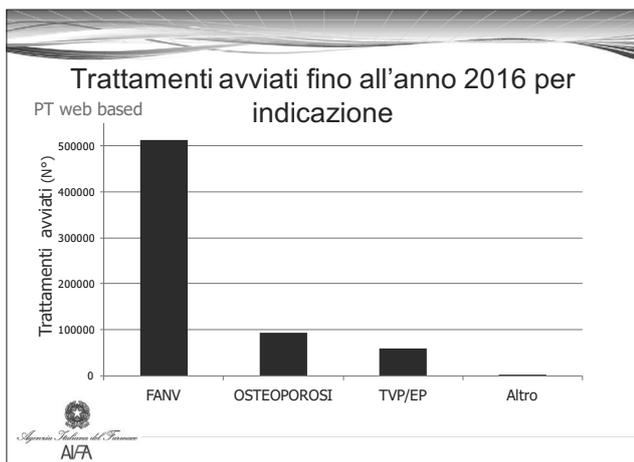


Slide n. 10

- Il tema dei registri di monitoraggio ha assunto, in questi ultimi anni, una grande rilevanza anche dal punto di vista normativo, infatti l'utilizzo dei registri è diventato un supporto importante nei processi autorizzativi dei medicinali.
- Alcune considerazioni che verranno presentate in questa nota, sono frutto di una elaborazione concettuale che l'Ufficio aveva già sviluppato da tempo e che, per una serie di ragioni, non sono state portate ad effettivo compimento.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Slide n. 8

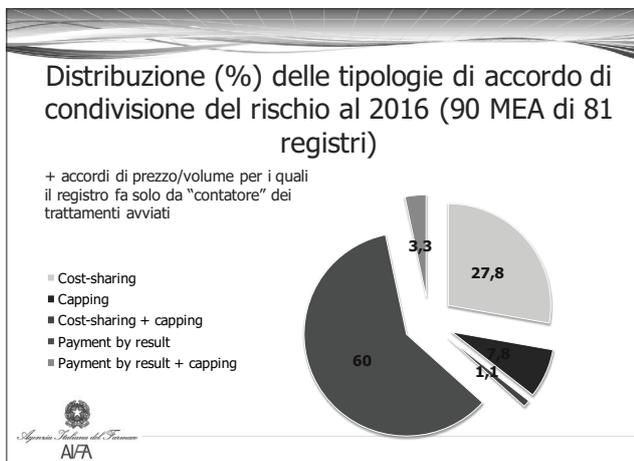


Slide n. 11

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135 (GU n.189 del 14 agosto 2012), di conversione, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (GU n.156 del 6 luglio 2012). Art. 15 comma 6, lettera c; Art. 15, comma 10.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Slide n. 9



Slide n. 12

LEGGE 6 agosto 2015, n. 125 (GU n.188 del 14-8-2015 - Suppl. Ordinario n. 49) di conversione del Decreto-legge 19 giugno 2015, n. 78, (G.U. - serie generale - n. 140 del 19 giugno 2015 Suppl. Ordinario n. 32/L alla) recante: "Disposizioni urgenti in materia di enti territoriali. Disposizioni per garantire la continuità dei dispositivi di sicurezza e di controllo del territorio. Razionalizzazione delle spese del Servizio sanitario nazionale nonché norme in materia di rifiuti e di emissioni industriali". Art. 9 ter comma 11, di modifica del comma 33ter dell'Art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni (Legge istitutiva dell'AIFA).

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Slide n. 13

LEGGE 11 dicembre 2016, n. 232 (GU n.297 del 21-12-2016 - Suppl. Ordinario n. 57) Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019. Art. 1, comma 404.



Slide n. 16

Considerazioni sulla situazione

- Da questo sintetico resoconto, si evince chiaramente che, negli ultimi 4 anni, la quantità dei registri richiesti, in funzione di un processo autorizzativo o di una procedura 648, è stata in un rapporto di 4 a 1 rispetto alla precedente esperienza dei registri che va dal 2006 al 2012 (n. 70 registri).
- Si riportano di seguito alcuni punti sui quali si sta lavorando per riportare in asse un progetto che oggettivamente mostra la necessità di un forte ripensamento



Slide n. 14

Attività svolte a partire dal gennaio 2013 ad oggi sulla nuova piattaforma dei registri

- Dal gennaio 2013, con la dismissione della precedente piattaforma dei registri, sono state realizzate le seguenti attività:
- 150 nuovi Registri sviluppati (+ 36 Registri versionati o modificati)
- 74 MEA applicati
- 18.309 ticket lavorati
- 640.472 trattamenti avviati con PT
- 566.813 trattamenti avviati con Registro



Slide n. 17

Cinque linee guida

1. Si conferma pienamente il valore del registro di monitoraggio come elemento di guida all'appropriatezza prescrittiva e di rafforzamento della tutela della salute pubblica, inoltre, come strumento di controllo della spesa farmaceutica e, infine, come strumento di supporto ai fini della valutazione di efficacia del farmaco e della loro rinegoziazione.
2. Proprio perché si tratta di uno strumento prezioso di controllo, il ricorso ad esso non deve essere inflazionato ma deve essere valutato, fin dall'inizio della filiera decisionale (segretariato, processo negoziale e valutazione degli organi consultivi), come un complemento ed un supporto in quei casi dove, alcuni aspetti dubbi, non possano essere risolti in alcun altro modo (per esempio: esclusione dalla rimborsabilità oppure sconto mediante un ribasso forfettizzato).



Slide n. 15

Stato del pending

- 56 Registri e PT cartacei di cui 8 con MEA. Di questi, 23 sono PT incretine;
 - 31 MEA Pending relativi a 28 registri online;
 - 628 Ticket pending su 18.309 pervenuti;
- IN AGGIUNTA
- 30 nuovi mandati ricevuti dalla CTS (29 Registri e 1 PT), di cui almeno 7 con MEA: si tratta di schede di registri già elaborate dall'Ufficio su mandato della CTS e che sono attualmente nella fase procedurale di negoziazione o esito C.d.A.



Slide n. 18

3. La gestione dei registri è stata proposta, nel modello italiano, ad una platea molto vasta di utenti. Proprio perché si tratta di un modello massivo, che comporta un grande dispendio di energie per gli utenti e di risorse finanziarie per il SSN, la sua concezione deve essere esattamente bilanciata con gli obiettivi di cui al punto 1 ed ogni ulteriore ambizione può determinare un peso insostenibile all'equilibrio del progetto.



Slide n. 19

4. Anche l'industria non può sottrarsi: il registro non può e non deve essere il modo per accelerare favorevolmente l'autorizzazione alla rimborsabilità attraverso un meccanismo che rinvia "al dopo" la questione del prezzo. L'industria deve modificare il suo approccio culturale e proporre il registro come elemento di valutazione condivisa degli aspetti critici e non ancora sufficientemente chiariti nella vita del farmaco, a valle della sperimentazione clinica, specialmente se si vuole andare verso forme di accelerazione della messa in commercio del farmaco stesso. In qualche modo l'azienda si deve "esporre", il protocollo di indagine deve essere posto al centro della implementazione di un nuovo registro di monitoraggio e lo stesso protocollo deve riguardare pochi aspetti che siano però il focus delle criticità.



Slide n. 22

4. Non inflazionare l'implementazione di nuovi registri che porta ad una diminuzione del loro valore e produce una deresponsabilizzazione degli attori del processo decisionale. Inoltre l'implementazione di nuovi registri deve corrispondere esattamente alle capacità di produzione dell'AIFA: il registro deve andare on line il giorno stesso della pubblicazione in G.U. della determina di autorizzazione, ne vale della sua credibilità.
5. Analizzare in tempi precoci, con estrazioni mirate, l'andamento del farmaco, sin dal suo esordio on line, per consentire agli organi collegiali e agli uffici delle valutazioni rapide sulla possibilità di tenere in vita il registro. I registri devono essere aperti e chiusi: non è un titolo di merito tenere piattaforme con molti registri operativi, anzi è un demerito.



Slide n. 20

5. La qualità del dato deve essere messa sempre al centro di ogni implementazione di nuovi registri. Inoltre la funzione essenziale della raccolta dei dati dovrà essere quella di consentire una rinegoziazione del medicinale nei tempi e nelle modalità previsti dalla L.125/2015.



Slide n. 23

CONTATTI:
GIOVANNI MURRI
Telefono: 06-59784574
E-mail: g.murri@aifa.gov.it
www.agenziafarmaco.gov.it



Slide n. 21

Cinque proposte operative

1. Produrre registri di semplice compilazione che, pur senza perdere la qualità del dato raccolto, riducano i tempi di produzione e non comportino inutili carichi di lavoro aggiuntivi agli utenti e una situazione non in linea con la normale pratica clinica.
2. Razionalizzare le tipologie di MEA, semplificandole e standardizzandole.
3. Realizzare meccanismi di controllo delocalizzati che responsabilizzino innanzi tutto le direzioni sanitarie degli ospedali per il controllo della gestione dei registri da parte degli utenti, in modo da avere una garanzia maggiore sulla qualità del dato raccolto.



L. PANI
CHMP and SAWP Member-
EMA

Evolutioni del Mondo Farmaceutico. Riflessioni di un Regolatore Europeo

64° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio
Venerdì, 10 febbraio 2017 - Centro Congressi Palazzo
delle Stelline - Corso Magenta, 61 Milano

Grazie per l'invito, che mi consente di discutere di alcune prospettive con maggiore libertà rispetto a quando ero DG dell'AIFA. Vi ricordo che però le mie considerazioni sono personali e non hanno alcuna implicazione per le agenzie regolatorie per le quali ho lavorato o con cui ancora collaboro. In particolare qualunque riferimento a prodotti o aziende è puramente esemplificativo a scopi didattici e non implica da parte mia alcun supporto per quel particolare prodotto e/o azienda. Infine questa mia relazione non è stata supportata economicamente, neppure con un cosiddetto *unrestricted educational grant*, da nessuna azienda farmaceutica. (slide 2).

La premessa per comprendere dove sta andando il mondo regolatorio è che la medicina e la biologia, per come le abbiamo conosciute, sono scienze morte. Si sono totalmente trasformate in scienze dell'informazione. La capacità dei nuovi algoritmi, di macchine di intelligenza artificiale e di computer cognitivi come, ad esempio, Watson di IBM è semplicemente straordinaria. Certo sono tecnologie ancora perfettibili ma migliorano ad una velocità praticamente esponenziale. (slide 3)

Al tempo stesso vedo una grande resistenza nel settore della salute, a tutti i livelli. Mi sembra, cioè, che a parole molti ne parlino ma poi facciano fatica ad ammettere che questa trasformazione è avvenuta. Eppure ci sono grandissime opportunità.

Un'altra delle cose che ho scoperto preparando questa relazione è che la stragrande maggioranza delle industrie Farmaceutiche, anzi più grandi erano, più l'hanno fatto, a iniziare da una ventina di anni fa, o anche trent'anni fa, hanno dato in *outsourcing* tutta la parte delle loro tecnologie informatiche (IT).

Tutta la parte IT è stata spostata fuori dalle company, immagino perché pensassero, ed in parte è vero, che l'IT fosse per esempio l'acquisto dei computer o la manutenzione delle stampanti, ma è diventato molto di più e adesso qualche big-pharma, come viene definita, si sta muovendo cercando di recuperare il tantissimo tempo perduto, ma la quantità di big-data da gestire e analizzare è veramente enorme, praticamente incontabile. (slide 4)

Entro il 2020 i dati di salute raddoppiaranno ogni 73 giorni. La cosa interessante per quanto riguarda questi dati è che per ogni individuo solo il 30% di quello che rappresenta quello che fa viene da fattori sia genetici che epigenetici, diciamo dalla struttura del DNA. Il 10% sono fattori clinici, quello cioè che è capitato a questo genoma, e il 60% sono fattori ambientali (slide 5).

Queste (slide 6) sono le 4 V dei Big Data: devono essere di grande volume, dobbiamo essere veloci nell'analizzarli, devono essere vari, cioè di diverse forme e devono avere "validità", cioè devono avere certezza. Ecco perché nel 2013 abbiamo iniziato a ridisegnare i registri di AIFA: perché

i dati che avevamo prima di allora, quelli dei primi registri di AIFA, erano inaffidabili. Non erano neanche destrutturati, erano destrutturanti, non era possibile farci niente di scientificamente solido e rigoroso dal punto di vista regolatorio. Quindi capiamo che abbiamo dei dati destrutturati e che dobbiamo diminuire il livello di incertezza della destrutturazione.

Secondo una Company molto interessante che si chiama Zephyr Health e che impiega delle tecnologie di *deep-machine learning* (slide 7) i dati saranno sempre non strutturati e sempre più pubblici (slide 8). Quindi come hanno pensato di analizzarli? Hanno cambiato quello che è il nostro classico approccio ai dati mediante un foglio di calcolo tipo Excel dove incrociamo i numeri tra due coordinate (orizzontali e verticali) e lo hanno trasformato in un rapporto entità-centrico in relazione con degli attributi (slide 9).

Al centro di questa rivoluzione digitale, c'è ovviamente il paziente (slide 10) che vuole esattamente quello che avete sentito sinora dalle altre relazioni, vuole cioè il farmaco migliore, subito, senza nessuna discussione e vuole eventualmente sapere, se non glielo date, perché non glielo state dando, e che cosa intendete fare per risolvere il problema, ed è meglio che abbiate dei dati se volete convincerlo, perché se spostate le argomentazioni sui piani burocratici, amministrativi o peggio emozionali o politici non ci sarà niente da fare. Dovete avere dei dati e sarà pure difficile convincerli

nonostante i dati, però dovete cercare di convincerli perché è l'unica strada che abbiamo: che il nuovo farmaco molto costoso è non inferiore ma non superiore a quello per cui il brevetto è scaduto e che costa venti volte di meno.

Come fate a raccogliere questi dati e fare in modo che il paziente non solo li usi ma li generi? (slide 11) Ci sono circa 165.000 Apps che si occupano di "salute", in realtà molte si occupano di fitness, stili di vita, diete e nutrizione però alcune, come quelle sul sonno sono molto interessanti. Ci sono ancora pochissime App, ancora meno del 2%, che hanno un valore di tipo regolatorio e alcune di queste iniziano ad avere un valore anche per il payer.

In questo scenario (slide 12) stanno entrando quelli che noi chiamiamo Technical Gorillas. Apple per esempio, ma anche Microsoft, IBM o Google. Dicono più o meno così: "Vogliamo entrare nel mondo Health. Noi non siamo una Health Company, non siamo mai stati orientati a occuparci dei pazienti, però ci siamo accorti di una cosa. Quando è stato lanciato Apple ResearchKit, quella cosettina che ha l'icona a forma di cuore dentro tutti gli I-Phone, nella prima notte hanno avuto 11.200 download, in 24 ore, e queste 11.200 persone ci hanno dato il permesso di usare i dati." Qui i discorsi sulla privacy sono fuori dal mondo. La generazione dei nativi digitali, che hanno 20 anni al massimo 25, mette online tutta la sua vita, non della loro porzione health, ma tutto. Quindi usare le mie informazioni di Health è una cosa ormai comune per queste persone.

Ecco (slide 13) chi sono gli "Innovatori Dirompenti" quelli che noi conosciamo nell'industria non medica. Airbnb non possiede una camera d'albergo, quelle ce l'hanno Hilton, Marriott, Airbnb no, loro non hanno una camera d'albergo e Uber non possiede un singolo Taxi così come Netflix non ha mai posseduto, sino

ad ora almeno, un film. I competitor nel mondo Pharma non sono più Pfizer, Astrazeneca, Roche o quelli che volete voi. Non sono loro, o meglio non sono solo loro. C'è qualcun altro che sta arrivando, e questo qualcun altro è l'unico che della storia ha la potenza di fuoco di cui hanno goduto per anni le multinazionali farmaceutiche, anche come potenza di fuoco economica, perché Google ce l'ha, Apple ce l'ha, Microsoft ce l'ha, e ce l'hanno anche un paio di quelli più piccoli.

Allora i *disruptors* da dove possono venire? (slide 14) Nella farmaceutica per esempio da Proteus Technology. Proteus ha registrato un granellino di sale, piccolo, che in realtà è una batteria che si attiva con l'acido cloridrico dello stomaco, lo attaccano a una compressa, che si deglutisce e quando il farmaco viene preso e arriva nello stomaco trasmette. Cosa trasmette? Sono nello stomaco, quindi qualcuno mi ha preso, sto transitando nello stomaco, entro nel sistema gastroenterico e raccolgo dati. Poi li manda ad un cerotto elettronico che è attaccato al corpo del paziente. Lo hanno registrato insieme ad una compressa di Aripiprazolo, quindi Otsuka con Proteus, quindi un farmaco anche vecchio, non coperto da brevetto che adesso suppongo verrà protetto da un nuovo brevetto.

Un altro esempio (slide 15) è quello di BlueStar che mi pare sia stata la prima App approvata da FDA. È un monitor, funzionava anche nel Blackberry originariamente, e serve per misurare i livelli di glicemia e viene utilizzato per quello che si chiama il *dynamic self-management plan*. Aumenta enormemente l'adesione, aumenta enormemente la risposta alla terapia, abbassa molto di più l'emoglobina glicata, per quanto possa avere valore, rispetto agli hard endpoint, ma è abbastanza utile sapere che un App è capace di migliorare i risultati di una terapia.

Un altro esempio che illustra bene dove sta andando il mondo della sa-

lute (e non solo) e perché i regolatori ne dovrebbero tenere conto è quello di Verily (slide 16) ovvero Google Health che è stata prima Alphabet e poi adesso si chiama Verily e che si occupa fondamentalmente di tecnologie nelle Life Sciences e tutto ciò che dagli algoritmi, all'analisi dei database e dei motori di ricerca Google, serve per analizzare comportamenti correlati alla salute umana. È significativo che Google abbia fatto un paio di partnership, una con Sanofi e una con Novartis per monitorizzare, in modi diversi, la glicemia circolante e un'altra con Biogen sulla motricità in pazienti affetti da sclerosi multipla.

La storia del ResearchKit e CareKit di Apple (slide 17): ho già accennato che ci sono varie App, quella per il Parkinson è molto interessante. Usa diversi parametri come la camminata, l'equilibrio e la digito pressione alternata sullo schermo del cellulare per calcolare se il paziente sta avendo un peggioramento della motricità prima e dopo la terapia. Altre App sono state sviluppate sulla stessa piattaforma di Apple, ad esempio, per il sonno, per l'autismo o l'epilessia.

Questi (slide 18 e 19) sono un paio di altri aspetti di quello che sta succedendo. Richiamo la vostra attenzione soltanto su un punto, che è l'ultimo (slide 19). Questo è l'accordo tra Genentech & PatientsLikeMe e avrei dovuto aggiungere una riga perché a novembre/dicembre dell'anno scorso PatientsLikeMe ha chiuso un accordo anche con Walgreens Boots Alliance. PatientsLikeMe è una piattaforma costituita da un gruppo di pazienti molto dedicati, che valutano le medicine come "consumatori" come valuterrebbero una barretta di cioccolato, o l'olio, cioè gli danno un rating e sono anche un'incredibile piattaforma di ricerca on line e sempre connessa alla rete e loro connessi uno all'altro.

Queste sono dunque in breve le cose da fare (slide 20) e queste sarebbero le cose da fare e gli errori da evitare (slide 21). Non sono sempre tutte

storie di successo, pensate ai Google Glass, che alla fine sono solo un gadget, senza alcuna opportunità di business tantomeno per la salute, nonostante le grandi premesse e promesse. Il secondo errore è quello di farsi “costringere” da questa nuova IT a cambiare tutto il proprio assetto mentale, mentre bisogna essere molto dinamici e, piuttosto, imparare a cambiarlo continuamente. Bisognerebbe pensare in grande, le cose che vi ho detto sono grandi e stanno accadendo, ma iniziare con dei progetti molto piccoli per valutare se nel vostro sistema, e nella vostra realtà dei piccoli progetti pilota su questa digitalizzazione, se tutta questa *IT transformation* è usabile o no e poi eventualmente capire se si è “scalabile”. Invece soprattutto se si è una grande multinazionale, il pensiero è quello di “think big and start big” e io credo sia un errore. Non funziona nell’IT, perché quelle IT sono piattaforme continuamente modificate, che si muovono secondo uno shift paradigmatico continuo, e quindi non vi potete fidare, non potete tracciare una strada e pensare che resterà sempre quella nei prossimi progetti che fate. Dovete farli più elastici, devono essere più una squadriglia acrobatica che è fatta di elementi più piccoli, rapidi, da modificare dinamicamente. Non serve assolutamente fare un duplicato digitale del business che avete in modo analogico, dovete proprio cambiare il tipo di business che avete, magari con piccole progettualità. E poi l’ultimo errore è ignorare il netflix o l’uber che avete dietro, la coda, che quando vi girate non vedete più perché vi ha già superato ed è davanti a voi da un’altra parte.

Quindi (slide 22) bisognerebbe focalizzarsi su due o tre aree, fare un portfolio di investimenti.

diversificati, fare partnership. Ora capisco che ci sono problemi legali, alcune delle cose non le potete fare, non potete parlare su certi piani, non potete fare cartelli e cose del genere. Quali sono le regole del condivisibile? (slide 23) Per esempio se vi met-

tete d’accordo anche con noi, con i regolatori, su quali sono gli standard per gli electronic data records e le modalità con cui li raccogliete questo potrebbe essere utile. Lo vediamo anche in Ema, tutti vengono con una scala nuova ogni volta, che hanno validato loro, hanno rifatto loro. Questo è molto faticoso, magari anche col suo compagno diagnostico, il suo o la sua porzione e di questo capiamo il significato anche commerciale o forse solo commerciale ma insomma diventa molto impegnativo e qui vedete riassunti gli strumenti che secondo me dovrete sviluppare meglio (slide 24).

Quindi in conclusione (slide 25) se volete capire l’innovazione dovete averla dentro di voi e poi portarla dentro le vostre rispettive strutture siano istituzioni o aziende. La capacità di assorbire l’innovazione che ho trovato in AIFA nel 2011, in molti dei suoi uffici, nei suoi comitati, è sempre stata, a mio modesto parere, molto bassa. Forse i regolatori non sono degli innovatori, io per esempio ho sempre pensato che finiti 5 anni del primo mandato me ne sarei “dovuto” andare per cercare altri stimoli, altre sfide, altre opportunità che mettessero in crisi le mie convinzioni. Ho fatto fatica a farlo capire, nessuno ci credeva sino a quando non sono davvero andato via. Questo vi da una misura dell’ambiente regolatorio e dei suoi dintorni. Ed ho trovato molta, scusate il termine, banalità nelle tecniche di negoziazione da parte delle aziende: nessuna fantasia e nessuna innovazione. L’idea migliore che ho sentito in questi 5 anni era “ti faccio lo sconto se me ne compri di più”, il famoso accordo prezzo-volume, magari per farmaci altamente innovativi ed efficaci come quelli per l’Epatite C. Un po’ poco no?

Per favore, per il bene dei pazienti che sono le persone più importanti per tutti noi che siamo in questo campo, cambiate completamente tutto quello che fate nelle vostre strategie. Dovete evolvere il business model usando smart machine technology perché

il deep Learning è già presente, siete in grado di farlo, io penso che si andrà là e molti ci stanno già andando. Dovete anche stare molto attenti alla cosiddetta “difesa di perimetro”, perché ovviamente nel momento in cui gestite dati elettronici e gestite questo numero di dati, vi esponete. Un foglio di carta è un foglio di carta, se i dati sono da qualche parte in un server devono essere sicuri come in una cassaforte. Nessuno è sicuro, vi esponete a un livello di rischio che non avete mai conosciuto, dovete iniziare a pensare in un altro modo per la gestione di questi dati perché se diventano trasparenti senza nessuno che li interpreti diventano anche pericolosi.

Ma la cosa più importante è questa: se non sapete qualcosa, chiedete; come ho appena detto noi facciamo questo mestiere per i pazienti, quindi se lo facciamo meglio, chi ne ha un vantaggio sono loro e le loro famiglie. Se lo facciamo peggio, e i farmaci alla fine li innoviamo ma non li riusciamo a sostenere, non arrivano ai malati e questo è molto grave. Non facciamo il nostro mestiere. Ed è per questo che io sono qui, per ricordarvi che se voi non innovate, non è che qualcun altro inventa farmaci. Non mi risulta almeno, negli ultimi 200 anni, forse di più, non ho mai visto dei grandi studi universitari sviluppare farmaci innovativi. Iniziare forse, ma poi portarli a casa è tutta un’altra faccenda.

Grazie.

Domande e risposte

D: Io rompo il ghiaccio. Una domanda per Giovanni, ma anche per il professor Pani in base alla sua esperienza. Il problema della disomogeneità nei criteri che si riflette poi nei problemi, nella reale disponibilità dei farmaci. C’è un articolo - ce ne sono tanti - che mi ha colpito, che si intitola “European collaboration model on relative effectiveness assessments” dove tra i tanti c’è anche il Dottor Siviero che fa un po’ la fotografia della situazione, questo nel 2015 ma non mi sembra che siano cambiate molto le cose, dove indica 5 categorie di

differenze principali che a mio parere sono un po' incomprensibili perché non riesco a capire come si faccia ad avere idee diverse su questi criteri. Allora: se prendere in considerazione solo i dati pubblicati oppure no, alcuni accettano solo i dati pubblicati, altri anche i dati on file; alcuni accettano i confronti indiretti e altri no. C'è una linea guida dell'agenzia francese --- che dice quanto sono belli i dati indiretti - ma poi ci sono agenzie che non li accettano. Un altro punto di disaccordo è se i comparatori devono essere approvati, se si possono accettare comparatori solo se approvati dall'autorità sanitaria, oppure se si può prendere in considerazione anche la pratica clinica, anche se determinati farmaci non sono approvati per quella determinata applicazione. Ecco, la tua esperienza, Giovanni e professor Pani: si stanno facendo dei passi avanti su questo, si pensa di affrontare questi 5 punti per cercare di arrivare il più possibile all'armonizzazione, almeno nei principali Paesi europei, per non parlare di altri Paesi importanti...?

R (Giuliani): Bella domanda, potenzialmente apre tanti capitoli, ne apro solo due. In uno mi riallaccio alla bellissima presentazione del prof. Pani. Un primo problema è l'utilizzabilità di tutti i dati che abbiamo a disposizione. Effettivamente dopo la presentazione, è vero ci sono alcune agenzie che vogliono il dato pubblicato perché il dato non pubblicato non va bene. E mi viene da dire, accidenti se mettiamo che è la comunicazione di questo dato prima di utilizzarlo, non mi ha detto niente della potenzialità che abbiamo dei dati. Secondo elemento è guardiamo in Italia, ci sono veramente tantissimi dati tra registri regionali, registri di clinici, registri degli ospedali. Il problema grosso secondo me è trovare la capacità tecnica per metterli assieme. Io son sicuro che se Google, Apple, mettessero una lente sul mercato italiano e si dessero come priorità quella di mettere assieme tutti questi dati, probabilmente in una settimana il sistema per farlo lo trovano. Il secondo

elemento è, una volta messi assieme i dati, riuscire ad ordinarli in una forma intelligibile sulla base della quale puoi fare delle analisi. Che è fattibile, però bisogna metterci la testa, le capacità, la conoscenza della materia e un'apertura mentale molto evoluta. Però è assolutamente fattibile, secondo me, dove c'è una capacità intesa come risorse per maneggiare queste cose qui e mi viene in mente Google, Apple, forse Oracle, IBM, allora sì secondo me in pochissimo tempo si potrebbe fare un passo in avanti. Secondo aspetto della tua domanda è l'armonizzazione, e no, direi che non si sta andando in questa direzione. Spesso si parla di relative efficacy assessment, a livello di EMA, in parallelo a EMA, attraverso un gruppo parallelo ad EMA, però vediamo che non c'è al momento in tal senso in tutte le Autorità. In particolare, se dovessi citarne una, la Germania a proposito del commento che facevi sulla velocità: questa cosa qui non la vuole vedere neanche dipinta lontanamente. Loro rifanno di nuovo, comunque sia il giudizio dell'EMA, un assessment scientifico nel dettaglio chiedendo a volte dati aggiuntivi rispetto allo "scarso" dossier EMA.

È chiaro che se si va in questa direzione si rischia di strappare tutto. Da una parte abbiamo un mondo che evolve e che in modo molto pragmatico continua a ragionare su approcci completamente differenti, prima la safety poi l'efficacia nella pratica clinica, e poi a quel punto l'aspetto regolatorio, dall'altra parte c'è un mondo che invece vuole tornare indietro. E quello che vedo oggi è da una parte un'opportunità enorme, dall'altra parte le autorità regolatorie e i payers, soprattutto in alcune country, mi viene in mente su tutti la Germania perché sta facendo opposizione a questo principio che tu dici, stanno andando in una direzione completamente diversa.

R (Pani): La relative efficacy assessment è il cuore del HTA network meeting della divisione europea, e per la revisione dei sistemi di HTA. Stavo guardando le note che racco-

mandano la sinergia nel mondo dei relatori, nel mondo del HTA. Confermo l'opposizione di alcuni Paesi che tra l'altro sono gli stessi Paesi come la Germania contrari anche al concetto di Prime: si oppongono alla centralizzazione delle procedure. E le note di queste sinergie tra regolatori e HTA sono sostanzialmente, leggo, su tre aspetti. Noi sappiamo, per esempio, se andate a guardare in questo momento quale sarà il futuro nel 2017-2018, nel 2018 saremo quasi al superamento dei biologici per la prima volta. Nel 2017 ci saranno circa 120 nuove molecole approvate, di cui 70 saranno ATMP, 50 saranno biologici, nel 2018 saranno 110, 55 a 45. Quindi sta avvenendo. Per il 2020 questo avverrà, e questo significa cambiare lo scenario di cura e anche la valutazione HTA. Non possiamo reggere a 100.000€ all'anno a paziente.

D: Io volevo chiedere al professor Pani, a proposito dei dati e sull'utilizzo dei dati. Ci ha presentato veramente un quadro molto impressionante. Volevo chiederle se poteva dirci qualcosa in merito all'utilizzo dei dati da parte delle agenzie nazionali per esempio. Perché dati in formato elettronico sono sempre più disponibili ai sistemi sanitari nazionali, penso alle cartelle sanitarie, alle cartelle cliniche elettroniche piuttosto che l'iniziativa Sentiment degli Stati Uniti, mi chiedevo se poteva dirci qualche parola a questo proposito.

R (Pani): Ricordo che la mia opinione è personale, però io sono stato quello che a luglio dell'anno scorso ha incontrato per esempio, gli oncologi e abbiamo deciso con la benedizione della CTS che i dati che avevamo nei Registri, che sono un patrimonio incredibile, potevamo dismettere almeno 22-23 di questi registri oncologici. Ora se l'atteggiamento dell'agenzia a cui appartengo, la difficoltà amministrativa, e mi prendo tutte le responsabilità, è quello di dire che i dati dobbiamo prima valutarli internamente, elaborarli, e poi eventualmente facciamo una rinegoziazione

e poi una “call” e solo allora li restituiamo al patrimonio pubblico, alla scienza, ai pazienti e alle aziende, la vedo molto difficile, mi sembra un modo per non darli questi dati, un modo per nasconderli. Allora io mi chiedo e vi chiedo, perché questa cosa non la so. Immagino che abbiate anche voi dei dati dei registri.

Allora io vorrei sapere una cosa. Se questi dati voi li elaborate anche con un independent provider, che insieme a voi - perché certo se mi raccontate solo quelli efficaci e non la sicurezza, voi capite, questa è un'agenzia regolatoria, non va bene. Ma se tutti insieme noi elaboriamo questi dati, li mandiamo all'agenzia, e gli diciamo guarda, io dal mio registro, nel frattempo che tu lo chiudi, quello che ho usato per 8 anni, come diceva prima il collega, io vedo questo, e siccome questo, siccome è diverso da quello che la gente pensa ed è diverso dal clinical trial, perché altrimenti, confermare quel registro in cui i dati che noi abbiamo sono cose che sapete vanno pure bene ma non sono così urgenti, perché questa cosa, eticamente, ci metterei questa parola sottolineata, non è il caso di pubblicarla? Ti do 60 giorni, 90 giorni, perché io la vedo difficile che loro riescano, a chiudere questi registri.

D: Nelle ultime settimane ho letto due notizie che mi hanno colpito. Una è quella di una fanciulla russa che è molto invisibile alle riviste di tutto il mondo perché sta mettendo a disposizione di chi vuole vedere le riviste, gli articoli, anche quando gli articoli sarebbero da vedere solo pagando e al giornalista che le chiedeva se non avesse preoccupazione per la violazione del copyright, lei ha risposto di no, perché sono in contatto con un ufficio legale che mi assiste e comunque i miei file e i miei computer sono in Russia dove non possono venire a portarmeli via. Questo riguarda i dati pubblicati in riviste che si fanno pagare per poi dare gli articoli pubblicati.

La seconda un po' più vecchia è di un ricercatore, non ricordo più se ame-

ricano, che ha deciso di condividere i dati della sua ricerca man mano che venivano resi disponibili, senza aspettare la pubblicazione. Anche questo è stato molto discusso perché ovviamente questo fatto di mettere a disposizione i risultati subito, da una parte accelera di molto le ricerche in un certo settore, dall'altro presenta aspetti che potrebbero essere negativi.

Vorrei sapere se queste cose fanno parte di questo nuovo mondo che ci ha prospettato.

R (Pani): La ragazza si chiama Alexandra Elbakyan, è kazaka, è una “hacker buona”. Sono due mondi che si dividono quello degli hacker buoni e quello degli hacker cattivi. Gli hacker buoni sono la cavalleria degli hacker, per esempio sono quelli che trovano gli errori anche nei medical devices. Per esempio ti dimostrano come una pompa da iniezione da insulina può essere hackerata, attraverso una rete internet, può cambiarti il modo in cui tu ti inietti l'insulina e ti può uccidere. E quindi poi scrivono alla Persona... “Guarda che tu hai un bug e questo è il codice che ti buca il programma ed è meglio che lo ripari perché altri potrebbero essere in grado di uccidere” e riconoscono mediante dei codici tutte le pompe da iniezione di insulina che sono in giro. Lei è una di queste hacker buone.

C'è una fetta consistente di individui che ritiene che gli open access siano in realtà la soluzione. Io sono uno di questi, sto cercando di convincere il mio editore che i miei libri devono essere dati gratuitamente nella forma per esempio di ebook e penso forse di riuscirci. Penso che l'Editore che è Giorgio Albonetti di EDRA-LSWR, pensi tutto sommato che io sia un folle, ma mi vuole bene mi stima quindi magari me lo fa fare quindi penso che come è sempre stato gratis Innovazione Sostenibile sia nell'edizione italiana che inglese penso che a breve sarà libero il download almeno per il primo volume di Prove di Volo, anche perché queste non sono operazioni

speculative. Per guadagnare scrivendo libri devi vendere milioni di copie, quindi per noi che vendiamo 10.000 (ed è un grande successo credetemi) non ti cambia la vita. Siccome invece l'operazione deve essere di tipo culturale, deve stimolare, è molto meglio darli gratuitamente.

Vi faccio un altro esempio di un personaggio che non è da poco e che ha deciso di seguire questa strada, che è Elon Musk, il padrone di Tesla. Diversi anni fa la tecnologia di Tesla è quella che se vi siete comprate da poco, in un trapano senza fili, bene, i trapani senza fili di recente hanno avuto un salto quantico perché hanno cambiato il tipo di batterie che usano. Sono delle batterie al litio nickel-cadmio molto evolute che stanno utilizzando una parte della tecnologia delle macchine Tesla di Elon Musk che ha messo i brevetti online gratis per tutti, con 20 anni di brevetto davanti. E quando gli hanno detto “tu sei un pazzo”, cosa probabilmente vera, lui ha detto di sì, sono un pazzo, però se tu vuoi veramente innovare un campo (e io credo come lui alla mobilità elettrica senza petrolio) devi dare via i tuoi brevetti, perché devono arrivare tutti i ragazzini che hanno 19-20 anni che sono in grado di innovare, e così sta succedendo.

Il problema ovviamente è chi paga, perché tu rinunci a una quota consistente di guadagno. Ti dirò che guadagni in maniera intangibile. Si aumenta quell'area, Tesla comunque rimane la macchina di riferimento, lui nel frattempo si sta occupando di altre cose, c'è un livello di visibilità e di influencing, che per uno che di mestiere va a chiedere i soldi agli investitori, conta. Perché significa che io credo in te e in quello che farai, quindi alla fine guadagni di più. Quindi in questo c'è tutto il concetto di reputation.

Il sito di Alexandra Elbakyan si chiama Shi-Hub e lì ci sono 300.000 voci bibliografiche in pdf e crescono ogni giorno, potete scaricare tutto quello che volete.

Slide n. 1

SIAR
SOCIETA' ITALIANA
ATTIVITA' REGOLATORIE

64° Seminario SIAR
Novità sul mondo regolatorio

**Evoluzioni del Mondo Farmaceutico
Riflessioni di un Regolatore Europeo**

Luca Pani, MD*
CHMP – SAWP Member – European Medicines Agency – London, UK
Dept. of Psychiatry and Behavioural Sciences, University of Miami – School of
Medicine, USA
e.mail: lpani@miami.edu @Luca_Pani

Milano, Venerdì 10 Febbraio 2017

Slide n. 4

Compared to other sectors, healthcare is still in the early stages of the digitisation journey

Source: BCG analysis

Slide n. 2

Disclaimer and Disclosure*

The opinions expressed in this presentation are the personal views of the Author and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the Italian (AIFA) or European (EMA) Medicines Agency or any of their Committees.

The mention of commercial products, their sources, or their use in connection with material reported herein is not to be construed as either an actual or implied endorsement of such products by any Public Department or Health and/or Payer Services.

* See also the Revised Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626251/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts.

Slide n. 5

Type and size of data

By 2020 Health Information Will Double Every 73 Days

Slide n. 3

What I believe...

- Healthcare and life sciences are well suited to digital, but is much like the train steaming in an old movie, there is no burning platform, but it's smoking
- A wide range of organisations are changing the landscape
- The biggest opportunity areas for pharma companies are: digital clinical trials, customer & patient engagement, operational efficiency
- To date pharma companies have wasted a lot of time and effort on digital gimmicks...
- ...but are now organising better around digital
- Companies can (and should!) collaborate to help shape the future digital healthcare landscape

Slide n. 6

What are we talking here really?

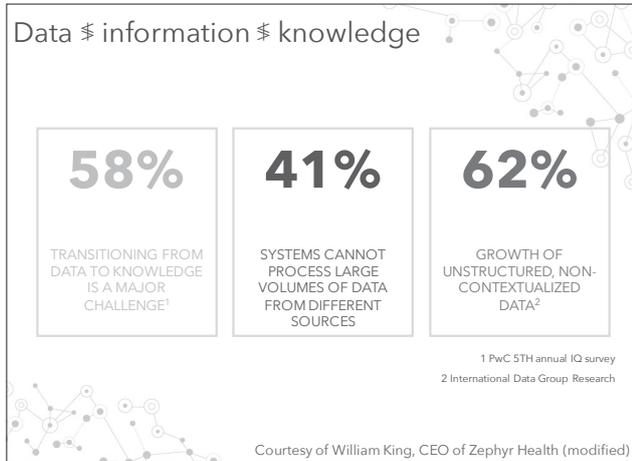
The FOUR V's of Big Data

- Volume:** 48 ZETTABYTES (48 TRILLION GIGABYTES) of data will be created by 2020, an increase of 30x since 2010. 1 BILLION PEOPLE have used a smartphone. 100 POPULATION TRILLION.
- Velocity:** The New York Stock Exchange has 1 TB of TRADE INFORMATION every 100 milliseconds. 100 SENSORS that monitor heart rate can send the data to the phone.
- Variety:** As of 2011, the digital size of data in healthcare was estimated to be 150 EXABYTES (150 TRILLION GIGABYTES). 30 BILLION PRICES OF CONTENT are shared on Facebook every month. 1 IN 6 BUSINESS LEADERS don't think the information they use to make decisions is accurate.
- Veracity:** 37% OF RESPONDENTS in one survey were unsure of their level of trust in their mobile devices.

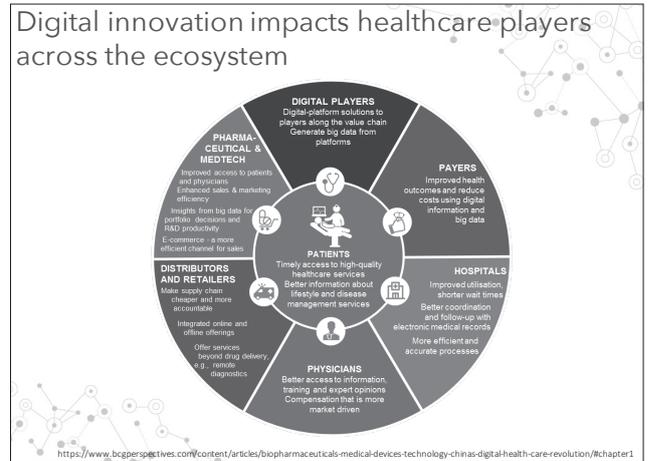
Other statistics: 40 ZETTABYTES (40 TRILLION GIGABYTES) of data will be created by 2020, an increase of 30x since 2010. 100 POPULATION TRILLION. 100 SENSORS that monitor heart rate can send the data to the phone. 30 BILLION PRICES OF CONTENT are shared on Facebook every month. 1 IN 6 BUSINESS LEADERS don't think the information they use to make decisions is accurate. 37% OF RESPONDENTS in one survey were unsure of their level of trust in their mobile devices.

IBM

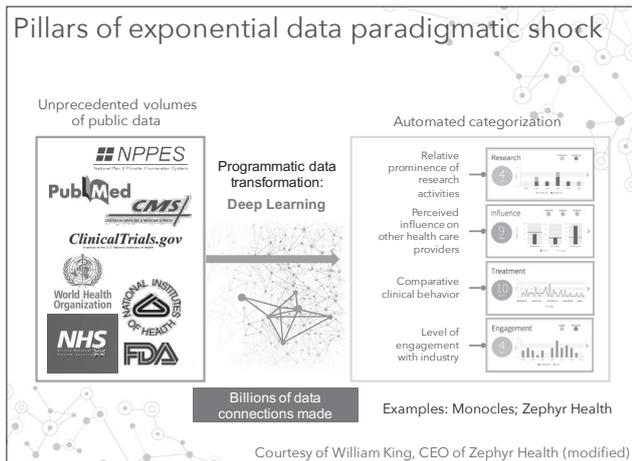
Slide n. 7



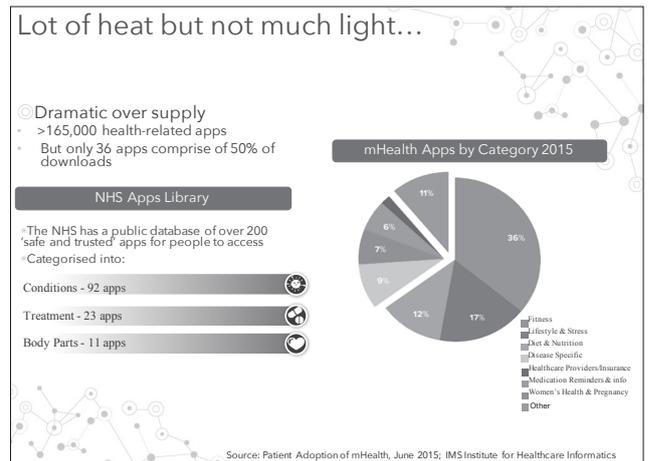
Slide n. 10



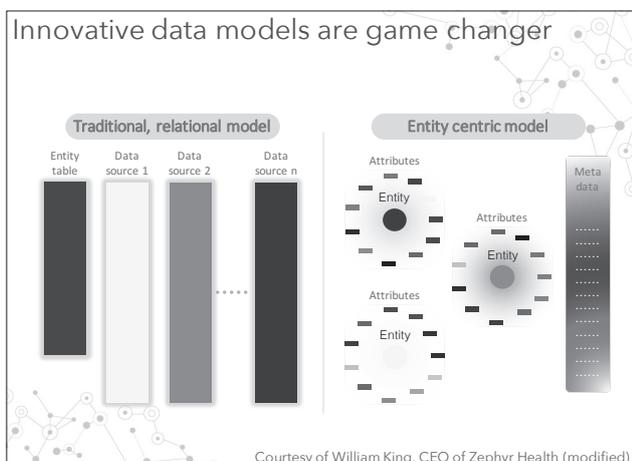
Slide n. 8



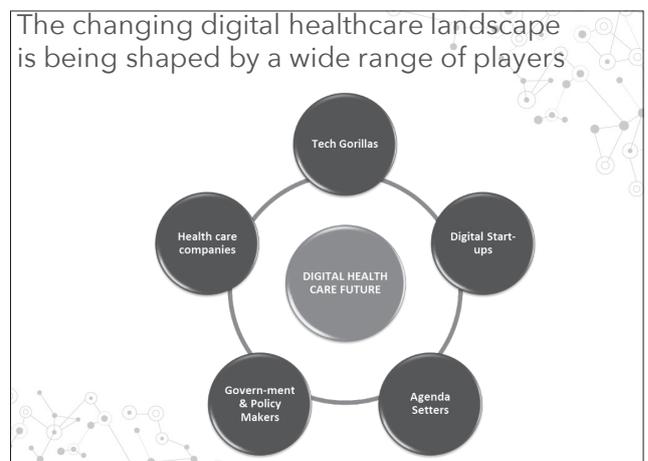
Slide n. 11



Slide n. 9



Slide n. 12



Slide n. 13

Unexpected 'digital disruptors' have had a profound impact across industry sectors

Industry	Disruptor	Industry	Disruptor
Accommodation		E-commerce	
On-Demand Media		Taxis	
Social Networking		Food Delivery	

Slide n. 16

Tech gorillas: Google has stumbled and refocused in digital health

Google

- Google Health was a personalized health record systems; born 2008, failed in 2011 because:
 - Consumers not interested
 - Consumers who are aware of PHRs already use other systems
 - Lack of provider relationships and other data sources
 - Lacked other communication and convenience features that patients want
 - Privacy and security concerns by consumers, whether warranted or not

Calico

Biotech company established in 2013 with the aims to advance research on age-related diseases

- Google invested \$730 million
- Partners include Abbvie and ancestry.com
- Google's lifesciences team, refocused on 2015 "to bring together technology and life sciences to uncover new truths about health and disease"
- Partnerships include Sanofi (glucose monitoring sensor), Novartis (glucose monitoring contact lens), Biogen (on MS)

verily

Source: Calico website; desk research.

Slide n. 14

The prominent digital health disruptors examples are largely outside of core pharma...

Sector	Disruptor
Pharmaceuticals	
Digital Medicines	
Clinical Trials	
Home Care	
Health Insurance	

Slide n. 17

Tech Gorillas: Apple's move into mobile health tech comes as healthcare reform efforts aim to incentivize doctors to keep patients healthy

Apple's primary objective is not profiting from the apps but building goodwill with the medical community that could sell more iPhones or Watches.

ResearchKit

A software framework for apps that let medical researchers gather robust and meaningful data.

Launched March 2015

- 14 out of the top 23 US hospitals had rolled out a pilot program of HealthKit or were in talks of doing so shortly after the launch
- Significant limitations remain: iPhone users, from which the data are collected, are not representative of the overall population
- Example apps: mPower (Parkinson's; University of Rochester); Autism & Beyond (Duke University); EpiWatch (Epilepsy, John Hopkins University)

CareKit

A software framework for apps that let you better understand and manage your medical conditions.

Launched April 2016

- Open source, will allow developers and healthcare professionals to create new types of personal care apps
- Examples apps: Post-surgical care (Texas Medical Centre), Diabetes care app (One Drop)

Source: Apple website; Reuters, The Financial Times, desk research.

Slide n. 15

Digital start-ups

BlueStar® is the first FDA approved mobile prescription therapy - for type 2 diabetes and their doctors

- Analyses diabetes data entered by the patient, including blood glucose and medications
- Compares past data trends to deliver personalized, contextualized guidance in-the-moment
- Delivers summarized, curated data and analytics to the healthcare team to improve decisions and drive efficacy
- Creates a dynamic self-management plan helps people learn how to improve self-management

BlueStar

Slide n. 18

Selected applications for digital across the pharma value chain

Research	Data-enabled portfolio decisions
	Identification of high potential candidates
	Increased identification of indications
Development	Improved speed by market
	Reduced development costs
HCP & Consumer engagement	Increased patient base
	Multi-channel strategy
Value demonstration and delivery	Improved value demonstration
	Data-mining for adverse events
	Improved digital services
	Increased sales force efficiency
Enterprise efficiency	Improved supply chain

Slide n. 19

Main goals of pharma/tech partnerships are leveraging population health data into improved outcomes, and fueling innovation

©Big pharma's recent major digital investments

- **2016: GlaxoSmithKline & Qualcomm** - A potentially \$1 billion joint venture focused on new medical technologies.
- **2016 Biogen Idec & Google** - Study of environmental and biological factors that might accelerate or slow multiple sclerosis advancing.
- **2015: Novartis & Qualcomm** - Wireless-enabled inhalers to provide patients with chronic obstructive pulmonary disease better real-time health data.
- **2015: Novo Nordisk & International Business Machine Corp.** - Process vast amounts of data to uncover user patterns and suggest possibilities for improved diabetes care.
- **2015: Roche & Qualcomm** - Harnessing data from anti-coagulation monitors and transmitting the information wirelessly to the patient's carers.
- **2015: Medtronic & Samsung** - A range of solutions to enhance diabetes management, from remotely viewing diabetes data to ultimately integrating mobile and wearable devices into diabetes management systems.
- **2014: AbbVie & Google** - Developing early-stage drugs for age-related diseases and bringing them to market.
- **2014: Novartis & Google** - Smart contact lens that monitors blood-sugar levels and corrects vision.
- **2014: Genentech & PatientsLikeMe** - Five-year deal for access to all of the online community's de-identified data to enable cross-sectional research and broader discovery of patient insights.

Source: The Financial Times, Bloomberg, Forbes, The Wall Street Journal, desk research

Slide n. 22

What pharma companies should be doing now

DIGITAL MUST-DOS



Slide n. 20

Numerous technologies being introduced in clinical development...



Slide n. 23

What could companies usefully collaborate on?

1. Sharing best practices and case studies
2. Shared investments in high cost break through tech-sharing the risk
3. Coordinated engagement with regulators and policy makers to create the new frameworks required, e.g., data privacy, use of remotely gathered data
4. Building skills and capabilities across companies

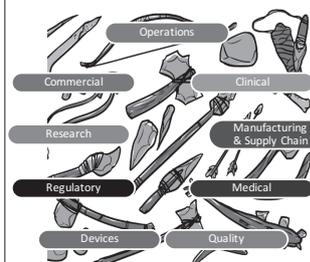
Slide n. 21

The common pitfalls in digital transformation, in healthcare and other sectors

1. Following the gimmicks not the business opportunity
2. Constrained by legacy IT infrastructure and cost management mindset
3. Thinking small, starting big; instead of thinking big and starting small
4. Creating a digital duplicate of the current business
5. Ignoring the little guy hiding in your blind spot

Slide n. 24

Lots of Technology Options With Business Impacts. Which Tools to Develop?



You must ensure that your technology selection addresses objectives:

Does it deliver increased BUSINESS VALUE?

- Lead to INNOVATION?
- Improve QUALITY?
- Drive OPTIMIZATION?
- Address VALUE FOR MONEY?

L. PANI
CHMP and SAWP Member-
EMA

Riflessioni sul sistema di Farmacovigilanza

64° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio
Venerdì, 10 febbraio 2017 - Centro Congressi Palazzo
delle Stelline - Corso Magenta, 61 Milano

Vi ricordo che anche in questa relazione le mie considerazioni sono personali, e non hanno alcuna implicazione per le agenzie regolatorie per le quali ho lavorato o con cui ancora collaboro. In particolare qualunque riferimento a prodotti o aziende è puramente esemplificativo a scopi didattici e non implica da parte mia alcun supporto per quel particolare prodotto e/o azienda. Infine questa mia relazione non è stata supportata economicamente, neppure con un cosiddetto *unrestricted educational grant*, da nessuna azienda farmaceutica. (slide 1).

In questo caso ho chiesto le slide, a Georgy Genov attuale Deputy Director della Pharmacovigilance di EMA. Queste slide le potete usare. L'unica cosa che chiedo è che siano trasformate in PDF e che sia citata la fonte, che è la European Medicine Agency. Io ho solo un po' migliorato la leggibilità ma la struttura è sostanzialmente la stessa.

Questa (slide 2) è una breve carrellata di dove sta andando la farmacovigilanza a livello europeo. La farmacovigilanza nazionale non ha nessun motivo di essere se non all'interno della farmacovigilanza e della direttiva europea che dopo grande fatica siamo riusciti ad adottare e, in particolare, sta andando verso i seguenti due aspetti toccati brevemente dal coordinatore del gruppo di lavoro. Primo, l'aspetto di proattività che sembra una parolina da niente ma proattività significa agire prima che le cose succedano. Non è una reattività veloce o velocissima, è quindi andarsi a cercare eventi i cui segnali arrivano da tutte le parti. Segnali che vengono dai pazienti, dalle reti, da reti intelligenti, da whatsapp,

da Google Search e cose del genere. Oppure dai segnali che erano presenti in un trial e poi si vedono ricomparire con ben altre quando il farmaco è in commercio e bisogna attivare un *risk management plan* importante.

Quindi vi faccio vedere rapidamente quali sono i passaggi, dell'andamento della farmacovigilanza attuale e di cosa diventerà (slide 3). È passata da un case report individuale, a un insieme di una casi individuali e da una farmacoepidemiologia che oggi usa addirittura algoritmi intelligenti. Cioè la gente mette su Google il nome di un farmaco e di un effetto collaterale, le macchine di Google a quel punto tirano fuori la possibilità che il farmaco stia producendo degli effetti collaterali che non erano conosciuti e nasce un nuovo segnale da verificare in maniera appunto proattiva.

Si è internazionalizzata, il che ha un grande valore, ovviamente, perché tutto ciò che è internazionale taglia le variabili culturali, o le variabili che sono non proprie della biologia dell'essere umano. Se un effetto collaterale o una mancanza di efficacia si registra con la stessa identità tra popolazioni che non hanno alcun background etnico di DNA in comune, significa che evidentemente quello è un effetto collaterale proprio di quella molecola e potrebbe avere anche una certa importanza. Per esempio ci sono alcuni metabolizzatori più rapidi in alcuni Paesi, come sapete in Asia il CYP-2D6 in particolare, o alcune *drug-drug interaction* che noi non abbiamo nel nostro Paese.

Interessante a questo proposito adesso è la formazione dei medici. Quelli

della mia generazione, che non sono stati formati su etnie più varie come quelle che si vedono adesso nel nostro Paese, stanno fronteggiando, nei Pronto Soccorsi, situazioni piuttosto difficili con pazienti che vengono da etnie completamente diverse, e che hanno degli effetti da segnalare in farmacovigilanza completamente diversi da quelli a cui noi siamo stati abituati.

Con la nuova direttiva sapete quale sarà il ruolo dei pazienti, ovviamente quello delle aziende lo conoscete già, quello dei segnalatori, il ruolo di questa massa enorme di segnali che arriveranno da ogni parte. E se in una farmacovigilanza normale noi usavamo dire che, fatto 100 il numero di segnali, 5-3 forse avevano un valore che meritava una valutazione di segnale importante perché non li conoscevamo, (molti sono segnali che ci sono, sono già descritti abbondantemente nelle schede tecniche), oggi questo 5 non sarà più su 100 ma sarà su 100.000 e quindi il lavoro sarà immenso. Ci aiuteranno gli algoritmi, ci aiuteranno le macchine. Riusciranno a pulire tutta questa massa enorme di dati che arriveranno. La farmacovigilanza diventerà trasparente obbligatoriamente come tutta la strategia, d'altronde, della Commissione Europea, e poi diventerà una cosa che viene naturale. Cambierà anche dalla sicurezza al *benefit risk* che è qualcosa di diverso da quello a cui tradizionalmente siamo stati abituati, cioè farmacovigilanza non è solo un effetto collaterale correlato alla sicurezza, ma è anche una mancanza di efficacia. Una mancanza di efficacia è un effetto collaterale e questo va segnalato ed è molto importante segnalarlo nel contesto per esempio della *real life*.

(slide 4) Ci stiamo muovendo verso quello che è un po' nella storia di tutti i farmaci: un *life cycle approach*. Ovviamente, l'avete sentito, ci vuole un planning della *data collection*, e del *risk minimization*, devono anche esserci dei piani di *risk minimization* che siano fattibili. In alcuni casi sono straordinari. Penso per esempio a un aspetto particolare della farmacovigilanza proattiva quando facciamo i *conditional approval*, facciamo le approvazioni che sono sotto *exceptional circumstances*, e chiediamo di lavorare *under uncertainty* e poi ci accorgiamo che le aziende, gli specialisti, gli esperti di farmacovigilanza dicono che non sono in grado di applicare il *risk minimization plan* che avevamo pianificato tutti insieme, e quindi cosa succede?

Sapete, si torna in EMA, c'è tutta una "negoziazione" e cerchiamo allora di richiedere delle cose che poi siamo davvero in grado di implementare. Dobbiamo integrare beneficio e rischio, ci vogliono chiari ruoli e responsabilità, ovviamente, ci vuole un sistema di qualità e questo lo troverete ricorrere dappertutto. I pazienti vanno ingaggiati. I pazienti hanno molti diritti e senza dubbio ce li hanno e noi li dobbiamo tutelare sempre, ma quando entrano nei processi e si siedono nei tavoli con noi, iniziano ad acquisire anche dei doveri che sono molto importanti. Devono sapere che essere paziente non basterà a consentirgli di evitare tutta una serie di cose a cui invece quelli che fanno farmacovigilanza sono sottoposti. Devi essere sicuro che ci sia il segnale, e devi riportare tutto in maniera esatta, ti devi prendere le responsabilità di quel segnale, devi essere poi in grado di rispondere a una serie di azioni che metteremo in atto e se vieni a parlare con noi e con le aziende, con i prescrittori, con i payers, per esempio di HTA, devi capire che ti devi prendere la responsabilità come paziente di quello che hai detto. Cioè non basterà, in altri termini, scusarsi dicendo ma io sono il paziente, lo saprò io come vanno le cose, la malattia ce l'ho e basta che

io sia paziente e questo mi salvaguarda da qualunque altro tipo di dovere; non è così.

(slide 5). Stiamo andando verso questi *lifecycles* pianificati ed integrati. Ovviamente dobbiamo usare dei metodi scientifici, troppe volte alcuni segnali o alcune considerazioni di farmacovigilanza sono un po' aneddotiche e non hanno quei livelli di certificazione e di validazione che sono obbligatori. Quindi valutiamo, per favore, il dato nella sua interezza scientifica, compiliamo, accertiamoci della sorgente di quel dato nella sua interezza scientifica perché poi dobbiamo necessariamente risalire a tracciare la sorgente primaria della segnalazione di farmacovigilanza.

La vicenda del Fluad è stata interessantissima per questo. La sicurezza che non ci fosse il segnale è venuta da come si è diluito e che cosa è successo con i media. I colleghi medici, ci hanno inondato di effetti letali da ogni tipo di vaccino che fosse esistente. E lì abbiamo capito che il segnale non c'era più. Ma per ricordarvi un attimo questa vicenda, tutto succede un venerdì pomeriggio di novembre del 2014. Eravamo presidenti del semestre europeo. Ci arriva una segnalazione di 4 casi da presunte reazioni avverse da Fluad di cui 3 mortali e 2 sullo stesso lotto. Qualcuno di voi che è di farmacovigilanza capisce che cosa significa questo. Incontro subito il responsabile della farmacovigilanza di AIFA e chiedo di avere i dati storici dei segnali di Fluad. Lo storico era che nelle 5 stagioni vaccinali precedenti, in un totale di 20 mesi precedenti, 4-5 mesi per stagione, noi avevamo avuto altri 4 casi fatali in modo presunto correlati a Fluad. Come per tanti altri vaccini, è possibile che ci sia una correlazione con Fluad perché il decesso è avvenuto nel giro di pochi giorni dopo l'iniezione del vaccino. Il flag del segnale di questo rapporto: 4 casi su lotti non correlati tra loro in 20 mesi precedenti, adesso 4 casi in 20 giorni di cui 2 sullo stesso lotto.

Ed è ormai venerdì sera, è importante ricordarlo. E la direttiva di farmaco-

vigilanza che cosa dice? Dice *inform everybody*. Ovviamente facciamo un sequestro cautelativo con divieto d'uso a quel punto, e informiamo scrivendo sul sito e dicendo la verità ma specificando che non ci sono rischi immediati su nessun altro lotto e che stiamo facendo accertamenti su quelli che nel frattempo abbiamo ritirato dal commercio. Si scatena un pandemonio mediatico e il resto lo ricordate.

Cosa abbiamo imparato? Forse si può comunicare meglio, di più o di meno, io personalmente (e quindi come considerazione personale lascia il tempo che trova) ho imparato che il direttore dell'AIFA sbaglia sempre, qualunque cosa faccia, se fa le cose naturalmente, se invece fa annunci e fa politica magari apparentemente non sbaglia ma in realtà non sta facendo il suo vero mestiere perché non è un vero regolatore che prima di tutto, si prende responsabilità persino non sue (ricordate il caso Stamina); ecco che cosa ho imparato, almeno io. Ammetto che è stata una settimana un po' difficile, ma alla fine dopo aver informato il PRAC di EMA, che ha fatto la sua analisi dei segnali e che ha confermato quella dell'AIFA, apprezzando tutto quello che avevamo fatto, abbiamo chiuso il caso. Eppure ci sentiamo dire ancora che sui vaccini non c'è abbastanza farmacovigilanza o, come in questo caso, che c'è ne è stata troppa. Insomma si sbaglia sempre.

Ci sono molte aspettative purtroppo o per fortuna che vengono da una società in grande cambiamento, tutti vogliono tutto subito, al massimo e bene. Nessuno vuole morire più, inclusi i presenti immagino, ma vi comunico che purtroppo non siamo immortali, e dobbiamo farcene una ragione. Battute a parte, a quanto pare dobbiamo essere sempre pronti a questa società iper-performante anche nei confronti delle medicine e anche noi siamo parte di questo.

L'avete già detto benissimo prima di me. I pazienti vogliono le medicine,

le vogliono *safe and effective* e dobbiamo chiaramente produrre un impatto sulla *health innovation*. Che impatto ha la società su tutto questo, c'è un ruolo anche dall'altra parte? Innanzitutto gli healthcare professional e i pazienti devono essere pronti a essere ingaggiati da questo punto di vista. Fanno i reporting, come abbiamo detto si devono prendere le responsabilità di quello che riportano, devono essere pronti ai *follow-up*, pronti ad essere chiamati. Voi sapete ancora che ci sono ancora oggi medici che non segnalano. Dicono se segnalo mi vengono a cercare, mi fanno domande, mi chiedono. Se è morto un paziente invece noi vorremmo saperlo, sarebbe utile saperlo, o no?

(slide 7) L'ho detto, la demografia sta cambiando radicalmente e quindi c'è da aspettarsi effetti collaterali o la mancanza di effetti che non abbiamo mai conosciuto perché le popolazioni sono diverse. Ci sono sicuramente le popolazioni speciali, che sono quelle su cui dobbiamo basarci. C'è questa *web communication* che è diventata virale come avete sentito. Whatsapp, Instagram, Facebook, poi la ricerca su Google, bisogna essere pronti a questa invasione virale di comunicazioni mediatiche. Tutti chiedono la semplificazione e dobbiamo ovviamente dare le informazioni in maniera più pratica e più accessibile.

(slide 8) Questo è l'aspetto del coinvolgimento del paziente. Tutte queste cose gialle sono gli input dei pazienti, i pazienti sono ovunque ormai, abbiamo un input dei pazienti dappertutto, abbiamo invitato i pazienti in CTS, diverse tipologie di pazienti. Io non sono contentissimo del livello culturale che questi pazienti hanno persino sulle loro malattie. Lo riconosciamo, tutta la direttiva di farmacovigilanza è paziente-centrica e pure il regolamento sul clinical trial è paziente-centrico, e va benissimo, siamo stati noi come regolatori a spingere su questa cosa, ma ci attendiamo un paziente diverso, un paziente informato, formato e informato che io, ripeto, non vedo

troppo in giro. Quindi qualcosa di importante da fare su questi input ci sarà perché, lo dico senza polemica, non basterà dire "io sono paziente", perché che a seconda di come sono le malattie, ogni paziente fa storia a sé e quindi diventa molto complicato per noi filtrare il segnale. Comunque i pazienti il ruolo ce l'avranno e ce l'avranno molto importante.

(slide 9) Ci dobbiamo occupare delle popolazioni speciali in farmacovigilanza: gli anziani, i bambini, le donne e le donne in gravidanza. Queste sono le popolazioni su cui dobbiamo aumentare nettamente le nostre conoscenze di farmacovigilanza perché abbiamo questa colpa primordiale che non abbiamo chiesto abbastanza dati fino ad ora ovvero che ne abbiamo chiesti pochi. Tanto per dirne una, parlavamo dei vaccini anti-influenzali un attimo fa: com'è la farmacovigilanza dei vaccini anti-influenzali in gravidanza? Conviene farlo o non farlo, in che mese? Ci sarebbero tante domande a cui non sappiamo rispondere e questo non è poco, anche per le conseguenze delle influenze in gravidanza. Abbiamo forse raccolto poche informazioni su tutto questo sinora.

(slide 10) Conoscete o ne avrete sentito parlare, dell'originale concetto dell'*adaptive pathways* che ora si chiama PRIME, cioè *priority medicine*. Troviamo una differenza significativa tra quello che succede negli Stati Uniti e quello che succede da noi in Europa. Cioè quando uno sponsor punta ad avere due tipi di indicazione e decide di andare verso un'indicazione più limitata all'inizio per avere un *first approval* il prima possibile, guadagna sicuramente tempo, guadagnerà anche 3-5 anni, che sono tanti soldi se l'indicazione è importante. E tu qui approvi con un livello di *uncertainty* che è piuttosto alto in cui la farmacovigilanza deve essere molto attiva perché non hai ancora tutti i dati del rapporto *efficacy-safety* e gli chiedi *under conditional approval conditions* prima di passare a un *second approval*.

Che cosa succede però? Se hai avuto – ad esempio – un prezzo pari a 100, qui, e riesci a questo punto a espandere la popolazione, cioè non più solo leucemia linfoblastica acuta, ma tutte le leucemie o tutti i linfomi (immaginando in teoria che sia possibile) normalmente, questa operazione qui, nelle nostre condizioni normali di approvazione, si chiama variazione di tipo secondo, da un'indicazione a un'altra indicazione, e normalmente il prezzo, in una variazione di tipo secondo come va? Giù. E invece, qua, dovrebbe andare su, perché? Tu regolatore mi hai chiesto di darti queste evidenze, di accumulare tutto il resto di queste evidenze, con una farmacovigilanza attiva, e io le ho dimostrate, quindi ho speso pure molti soldi, a questo punto quello che era 100 dovrebbe diventare 300. Negli Stati Uniti succederebbe esattamente così. Se facessi una cosa del genere, e mi va bene, valgo molto di più. Quindi io temo, che oltre a dei problemi di farmacovigilanza, qui ci sia un problema di sostenibilità. Sui prodotti oncologici a certi livelli, dove hai una pressione del tipo: "dammelo, dammelo, dammelo", quindi io te lo dò e va bene, e adesso approviamo PRIME, eccetera, ma se io poi dimostro con un trial normale che davvero funziona e aumenta in modo significativo la sopravvivenza reale e non quella libera da progressioni, quanto deve valere? Meno di questo?

Questo è un problema serio, dove la farmacovigilanza entra pesantemente perché è farmacovigilanza e se ho rispettato tutte le regole, tutta la farmacovigilanza è rispettata e ho i risultati, come avevi chiesto tu. Mi capiterà 1 volta su 10, però se mi capita mi devi remunerare. La vedo difficile, e qui vi lascio questa nota di criticità.

(slide 11) Le opportunità tecnologiche le abbiamo già raccontate, dobbiamo semplificare tutto (slide 12). Cosa siamo riusciti a fare per adesso? (slide 13) Allora, questa diapositiva è un po' piena di informazioni, ma racconta quali sono le tempistiche di EMA e che cosa stiamo facendo. Illustra i risultati dei progetti Eudra-

vigilance, i benefit ottenuti e da cosa sono guidati. Sono tutti guidati dall'Effective programme management, il Delivery of literature monitoring service to Market Authorization Holder per esempio è chiuso. E' un database operativo la banca dati dell'Article 57 Database che include tutti i prodotti medicinali e così via per vari altri progetti.. Sapete che la struttura di tutto questo è retta da SPOR, Substance, Products, Organisation and Referential, che sta alimentando tutto il resto dei database di EudraVigilance.

(slide 14) Questo ve lo dovete aspettare nel futuro perché la Counterfeit Medicine Initiative è basata sul fatto che noi possiamo riuscire a tracciare i prodotti e dopo la storia di Herceptin e i furti dei packaging, la reimmissione nel mercato di prodotti rubati è stata una cosa abbastanza importante che crediamo meriti la vostra attenzione per un motivo, scusate ancora una volta la brutalità economica. Un chilo di oro vale 44.000€ un chilo di un anticorpo monoclonale va da 8 a 200 milioni di euro. Quelli che costano di più arrivano a 200 milioni di euro. Un chilo è sempre un chilo. Cosa vi conviene rubare? Quello del monoclonale ci devi mettere un po' di ghiaccio intorno, ma insomma; fai un chilo e mezzo, due chili, e te ne vai in giro con 10 milioni nella valigetta. La tracciatura potrebbe essere uno sviluppo abbastanza interessante.

(slide 15) Magari anche qui un aiuto potrebbe venire dalle Apps, vi dò degli altri numeri rispetto a quello che vi ho raccontato stamattina, ci sono circa 1,7 miliardi di smartphone. In Inghilterra circa 35 milioni e in Italia persino un po' di più, e sono usati naturalmente a livello massivo da parte tutti gli utilizzatori, e fanno girare App di tutti i generi comprese quelle di farmacovigilanza.

(slide 16) Questi sono i numeri dei social media, tanto per darvi i numeri, ne abbiamo già parlato abbastanza. Siamo immersi in un mare di dati, siamo completamente ignoranti

perché i dati non sono minimamente informazioni e le informazioni non sono conoscenza. (slide 17) Anche di questo se ne dovranno fare una ragione prima o poi tutti questi ragazzini invasati di twitter e instagram. Bisogna studiare un filino di più per arrivare a un certo livello di conoscenza. Vero è che quando hai la conoscenza queste sono delle macchine straordinarie. Perché se sai cosa cercare, tu in questo momento, tenete conto per esempio che 100 anni dopo che l'autore di un qualsiasi libro, a meno che non ci siano dei diritti d'autore vincolanti che sono rarissimi, 100 anni dopo che è morto, il libro è gratis, ed è caricato online. Sono stati scritti diversi libri decenti i cui autori sono morti più di 100 anni fa, inclusa la Divina Commedia e incidentalmente ma sostanzialmente, lo scibile umano, è in gran parte a disposizione per chi lo sa cercare e per chi vuole studiare. In più ci sono soggetti, come Alexandra Elbakyan che mettono online lavori più recenti e quindi anche l'informazione recente c'è. E questo alla farmacovigilanza serve, perché per esempio serve a vedere se alcuni di quegli effetti sono già stati riportati e come, perché e che cosa è accaduto. Quindi le sorgenti originali sono a disposizione.

(slide 18) Su questo, e vi invito a scaricarlo, il 14 e 15 novembre abbiamo fatto un workshop. L'abbiamo dovuto fare fuori EMA perché abbiamo avuto troppo iscritti e non ci stavano neanche nelle aule più grandi dell'Agenzia a Londra, che sono grandi, vi assicuro. Hanno partecipato più di 160 persone e abbiamo diviso in queste quattro sessioni e qui sono emersi moltissimi elementi da cui abbiamo concluso che i big data saranno una delle sorgenti fondamentali, l'avete già sentito, con cui la Farmacovigilanza si dovrà confrontare.

(slide 19) Quali sono le opportunità scientifiche sulla farmacovigilanza? Beh, anzitutto cambierà completamente il sistema della Adverse Drug Reports che saranno uniti all'Electronic Health Records. Ci sarà un

sistema automatico di algoritmi, tipo Google Search Engine. (slide 20) Saranno i proprietari delle informazioni che andranno a cercare in maniera massiva questi dati, i registri saranno un'altra delle fonti. I registri, come sistemi per data collection che hanno questi sistemi di validazione, saranno tutti messi in linea, ci saranno ovviamente, epidemiologicamente li conoscete le ENCePP per esempio, le EU-ADR, le infrastrutture protette e così via, ci si dovrà abituare a lavorare su multiple data sources. Il missing data sarà uno degli altri aspetti interessanti e inizieremo a occuparci, questo è un argomento che mi affascina, di quelli che sono i cosiddetti outliers dei clinical trials. (slide 21). Tanto per dare un'idea, cambierà anche la modalità con cui noi cerchiamo i dati. Va bene, la genomica, l'integrazione di benefit e risk che in fondo è l'*effectiveness*.

(slide 22) Questo è l'approccio su cui si basa la strategia del PRAC, che ovviamente segue un approccio di impatto con misurazioni, esecuzioni e valutazioni, in round of continuous healthcare, patient, professionals regulators, e così via. Ci vuole una grande interazione tra tutti gli attori di questa partita, che sapete sono molto pochi quelli invitati ai nostri tavoli. Ci sono i pazienti, gli healthcare providers, le altre agenzie regolatorie, le industrie, poi se volete metterci i payers ce li mettete, altrimenti, in questo caso non ce li mettete e abbiamo finito il gruppo di lavoro che genera e analizza queste informazioni.

(slide 23 e 24) Il futuro della farmacovigilanza, e finisco, come lo vediamo almeno a livello europeo. Lo vediamo in questo modo: dobbiamo migliorare nettamente i processi, dobbiamo iniziare a dare scientific advice di farmacovigilanza, e qui viene la proattività. Una cosa del genere "guarda che stai disegnando questo trial, avevi dei segnali di rischio nel preclinical, e nella fase 2A che facevano vedere la possibilità di un segnale, su questo segnale costruiamo, nel disegno del trial, un particolare

net-gathering exercise, vediamo se questo segnale c'è o non c'è. Dobbiamo fare, l'ho detto, dei risk management plans che siano proporzionati, non possono essere generici.

Ma non funziona così, devi cominciare a decidere che tipo di responsabilità vuoi prenderti, sennò si ferma tutto al giochino del “non chiudo i registri, li rimpallo, tra CTS e CPR e intanto allunghi il brodo”.

Guardate che non funziona fino all'infinito, a un certo punto ci si accorge che non fai le cose ma le annunci e basta. È un mondo che non sopporta più determinate situazioni, soprattutto per quello che riguarda la salute. Tutti sanno tutto ed è giusto che sia così. Sanno anche che sei bravo o sei scarso, perché ti fanno un PubMed, vedono che cosa hai pubblicato, per quanto tempo, con chi e in che modo e si accorgono che non sei capace, e vi assicurano che si vede quando uno è capace oppure non lo è. Oltretutto le persone hanno sempre meno tempo da perdere e se proprio devono farlo allora parlano con quelli che dicono loro qualcosa che non sanno. Invece molte nomine in organismi puramente tecnici come AIFA sono ancora nomine troppo politiche.

(slide 25) Allora, IMI ADVANCE è il progetto per i vaccini; dobbiamo fare un miglior uso dei real world data, information technology l'abbiamo detto in tutte le salse. Secondo punto è la Counterfeit Medicine Legislation, sarà molto forte, ci sarà il *tracking of prescription products*. Better labelling of genomics, questa è una cosa molto interessante, di cui vorrei parlare prima di concludere. Quando venite con i biomarcatori, venite sempre e giustamente, con i marcatori di efficacia. Sarà sempre più così. È calcolato che almeno per le oncological therapy, il 90% di queste terapie nei prossimi 5 anni, quindi da qui sino al 2020-2022 saranno targeted e avranno quello che si chiama un “compagno diagnostico”. Ovvero se hai quella particolare mutazione

prendi questo farmaco o questa combinazione di farmaci. Nessuno però fa genomic for safety, che – io credo – sia altrettanto importante, cioè che qualcuno ti dica “guarda, se hai questa combinazione non lo provare a prendere, perché avrai degli effetti collaterali, non solo non funzionerà, ma avrai degli effetti collaterali molto importanti”. Tra l'altro le due porzioni del genoma in cui la risposta di efficacy e la risposta di safety stanno presumibilmente in regioni del DNA anche molto lontane tra di loro. Il gene che risponde a tutti gli effetti buoni, e a tutti gli effetti collaterali del farmaco, può essere in luoghi completamente diversi. Può essere una mutazione del P450 per una reazione avversa e può essere invece una mutazione di un recettore per vedere se c'è una sorta di legame con il meccanismo d'azione. Sono uno, faccio per dire, nel cromosoma 4 e uno nel cromosoma 21, quindi non si vedono neanche di striscio. Chi le deve fare queste cose? La parte pubblica deve iniziare a montare dei database di safety, perché questo poi rende gli estremi della curva di risposta molto interessanti.

Cerchiamo di assicurarci che cosa funziona e che cosa non funziona, cerchiamo di migliorare continuamente perché un'altra cosa che abbiamo imparato è che la farmacovigilanza non è scritta nelle pietre, anzi, tende a variare continuamente e in maniera anche molto dinamica. E quando, lo continuo a ripetere, ci hanno messo questa parolina magica di proattività, questo ci obbliga continuamente a cercare cose che ancora non sono avvenute, magari per similitudine ad altre cose che sono successe in quella famiglia di farmaci, e questo è molto importante perché noi ci dobbiamo aspettare per esempio che se quel gruppo di farmaci ha dato anemia è possibile che noi dobbiamo andare a cercare proattivamente l'anemia anche se dai trial era accaduto soltanto una volta su 1000.

Qual è il problema della volta su 1000, e poi finisco davvero, è che nei trial migliori che state facendo, proprio i migliori dei migliori, avete 3000 pazienti, facciamo 5000, ma non ce li avete mai. Poi, facciamo un lancio mondiale, perché ormai i lanci sono mondiali. Quindi se prima avevate fatto 5000, voi lanciate e in una settimana prendete 100.000 pazienti. Avevate un'anemia aplastica 1:10.000, e su 5.000 non ne avete vista nessuna, se non uno che ha avuto un abbassamento dei globuli e l'avete ripreso su così, ma poi non era, non si sa cos'era, il segnale non c'è. Quindi su 100.000 ne perdetevi 10. Dopo una settimana ormai il farmaco è fuori, finito. Molto male no?

(slide 26) Allora, queste sono le priorità. Lavorare insieme sicuramente, cercare di migliorare i processi, renderli un po' più snelli, se avete idee: “Ma perché è fatto così? Non potremmo toglierlo? Non potremmo modificarlo?” Cerchiamo di semplificare tutti i processi.

Ci sono moltissime opportunità sulla new-technology, per cui la frase “Noi abbiamo sempre fatto così” non ditecela. Non ditela e non accettatela neppure. Anche se certe volte ve la diciamo noi dall'altra parte del tavolo (ma io questo non lo ho mai fatto). Portate i dati che dimostrano perché dobbiamo cambiare idea, e se per caso i regulator non vi ascoltano, dovete fare in modo che vi ascoltino e secondo me si tratta di un'operazione culturale, cioè bisogna pubblicare, bisogna parlare.

Potete dire tranquillamente ai gruppi di lavoro della Siar: “Vi voglio bene, però dovete parlare a dei livelli tali che la comunità scientifica vi ascolti”, perché quelle poi sono le cose che influenzano e cambiano i comportamenti di tutti, regolatori compresi, questo è quello che dovete fare, secondo il mio umile e personale parere.

Grazie.

Slide n. 1

Disclaimer and Disclosure*

The opinions expressed in this presentation are the personal views of the Author and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the Italian (AIFA) or European (EMA) Medicines Agency or any of their Committees.

The mention of commercial products, their sources, or their use in connection with material reported herein is not to be construed as either an actual or implied endorsement of such products by any Public Department or Health and/or Payer Services.

These slides, courtesy of Georgy Genov, are copyright by the European Medicines Agency. Reproduction is permitted provided the source is acknowledged. They have been modified for improved readability.

* See also the Revised Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts.

Slide n. 4

Pharmacovigilance: looking to the future
a brief moment in time

Present

- Moving to a lifecycle approach
- Some planning of data collection and risk minimisation
- Some integration of benefits and risks
- Clear roles and responsibilities
- Quality systems approach
- Engagement with patients and across disciplines (HTA)

Slide n. 2

Pharmacovigilance: looking to the future

In this presentation:

- Introduction: a brief moment in time
- Societal opportunities
- Technological opportunities
- Scientific opportunities
- The future of pharmacovigilance

Slide n. 5

Pharmacovigilance: looking to the future
Looking forward

- Planned, integrated lifecycle drug development and surveillance
- Utilisation of validated scientific methods
- Real world data: quality, accessible, timely information on clinical use (ICU)
- Best use of technology
- Meeting expectations of a changing society
- Timely access for patients to safe and effective medicines
- Making an impact on health promotion, protection and innovation

Slide n. 3

Pharmacovigilance: looking to the future
a brief moment in time

Past

- From individual cases to pharmacoepidemiology
- From local to international
- From exclusive to inclusive
- From opaque to transparent
- From pursued to require
- From safety to benefit risk

Slide n. 6

Pharmacovigilance: looking to the future

In this presentation:

- Introduction: a brief moment in time
- Societal opportunities
- Technological opportunities
- Scientific opportunities
- A call to arms for health and innovation

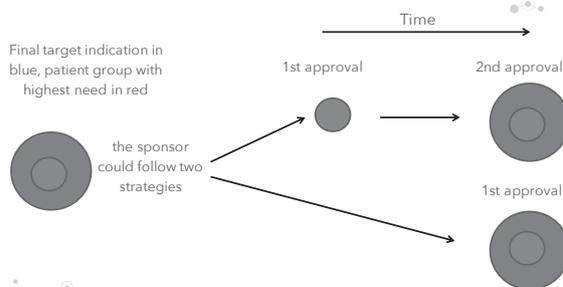
Slide n. 7

Pharmacovigilance: looking to the future
Societal opportunities

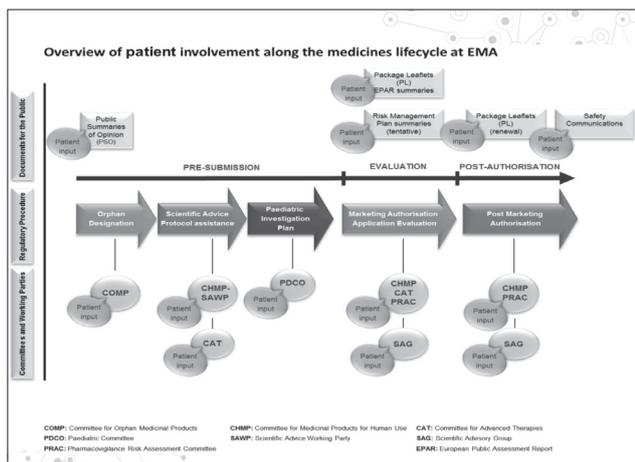
- Patient and healthcare professionals ready to engage: reporting, assessing, values, deciding, enacting, feeding back
- Demographics: aging population, new arrivals in the EU
- Demand for evidence based for use of medicines in pregnancy, and children
- 24-hour news cycle, web-based communications
- Demand to fulfil unmet medical needs
- Demands for simplification
- Recognition that collaboration can deliver for health, through sharing expertise, data, new uses for old drugs
- Better and more accessible information on clinical use for decision support

Slide n. 10

Unmet medical need:
Adaptive pathways concept ("widening of the indication")



Slide n. 8



Slide n. 11

Pharmacovigilance: looking to the future

⊙ In this presentation:

- Introduction: a brief moment in time
- Societal opportunities
- Technological opportunities
- Scientific opportunities
- A call to arms for health and innovation

Slide n. 9

Special populations: good work done but so much more to deliver

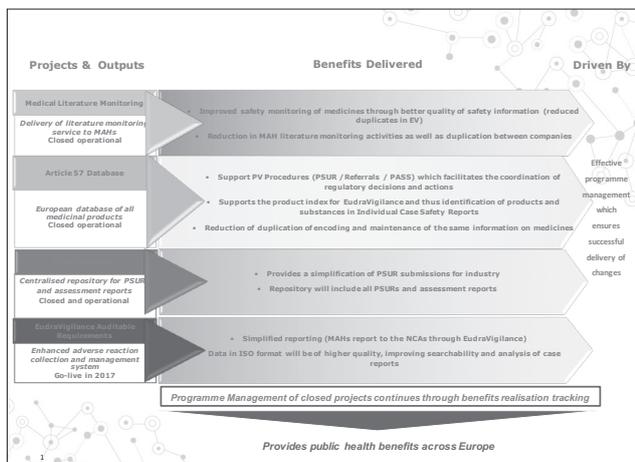


Slide n. 12

Renewed focus on:
efficiency, process improvement, and simplification



Slide n. 13



Slide n. 14



Slide n. 15

Smartphones and mobile apps

- 1.75 billion smartphones in use worldwide
- 34.6 million in the UK
- 62% of UK adults and 53% of households have a smartphone (24% also have a tablet)
- 1.3 million apps available for android users
- Around 6,000 used health related apps
- UK NHS has its own app store

WEB-RADR

Slide n. 16

Social media

- 1.35 billion active Facebook users
- 31.5 million in the UK
- 680 million on mobile devices
- 48% log on every day
- 25-34 largest age group
- 284 million active Twitter users
- 15 million in the UK
- 80% active on mobile
- 500 million tweets per day worldwide

WEB-RADR

Slide n. 17

"We are all drowning in a sea of data and starving for knowledge"

Sydney Brenner, Nobel Prize Lecture 2002

Slide n. 18

Identifying opportunities for 'big data' in medicines development and regulatory science

- Workshop on 14-15th November, 2016
 - 33 speakers/panellists
 - 160 participants - regulators, industry and academics
- Four Sessions:
 - Session 1 The Big Data Landscape
 - Session 2 Big Data meets Medicines Regulation: Which data and When?
 - Session 3 How do we transform Data into Knowledge to support decision making?
 - Session 4 Reconciling Big Data and Privacy: Legal safeguards for unleashing technological innovation
 - Session 5 Panel discussion: Brainstorming Big Data

WEB-RADR

Slide n. 19

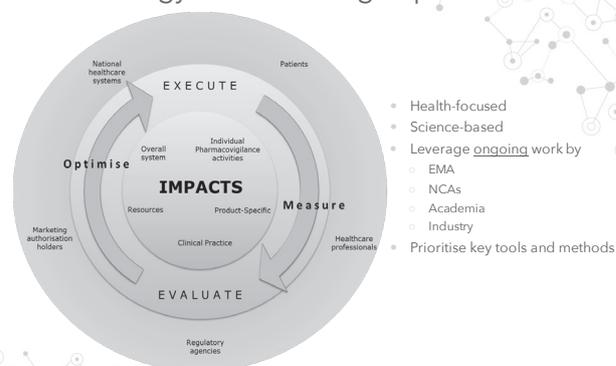
Pharmacovigilance: looking to the future

☉ In this presentation:

- Introduction: a brief moment in time
- Societal opportunities
- Technological opportunities
- Scientific opportunities
- The future of pharmacovigilance

Slide n. 22

PRAC Strategy for measuring impact



Slide n. 20

Pharmacovigilance: looking to the future
Scientific opportunities 1

- Adverse Drug Reaction Reports:
 - Long live ADR reporting; improve quantity and quality of reporting; link data to EHR and biological archives
- Registries:
 - Key for rare diseases, + hospital and specialist use. Need for better tools to support: protocols, standard data fields, cheap and accessible data collection
- Epidemiological methods:
 - PROTECT, ENCePP, EU-ADR, OMOP - infrastructure for studies (data, access, governance, funding)
- Signals:
 - Combine data sources; multiple imputation for missing data; implement best established methods; use EHR for some types of events; outliers in clinical trials

Slide n. 23

The future of pharmacovigilance

☉ In this presentation:

- Introduction: a brief moment in time
- Societal opportunities
- Technological opportunities
- Scientific opportunities
- The future of pharmacovigilance

Slide n. 21

Pharmacovigilance: looking to the future
Scientific opportunities 2

- Genomics:
 - Eliglustat; abacavir; warfarin - better labelling of genomics to support decisions; precision medicine techniques; individual patient BR decisions;
- Integrating benefit and risk:
 - Efficacy and safety monitoring and rapid-cycle analytics
- Benefit risk assessment methods and decisions impact:
 - Ensuring we measure what works and what does not and that we continuously improve

Slide n. 24

Highlights of the years to come 1 of 2

- Improvement of processes: use of scientific advice, signal detection by industry, proportionate risk management planning...
- Guidance informed by experience: RMP, biologics, pregnancy, geriatrics, efficacy studies...
- Better organisation of EU capacity for studies: IMI ADVANCE for vaccines
- Better use of real world data: registries, electronic health records, inter-stakeholder collaboration
- Information technology for simplification: EU database of medicines, PSUR repository, EudraVigilance

Slide n. 25

Highlights of the years to come 2/2

- Tracing distribution of medicines - EU counterfeit medicines legislation foresees tracking of prescription products
- Genomics: better labelling of genomics to support decisions; precision medicine techniques; individual patient BR decisions;
- E-health: smart phones for case reporting, for patient led cohorts, for recruitment, to support health decision-making.
- M-health: patients self monitoring using mobile devices
- Better use of mobile technology and social media: IMI WebRADR
- Impact: ensuring we measure what works and what does not and that we continuously improve



Slide n. 27



Slide n. 26

In Conclusion Pharmacovigilance Priorities

- Working together for continuous improvement of health promotion and protection
- Renewed focus on: efficiency, process improvement, and simplification
- Harness the opportunities of new technology and real-world evidence
- Ensure we make a positive impact

ENRICO BOSONE
Presidente SIAR

Timely Access per Medicine Prioritarie

64° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio
Venerdì, 10 febbraio 2017 - Centro Congressi Palazzo
delle Stelline - Corso Magenta, 61 Milano

Per sviluppare questa riflessione siamo partiti chiedendoci che cosa voglia il Paziente affetto da una grave malattia. Abbiamo delle testimonianze importanti, anche da parte di Pazienti che hanno competenze scientifiche di rilievo, quali la Dottoressa Sylvie Menard, sul fatto che la cosa più importante sia di avere disponibile **immediatamente** la migliore terapia (**Slide 2**).

Naturalmente stiamo parlando di terapie la cui validità sia stata accertata dalle Autorità competenti, non certo di terapie non basate su evidenze riconosciute, quali "stamina" o la terapia Di Bella, che mettono a rischio la salute dei Pazienti, già resa incerta dalla malattia.

Quando parliamo di nuove terapie per malattie gravi ci rivolgiamo quasi esclusivamente a farmaci che sono stati approvati dalla Commissione Europea, dopo la rigorosa valutazione del CHMP di EMA. Tuttavia, se esaminiamo la reale disponibilità di questi farmaci, ci rendiamo conto che esistono dei ritardi importanti tra l'AIC rilasciata dalla Commissione Europea e la reale disponibilità per i Pazienti. L'articolo citato nella **terza slide**, a firma di riconosciuti Esperti del settore, descrive i ritardi e la disomogeneità della reale disponibilità delle nuove terapie oncologiche in quattro dei principali Paesi Europei: Regno Unito, Germania, Francia e Italia. La lettera A cerchiata indica il momento dell'AIC Europea mentre la lettera R cerchiata indica il rimborso e quindi la reale disponibilità della terapia. La lettera H cerchiata indica la conclusione di un HTA condotto nel Paese. Infine le linee tratteggiate indicano normative nazionali che eccezionalmente vengono utilizzate per

rendere disponibili nuove terapie in tempi precoci.

Da questa analisi appare evidente un consistente ritardo, nella maggior parte dei casi, tra AIC e reale disponibilità nel Regno Unito, in Francia ed in Italia. In Germania esiste un meccanismo di quasi immediata rimborsabilità e quindi reale disponibilità per tutti i Pazienti. L'esame si è limitato a quattro Paesi importanti ma sappiamo che la situazione dei ritardi è simile nella maggior parte dei 28 Paesi dell'Unione Europea.

Nel Gruppo di Lavoro SIAR, che abbiamo nominato "Accesso", abbiamo esaminato le procedure di prezzo e rimborso in sette Paesi Europei (i cinque "grandi" + Olanda e Belgio). Le stiamo descrivendo in articoli dedicati, pubblicati sul "SIAR NEWS". Oltre a descrivere le procedure, abbiamo preso un campione di farmaci orfani e di antitumorali approvati tra la metà del 2012 e la fine del 2014. Abbiamo descritto i tempi di reale disponibilità, dopo l'AIC Europea, di questi farmaci. Per la Germania la situazione, a fine 2015, è quella che vedete nella **quarta slide**: la barra più piccola indica il numero di giorni per avere la rimborsabilità "automatica" mentre la barra più alta è quella che tiene conto del processo negoziale. Si potrà notare che la rimborsabilità automatica mette a disposizione queste terapie in tempi molto contenuti, dell'ordine di poche settimane.

Allora ci siamo chiesti: quando la reale disponibilità di un nuovo farmaco è veramente urgente? Riteniamo che l'urgenza sia legata a due fattori: la gravità della malattia e l'assenza di una valida terapia o, se

esiste una terapia, quando la nuova terapia comporti un beneficio significativo o un contributo importante per la cura del Paziente. (**slide 5**)

Sappiamo che esistono degli incentivi rilevanti, che sono stati ideati a livello europeo, per stimolare e favorire la realizzazione di terapie per necessità cliniche non soddisfatte in malattie gravi. Stiamo parlando di medicinali orfani per malattie rare, delle estensioni di indicazioni a cui viene riconosciuto un anno aggiuntivo di protezione del mercato, delle AIC "condizionate", delle procedure accelerate e, recentemente, delle terapie prioritarie secondo la procedura "PRIME" di EMA. Nella **slide 6** sono riportati i riferimenti normativi di tali strumenti.

Se si esaminano in dettaglio le caratteristiche che devono avere le terapie oggetto di questi incentivi, si ritrovano i due criteri sopra detti e cioè gravità della malattia e "unmet medical need" che, nel caso dei farmaci orfani, si aggiungono alla rarità della malattia stessa (**slide 7 e 8**).

L'esame che verifica il sussistere di questi due criteri viene condotto da Comitati e Gruppi di lavoro Europei che sono composti dai migliori Esperti dei 28 Paesi (**Slide 9**).

Ci siamo anche chiesti di quante terapie stiamo parlando (**Slide 10**) e quindi abbiamo fatto una fotografia delle AIC Europee dal 1995, anno di nascita dell'EMA e della procedura centralizzata che porta all'AIC Europea. Abbiamo visto, anche grazie alle informazioni forniteci da EMA, che, in venti anni, delle 878 AIC tuttora valide, circa il 15,2% riguarda le terapie con queste due caratteristiche (gravità

della malattia e bisogno clinico non coperto o beneficio aggiuntivo).

A questo punto abbiamo elaborato una "Position Paper" SIAR che propone delle procedure nazionali automatiche, analoghe a quella amministrativa in vigore in Germania, ma con alcune limitazioni che ne rendano economicamente sostenibile l'applicazione. Innanzitutto tale procedura dovrebbe essere riservata a quelle situazioni dove ci sia già stata una valutazione abbastanza recente (proponiamo dati non più di sei mesi prima dell'AIC) da parte di CHMP e/o COMP relativa ai casi menzionati (medicinali orfani, estensioni di indicazioni importanti, AIC condizionate, AIC dopo procedura accelerata, terapie riconosciute nella procedura "PRIME"). Inoltre l'opinione del CHMP dovrebbe essere stata rilasciata per "consenso"

(unanimità). (Slide 11)

In questi casi dovrebbe esserci un rimborso immediato da parte del sistema sanitario nazionale non appena ci sia l'AIC, con un prezzo iniziale deciso dallo sponsor e pari al prezzo più basso applicato nella Unione Europea, in quei Paesi dove tale rimborso automatico sia stato realizzato.

Questo meccanismo non si sostituirebbe all'attuale procedura di negoziazione ma si aggiungerebbe a questa, come già succede in Germania per tutti i farmaci approvati dalla Commissione Europea.

Inoltre suggeriamo alcuni strumenti per limitare ulteriormente l'impatto economico di una tale procedura: una possibile nota di credito (pay back) pari alla differenza tra il fatturato realizzato applicando il primo prezzo temporaneo e quello

finale negoziato, l'applicazione di un Registro nazionale, se richiesto dall'Autorità, un tetto massimo del fatturato atteso nel primo anno pari allo 0,5% del costo totale di tutte le Medicine rimborsate nel Paese, e infine dei meccanismi, Paese per Paese, nel caso la procedura negoziale fallisca. In realtà ci aspettiamo che i fallimenti delle procedure negoziali siano molto rari quando le terapie sono per malattie gravi e rappresentano un reale avanzamento della pratica clinica. (slide 12)

Abbiamo anche pensato a come possiamo contribuire al dibattito su questo tema dell'accesso tempestivo e stiamo proponendo questo ragionamento alle Associazioni dei Pazienti, alle Associazioni Scientifiche, alle Istituzioni e in generale a tutte le parti che collaborano alla cura dei malati.

Slide n. 7

SIAR
Società Italiana
Farmacologia
Medicina

OMP: Regulation 141/2000

1. A medicinal product shall be designated as an orphan medicinal product if its sponsor can establish:

(a) that it is intended for the diagnosis, prevention or treatment of a life-threatening or chronically debilitating condition affecting not more than five in 10 thousand persons in that there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment of the condition in question that has been authorised in the Community or, if such method exists, that the medicinal product will be of significant benefit to those affected by that condition.

6.º Seminario SIAR

Slide n. 10

SIAR
Società Italiana
Farmacologia
Medicina

Status at 31 Dec 2015

Total European MAs	878
•OMPs	92 (10.5%)
•Extensions with SB	17 (1.9%)
•Conditional MAs no OMP	6 (0.7%)
•Accelerated no OMP/CMA	18 (2.1%)
Total "priorities"	133 (15.2%)

6.º Seminario SIAR

Slide n. 8

SIAR
Società Italiana
Farmacologia
Medicina

Significant benefit for OMPs (Regulation 847/2000 Art 3)

2. For the purposes of the implementation of Article 3 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products, the following definition shall apply:

— 'significant benefit' means a clinically relevant advantage or a major contribution to patient care.

6.º Seminario SIAR

Slide n. 11

SIAR
Società Italiana
Farmacologia
Medicina

SIAR proposal for timely access to therapies for severe diseases with unmet medical need (1)

- Additional administrative timely national procedures for therapies recently (less than 6 months) evaluated by CHMP/COMP, being for severe diseases without alternatives (or with a clinically relevant advantage or a major contribution to patient care)
- MA by consensus
- Immediate reimbursement by the NHS at the European MA time
- Initial price decided by the sponsor equal to the lowest price in EU
- In addition to the usual national negotiation

6.º Seminario SIAR

Slide n. 9

SIAR
Società Italiana
Farmacologia
Medicina

European Assessment about severity and unmet need during MA evaluation

- For OMPs : by COMP, updated at the MA
- For extension of indication: by CHMP at the time of the approval of the new indication
- For Conditional MA: by CHMP
- For accelerated procedure: by SAWP/CHMP
- For PRIME: by SAWP/CHMP

6.º Seminario SIAR

Slide n. 12

SIAR
Società Italiana
Farmacologia
Medicina

SIAR proposal for timely access to therapies for severe diseases with unmet medical need (2)

- Possible 100% pay back of the difference between the temporary and the final price
- National Register if requested
- Maximum turnover in the first year: 0.5% of expenditure for all the reimbursed medicines ?
- Country by country rules in case of failure (for example class C in Italy with a partial pay back)
- Possible synergy with the "first HTA" by EMA - EUnetHTA

6.º Seminario SIAR

Slide n. 13

How to **contribute** to the European debate

Show and discuss the proposal with :

- Patient Associations
- Scientific Associations
- Institutions
- Other stakeholders

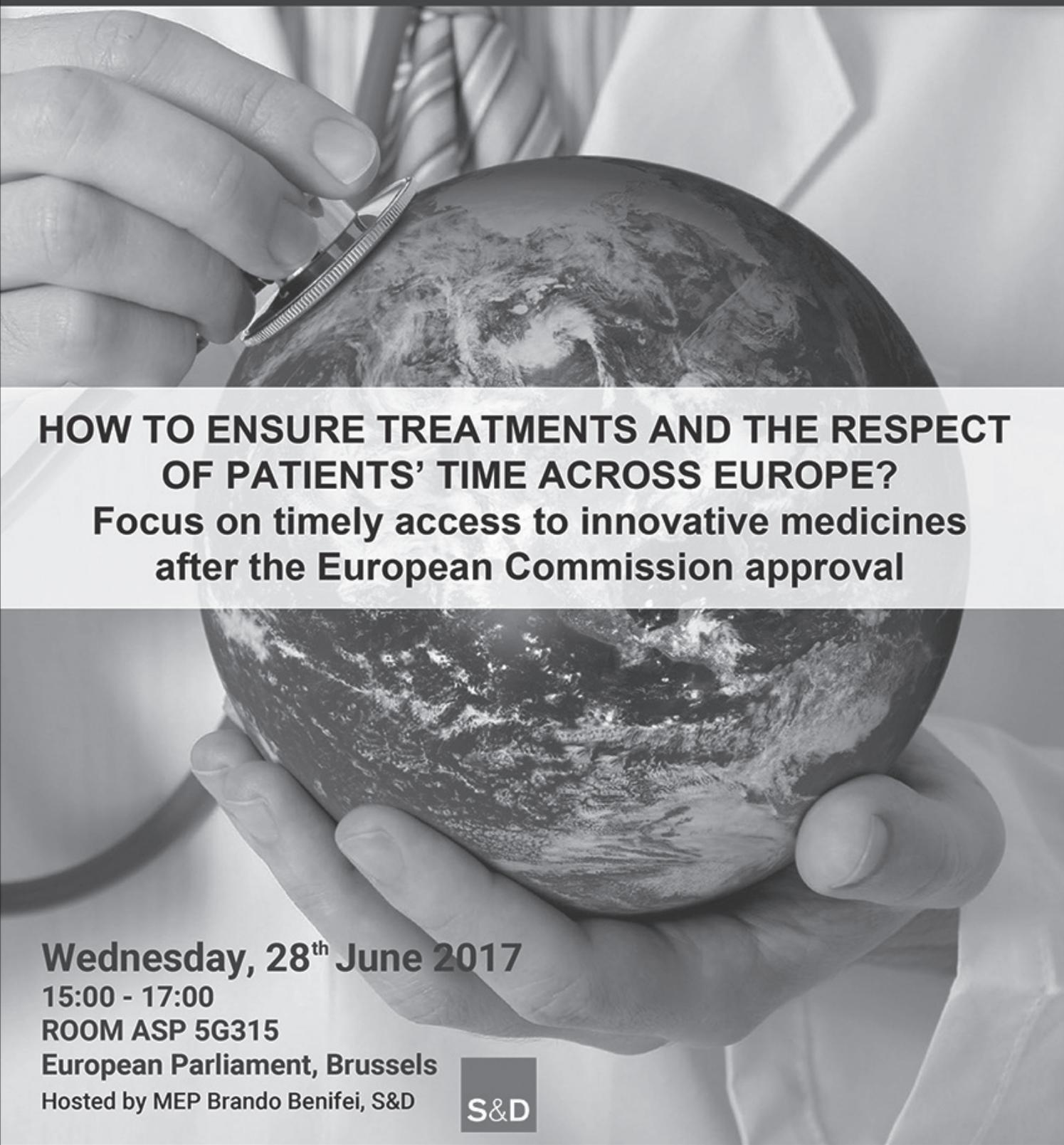
6° Seminario SIAR

Slide n. 14



**Thank for
your attention**

6° Seminario SIAR



**HOW TO ENSURE TREATMENTS AND THE RESPECT
OF PATIENTS' TIME ACROSS EUROPE?
Focus on timely access to innovative medicines
after the European Commission approval**

Wednesday, 28th June 2017

15:00 - 17:00

ROOM ASP 5G315

European Parliament, Brussels

Hosted by MEP Brando Benifei, S&D

S&D

For further information, please contact the secretariat of the Interest Group:
Active Citizenship Network, Bianca Ferraiolo – b.ferraiolo@activecitizenship.net

HOW TO ENSURE TREATMENTS AND THE RESPECT OF PATIENTS' TIME ACROSS EUROPE?

Focus on timely access to innovative medicines after the European Commission approval

28th June 2017
from 15:00 to 17:00 - room ASP 5G315
European Parliament, Brussels

Programme

Registration & Accreditation

Meeting point: ex info point (Place du Luxembourg)

Chair: Joseph Torrent Farnell - Clinical Head of Clinical Pharmacology at Hospital de la Santa Creu I Sant Pau; EMA COMP member and past Chair, Spain

Welcome address and keynote presentation

- MEP Brando Benifei - S&D Group
- Mariano Votta - Director of Active Citizenship Network

Timely access to therapies for severe diseases with unmet medical need

- Enrico Bosone - President of Società Italiana Attività Regolatorie (SIAR)
- Olga Solomon - Head of Unit B5 "Medicines: policy, authorisation and monitoring" at DG SANTE

1st session - Citizens' and patients' perspective

- Simone Boselli - Public Affairs Director at EURORDIS
- Lucia Ruggieri - Researcher at Gianni Benzi Foundation, TEDDY Network scientific secretariat, Italy

2nd session - Payers' and HTA bodies' perspective

- Ri de Ridder - Director general of RIZIV/INAMI, Belgium
- Gabriella Almberg - Director of Government Affairs at the European Federation of Pharmaceutical Industries (EFPIA)
- Neil Bertelsen - Chair of the HTAi Interest Group for Patient and Citizen Involvement in HTA

Q&A and closing remarks

GIOVANNI GIULIANI
Payer Evidence leader –
Roche SpA

Ricerca farmacologica ed elementi di valutazione Prezzo e Rimborso in nuove aree

64° Seminario SIAR - Novità sul mondo regolatorio
Venerdì, 10 febbraio 2017 - Centro Congressi Palazzo
delle Stelline - Corso Magenta, 61 Milano

La comprensione della biologia delle patologie ha portato a un crescente tasso di successi nello sviluppo di farmaci efficaci in termini di sopravvivenza, cura e miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Incidentalmente, il successo nella ricerca sta avendo il suo apice in un periodo di difficile uscita dalla fase di recessione economica che non consente ai sistemi sanitari europei di allocare le risorse necessarie per garantire un pieno e rapido accesso all'innovazione farmaceutica.

Tale contraddizione è tangibile in differenti aspetti che caratterizzano la valutazione delle nuove terapie, in particolare in nuove aree, la gestione di modelli di accesso e l'utilizzo di dati di real practice a conferma del valore. Di seguito si riportano alcuni esempi e alcuni spunti di discussione.

Incoerenza decisioni regolatorie vs decisioni payers

Da alcuni anni le principali autorità regolatorie (FDA in primis e in seguito EMA) si stanno dotando di procedure accelerate di valutazione (in Europa i processi PRIME, Orphan designation, Conditional approval) che consentono, in ambiti di unmet need evidente, di ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di nuove terapie a fronte di evidenze inizialmente immature, su base di end-point surrogati e con studi di fase 2.

L'esistenza di tali procedure portano le Aziende a definire, in particolare per i farmaci considerati più innovativi, piani di sviluppo clinico spesso

focalizzati sull'approvazione regolatoria (EMA), quindi con evidenze spesso immature al lancio, talvolta perché studi di fase 3 completi non possono in effetti essere condotti, senza tener conto dei criteri di valutazione HTA dei payer europei che stanno andando nella direzione diametralmente opposta rispetto ad EMA.

I recenti criteri per l'innovazione definiti da AIFA, similmente a quanto avviene in altri Paesi europei (Francia, Germania) riflettono tale contraddizione nei termini.

In particolare per quanto riguarda i nuovi criteri italiani, è evidente che, dopo la valutazione della gravità della patologia (prima dimensione) e il livello di beneficio effettivamente portato dal nuovo farmaco (seconda dimensione) è la qualità delle evidenze, valutata in base alla metodologia GRADE, a sancire o meno se un farmaco può o meno aver accesso ai fondi per l'innovazione e quindi a un premium, in termini di valore, rispetto alle opzioni disponibili.

Rimarrà importante, ai fini di una corretta valutazione dell'innovazione e quindi del riconoscimento degli investimenti in ricerca in ambiti sempre più caratterizzati da alto unmet need, che l'AIFA applichi i criteri in modo da riconoscere quando avviene in ambito regolatorio, al fine di evitare che proprio le terapie giudicate da EMA come meritevoli di procedure accelerate, siano quelle che risultano con un punteggio più basso a livello di innovazione a seguito delle evidenze limitate.

Il nostro Paese è caratterizzato dalla possibilità di raccogliere dati di real

life attraverso registri e dalla esperienza nella definizione di Managed Entry Agreements che possano condividere tra Aziende e SSN il rischio di insuccesso terapeutico nella prima fase di incertezza; sarebbe un'opportunità sprecata non utilizzare questo modello che in Europa ci invidiano al fine di garantire accesso veloce e riconoscimento dell'innovatività anche, e soprattutto, per quelle terapie che ricevono l'AIC in base a procedure accelerate e evidenze inizialmente limitate.

Innovazione e nuove aree terapeutiche

La separazione tra momento regolatorio e decisione di accesso, rischia di complicarsi ulteriormente nella valutazione di farmaci che, in futuro, potranno arrivare in aree terapeutiche completamente nuove caratterizzate da altissimo unmet need.

Di seguito alcuni esempi: autismo e atrofia geografica (patologia oculistica dell'anziano caratterizzata da progressivo danno visivo fino a giungere a severo impairment visivo)

Il caso dell'autismo è significativo in quanto richiederà, qualora la ricerca porti effettivamente a risultati concreti, a confrontarsi con metriche di valutazione del beneficio completamente nuove: come valutare la risposta del bambino al trattamento? Come valutare il possibile impatto sul processo di apprendimento? Quali studi clinici o quali fondi dati potranno fornire evidenze circa il trattamento prolungato del pazien-

te? Infine, quale valore riconoscere al farmaco e attraverso quale percorso terapeutico definirne la gestione? A tal fine sarà importante che le agenzie regolatorie e i payer procedano in modo parallelo al fine di trovare posizioni comuni sulle evidenze da generare, sul beneficio atteso ai fini dell'accesso e su come dimostrarlo nel lungo termine.

Al riguardo risultano importanti i parallel advice EMA / autorità nazionali, gli HTA advice con AIFA e momenti di condivisione delle tematiche di accesso.

Un secondo caso di interesse è quello dell'atrofia geografica, patologia caratterizzata da popolazione anziana, ad oggi priva di trattamenti. In questo caso sarà importante traslare il risultato degli studi basati su end point classici (capacità visiva, danno della retina) in evidenze che mostrino in modo chiaro l'impatto sulla funzionalità dei pazienti e sulla capacità di garantire autonomia agli stessi. Inoltre sarà importante utilizzare ai fini della valutazione nel processo di definizione prezzo e rimborso anche evidenze sull'impatto sociale (ad esempio analisi già in corso su possibili impatti legati alla spesa INPS per invalidità conseguente alla cecità).

Anche nei casi sopra citati, oltre che una precoce interazione con i payers per definire il piano di raccolta di evidenze e gli elementi di valutazione HTA, diventano utilissimi la massa di dati disponibili nel nostro paese a livello epidemiologico, di consumo risorse, legati ai percorsi terapeutici. A fronte di un'enorme massa di dati, manca oggi un approccio uniforme in termini di accessibilità degli stessi, qualità e possibilità di elaborarli e analizzarli in modo sistematico (data linkage).

Conclusioni

Nel testo precedente abbiamo fatto una breve disamina di solo alcune delle priorità che il nostro sistema sanitario (inteso come SSN, ma anche Aziende, pazienti, operatori sanitari, ecc.) dovrà risolvere per garantire accesso all'innovazione farmaceutica.

Tuttavia è importante evidenziare che gli strumenti per risolvere molte delle problematiche esistenti già esistono in Italia:

- Pur perfettibili, i registri AIFA sono un'importante infrastruttura che garantisce l'appropriatezza prescrittiva, la raccolta di ulte-

riori evidenze real life su un gran numero di pazienti (ben superiore a ogni studio registrativo) e la gestione di accordi innovativi di condivisione del rischio e di accesso economicamente sostenibile;

- Oltre ai registri sono disponibili numerosi database regionali e locali che possono fornire utili informazioni sulle migliori modalità di valutazione delle terapie esistenti e delle terapie future. E' importante definire regole certe per l'accesso ai dati e infrastrutture adeguate per la gestione e l'analisi degli stessi;
- AIFA definisce numerose opportunità di interazione anticipata con le Aziende ai fini di una collaborazione nella comprensione e superamento dei potenziali problemi di valutazione (HTA Advice, Scientific Advice, Open AIFA).

La ricerca quindi sta portando i frutti sperati, gli strumenti per garantire l'accesso, pur in periodi di difficoltà economica, ci sono. E' importante anticipare le principali barriere che rendono difficile la valutazione ai fini dell'accesso e lavorare in modo sinergico tra aziende, autorità, operatori sanitari e pazienti per superarle.

Slide n. 1



**64° SEMINARIO SIAR
NOVITÀ SUL MONDO REGOLATORIO**

Milano, Centro Congressi Palazzo delle Stelline
10 febbraio 2017

Elementi di valutazione Prezzo e Rimborsabilità
Giovanni Giuliani – Roche SpA

Slide n. 4



Improved understanding of disease biology and availability of big data are leading to an increased efficacy in pharmaceutical research which coincides with a demographic change and economically volatile situation

require a rapid formulation and adoption of solutions to allow patients full access to new medicines

64° Seminario SIAR

Slide n. 2

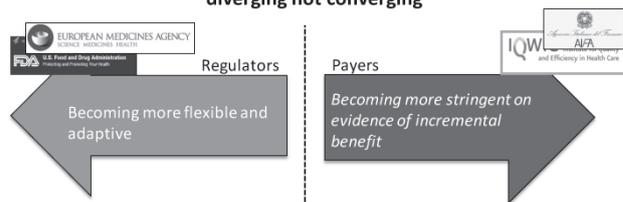
In fede dichiaro di non detenere, a mia conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli di seguito elencati :

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
INTERESSI DIRETTI:					
1. Impegno in una società		X	X	X	X
1. Consulenza per una società	X				
1. Consulente strategico per una società	X				
1. Interessi finanziari		X	X	X	
1. Titolarità di un brevetto	X				
INTERESSI INDIRETTI:					
1. Sperimentatore principale	X				
1. Sperimentatore	X				
1. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

64° Seminario SIAR

Slide n. 5

Regulators and payer evidence requirements are diverging not converging



Regulators
Becoming more flexible and adaptive

Payers
Becoming more stringent on evidence of incremental benefit

Regulators' **evolving approval** of safety, efficacy and quality

- **FDA breakthrough** – single arm lighter weight trials possibly sufficient
- **Adaptive licensing (AL)** – EMA are working on how AL could be achieved, mindful of payer

Payers **often will not extrapolate clinical endpoints to patient benefit or to populations outside clinical trial**

Evidence some payers will consider:

- Coverage with evidence development i.e. Real World Evidence
- *Pay for performance* arrangements

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration

64° Seminario SIAR

Slide n. 3

Drugs evaluation: Are we ready to meet Evidence Needs in a rapidly evolving scenario?

- Adaptive pathways require stronger alignment between Companies, Payers, Regulators
- Italy has the infrastructure and the skills to pave the way to Europe - (AIFA registry, MEAs)
- New areas (CNS, rare diseases....) require a completely new evaluation approach that still needs to be defined
- Transparency of decisional processes and data requirement

64° Seminario SIAR

Slide n. 6

Decision criteria: Regulators versus payers

REGULATORS (EMA, FDA)	PAYERS
Risk/Benefit profile	Value compared to existing alternatives
Surrogate / Intermediate are usually primary endpoints in clinical research	Final outcome first (mortality and quality of life) Intermediate (avoided events) and surrogate afterwards
Economic impact not considered	Crucial role played by the economic impact (value for money and budget impact)
Standardized criteria	Different approaches across countries and sometimes within countries

64° Seminario SIAR

Slide n. 7

Evidence collection from a Market Access perspective

64° Seminario SIAR

Slide n. 10

What evidences: Questions to address to establish the Market Access requirements from the start

Patient

Treatment options

Payers

Stakeholders

- Payer perception of unmet needs
- Biomarker
- Cost of illness
- Disability
- Reimbursement level of existing alternatives
- Reimbursement conditions
- Payers expectations to grant premium price
- Hospital vs. ambulatory usage
- MEAs
- Public health priorities
- Specific funding budgets

64° Seminario SIAR

Slide n. 8

What evidences: Questions to address to establish the Market Access requirements from the start

Patient

Treatment options

Payers

Stakeholders

- Size of target population
- Prevalence:
 - Current prevalence (common vs. rare)
 - Prevalence trend
- Condition:
 - Severity:
 - Morbidity/mortality
 - Disabling (mental/physical)
 - Chronicity
 - Prognosis
- Vulnerability (elderly, infant, children, pregnant, mentally disable)

64° Seminario SIAR

Slide n. 11

What evidences: Questions to address to establish the Market Access requirements from the start

Patient

Treatment options

Payers

Stakeholders

- Decision makers
 - HTA (national, regional)
 - Pricing agencies/Ministry of health (national)
 - Formulary committees (national, regional, hospital)
 - Health insurers (public, private)
 - Inter ministerial committees
 - Public health committees/agencies
 - National immunization technical advisory groups
- Competitors:
 - Brand products
 - Generics
 - Biosimilars
- Advocacy groups:
 - Patient
 - Caregiver
 - Health care professionals
 - Scientific societies
 - Consumer organizations
- Institutional:
 - Political
 - Administrative
 - Scientific (experts)
 - Ministries of industry and economy

64° Seminario SIAR

Slide n. 9

What evidences: Questions to address to establish the Market Access requirements from the start

Patient

Treatment options

Payers

Stakeholders

- Available treatments
 - Type
 - Symptomatic
 - Etiologic
 - Disease modifying
 - Treatment success rate
 - Safety
 - Tolerability
 - Administration (route, frequency)
 - Medical supervision
 - Ambulatory/Hospital use

64° Seminario SIAR

Slide n. 12

Strategic Recommendations for early products development from a Payer Evidence perspective

- Early Identification of hurdles and drivers for new product adoption
- Assess the challenges from a market access perspective
- Prioritizing actions based on
 - Level of medical need & WTP,
 - Well defined patient population (target population),
 - Clinically relevant & Tangible treatment benefit,
 - Value & added therapeutic value (patient condition) and
 - Expected improvement of health care system (social impact)

64° Seminario SIAR

Slide n. 13

Early Evidence Generation in a new disease area: Geographic Atrophy Lampalizumab




- Geographic Atrophy (GA)**
- Currently untreatable, GA is characterized by progressive & irreversible loss of photoreceptors leading to blindness
- Over 5m GA sufferers worldwide;
- Typical patient is >75 years old; GA progression impacts visual function and increases burden on caregivers & the healthcare system

- Lampalizumab**
- Lampalizumab is the only molecule to target Complement Factor D in the alternative complement pathway to limit inflammation and cell death; potentially preserving visual function for longer and quality of life
- MAHALO Phase 2 trial support biomarker predictive of lampalizumab treatment response (and possibly prognostic of more rapid rate of GA progression)

13

Slide n. 16

How will the first drug to treat Autism be evaluated?

VIA modulates social behaviors associated to Autism

arginin-vasopressin

oxytocin

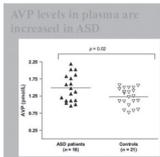
Typically developed

Autism Spectrum Disorder

INAVP administration modulates social behaviors

Sex-specific influences of vasopressin on human social communication

AVP levels in plasma are increased in ASD



16

Slide n. 14

Lampalizumab: The New Challenge for the National Health System in Italy – Granting Treatment for Elderly People

Early Access Assessment in Italy

- Identify the barriers to access and level of readiness of the market to innovative therapies for the elderly
- Prepare the market for innovation

Process

- HTA with AIFA to identify access barriers for an ophthalmology product for the elderly
- Define and quantify clusters of patients based on clinical urgency of treatment: Prioritization Criteria for treatment
- Identify incidence of NON AUTONOMY in patients with GA and relative cost of NON AUTONOMY for the social system
- Estimate relationship between health costs and social assistance costs for elderly with GA

14

Slide n. 17

What Evidence needed to support Access for Drugs in Autism disease?

No Drug is currently approved for autistic patients and symptoms are treated with old molecules not effective on disease progression .

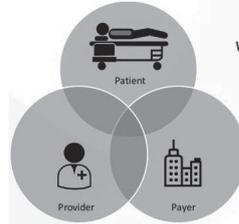
Expected improvement of health care system (social impact)?

Which is the target population?

Who is the responder?

Which are the Clinically relevant & Tangible treatment benefit?

Which is the added therapeutic value (patient condition)?



17

Slide n. 15

Autism medical need

Globally, autism is estimated to affect **21.7 million people as of 2013**

As of 2010, the number of people affected is estimated at about 1–2 per 1,000 worldwide. It occurs four to **five times more often in boys than girls**. About 1.5% of children in the United States (one in 68) are diagnosed with ASD as of 2014, a 30% increase from one in 88 in 2012





15

Slide n. 18

RWE is becoming key in HTA decisional pathways

- L. 125/2015: drugs renegotiations on the basis of Real World Evidence from AIFA registries
- EMA accelerated approvals / adaptive pathways require Payers alignment on post launch Data collection and analysis
- Big Data: National vs Regional perspective
- AIFA registries: can we do more?

64° Seminario SIAR

18

Slide n. 19

AIFA registry is not a clinical study. Appropriateness will be measured on few endpoints

National Level
Objective: Support Drugs value through:

- Ongoing patients
- Closed Patients
- Closing cause
- Duration of treatments (Median n° cycles)
- Registries Adherence

Regional Level
Objective: analyze regional trends

- Treatments discontinuations
- Regional Guidelines correlation
- Regional Access

Median n° Cycles

Drug	Median n° Cycles
Crizotinib (Pomalyst)	7
Droxidolone	7
First register drug (Esbriet)	12
Non register drug (Esbriet)	7
Progressive	12
Taxane	8
Tyrosine kinase	5
Tyrosine kinase	12

Slide n. 22

Data transferability currently is limited due to database fragmentation

- AIFA registries
- Hospital Pharmacists internal database
- Regional registries
- Local Registries
- Scientific Society registries

Data linkage is a crucial strategic point to address with selected stakeholder

64° Seminario SIAR

Slide n. 20

When approaching AIFA registry Data, key points are relevant

1. Identification of question to be addressed in accordance with data available (ie.: Time to Treatment Discontinuation vs PFS)
2. Drug performance vs Infrastructure performance vs Local treatment choices impacting performance
3. Follow up time needs to be relevant
4. Measured endpoints need to be pre-specified during P&R negotiation
5. Data Quality check

64° Seminario SIAR

Slide n. 23

Data are existing but not fully accessible – what do we need now?

1. Registries impact in terms of local filling in burden
2. Transition from previous to new AIFA Registry not fully closed
3. Do we need registries for ALL new drugs or should we select only specific areas (orphan drugs; new drugs potentially changing treatment paradigms)
4. Measured endpoints need to be pre-specified during P&R negotiation
5. Data availability and transparency
6. Define rules to close oldest AIFA registries

64° Seminario SIAR

Slide n. 21

Registry itself is improving appropriateness and therefore sustainability – pirfenidone example

- Registry data used with clinical trial data to support a renegotiation with AIFA
- Analysis from Registry highlights the appropriate use of Esbriet and improved appropriateness
- The uncertainty around the clinical benefit in real life was addressed using data from the registry

64° Seminario SIAR

Slide n. 24

Drugs evaluation: Are we ready to meet Evidence Needs in a rapidly evolving scenario?

- Adaptive pathways require stronger alignment between Companies, Payers, Regulators
- Italy has the infrastructure and the skills to pave the way to Europe - (AIFA registry, MEAs)
- New areas (CNS, rare diseases....) require a completely new evaluation approach that still needs to be defined
- Transparency of decisional processes and data requirement (criteria for innovation)

64° Seminario SIAR

FAUSTO MASSIMINO
Director Legal, Governance
and Compliance
Roche S.p.A.

Pubblicità dei medicinali, ISF e informazione scientifica

Nel corso del presente scritto saranno esaminate le modalità e gli strumenti con cui la pubblicità si attua nel settore farmaceutico, sicuramente peculiari alla luce della stessa definizione di pubblicità e delle caratteristiche che essa assume in questo ambito, in relazione ai destinatari a cui può legittimamente rivolgersi.

Per questo motivo, al fine di comprendere al meglio una simile peculiarità, è necessario muovere dall'inquadramento normativo da cui scaturisce la stessa nozione di pubblicità dei medicinali.

La definizione oggi enunciata dall'art. 113 del Codice dei medicinali (d. lgs. 219/2006), in attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, è ampia e descrive una nozione di pubblicità particolarmente inclusiva, all'interno della quale è evidenziata la finalità di "promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali": a questo fine, l'impresa farmaceutica può avvalersi della visita degli informatori presso gli operatori, della fornitura di campioni di medicinali, dell'incitamento a prescrivere o fornire medicinali mediante la concessione, offerta o promessa di vantaggi pecuniari o in natura di valore intrinseco non trascurabile, nonché del patrocinio di riunioni promozionali e congressi scientifici cui assistono o partecipano persone autorizzate a prescrivere o fornire medicinali.

Più in generale, il Titolo VIII del Codice (artt. 113-128), che disciplina la diverse fattispecie pubblicitarie, riproduce esattamente lo schema della normativa europea contenuta nella dir. 2001/83/CE.

In prima battuta, gli articoli da 116 a 118 disciplinano la pubblicità presso

il pubblico, che ai sensi dell'art. 115 può avere ad oggetto solo medicinali autorizzati concepiti e realizzati per l'utilizzo senza l'intervento di un medico per la diagnosi, prescrizione o sorveglianza nel corso del trattamento e, se necessario, con il consiglio del farmacista (medicinali di automedicazione noti anche come OTC – *over the counter*), quindi con l'esclusione di tutti i medicinali che devono essere forniti dietro presentazione di ricetta medica o che contengano sostanze psicotrope o stupefacenti; inoltre, essa non può essere realizzata per il tramite della distribuzione al pubblico di medicinali a scopo promozionale, né mostrando in pubblicazioni a stampa, trasmissioni radio-televisive e messaggi a carattere pubblicitario comunque diffusi le immagini o la denominazione del medicinale in un contesto che possa favorire il consumo del prodotto.

Una volta individuato il contenuto minimo che la pubblicità di un medicinale presso il pubblico deve avere (art. 116) e al tempo stesso i contenuti ad essa vietati (art. 117), il d. lgs. 219/2006 all'art. 118 si occupa del regime autorizzativo della pubblicità presso il pubblico, rimettendone la competenza al Ministero della Salute, che a sua volta decide, salve alcune eccezioni, "sentita la Commissione di esperti prevista dall'articolo 201 del testo unico delle leggi sanitarie". Viene prevista un'ipotesi di silenzio assenso, per cui decorsi 45 giorni dalla presentazione della domanda di autorizzazione questa si intende rilasciata se il Ministero non abbia comunicato al richiedente l'inaccogliabilità della domanda (ovvero non abbia chiesto alcune modifiche). La validità ordinaria del provvedimento autorizza-

tivo è di 24 mesi (termine abbreviabile motivatamente dal Ministero), decorrenti dalla data indicata dal richiedente per l'inizio della campagna pubblicitaria ovvero, in mancanza di tale indicazione, dalla data dell'autorizzazione. Lo stesso Ministero della Salute competente per il rilascio delle autorizzazioni esercita anche l'attività di vigilanza e sanziona l'eventuale violazione delle disposizioni in materia di pubblicità presso il pubblico.

Alla pubblicità presso gli operatori sanitari autorizzati a prescrivere o dispensare un medicinale sono invece dedicati gli artt. 119 e ss., d. lgs. 219/2006. L'art. 119 rinvia per la disciplina dell'informazione scientifica presso gli operatori sanitari a criteri e linee guida adottate dall'AIFA, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, sentite le associazioni dell'industria farmaceutica (comma 2), facendo però al tempo stesso salvo ("senza pregiudizio di") quanto disciplinato dalle Regioni ai sensi dell'art. 48, comma 21, d. l. 269/2003, conv. in l. 326/2003, e s.m.i., prevedendo così una ripartizione di competenze. In particolare all'AIFA è demandata anche la competenza in materia di vigilanza (sulla documentazione e il materiale informativo ceduti dagli informatori, nonché sui convegni organizzati o finanziati dalle imprese) e sanzionatoria (artt. 119, comma 6, 120, 124 e 127), anche se non mancano delibere regionali che attribuiscono alle autorità regionali analoghe competenze di verifica e controllo.

Una delle problematiche principali che la disciplina della pubblicità dei medicinali presenta è dunque quella legata alla sovrapposizione delle fon-

ti: oltre alla normativa comunitaria, fedelmente trasposta nel nostro ordinamento dal legislatore statale, vi sono infatti le discipline regionali di cui si darà conto (contenute in veri e propri regolamenti, in semplici direttive di indirizzo o addirittura in norme di legge).

Ma non è tutto: accanto alle fonti normative primarie e secondarie, nel settore farmaceutico assumono rilevanza anche *soft laws* di ordine deontologico o di autodisciplina come il Code of Practices della European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), il Codice deontologico elaborato da Farmindustria e il Codice di Autodisciplina della Comunicazione Commerciale, che a sua volta contiene una disposizione specificamente dedicata ai “*prodotti medicinali e trattamenti curativi*”.

EFPIA è l'associazione europea che raggruppa trentatré associazioni di categoria farmaceutiche nazionali e le principali quaranta imprese del settore, ed ha emanato un proprio “Code of Practices”, che elenca principi e regole a cui deve soggiacere l'interazione con la classe medica, in particolare nell'informazione scientifica e nel marketing, allo scopo di assicurare la più appropriata prescrizione del medicinale, a tutela dell'etica e dei pazienti. Come per ogni codice deontologico, la finalità delle disposizioni in questione è quella di conferire precisione e dettaglio operativo alle previsioni normative, talora interpretandone in senso restrittivo la possibile applicazione.

Anche il Codice deontologico di Farmindustria persegue le stesse finalità, ed anzi - oltre a richiedere una specifica certificazione annuale alle aziende circa il rispetto delle regole in tema di marketing e informazione scientifica, che devono essere proceduralizzate e verificate entro il 28 febbraio di ogni anno da auditor terzi secondo il sistema ISO, anche in assenza di una normativa primaria in tal senso - contempla addirittura l'erogazione di sanzioni, financo di carattere pecuniario ed espulsivo, a cura di propri organi quali il Comitato di

controllo, il Giudice monocratico ed il Giuri.

Farmindustria aderisce ad EFPIA, ed il suo codice deontologico riflette in gran parte quello europeo, rispetto al quale è talora limitativo.

Occorre poi sottolineare che nel 2012-13 sia EFPIA che Farmindustria hanno recepito nei propri codici la regola della “Trasparenza”, in base alla quale - dal 2016 e con riferimento all'anno 2015 - tutte le imprese farmaceutiche aderenti sono tenute a pubblicare sui propri website i trasferimenti di valore effettuati nei confronti di operatori sanitari o organizzazioni sanitarie, quali i costi di consulenza, congressuali o di ricerca clinica. Per quanto riguarda gli operatori sanitari, tale pubblicazione deve avvenire individualmente laddove essi abbiano espresso il proprio consenso ai fini della normativa sulla privacy, ovvero, in caso contrario, in forma aggregata, così come accade per gli ospedali e le aziende sanitarie. Anche l'autorità centrale è intervenuta ripetutamente nel tempo a regolamentare alcuni specifici aspetti della materia: per esempio, risalgono al 17 febbraio 2010 le linee guida ministeriali riferite alla pubblicità a mezzo internet, mail, mms e sms dei farmaci OTC e dei dispositivi medici; più recentemente, in data 17 gennaio 2013, l'AIFA ha diffuso un documento dal titolo “*Domande e risposte sul deposito del materiale promozionale rivolto agli operatori sanitari*”, elaborato dall'Ufficio Informazione Medico Scientifica dell'Agenzia, che presenta anche aspetti parzialmente innovativi della disciplina della materia (per esempio, laddove sembra richiedere anche per i c.d. *gadget* il previo deposito presso l'AIFA con possibilità di distribuzione ai medici solo dopo dieci giorni da tale data).

La vasta congerie di norme, regole, direttive, indirizzi, peraltro di fonte diversa, non depone certamente a favore di una chiarezza del quadro normativo e rende quindi assai difficoltosi anche i controlli e le contestazioni di eventuali difformità e/o violazioni.

Essa avrebbe dovuto cedere il passo di fronte alle linee guida formulate dall'AIFA con la collaborazione della Conferenza Stato-Regioni, invocate da più parti e specialmente dagli operatori del settore, e che tuttavia tardano ad essere emanate nonostante da tempo la loro definitiva approvazione fosse stata data per imminente.

A stretto rigore, dette linee guida dovrebbero consentire una sistematizzazione definitiva (*rectius*, fino a nuove determinazioni europee¹) della materia, obbligando anche le Regioni ad adeguarsi al loro dettato e quindi di fatto determinando il superamento delle singole regolamentazioni regionali. È auspicabile, inoltre, che esse dettino finalmente una disciplina chiara ed univoca che consenta di superare alcune aree grigie rinvenibili in alcuni settori, derivanti per esempio dalla diffusione di nuove tecnologie e nuovi mezzi promozionali.

Come si è anticipato, l'art.113 del d. lgs.219/2006, che recepisce integralmente il contenuto dell'art. 86 della Direttiva 2001/83/CE, include espressamente nel concetto di pubblicità farmaceutica non solo “la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali”, ma anche gli strumenti e le attività di cui gli stessi informatori

1 È allo studio un pacchetto di proposte, tra cui la proposta modificata di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio che modifica la direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la comunicazione al pubblico di informazioni sui medicinali per uso umano soggetti a prescrizione medica (COM (2012) 48 def), e la proposta modificata di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che modifica il regolamento (CE) n. 726/2004 per quanto riguarda la comunicazione al pubblico di informazioni sui medicinali per uso umano soggetti a prescrizione medica (COM(2012) 49 def). È inoltre entrato in vigore in parte lo scorso 10 gennaio 2013, ed in parte diverrà applicabile dal 2016, il regolamento UE n. 520/2012 modificativo del regolamento CE n. 726/2004 per quanto riguarda la farmacovigilanza. Accanto a quest'ultimo, va ricordato anche il Reg. (CE) 25.10.2012, n. 1027/2012, del pari modificativo del Reg. 726/2004 per quanto riguarda la farmacovigilanza. Recente è altresì la direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio che modifica la direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la farmacovigilanza, attuata nel nostro Paese con d.lgs. 4.3.2014, n. 42.

e – più in generale – l'impresa farmaceutica si possono avvalere nella loro relazione con la classe medica, quali la fornitura di campioni di medicinali, l'offerta di oggetti di valore trascurabile, o il patrocinio di riunioni promozionali o di congressi scientifici.

Secondo la prospettiva adottata dal legislatore nazionale sulla scorta delle indicazioni comunitarie, pertanto, l'informazione scientifica costituisce una forma speciale di pubblicità, attraverso la quale l'impresa farmaceutica accede al personale medico al fine di promuovere correttamente la prescrizione delle proprie specialità medicinali, ed incrementare così le proprie vendite, in un quadro normativo che affianca l'informazione e la promozione dei farmaci, senza contrapporle, ma considerandole anzi complementari per il perseguimento della salute pubblica e degli interessi dell'impresa.

Alla luce della normativa vigente, è quindi perfettamente legittimo che l'impresa farmaceutica persegua l'ottimizzazione delle vendite attraverso l'informazione scientifica e la promozione dei medicinali, a condizione che ciò avvenga in maniera etica, corretta e nel rispetto delle esigenze di salute pubblica. Tale principio era già stato affermato – prima ancora del d. lgs. 541/1992 – dalla sentenza del TAR Lazio n. 673/1991, secondo la quale non vi è alcun dubbio che l'attività promozionale, diretta a garantire una presenza e una penetrazione adeguata della propria organizzazione sul mercato, rientri appieno nella logica dell'iniziativa aziendale, condotta per leciti fini di lucro.

D'altra parte, il profitto dell'azienda farmaceutica è certamente diretto a compensare gli azionisti, ma anche a finanziare la propria ricerca scientifica che, secondo un ciclo virtuoso, dovrebbe consentire di elaborare farmaci nuovi e migliori, da portare alla conoscenza dei medici affinché questi possano migliorare o ad estendere la qualità della vita dei malati: in questa prospettiva, l'impresa ha il dovere di esercitare l'informazione scientifica e la promozione dei medicinali con la massima efficacia nel rispetto della

normativa vigente, affinché la loro diffusione consenta di giovare al maggior numero di pazienti.

E' proprio questo ciclo virtuoso che caratterizza la "concorrenza sui meriti" nel settore farmaceutico che la Corte di Giustizia ha inteso incoraggiare nella sentenza AstraZeneca del dicembre 2012.

Secondo questa traiettoria argomentale, pertanto, l'attività di informazione scientifica e promozione dei medicinali svolge anche una finalità di interesse pubblico², e le imprese sono tenute a veicolarla nei confronti di tutti i sanitari interessati alla prescrizione (art. 6, d. m. 23.6.1981). In una logica di ottimizzazione delle proprie risorse, allora, è possibile e legittimo che le visite e le iniziative promozionali ex d. lgs. 219/2006 siano attuate in una logica di segmentazione, con una concentrazione prevalente su quei medici che – per numero e tipologia di pazienti o per attitudine terapeutica – possono garantire un maggiore utilizzo del farmaco, nel rispetto delle reali esigenze di salute a cui deve essere comunque finalizzata l'attività di informazione scientifica. A questo fine, alle imprese è consentito anche di attuare la "profilazione" degli operatori sanitari, in modo da ottimizzare l'efficienza delle proprie reti commerciali attraverso metodiche di *sales force effectiveness*, realizzando stime sul potenziale e sull'attitudine prescrittiva dei medici, in conformità con la normativa sulla privacy.

Ciò significa che l'azione delle imprese deve certamente rendere noti al medico i dati relativi alla composizione dei farmaci, alla loro attività terapeutica, alle indicazioni, agli effetti collaterali, alle precauzioni e modalità d'uso, ma le finalità da

2 Su questo argomento, cfr. TAR Campania, sentenze nn. 3812/2002 e 3813/2002, ove si legge che "l'informazione scientifica sui farmaci trova la sua precipua funzione nella tutela dell'interesse sanitario della collettività: il suo scopo fondamentale è cioè a salvaguardia della salute e del benessere"; cfr., in senso conforme, anche Cons. St., sez. I, parere n. 2250 del 22.1.1982, argomentando ex previsioni art. 31, l. 833/1978 e d.m. 23.6.1981.

esse perseguite rimangono comunque la prescrizione appropriata e la conseguente vendita, e non possono essere fraintese con un'attività di informazione scientifica priva di profili commerciali, che l'art. 31 della l. 833/1978 assegna invece al Servizio Sanitario Nazionale.

In altri termini, come esplicitato dall'art. 113 del d. lgs. 219/2006, l'impresa farmaceutica svolge nei confronti della classe medica un'azione di carattere pubblicitario che deve necessariamente coniugare interessi di salute collettiva con finalità commerciali, che la legislazione degli altri paesi europei riconosce e sancisce esplicitamente anche nella definizione degli operatori che la attuano ("medical sales representative", "visitador medico", "delegue medical", "arzneimittelvertreter")³.

In ragione di ciò, la Suprema Corte ha riconosciuto che l'azione dell'informatore scientifico è diretta ad incrementare gli affari dell'impresa e come essa "costituisca il presupposto della promozione di singoli contratti di vendita della stessa" (Cass. n. 635/1999, Cass. 9676/1992, Cass. n. 6291/1990), e come quindi l'attività dell'informatore possa anche aggiungersi a quella dell'agente,

3 In ragione di ciò, la Suprema Corte ha riconosciuto che l'azione dell'informatore scientifico è diretta ad incrementare gli affari dell'impresa, che "costituisce il presupposto della promozione di singoli contratti di vendita della stessa" (Cass. Lavoro n. 635/1999, Cass. Lavoro n. 9676/1992, Cass. Lavoro n. 6291/1990), e che addirittura la sua attività può aggiungersi a quella dell'agente, quando questo curi la stipulazione dei singoli contratti, ad esempio visitando i singoli grossisti ed accertando i loro rifornimenti (Cass. Lavoro n. 696/1988). Con la sent. n. 19394/2014 la Cassazione ha precisato che l'attività di informatore scientifico è compatibile con il ruolo di agente, a condizione che vi sia una prevalenza dell'attività di promozione dei contratti per conto del preponente presso le farmacie, rispetto alle visite di informazione scientifica nei confronti dei medici.

Conseguentemente, la Suprema Corte ha anche stabilito in più circostanze che l'informatore scientifico può essere retribuito con compensi variabili in ragione del fatturato (Cass. Lavoro n. 9676/1992), o con la corresponsione di provvigioni sugli affari compiuti, anche in assenza di un vincolo di subordinazione (Cass. Lavoro n. 29/95).

quando questo curi la stipulazione dei singoli contratti, ad esempio visitando i singoli grossisti o le farmacie, ed accertando i loro rifornimenti (Cass. n.696/1988).

Conseguentemente, la Suprema Corte ha anche stabilito in più circostanze che l'informatore può essere retribuito con compensi variabili in ragione del fatturato (Cass.9676/1992), o con la corresponsione di provvigioni sugli affari compiuti, anche in assenza di un vincolo di subordinazione (Cass. n.29/95).

Pertanto, è doveroso che l'impresa attui un'informazione scientifica efficace, dalla quale è legittimo attendersi una crescita delle vendite, nella misura in cui la diffusione di un farmaco efficace è necessaria a soddisfare una domanda di cura reale, ed è quindi corretta la correlazione e la consequenzialità tra l'attività dell'ISF e le vendite del farmaco.

Ciò non significa, tuttavia, che l'azione finalizzata allo sviluppo delle prescrizioni e delle vendite possa essere banalizzata, trascurando così la necessità di garantire la sua coerenza con le esigenze terapeutiche.

A questo proposito, infatti, occorre riassumere brevemente la peculiarità che essa riveste nel contesto specifico, con l'obiettivo di bilanciare le prospettive commerciali, le priorità di salute pubblica e la sostenibilità del SSN.

In primo luogo, allora, è essenziale sottolineare che l'art.122 del d. lgs.219/2006 precisa i requisiti soggettivi che devono essere obbligatoriamente soddisfatti dagli informatori scientifici: in particolare, esso esige il possesso di un diploma di laurea in discipline scientifiche tassativamente elencate, ovvero del diploma universitario in informazione scientifica sul farmaco di cui al decreto del MIUR del 30 giugno 1993 o della corrispondente laurea di cui ai decreti n.509/1999 e n.270/2004 e, in questo senso, occorre segnalare che la normativa italiana si differenzia dalla direttiva comunitaria 2001/83/CEE per il carattere più stringente dei vincoli soggettivi: quest'ultima, infatti, all'art.93 si limita a richiedere

che gli informatori siano sottoposti dall'impresa ad un'attività di formazione specifica sui medicinali, senza esigere il possesso di un titolo di studio specifico.

Infatti, è opportuno ricordare che l'informazione scientifica sui farmaci soggetti a prescrizione può essere indirizzata esclusivamente nei confronti di medici e farmacisti che, in particolare, costituiscono gli unici soggetti a cui può essere rivolta l'informazione scientifica (art.119 del d. lgs.219/2006, che recepisce l'art.91 della direttiva 2001/83). Per questo motivo, pur trattandosi di soggetti dotati di una competenza scientifica, idonea a limitare il rischio connesso all'asimmetria informativa rispetto all'impresa farmaceutica, la normativa si preoccupa di mitigare il rischio di abusi nella veicolazione del messaggio scientifico o di una sua possibile banalizzazione, legittimando all'esercizio dell'informazione scientifica soltanto persone in possesso di specifiche lauree scientifiche, che l'azienda è comunque tenuta a formare sotto il profilo tecnico e scientifico.

Rispetto all'azione degli ISF, inoltre, l'AIFA mantiene comunque una possibilità di supervisione generale, che si attua anche attraverso una verifica quantitativa sulle visite effettuate da ciascuna impresa farmaceutica nei confronti dei sanitari, in relazione alle quali le aziende sono tenute a fornire all'Agenzia, nel gennaio di ogni anno, il dato numerico assoluto e medio, suddiviso su base regionale, così come l'elenco degli ISF impiegati con la precisazione del relativo titolo di studio (art.122).

Nella stessa prospettiva, attraverso un obbligo di deposito preventivo dei materiali pubblicitari (art.120 del d. lgs.219/2006), cui si affianca la regolamentazione dei campioni gratuiti (art.125 del d. lgs.219/2006), la normativa determina con chiarezza i vincoli cui è sottoposta l'informazione scientifica, attribuendo all'Agenzia Italiana del Farmaco la possibilità di controllo preventivo e di verifica successiva dell'attività delle imprese. Il d. lgs.219/2006 non si limita tut-

tavia ad introdurre dunque una serie di contrappesi esterni rispetto al rischio di un'informazione scientifica scorretta e lesiva dei principi di tutela della salute, ma prevede anche una funzione di garanzia interna all'azienda, individuabile nel servizio scientifico dell'impresa farmaceutica, a cui è rimesso un compito di verifica generale sulle modalità e sui contenuti dell'informazione scientifica (art.126) attuata dalla rete degli ISF. Il servizio scientifico deve essere diretto da un soggetto in possesso della laurea in medicina, farmacia o chimica e tecnologia farmaceutica, e deve essere indipendente dalla Direzione Marketing aziendale, al fine di assicurare un'attività di verifica e revisione neutra, che non sia influenzata da possibili conflitti di interesse. Sotto questo profilo, occorre sottolineare che un simile requisito di indipendenza costituisce una peculiarità italiana, che non trova un corrispondente fondamento nell'art.98 della direttiva 2001/83, che pure disciplina la tematica del servizio scientifico.

In questo modo, la normativa assicura che le finalità commerciali proprie della pubblicità possano essere attuate dagli ISF entro limiti idonei a garantirne sempre la correttezza, in una logica di dipendenza dal servizio scientifico che, nelle intenzioni del legislatore che la richiama espressamente al comma 3, punto b) dell'art.126, non è gerarchica, ma sostanziale, cioè legata ad una supervisione e verifica sui contenuti che l'informazione scientifica deve avere per la migliore tutela dei pazienti e della salute pubblica.

Proprio questa finalità, quindi, ha ispirato l'introduzione nell'organizzazione aziendale di un ruolo obbligatorio, al quale è richiesto di operare quale contrappeso rispetto ad un'azione degli ISF e delle funzioni di marketing che, sebbene nella visione del legislatore abbiano natura ed obiettivi commerciali, devono comunque operare in un contesto e con modalità verificati da un soggetto indipendente.

Fausto Massimino

ANNA PONZIANELLI,
Institutional Affairs & Rome
Office Head

Novartis Farma S.p.A.
Vice Presidente SIAR –
Relazioni Pubbliche

PAOLA BERTI
Direttore Affari Regolatori Italia
Allergan Italia S.p.A.
Socio SIAR

GIORGIO PULSONI
Stageur Institutional Affairs &
Rome Office
Novartis Farma S.p.A.
Socio SIAR

Price & Reimbursement System in Italy

Background

In Italy medicinal products reimbursement process is defined by law and implemented by the National Health Service. Since 2004 Italian Medicines Agency (AIFA) is the regulatory authority responsible for the marketing authorization, pricing and reimbursement definition of pharmaceutical products (L.326/2003).

Once marketing authorization licence is granted either by the EMA or at local level by the AIFA the company has to apply for price and reimbursement definition according specific guidelines.

The application is based on a specific Price & Reimbursement Evaluation Dossier (at present defined by the Interministerial Committee for Economic Planning (CIPE) with Resolution of February 1st 2001) which must be submitted by the Pharmaceutical Company both in electronic format, through the Agency website, and in paper copy (1).

The **Economic Strategy of Pharmaceutical Products Department** is in charge of the evaluation process supporting the decisional Bodies CTS (Technical Scientific Commission) and CPR (Price and Reimbursement Committee).

The price and reimbursement pro-

cedure ends with the definition of an official agreement between the parties which can include a negotiation phase with the CPR. The whole process is finalized with the publication on the Italian Official Journal of the Price and Reimbursement determination.

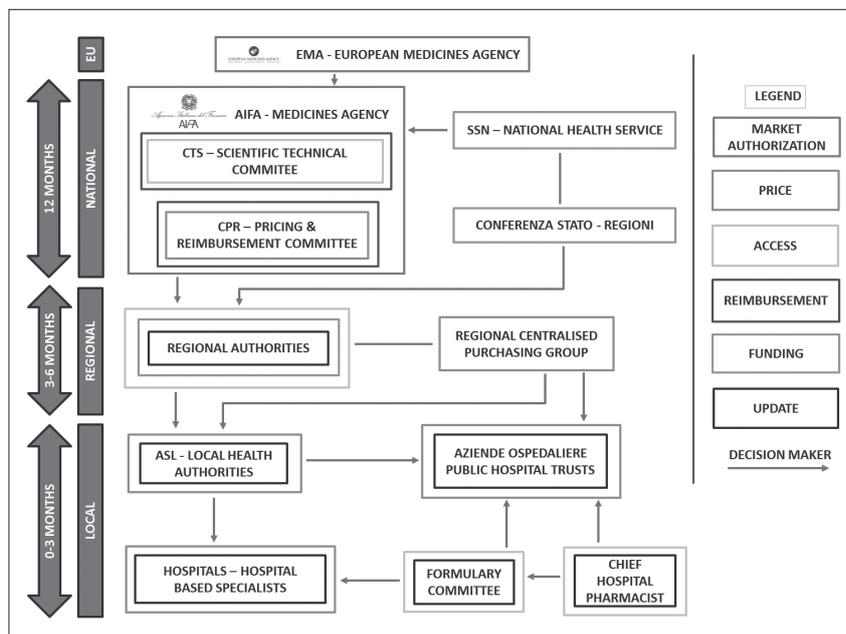
In Italy the drug reimbursement includes also further phases after the national one described above. Indeed the complete access pro-

cedure ends with specific regional and local steps that are regulated by specific commissions activities, respectively PTOR and PTO (Fig. 1).

AIFA:

The Italian Medicines Agency (AIFA) is the main national authority responsible for the pharmaceutical matters, which was established on July 2004 and replaced the Department of Drugs at the Ministry

Figura 1.



of Health in the responsibility of medicines for human use. It's concerned with marketing authorization, pharmacovigilance, pricing and reimbursement, and governance of pharmaceutical expenditure. The Ministry of Health and the Ministry of Economics have a function of control on AIFA activities and cooperation for the elaboration of pharmaceutical policies, regulation and control of pharmaceutical expenditure. It encourages investments in research and development in Italy, guarantees innovation and efficiency and an appropriate access to medicines collaborating with local and regional structures.

Inside AIFA are provided six operating areas. In particular we have:

- Administrative Department
- Pre Authorization Department
- Drug authorization Department
- Post Marketing Surveillance Department
- Inspections and Certifications Department
- Economic Strategy of Pharmaceutical Products Department

The assessment processes and negotiation activities related to the attribution of price and reimbursement are supported by two technical and scientific committees:

- CTS - Technical Scientific Committee carries out activities about the cost-effectiveness evaluation during the new drugs admission, decides on the reimbursement and drugs classification, and reviews the therapeutic formulary.
- CPR - Prices and Reimbursement Committee is formed by members with unique skills and experience about prices determination and health economics.
- It is in charge of the price definition and carries out the negotiation activities with the Pharmaceutical Companies.

Both Committees are appointed by the Minister of Health, and are composed of 10 members, three appointed by the Minister of Health, one of which functions as president, one by the Ministry of Economy and Finance, and four by the Per-

manent Conference for relations between State, regions and autonomous provinces of Trento and Bolzano, meanwhile the AIFA's General Manager and the ISS's President are permanent members.

In pricing and reimbursement process the Economic Strategy of Pharmaceutical Products Department plays an important and vital role.

It's divided into two sectors: Drug innovation and strategy, HTA and drug economy.

It coordinates the market access activities, the development activities of the National Observatory Report on the use of medicines, HTA reports and supports the evaluation activities of the CTS / CPR committees (2).

About drugs access in Italy

In November 2012, with the implementation of Law n. 189 (so called "Balduzzi" decree) a new approach was introduced with the aim of optimizing the drug access in the Italian market, namely to allow authorized medicines, and already available in other countries, to be accessible to Italian patients.

This Law introduced two main changes:

- the first is the introduction of "Class C (nn)" (class C not negotiated), a tentative class dedicated to drugs not yet assessed for the purposes of reimbursement, which allows the Marketing Authorization Holder to promote and launch the drug without insertion in the reimbursement list.
- the second one concerns the possibility of submitting the request for the price&reimbursement classification, for orphan medicinal products, the exceptional therapeutic and social relevance drugs and hospital drugs, before the marketing authorization. In particular, for these categories of drugs, the law establishes an accelerated negotiation process "100 days Procedure", in order to ensure immediate

availability of important medicines for citizens, after the EMA approval. So the HTA Report represents a useful support to the CTS in order to express an opinion on drugs about the eligibility to "100 days Procedure" and, consequently, to limit the evaluation times by the CTS.

HTA report is a multidimensional approach to the analysis of clinical, social, economic, ethical implications of a technology through a multidimensional evaluation such as the clinical efficacy, effectiveness, safety and budget impact. It prepares by HTA - drug economy sector is intended to provide transparent and transferable advices to the regional and local contexts about drugs efficacy with particular attention to innovative or exceptional importance therapeutics drugs.

The innovation of a therapy has to be proven also in Italian environment by Italian CTS and is to be assessed or in absence of a therapeutic alternative or if represents an improvement in terms of effectiveness with respect to the standard of reference adopted in Italian welfare context.

Recently AIFA introduced the innovativeness rating criteria. The aim of AIFA is to ensure a speedy and fair access to drugs with obvious **Therapeutic Added Value** and to improve and stimulate drugs that provide substantial **Therapeutic Benefits** to the patient evenly throughout the national territory. The evaluation and therefore the quality of supporting evidence must be analyzed through the **Grade method**.

As stated in article 1, comma 402, Law 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) the **innovativeness recognition** will allow to introduce drugs in the **Innovative Drugs Fund**, or in the **Cancer Innovative medicines Fund**, with **economic benefits** (provided in articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 - Legge di bilancio 2017) and with the inclusion in the **Regional Therapeutic**

Handbooks.

The conditional (or potential) recognition of innovativeness will just involve the inclusion in the Regional Therapeutic Handbooks.

The recognition of **innovativeness** and its consequent benefits have a maximum **duration of 36 months**. For drugs with a **potential or conditional innovativeness** a re-evaluation will be mandatory **after 18 months** from its issuance and if supported by new evidences it can obtain the innovation recognition with the provision of benefits for the **remaining expected life time** (3).

The limit of this evaluation method comes from an absence of non-discretionary items that evaluate its economic sustainability. A solution could reside in the creation of an "ad hoc" organ evaluator (Expert Panel), possibly also including patient associations besides clinical specialists, who can "provide" a specific support to the CTS / AIFA.

The negotiation process starts with CTS which defines the place in therapy, the distribution system and the reimbursement class, and often can give a preliminary price opinion to CPR. The procedure is characterized by different steps. At the beginning the company applies for reimbursement and pricing, submitting a dossier, then CTS provides its opinion on reimbursement by an evaluation of the clinical-therapeutic value and CPR evaluates company's dossier and hears the company for negotiation. Subsequently the negotiation outcome is submitted to the CTS for its final opinion and then to the AIFA Management Board for approval. In the end the results of the negotiation procedure are published in the Official Journal of The Italian Republic.

The negotiation procedure is conducted taking into account multiple criteria such as therapeutic value, pharmacovigilance data, price of similar products within the same pharma-therapeutic group, potential patients and therapeutic innovation. Additional negotiating agreements are often associated to the simple

negotiation of the drug's price.

There are different kinds of agreements covering financial aspects such as the expenditure ceiling and innovative agreements called MEA (Managed Entry Agreements) which are often associated to the negotiation procedure with a wide application for cancer drugs. These agreements have enabled to maintain the nominal prices of new cancer drugs to an acceptable level. There are different kinds of MEA:

- **Cost sharing (CS):** this agreement foresees a discount, for all eligible patients, on the price of a drug's first therapeutic cycles.
- **Capping/payback:** this agreement foresees that the therapeutic treatment costs will be covered by the Pharmaceutical company if the drug dispensed exceeds the quantity determined by the MEA.
- **Risk sharing (RS):** compared to CS, this agreement provides the NHS with a discount that applies only to patients that fail the treatment.
- **Payment by result (PbR):** it extends the terms of RS agreements, and requires a full refund, from the Pharmaceutical Manufacturing Company to the NHS, for all patients that fail the treatment (100% payback) (4).

The MEAs are often managed through the AIFA Monitoring Registries which trace the "performance" of the therapy and the implementation of the agreements. They are innovative tools introduced by AIFA mainly in order to verify the prescriptive appropriateness and clinical data in "real life" to improve the management and control of expenditure borne by the SSN.

AIFA is the only regulatory agency in the world to have foreseen a tool like this, from the early stages of market's access of a medicinal product to the price negotiations with pharmaceutical companies. On this side, the AIFA seeks to combine efficiently within its Health Technology Assessment (HTA) department the risk-benefit assessment of a drug

with the cost-effectiveness one. The AIFA Registries allow, therefore, a computerized management of all phases of the eligibility process, supply, dispensing and eventual payback (economic agreements) (5).

Regional/Local Access

As first step AIFA includes the drug into the National Pharmaceutical Handbook (PFN) in its corresponding class. The therapeutic handbook is generally defined as a decentralized governance tool for pharmaceutical assistance and contributes to the dissemination of information on drug characteristics, their correct use, supporting training and update.

After the national approval, unlike drugs classified in Class A, automatically prescribed throughout the national territory and distributed by territorial pharmacy, the class H drugs should continue the process of admission to the effective use in the DRG (diagnosis-related group) and they should be examined by the territorial or local technical-scientific committees that govern the compilation and updating of the regional therapeutic handbooks.

These committees have broad or even full discretion in examining the opportunity to permit the marketing and use of a drug in the hospitals of the regional health system. The PTOR (Regional Hospital Therapeutic handbook) acts as a separation joint between the PFN and hospital drugs that actually can be disseminated and used in the region. Obviously the PTOR can't replace the EMEA and AIFA in the marketing authorization process, but it has the power to limit the legal and regulatory effectiveness of their decisions on its area of jurisdiction. It configures, therefore, as a true additional layer of assessment and choice (Fig. 2).

Once the regional access is defined the drug is included into the PTOR, before it can be used in hospital DRG and subsequently it can be implement-

Figura 2.

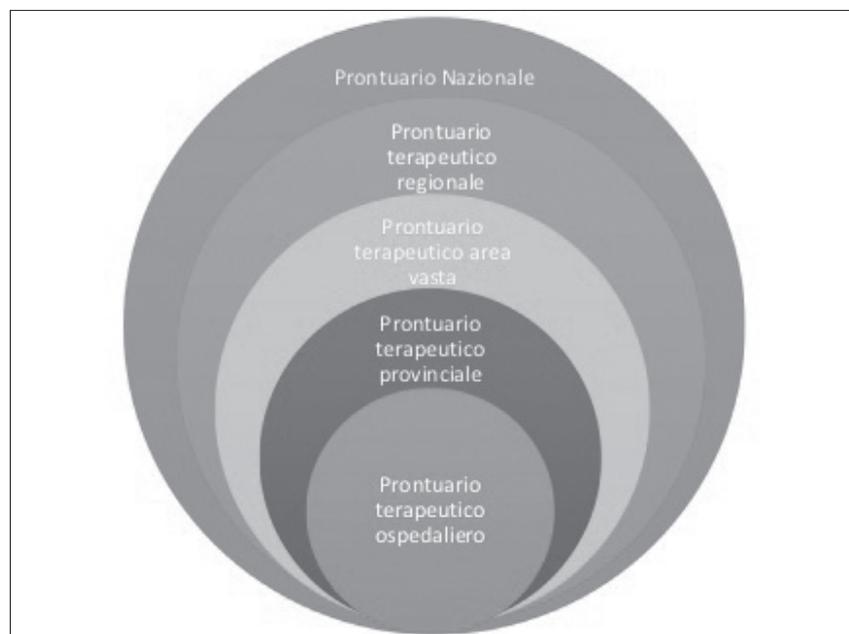
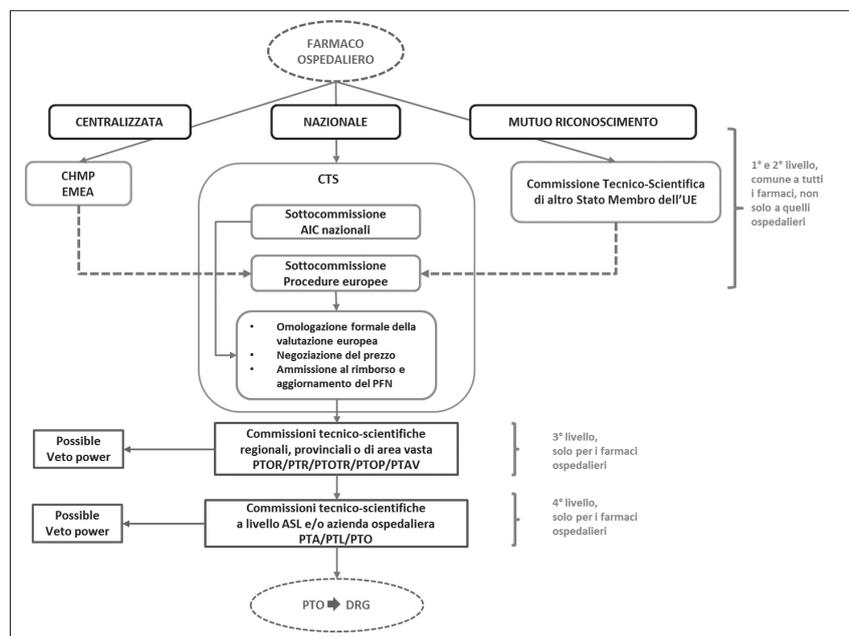


Figura 3. Fonte. Elaborazione CE



ed, as appropriate, it is also included in the handbook of ASL (PTA) and / or individual hospital companies (PTO), reference hospitals (PTL), or also in the provincial or wide area handbooks (PTP / PTAV). During these steps, there are technical and scientific committees, which act as a real fourth level

of assessment. On this level it is manifested the paradox that lower-level commissions may have power filter / veto on legal and regulatory effects of higher commissions. Sometimes the hospital has the formal task to approve the top-level handbook (which may be regional, provincial, wide area,

the ASL of belonging) without participation; in many other cases, however, the Hospital Commission has power to filter and block and, standing at the end of the chain, is the one that actually decides whether a drug may or may not be used in the DRG. In Italy the average estimated time for the introduction of a drug into the regional handbooks is about 223 days from the AIFA approval (7) (Fig. 3).

SIAR Analysis about Anticancer and Orphan Medicinal Products (OMPs)

As SIAR Working Group on pharmaceutical access in Europe, we have evaluated the “market access history” of medical products approved between July 2013 and December 2014 with the aim of defining the time lapse from the Market Access Authorization (MAA) by the European Commission and the real availability – in terms of reimbursement by NHS – in 7 European Countries: Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain and UK.

In particular for Italy we have conducted our research on two different categories of pharmaceuticals, which are considered the “cost-drivers” in pharmaceutical expenses: oncologic and orphan drugs, by extending the analysis within the two-year period 2014-2015 (Fig.4).

In this period n. 16 orphan and 8 oncologic drugs have obtained reimbursement respectively with an average of 487 and 446 days. This analysis is aligned with the data provided by Farindustria through the farmeaceutical indicators. (Fig.5)

Conclusions

In Italy, as in France, the drugs price is regulated and not free at launch. There are, however, important elements that differentiate the Italian drug access system from the French one.

First of all AIFA is at the same time, through its two commissions (CTS and CPR), the technical & scientific evaluator and the price

Figura 4. Grafico Italia

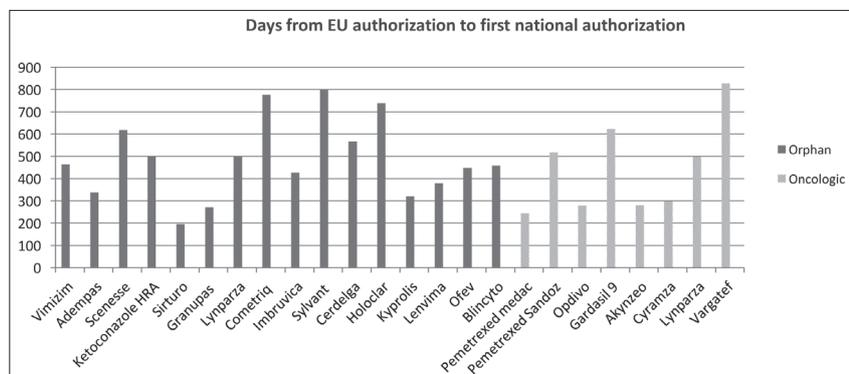
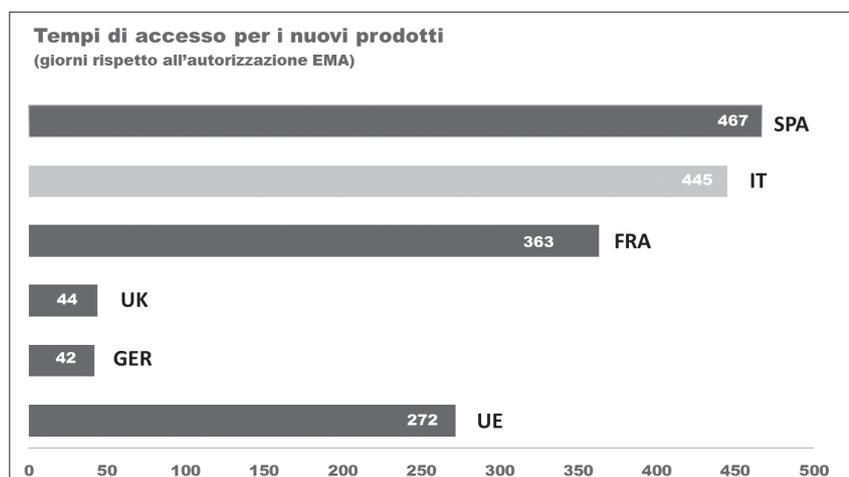


Figura 5. Fonte: Indicatori Farmaceutici - Farminindustria (2016) (8)



negotiator. In addition, price and reimbursement negotiation occurs simultaneously and not in two different steps as in France. Despite these features, also because of a long supply chain (AIFA and PTOR), the time to drugs access is still slow. There is the need to find solutions to give patients a faster access to pharmacological therapies. It is desirable that the Italian health care system reaffirms the centrality through the

relaunch of a stronger role of AIFA and the Ministry of Health, in order to safeguard fair access to therapies and uniformity of citizens opportunities. It is necessary to establish forms of participation of citizens' associations, patients and key stakeholders, by promoting permanent forms of involvement. In the end a challenge for the future concerns HTA integration in decision-making as a national and local

support to ensure transparency and reliability.

References

1. D.L. 158/2012 - Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. C. 5440/A-R.
2. AIFA (delibera 8 aprile 2016) - Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale.
3. Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402, della legge 11 dicembre 2016, n. 232. (Determina n. 519/2017).
4. Temasis (2017) - Managed Entry Agreements (MEAs) in Italia: stato dell'arte e loro applicazione - <http://www.temasis.it/temas/it/news/primo-piano/list/344/managed-entry-agreements-meas-in-italia-stato-dellarte-e-loro-applicazione>.
5. Carollo A. -Area Legislazione SIFO (2014)- I registri di monitoraggio AIFA - Boll.SIFO;60(5):206-209.
6. Formicola A., Marsico A., Bianchi A., Iodice C. , Cocca D., Cocozza G. - Programma Scienziati in Azienda ISTUD 2014-2015 - Market Access : Ridurre il time to market, creando, incrementando e sostenendo il valore del farmaco. .
7. Pammolli F. - Integlia D. (2009). I farmaci ospedalieri tra europa, stato, regioni e cittadini - Federalismo per i cittadini o federalismo di burocrazia? - CERM.
8. Farminindustria - (Giugno 2016) - Indicatori farmaceutici - Centri studi Farminindustria.

MARCO AMENTA
Procurement Manager
Associazione Italiana Ingegneri
Clinici member

Acquisti pubblici, internet e condivisione dei contenuti

Cosa può imparare un buyer pubblico dall'esperienza di social networks come Facebook, Twitter o Instagram?

Iniziamo con l'osservare che i provider tradizionali di informazione sono schiacciati dagli investimenti necessari alla continua alimentazione di nuovi contenuti mentre la catena del valore dei social networks prevede la condivisione dei contenuti prodotti e condivisi gratuitamente dagli utenti.

Ciò detto, per sviluppare la tesi occorre partire dal 2002, l'anno in cui è stato pubblicato il DPR 101 che definisce "criteri e modalità per l'espletamento da parte delle Amministrazioni Pubbliche di procedure telematiche di acquisto per l'approvvigionamento di beni e servizi". Il DPR ha segnato un punto di svolta aprendo, anche alle PPAA, la possibilità di esperire gare con l'ausilio di procedure telematiche.

È importante evidenziare che il DPR 101/02 dispone che "le unità ordinarie delle amministrazioni, avvalendosi del mercato elettronico, possono effettuare acquisti di beni e servizi, al di sotto della soglia di rilievo comunitario, direttamente dai cataloghi..."

Con il DPR 101 nasce quindi il **Mercato Elettronico delle PA** (anche noto come **MePA**) per gli acquisti di beni e servizi di importo economico inferiore a circa 200.000,00 Euro.

Dall'anno 2002 il Codice dei contratti pubblici ha subito diversi aggiornamenti, revisioni e correttivi che hanno contribuito alla diffusione delle procedure telematiche.

Nel 2016 il D.Lgs num. 50 apre alle PPAA l'uso dei Sistemi Dinamici di Acquisizione "per acquisti di uso corrente, le cui caratteristiche, così come generalmente disponibili sul mercato, soddisfano le esigenze delle stazioni appaltanti".

Il nuovo codice supera il limite imposto dal precedente D.Lgs 163 del 2006, che limitava l'uso dei Sistemi Dinamici di Acquisizione "esclusivamente nel caso di forniture di beni e servizi tipizzati e standardizzati".

Le "tecniche e strumenti per gli appalti elettronici e aggregati" (Sez II del D.Lgs 50/16) sono percepite come opportunità di standardizzazione, acceleratori della procedura e portatrici di risparmio procedurale. L'argomentazione è spesa come leva per incentivare l'adozione degli strumenti telematici di acquisto da parte delle stesse Stazioni Appaltanti.

Le "tecniche e strumenti per gli appalti elettronici e aggregati" rappresentano inoltre un fattore moltiplicativo dell'attività delle Centrali di Acquisto, oggi **Soggetti Aggregatori** iscritti nell'elenco dell'ANAC (Autorità Nazionale Anticorruzione).

La dimensione del fattore moltiplicativo sta emergendo con maggior vigore nelle logiche strategiche dei Soggetti Aggregatori. Vediamo due esempi.

- Caso Consip S.p.A.-

1) Il bilancio della **Consip S.p.A.** 2016 (società per azioni del Ministero dell'Economia e delle Finanze che in qualità di centrale di committenza nazionale realizza il Programma di Razionalizzazione

degli acquisti della PA) testimonia la rilevanza strategica di:

- **Convenzioni** - in particolare "Nel 2016 il Sistema delle Convenzioni ha ricompreso **138 iniziative** (pubblicate, aggiudicate, attive, non attive con contratti in corso di validità)... valore di Transato (circa 3.856 milioni di euro)."
- **MePA** - in particolare "Nel corso del 2016, il MePA si è confermato come strumento complementare alle Convenzioni e agli altri strumenti di approvvigionamento messi a disposizione dal Programma. ..., nel corso dell'anno, a seguito della Legge di Stabilità 2016, che ha esteso l'oggetto degli strumenti di acquisto e di negoziazione messi a disposizione da Consip ai lavori di manutenzione, è emersa l'opportunità di ampliare la gamma dell'offerta MePA mettendo a disposizione 7 nuovi Bandi. ..., la ... copertura della spesa per beni e servizi, è stata ampliata attraverso l'attivazione di quattro nuovi bandi per un numero complessivo di 41 bandi merceologici gestiti, oltre naturalmente uno ulteriore sviluppo dei bandi esistenti con l'incremento delle tipologie dei beni e servizi negoziabili". "Rispetto al 2015, i principali indicatori di performance hanno registrato una significativa crescita, in particolare l'erogato si è attestato a 2.351 milioni di euro (+22%), il numero di punti ordinanti attivi è risultato pari a 41.261 (+6%) e il numero di fornitori con cataloghi attivi nell'anno ha raggiunto quota 68.248 (+26%)";
- **Sistema Dinamico di Acquisizione** - in particolare "Nel corso del 2016 è continuato il presidio delle merceologie degli 11 SDAPA già attivi, i quali sono stati ripubblicati

nel corso dell'anno al fine di adeguare la documentazione al nuovo Codice degli appalti (D.Lgs. n.50/2016). Inoltre, sono stati attivati ulteriori 6 bandi istitutivi SDAPA, di cui 3 in ambito spesa specifica sanitaria (Endoprotesi e mezzi di osteosintesi, Servizi di lavanolo, Rifiuti sanitari) e 3 in ambito spesa comune per servizi che richiedono anche un alto livello di personalizzazione (Servizi postali, Pulizia uffici, Servizi di ristorazione). Nel corso dell'anno sono stati pubblicati 110 bandi semplificati/appalti specifici per un valore bandito complessivo di circa **11 miliardi di euro**, per la quasi totalità (98% circa) realizzato sull'iniziativa Farmaci”;

- **Supporto per Gare su Delega e Gare in modalità ASP** - in particolare “sono state pubblicate 2 iniziative..., e 2 aggiudicate Tra le iniziative realizzate a favore di altre Amministrazioni si annoverano 2 iniziative aggiudicate..., 1 iniziativa pubblicata... e 2 pubblicate e aggiudicate nel corso dell'anno. Nello specifico, nell'ambito dell'Accordo sottoscritto tra Consip, Ministero dell'economia e delle finanze e Ministero della difesa sono state pubblicate 6 iniziative di gara e a livello territoriale...”.

- Caso ARCA S.p.A.-

2) Le “Politiche di acquisto e gare centralizzare” della Centrale

di Committenza della regione Lombardia denominata **ARCA S.p.A.**, istituita per l'ottimizzazione e innovazione della spesa pubblica regionale, è stata oggetto della presentazione del Direttore Generale ARCA nel corso della IX Conferenza Annuale dei DM (dicembre 2016). Le politiche si sviluppano essenzialmente lungo due direttrici:

- I risultati raggiunti con la piattaforma di *e-procurement Sintel*, che consente agli Enti di realizzare **in autonomia** gare sopra e sotto soglia comunitaria tramite tutte le procedure previste dalla normativa vigente, interamente online, usufruendo dei servizi di formazione ed affiancamento operativo; di seguito un estratto dei dati delle performance dell'anno 2015:
 - il valore delle procedure di gara in autonomia: **12,4 Mld €** (+287% rispetto al 2014);
 - il num. delle procedure di gara in autonomia: 99.957 (+148% rispetto al 2014).
- Le gare aggregate e su delega affidate ad ARCA S.p.A.; di seguito un estratto dei dati delle performance dell'anno 2015:
 - il valore delle convenzioni: **246 Mln €** (incrementato a 1.240 Mln € nel 2016);
 - il num. delle convenzioni: 77 (incrementato a 402 nel 2016).

Confrontando i numeri conseguiti dai due Soggetti Aggregatori si può affermare che il riuso delle piattaforme di negoziazione genera un volume di attività superiore a quello delle gare gestite con risorse interne. Il dato è molto evidente sia nei risultati di valore transato della CONSIP S.p.A. sia nel valore delle procedure di ARCA S.p.A.

I due esempi supportano la tesi per cui nei prossimi anni il successo dei Soggetti Aggregatori dipenderà da quanto riusciranno ad imitare, per certi versi, i casi di successo dei social networks.

I Soggetti Aggregatori dovranno pertanto continuare ad attrarre i contenuti, ovvero le gare, di altre Stazioni Appaltanti sulle proprie piattaforme di negoziazione. E queste dovranno essere semplici da usare, in grado di interpretare le esigenze delle diverse Stazioni Appaltanti ed offrire un portfolio di lavori, beni e servizi negoziabili completo e aggiornato.

Trattandosi di gare pubbliche giova ricordare che la spinta al riuso delle piattaforme di negoziazione è favorita soprattutto dalle regole poste dall'ANAC che impongono l'aggregazione della spesa verso Soggetti Aggregatori (a carattere regionali o nazionale).

VINCENZO SALVATORE
Focus Team Healthcare e Life
sciences

BonelliErede

CARLA PASSERINI
Focus Team Healthcare e Life
sciences

BonelliErede

Rassegna giurisprudenziale

Sul risarcimento del danno derivante da vaccini

Sentenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea, causa C-621/15 del 21 giugno 2017

La Corte di Giustizia dell'Unione Europea si è pronunciata su una questione pregiudiziale avanzata dalla Cour de cassation francese in merito alle modalità di adempimento dell'onere probatorio previste dalla direttiva europea sulla responsabilità per danno da prodotti difettosi (Direttiva 85/374/CE).

In assenza di consenso scientifico, il difetto di un vaccino e il nesso di causalità tra questo e l'insorgenza di una malattia possono essere provati con un complesso di indizi gravi, precisi e concordanti. Nel caso di specie, la Corte ha riconosciuto che il breve lasso temporale tra la somministrazione del vaccino e la comparsa della malattia, l'assenza di precedenti personali o familiari, l'eccellente stato di salute del soggetto de quo e la rilevazione di un numero significativo di casi reperiati costituiscono indizi idonei a formare una tale prova.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=192054&pageIndex=0&doclang=it&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=143425>

Pubblicità del cavo orale e dei denti

Sentenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea, causa C-339/15 del 4 maggio 2017

La Corte di Giustizia dell'Unione Europea adita su una questione pregiudiziale dal Tribunale di primo grado di Bruxelles-sezione penale, ha statuito che la direttiva sul commercio elettro-

nico (Direttiva 31/2000/CE) osta a una normativa, come quella belga oggetto della pronuncia, che vieta in via generale e assoluta qualsiasi tipologia di pubblicità del cavo orale e dei denti. Parimenti la normativa in esame comporta una restrizione alla libera prestazione dei servizi (art. 56 e ss. TFUE) in quanto ostacola l'esercizio dell'attività di cura odontoiatrica da parte del medico che intenda farsi conoscere presso la clientela, soprattutto se proveniente da altri Stati membri. Tale restrizione peraltro non risulta giustificata da ragioni di tutela della salute pubblica. Infatti, gli obiettivi della direttiva potrebbero essere raggiunti mediante misure meno restrittive volte a disciplinare le forme e le modalità dei mezzi di comunicazione impiegati dai dentisti, senza dunque un divieto generalizzato e assoluto di pubblicità. <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=190323&pageIndex=0&doclang=it&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=143554>

Protesi difettose

Sentenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea, causa C-219/15 del 16 febbraio 2017

La domanda di pronuncia pregiudiziale con cui è stata adita la Corte si inserisce nell'ambito di una controversia relativa alla richiesta del risarcimento dei danni patiti da una cittadina tedesca alla quale erano state impiantate protesi mammarie difettose, fabbricate a base di silicone, nei confronti dell'organismo deputato alla verifica del sistema di qualità del prodotto in conformità con il diritto UE. La Corte ha statuito che, dall'analisi

della Direttiva n. 42/93/CEE sui dispositivi medici nel cui ambito applicativo rientrano le protesi in esame, non deriva un generalizzato obbligo in capo all'organismo in esame di procedere ad ispezioni impreviste, a controllare i dispositivi e/o ad esaminarne la relativa documentazione. Tuttavia, in presenza di indizi che suggeriscono una non conformità del dispositivo con gli standard richiesti dalla direttiva, l'organismo notificato deve adottare tutte le misure per il rispetto delle norme in esame.

Inoltre, con riferimento all'individuazione della responsabilità per inadempimento dell'organismo notificato nei confronti dei destinatari finali dei dispositivi medici, la Corte ha riconosciuto che una tale disciplina risulta rimessa agli Stati membri che in concreto adotteranno le misure a tale scopo necessarie.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=187921&pageIndex=0&doclang=it&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=143716>

Classificazione dei farmaci e uso compassionevole

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

Il Consiglio di Stato è stato chiamato ad esprimersi in merito ad alcune problematiche applicative relative all'art. 12 comma 5 del Decreto Balduzzi (Decreto Legge n. 158/2012) avuto riguardo all'asserita incompatibilità tra l'inserimento in classe C(nn) di un medicinale già oggetto di uso compassionevole ovvero di un medicinale già incluso nell'elenco di cui alla L. n. 648/1996.

Il comma 5 dell'articolo 12 del Decreto Balduzzi, infatti, prevede che i medicinali per i quali è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio comunitaria o nazionale, nelle more della presentazione, da parte dell'azienda interessata, di un'eventuale domanda di diversa classificazione, sono automaticamente collocati in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata da AIFA "classe C non negoziata (C (nn))". Tale classificazione determina, quindi, la possibilità per l'azienda farmaceutica di avviare la commercializzazione del medicinale pur in assenza di negoziazione del prezzo (e quindi al prezzo proposto dall'azienda, fermo l'obbligo della stessa di comunicare preventivamente all'AIFA il prezzo *ex factory* e il prezzo al pubblico, come disposto dall'art. 12, comma 5).

La normativa in materia sembra escludere la possibilità di continuare la somministrazione in via compassionevole di un medicinale una volta divenuto "autorizzato" e quindi, una volta inserito in classe C(nn) e potenzialmente commercializzabile dall'azienda farmaceutica nonché il mantenimento del medicinale nell'elenco previsto dalla L. n. 648/1996, fino alla sua effettiva commercializzazione.

Tale interpretazione, che si fonda sul dato letterale della norma, pone, quindi, diversi problemi avuto riguardo in particolare a: (i) la necessità di consentire ai pazienti già inseriti in programmi di uso compassionevole di continuare a beneficiare di tali medicinali anche in costanza della loro classificazione in C(nn); (ii) la possibilità di includere nuovi pazienti in programmi di uso compassionevole, sempre in costanza della classificazione in C(nn), "fino a quando l'azienda non provveda nella pratica alla commercializzazione del farmaco"; e (iii) la possibilità di garantirne l'accesso gratuito sia a pazienti già in corso di trattamento che a nuovi pazienti in applicazione della L. n. 648/1996.

Sulla base di una interpretazione costituzionalmente orientata, il Consi-

glio di Stato ha ritenuto di accogliere l'approccio seguito da AIFA e così ha:

- disposto la prosecuzione (gratuita) del trattamento in favore di tutti i pazienti già precedentemente inseriti in un programma compassionevole di farmaci autorizzati ma non effettivamente commercializzati (fino alla data di effettiva commercializzazione);
- valutato l'inserimento in classe C(nn) "non compatibile con l'intenzione dell'azienda di accogliere la richiesta di nuovi pazienti, ai sensi del D.M. 2003, fino al rilascio dell'AIC completa di classificazione, prezzo ed eventuale rimborsabilità";
- preso atto con favore dell'approccio adottato di consentire o non ostacolare le azioni tese ad evitare il "contrasto formale" (derivante dall'inserimento del farmaco in Classe C(nn)) che hanno portato a non provvedere (ovvero rinunciare) alla classificazione in C(nn) dei farmaci autorizzati così da garantire l'accesso al programma compassionevole anche a nuovi pazienti;
- reputato corretta la prassi di non procedere alla classificazione in C(nn) dei medicinali già inseriti nell'elenco previsto dalla L. n. 648/1996, "al fine di garantire la continuità di accesso al farmaco per i vecchi ma soprattutto per i nuovi pazienti".

<https://www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/wcm/idc/groups/public/documents/document/mday/mjg4/~edisp/x47zxcctnm4a-7ne2hfdmrzigve.html>

Prezzi dei farmaci

Sentenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea, causa C-148/15 del 19 ottobre 2016

La Corte di Giustizia si è espressa sul sistema di vendita a prezzi uniformi di medicinali con obbligo di prescrizione in farmacia, previsto dalla normativa tedesca. Sul punto, i giudici hanno ritenuto che la fissazione di prezzi uniformi sia contraria alla libera circolazione delle merci, costituendo una misura di effetto equivalente a una re-

strizione quantitativa all'importazione non giustificata dall'obiettivo di tutela della salute pubblica. Infatti, tale normativa in definitiva ostacola l'accesso al mercato delle farmacie stabilite in altri Stati membri.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jsessionid=9ea7d2dc30d6a555d0bc14ae4fd48a70fa6c1e664d18.e34KaxiLc3qMb40Rch0SaxYMahr0?text=&docid=184671&pageIndex=0&doclang=it&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=143205>

Sulle sperimentazioni animali e i prodotti cosmetici

Sentenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea, causa C-592/14 del 21 settembre 2016

Oggetto della pronuncia in esame è l'interpretazione dell'art. 18, paragrafo 1, lettera b) del Regolamento sui prodotti cosmetici (1223/2009/CE) che vieta espressamente la commercializzazione negli Stati membri di prodotti cosmetici i cui ingredienti siano stati sottoposti a sperimentazioni animali. I giudici hanno riconosciuto che nel caso di specie, riguardante alcuni membri della European Federation for Cosmetic Ingredients (EFFCI) rei di avere effettuato sperimentazioni animali al di fuori dell'UE al fine di immettere sul mercato taluni prodotti cosmetici in conformità con le normative di tali Paesi, l'art. 18 risulta violato se i dati derivanti dalle sperimentazioni in esame siano utilizzati per dimostrare la sicurezza di tali prodotti che successivamente accedano al mercato dell'UE. Infatti, la Corte ha precisato che le sole sperimentazioni animali ammissibili ai sensi del Regolamento sono quelle previste nell'ambito della valutazione della sicurezza di un prodotto cosmetico essendo irrilevante la circostanza che tali sperimentazioni siano state richieste per consentire la commercializzazione dei prodotti cosmetici.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=183602&pageIndex=0&doclang=it&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=143810>

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)