



# SIARVNEWS

GIORNALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE, ACCESSO E FARMACOVIGILANZA

NUMERO 75



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



MATTIOLI 1885

## SIARVNEWS

Il Giornale della  
Società Italiana Attività Regolatorie,  
Accesso e FarmacoVigilanza.

Via della Rocchetta, 2 - PAVIA  
Segreteria SIARV 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 SIARV

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

Consiglio direttivo SIARV

**Presidente**  
Enrico Bosone  
**Vice Presidente - Attività Istituzionali**  
Anna Ponzianelli  
**Vice Presidente - Attività Didattiche**  
Silvia Radice  
**Vice Presidente - Attività Internazionali**  
Viviana Mascilongo  
**Tesoriere**  
Patrizia Villa  
**Segretario**  
Elena Trovati

**Membri CD**  
Antonio Baldassarre, Maurizio Giaracca,  
Patrizia Sigillo, Davide Tosi, Valeria Viola

**Proviviri**  
Cristina Del Corno, Michela Maraschi

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

*Editorial Office*  
Valeria Ceci, Anna Scotti  
Segreteria  
Elisa Pulvi

## SOMMARIO - FASCICOLO N° 75

pag. 3 Editoriale - **A. Ponzianelli, V. Viola, P. Sigillo**

pag. 5 Note della Presidenza - **E. Bosone**

### FOCUS SULLA MEDICINA DI GENERE

pag. 7 Intervista al Dott. Walter Malorni. Come nasce la medicina di genere? -  
**A. Ponzianelli**

pag. 10 La medicina di genere: la prospettiva di Novartis - **D. Colombo, M. Fiocchi,  
E. Zagni**

pag. 13 Quante donne servono ad aggiustare la scienza? - **B. Kenny**

### REGOLATORIO OGGI

pag. 16 Note sul documento "Recommendations for Timely Access to Advanced  
Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe" - **E. Bosone**

pag. 17 Terzo Pomeriggio di Farmacovigilanza SIARV - **D. Tosi**

pag. 18 I dati personali in farmacovigilanza: verso nuovi equilibri nell'applicazione  
del GDPR - **B. Moretti**

### DAI GdL SIARV

pag. 20 ATMP in Germany - **G. Caffarelli, A. Sarzi Sartori, G. Giuliani**

pag. 23 L'evoluzione digitale dell'Informazione Medico Scientifica - **A. Esposito,  
E. Corsini, B. Samarati, S. Canevari**

pag. 26 Biosimilars: Price and Reimbursement in Germany - **S. Ferraris, R. Laurita,  
I. Masserini, P. Sigillo**

pag. 28 ATMP in Europe and Italy: Successes, failures and new challenges" -  
**A. Ponzianelli, D. Schito, R. Dellamano, A. Sarzi Sartori, N. Bendinelli,  
V. Viola, E. Bosone, GdL Accesso SIARV**

pag. 36 Prefazione su GdL Non solo farmaco - **V. Mascilongo**

pag. 37 Person responsible for regulatory compliance: possible scenarios in the future -  
**V. Mascilongo, A. Recalcati**

pag. 46 Ricerca e sviluppo di cosmetici. La storia di Cosmetic Valley in Francia -  
**M. Torriani**

pag. 49 Alimenti soggetti a notifica - **M. Garocchio, L. Bisi, R. Esposito, S. Sanzone**

pag. 52 Rassegna Giurisprudenziale - **C. Passerini, V. Salvatore**

**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)  
E-mail:  
valeriaceci@mattioli1885.com

Questo numero  
(75/2020)  
è stato chiuso in tipografia  
nel Gennaio 2020  
Tiratura: 2000 copie

## Norme per gli Autori

SIARV NEWS 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 SIARV 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: [presidenza@siarv.it](mailto:presidenza@siarv.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.

È vietata la riproduzione anche parziale, con qualsiasi mezzo, senza l'autorizzazione scritta della SIARV.

### **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 completo per esteso 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 SIARV NEWS.

### **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 reclamizzate, 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. Elisa Pulvi, effettivamente domiciliata presso la Mattioli 1885 srl Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR).

# Editoriale

VALERIA VIOLA, PATRIZIA SIGILLO, ANNA PONZIANELLI

*Direttrici Editoriali SIARV News*

L'uomo e la donna sono diversi è questo il principio su cui si basa la scienza di genere; abbiamo volutamente dato uno spazio a questo argomento anche supportare la divulgazione della Medicina di Genere che, non rappresenta, come molti pensano, la medicina della donna ma una medicina genere-specifica. Il genere, infatti, è legato sia agli aspetti biologici che socio-culturali nel rispetto delle differenze tra maschio e femmina, nel rispetto dell'attenzione al paziente, nel rispetto delle differenze.

Abbiamo parlato di medicina di genere, di come questa indaghi l'influenza dei fattori biologici, ambientali, sociali e culturali sullo stato di salute e di malattia degli individui. È dimostrato infatti che uomini e donne, come anche anziani e bambini, hanno necessità di un approccio terapeutico diverso tra loro. La legge sulla medicina di genere e il relativo Piano attuativo permetteranno di iniziare questo cammino, forse un giorno ci saranno anche delle applicazioni regolatorie.

Abbiamo parlato delle donne nelle discipline STEM (Science, Technology, Engineering and Mathematics) e abbiamo dato qualche numero. Approfittiamo qui per ricordare qualche numero dai rapporti di Farmindustria sulle donne in questo settore di lavoro. Nella farmaceutica il 42% degli addetti sono donne (vs.

29% dell'industria manifatturiera), molte con ruoli apicali (40% dei dirigenti e quadri). Nelle aziende farmaceutiche c'è infatti un dirigente donna su tre, la quota più alta tra i settori industriali (dove solo 1 dirigente su 10 è donna). Le donne che lavorano nella R&S sono il 52%. Non abbiamo i dati delle donne che lavorano nelle attività regolatorie del farmaco ma sicuramente superano il 50%, non è un dato evidence-based ma ce ne accorgiamo ai convegni organizzati da SIARV. La spiegazione che ci diamo è che ci sia una forte correlazione tra diversità tra competenze acquisite e ricavi aziendali. Le donne sono quelle che negli ultimi anni, seppur frequentando meno degli uomini tali discipline, hanno successo nelle discipline STEM.

Abbiamo poi dato uno spazio alle ATMP che in questi ultimi mesi hanno letteralmente "riempito" le pagine delle maggiori testate scientifiche e laiche ed hanno visto coinvolti tutti gli stakeholder del comparto salute e per tale motivo ci è sembrato opportuno lasciarvi una traccia anche qui di cosa sta accadendo.

Tutto questo sempre nell'ottica dell'orientamento all'innovazione. Innovazione di un approccio del rispetto del genere nella scienza e nella società, innovazione nella ricerca e nell'applicazione farmacologica.



---

# Note della Presidenza

ENRICO BOSONE

*Presidente SIARV*

---

Care Socie e cari Soci di SIARV, questo è il primo numero della rivista dopo il cambio di nome della Associazione da SIAR a SIARV.

L'impegno, che abbiamo preso insieme, è quello di continuare nella tradizione di SIAR, fondata più di trenta anni fa, nei "favolosi" anni 80' pieni di promesse e di muri abbattuti, aggiornando le attività e potenziandone alcune.

Abbiamo mantenuto la missione dell'Associazione che è quella di comprendere e far comprendere le normative che riguardano la Sanità e le loro applicazioni, in particolare quelle che riguardano i Medicinali, i Dispositivi Medici, gli integratori alimentari e tutti i prodotti usati per la salute ed il benessere. Una missione centrata sulle attività educazionali. Nello stesso tempo, seguendo i suggerimenti di alcuni Soci, abbiamo potenziato le attività in due settori che sono molto cresciuti in questi ultimi anni: l'accesso e la farmacovigilanza.

Le attività dell'Associazione sono aumentate grazie al contributo liberale di molti Soci, a partire dagli undici componenti del Consiglio Direttivo e grazie alle attività dei

gruppi di lavoro. Ai gruppi di lavoro sull'accesso, il "non farmaco" e l'informazione medico scientifica, si sono aggiunti quello sulla farmacovigilanza e, più recentemente, quello sulle Autorità locali – Regioni.

Come da tradizione dell'Associazione, nessuno è remunerato per queste attività e trae il proprio compenso dal piacere di contribuire alla realizzazione di eventi educativi e formativi, con particolare attenzione verso i più giovani che entrano nel mondo "regolatorio", inteso in senso lato.

Abbiamo ripreso i contatti con Cittadinanzattiva per ripetere, aggiornandola, la giornata dedicata alle Associazioni dei Pazienti, che realizzeremo in collaborazione con la Fondazione Benzi.

Con la Fondazione Benzi, continuando nella tradizionale collaborazione con questa ONLUS, stiamo pensando anche ad una iniziativa strutturata a livello nazionale ed una a livello Europeo per il 2020.

Contiamo sull'impegno di tutti i Soci nel seguire, partecipare e promuovere le iniziative di SIARV come e più di quanto fatto in passato per SIAR.

Cari saluti a tutti.



# Intervista al Dott. Walter Malorni

ANNA PONZIANELLI

Institutional Affairs Head Novartis Farma SpA

*Il Dott. Walter Malorni, che per tanti anni ha diretto il Dipartimento della Medicina di Genere dell'ISS ed è stato tra i primi a sensibilizzare l'opinione pubblica su questa importante tematica, autore di innumerevoli (oltre 360 in Medline) pubblicazioni su riviste italiane ed internazionali e incaricato dell'insegnamento di Medicina di genere all'Università di Tor Vergata di Roma.*

**Molto è accaduto in questi anni relativamente alla Medicina di Genere, e molti ormai sembrano essere edotti dell'argomento, ma se dovesse, dalla sua prospettiva, spiegare la medicina di genere ad una persona cosa gli direbbe?**

Ha ragione. Molto è accaduto da quando l'argomento mi ha affascinato come ricercatore e come persona. La mia esperienza iniziò più di dieci anni fa grazie all'entusiasmo di Flavia Franconi, allora una collaborativa docente di Sassari, che mi introdusse all'argomento. Alla possibilità che uomini e donne potessero essere diversi dal punto di vista della salute in senso lato. Pian piano, anche grazie alla Rete che si andò formando in Italia, con la Prof. Giovannella Baggio a Padova e la Dr.ssa Annamaria Moretti a Bari, nonché all'aiuto fattivo di numerosi colleghi di diversa estrazione e cultura che non posso qui citare per brevità, la Medicina di Genere si è andata caratterizzando come oggi è concepita cioè non la medicina della donna ma una medicina genere-specifica. I due termini vanno però precisati meglio. Per "medicina" non si intende l'approccio medico strettamente legato alle scuole di medicina, alla clinica e basta. Si intende

tutto ciò che comprende la cura della persona che tenga conto del sesso e genere cioè dell'aspetto biologico (legato al sesso) e socioculturale (legato al genere). femmina e maschio che sia: dalla ricerca biologica e farmacologica a quella sociale ed economica. Insomma la Medicina di genere studia tutti gli aspetti e tutte le patologie che colpiscono sia il sesso femminile sia quello maschile affrontando in modo olistico la cura dei pazienti. Le differenze tra donne e uomini sono emerse nel corso di questi anni in quasi tutte le patologie: nella incidenza, nella patogenesi, nella progressione, nella risposta alla terapia e spesso persino nella sintomatologia (**Tabella 1**). La medicina di genere si intende quindi oggi internazionalmente come quell'approccio biomedico che tende a curare donne e uomini in modo più appropriato, specifico, possibile. Il primo passo verso una medicina di precisione ed un piccolo passo verso la medicina personalizzata. Far conoscere queste differenze, fare in modo che divengano patrimonio

del medico, del farmacologo, del biologo, ma anche di tutti gli operatori sanitari è una bella sfida che nei prossimi anni ci consentirà di migliorare l'appropriatezza delle cure e rendere il nostro sistema sanitario sempre più efficiente.

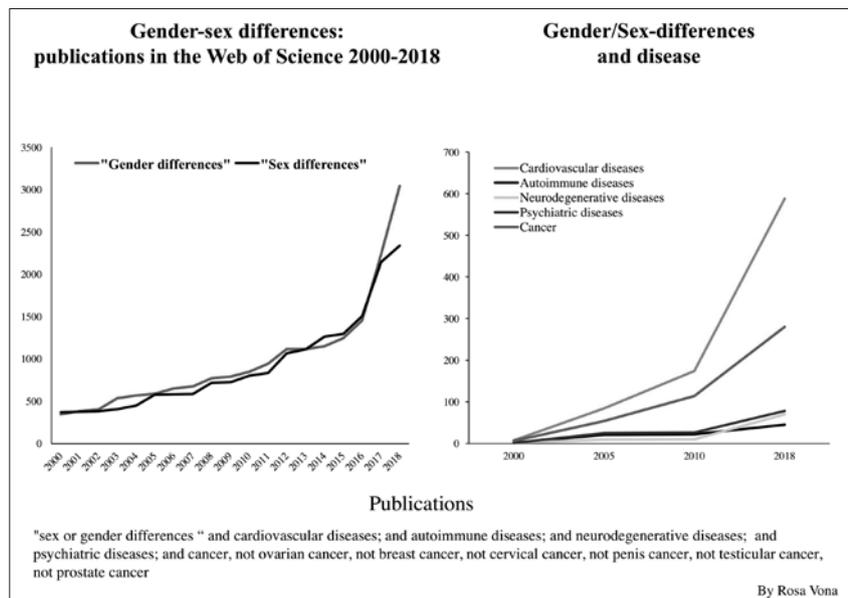
**Qual è il peso della differenza di genere, che peso ha sulla sanità e sulla salute?**

Ha un peso di cui ancora non conosciamo a fondo i risvolti "pratici". Tuttavia gli studi pubblicati sulle più importanti riviste internazionali (circa tremila pubblicazioni ogni anno, **figura 1**) hanno significativamente aumentato le nostre conoscenze in quest'ambito, mettendo in luce una fotografia della situazione che va assolutamente affrontata dal SSN. Dalle malattie cardiovascolari alle degenerative, dai tumori alle malattie metaboliche, dalle malattie infettive fino a quella legate all'invecchiamento, come per esempio l'osteoporosi, il diverso "comportamento" di uomini e donne è acclarato. Eppure troppo spesso la terapia è

**Tabella 1**

Patologia	Differenze di genere				
	Incidenza	Progressione	Sintomi/ localizzazione	Risposta alla terapia	Esempio
• Malattie cardiovascolari	si	si	si	Si	Infarto
• Malattie neurodegenerative	si	No	No	No	Alzheimer
• Malattie autoimmuni	si	si	si		Lupus
• Malattie infettive	si	si	No	Si	Epatite B
• Tumori	si	si	Si	Si	Melanoma
• Malattie respiratorie	si	No	No	?	BPCO

Slide 1



identica, non tiene cioè conto delle differenze di sesso e genere. Tutto è calibrato sugli studi clinici effettuati su uomini di 70 kg. Appare chiara quindi la necessità di includere negli studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci anche le donne che tra l'altro, non a caso, presentano molti più effetti avversi ai farmaci. Ma anche la preclinica dovrebbe lavorare in modo più specifico. Gli screening in vitro vengono generalmente effettuati su cellule con corredi cromosomici alterati senza in alcun modo tener conto che l'interplay dei cromosomi sessuali con gli altri cromosomi e anche la loro funzione per sé può essere decisiva. Allo stesso modo, gli studi su modelli animali sono effettuati su entrambi i sessi solo in piccola percentuale (2-3%), di solito vengono considerati solo animali maschi. Insomma, tutta la filiera che porta alla fine al letto del paziente, dalla sperimentazione di un farmaco passando per la diagnostica fino alla presa in carico ed alla terapia, vanno riformulate e ripensate in un'ottica di genere. Questo permetterà di aumentare la specificità e l'appropriatezza delle cure di ogni persona con importanti vantaggi per il nostro SSN. Avere un sistema più perfor-

mante farà sicuramente risparmiare sui giorni di ricovero, sui costi per farmaci, sui ricoveri per effetti avversi, su tutta la "filiera" insomma. Per converso, è chiaro che i costi della preclinica che della ricerca clinica potrebbero aumentare dovendo raddoppiare i soggetti da analizzare. La possibile implementazione del sistema dovrebbe quindi passare, a mio parere, per una qualche forma di facilitazione anche economica per chi sviluppasse una ricerca di base e una ricerca clinica genere-specifica che avrebbe costi maggiori ma avrebbe il suo ritorno una volta al letto del paziente.

#### **A che punto siamo nella formazione della classe medica e dei ricercatori sulla medicina di genere?**

Si sta pian piano inserendo nell'insegnamento di tutte le specialità. Pian piano ribadisco. E' chiaro che la formazione dei nuovi medici è essenziale così come quella dei ricercatori. Grazie ad Andrea Lenzi dell'Università di Roma La Sapienza, l'inserimento delle differenze di genere è diventato un punto importante della formazione Universitaria. Molta strada andrà fatta ancora sia nell'ambito della ricerca trasla-

zionale che in ambito clinico. Nel mio piccolo ho inserito un capitolo nel testo di Patologia Generale. La FNOMCeO ha istituito una apposita commissione, coordinata dalla Prof. Teresita Mazzei, e moltissimi corsi ECM, e FAD, sono disponibili anche on line (incluso un corso FONOMCeO ed altri a cui hanno partecipato numerosissimi colleghi impegnati nel campo (ad esempio <https://www.by-business.com/corsi/medicina-di-genere-corso-fad-50-ecm/>). Tra l'altro nell'Articolo 3 della legge 3/2018 è stata definita la necessità di inserire la medicina di genere in tutti i corsi di universitari, quindi in futuro le nuove generazioni di medici e professionisti sanitario saranno formati sull'argomento.

#### **La medicina di genere è legge in Italia, come viene percepita oggi dalla sanità pubblica? Qual è oggi l'applicazione e diffusione della medicina di genere nel Sistema Sanitario Nazionale?**

Purtroppo siamo ancora agli inizi. Come è ovvio esistono delle eccellenze e delle carenze. Alcune regioni hanno impostato e lavorato già da anni sulla questione attivando percorsi sanitari e iniziative formative molto frequenti, intense e coordinate, mentre altre regioni devono ancora inserirsi nel circolo virtuoso che porterà pian piano ad una omogeneità di attenzioni al tema della medicina di genere. Lo spero proprio. La Toscana ha fatto tantissimo ma anche altre regioni come l'Emilia, il Piemonte, il Veneto e la Puglia si sono mosse. In altre regioni il discorso è ancora agli inizi ed il nostro obiettivo è proprio di stimolare l'attenzione degli assessorati, facendo informazione e formazione in tutte le Regioni. In questa incessante attività sono di grande aiuto gli ordini dei medici, e la Rete italiana sulla MdG che include il Gruppo italiano salute e genere (GISEG), nato a Bari, ed il Centro Studi sulla MdG, nato credo a Padova. Voglio

sottolineare questo aspetto: l'Italia, al contrario di altri paesi europei, ha una Rete molto estesa e fattiva in quasi tutte le realtà sanitarie regionali. Senza dimenticare alcune Fondazioni, come ONDA, che tanto hanno fatto e stanno facendo per lo sviluppo della MdG sul territorio. Anche in questo campo, grazie alla Legge 2/2018 sono stati nominati referenti in ogni regione italiana che avranno il compito di promuovere e coordinare la medicina di genere su tutto il territorio nazionale all'interno di un Osservatorio presso l'Istituto Superiore di Sanità.

### **E le associazioni pazienti, la cittadinanza? Quali sono i programmi messi in atto per aumentare la conoscenza della medicina di genere in Italia?**

Si sta lavorando anche su questo: sulla comunicazione al cittadino. Cercare di informare la popolazione su questa nuova opportunità. Informare in modo semplice la popolazione: sappiamo che i sintomi dell'infarto possono essere diversi in donne e uomini e questo può portare ad un pericoloso ritardo della diagnosi per le donne. Abbiamo prodotto video ad hoc e altri ne faremo per tentare di far arrivare alla popolazione una corretta informazione. In parallelo, va fatta una formazione anche per quanto riguarda i media e dei Corsi specifici per illustrare ai giornalisti la rilevanza e la evidenza scientifica che impone l'attenzione alle dif-

ferenze di genere in medicina. Le associazioni dei pazienti saranno fondamentali in questo processo.

### **Ed infine, cosa manca secondo Lei oggi affinché la medicina di genere abbia una ancora più ampia divulgazione tra gli stakeholder tutti?**

Credo che lo sforzo del settore pubblico e di quello privato, ad esempio del settore farmaceutico sia fondamentale nello sviluppo della MdG, credo sia nell'interesse di tutti: dei pazienti, dei ricercatori, e del marketing. Sappiamo che l'incidenza di molte malattie è molto diversa tra donne e uomini, basti pensare alla patologie autoimmuni, ma non ne conosciamo i motivi; sappiamo che la risposta alle terapie nei tumori può essere molto diversa e potremmo, sapendone le ragioni, migliorare la terapia diminuire i costi, sviluppare una farmacologia nuova più aderente alle necessità del paziente e della paziente e nel contempo produttiva per il mondo della farmaceutica, della diagnostica e della biotecnologia. Insomma per tutte le componenti, gli stakeholders, del complesso sistema che ci pone attualmente ancora ai vertici mondiali nella cura della popolazione come SSN e come ricerca applicata.

### **Referenze**

- Capone I, Marchetti P, Ascierio PA, Malorni W, Gabriele L. Sexual Dimorphism of Immune Responses: A

New Perspective in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:552. Published 2018 Mar 21. doi:10.3389/fimmu.2018.00552

- Gerdt E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med.* 2019;25(11):1657-1666. doi:10.1038/s41591-019-0643-8
- Matarrese P, Tieri P, Anticoli S, et al. X-chromosome-linked miR548am-5p is a key regulator of sex disparity in the susceptibility to mitochondria-mediated apoptosis [published correction appears in *Cell Death Dis.* 2019 Nov 4;10(11):828]. *Cell Death Dis.* 2019;10(9):673. Published 2019 Sep 11. doi:10.1038/s41419-019-1888-3
- Matteoni S, Abbruzzese C, Villani V, et al. The influence of patient sex on clinical approaches to malignant glioma. *Cancer Lett.* 2020;468:41-47. doi:10.1016/j.canlet.2019.10.012
- Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: Sex Hormones and Gender Differences in Immune Responses. *Front Immunol.* 2019;10:1076. Published 2019 May 9. doi:10.3389/fimmu.2019.01076 Intero fascicolo)
- Ostan R, Monti D, Guerresi P, Busolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(19):1711-1725. doi:10.1042/CS20160004
- Tamargo J, Rosano G, Walther T, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(3):163-182. doi:10.1093/ehjcvp/pvw042

*Si dichiara assenza di conflitto di interesse*

# La medicina di genere: la prospettiva di Novartis

DELIA COLOMBO<sup>1</sup>; MARTINA FIOCCHI<sup>2</sup>; EMANUELA ZAGNI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V&A Head Patient Access Novartis Italia; <sup>2</sup>V&A Manager Patient Access Novartis Italia

La medicina di genere si occupa di indagare l'influenza dei fattori biologici, ambientali, sociali e culturali sullo stato di salute e di malattia degli individui. È stato dimostrato che uomini e donne, come anche anziani e bambini, hanno necessità di un approccio terapeutico diverso tra loro. In passato, la ricerca clinica veniva effettuata principalmente su soggetti maschili. L'esito di tale approccio è stato quello di avere, da una parte, cure standardizzate sugli uomini con una ridotta personalizzazione delle terapie; dall'altra, una conoscenza solo parziale dei farmaci e del loro profilo di tollerabilità. Di conseguenza, ancora oggi, in molti casi le donne non possono usufruire di cure appropriate, ad esempio in termini di dosaggi.

Pertanto, riconoscere le differenze di genere diventa essenziale per diminuire il livello di errori nella pratica clinica, delineare programmi personalizzati, indirizzare la ricerca e l'offerta dei servizi sanitari, raccogliere e analizzare dati statistici, informare e comunicare in modo corretto.

Si può affermare, quindi, che la medicina di genere rivesta un ruolo innovativo e rivoluzionario nella salute e, se applicata, fornisca una maggiore equità, appropriatezza e personalizzazione delle prestazioni sanitarie: a partire dalla prevenzione e successivamente anche per la diagnosi, la cura e la riabilitazione.

I dati epidemiologici e clinici attualmente disponibili indicano in modo evidente l'esistenza di diversità di sesso e genere non solo nell'incidenza, ma anche nella sintomatologia, nella prognosi e nella progressione di molte malattie. Inoltre, sono state

dimostrate differenze nei meccanismi patogenetici che le determinano, nelle evidenze diagnostiche, nella risposta alle terapie e negli eventi avversi ad esse associati.

Per tendere ad una maggiore appropriatezza terapeutica è pertanto necessario che le attività scientifiche e di ricerca mantengano sempre un'ottica *gender-oriented* e coinvolgano entrambi i sessi nelle sperimentazioni, sia a livello pre-clinico (esperimenti su cellule e animali), sia a livello clinico (trials clinici). È inoltre importante individuare fattori di rischio genere-specifici in tutte le aree della medicina, sviluppare percorsi di prevenzione diagnosi e cura definiti e orientati al genere e anche includere gli aspetti di genere nella raccolta e nell'elaborazione dei dati e tenerli in considerazione anche in ottica di budget sanitari.

Per tutti questi motivi, l'attenzione al genere da parte dell'azienda farmaceutica è essenziale per perseguire l'obiettivo di prolungare la vita delle persone offrendo una soluzione sempre migliore ai pazienti.

L'azienda farmaceutica vuole affermare il principio di equità della salute e garantire opportunità sanitarie equivalenti e uniformi per tutta la popolazione che tengano sempre in considerazione le differenze sessuali e di genere. Il fine ultimo è quello di rafforzare ulteriormente il concetto di centralità del paziente e andare sempre più nella direzione della cosiddetta medicina personalizzata o medicina di precisione.

Inoltre, la diffusione della medicina di genere, è volta a garantire la sostenibilità della spesa sanitaria. Infatti, i dati dell'Agenzia Italiana del

Farmaco indicano che nel 2017, gli individui di sesso femminile hanno consumato più farmaci rispetto a quelli di sesso maschile (70,2% contro 61,8%). Le donne, inoltre, hanno mostrato in diversi studi il rischio di sviluppare una reazione avversa al farmaco molto più alta rispetto agli uomini e di conseguenza hanno subito un maggior numero di ricoveri. Le ospedalizzazioni e il consumo di medicinali sono costi che incidono sulla salute e sulla qualità della vita delle persone, ma anche sul bilancio del Sistema Sanitario Nazionale.

Per questo motivo, sono ormai diversi anni che le autorità sanitarie nazionali (AIFA) e internazionali (OMS e FDA) sottolineano l'importanza di un'equa rappresentanza dei generi negli studi clinici.

Le aziende farmaceutiche, diffondendo la conoscenza del tema della medicina di genere e promuovendo una ricerca che tenga conto delle differenze di genere, sono di supporto anche per il Sistema Sanitario Nazionale garantendo un modello di maggiore efficienza e di sostenibilità economica.

Novartis ha iniziato, ormai dieci anni fa, un progetto strutturato specificamente sulla medicina di genere e che andava ad analizzare anche lo status ormonale dei pazienti (1).

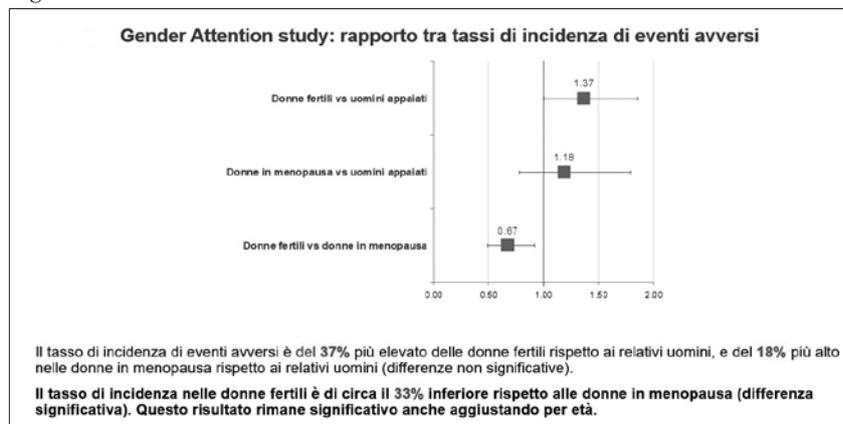
È stata la prima ricerca prospettica condotta in Italia completamente focalizzata su aspetti legati al genere. Lo studio è stato disegnato con lo scopo di valutare, nei centri dermatologici italiani, se il genere e la menopausa avessero una qualche influenza sull'incidenza degli eventi avversi in pazienti con psoriasi e

trattati con ciclosporina secondo pratica clinica. I risultati di questo studio, con più di 900 pazienti arruolati, hanno mostrato un trend di una maggiore percentuale di eventi avversi nella popolazione femminile rispetto agli uomini della stessa età e anche una differenza significativa rispetto allo stato ormonale, mostrando come le donne in menopausa abbiano una incidenza di eventi avversi significativamente superiore rispetto alle donne in età fertile. Sia il sesso, sia lo status ormonale possono influenzare la tollerabilità farmacologica (FIGURA 1). Tale dato conferma l'indicazione, più volte emersa negli anni, che le donne in età menopausale ed in età fertile hanno un comportamento fisiologico differente. Tale conferma implica la necessità di implementare nella odierna pratica clinica un approccio gestionale e farmacologico diverso tra le due popolazioni femminili e maggiormente mirato alle caratteristiche individuali.

L'interesse di Novartis nella medicina di genere è proseguito con un progetto denominato MetaGeM (2) che ha analizzato i dati di 9 studi osservazionali precedentemente condotti in Italia da Novartis, in differenti aree terapeutiche. Le aree interessate comprendevano le malattie immuno-mediate come la psoriasi e l'artropatia psoriasica, il trapianto di fegato e rene, le malattie infettive, le patologie del sistema nervoso centrale come il Parkinson e l'Alzheimer (FIGURA 2).

Lo scopo del progetto MetaGeM è stato quello di analizzare, sia con analisi post-hoc che con meta-analisi, eventuali differenze correlate al genere per quanto concerne l'approccio terapeutico e i parametri di sicurezza dei pazienti. I dati emersi sono interessanti: nell'artropatia psoriasica, ad esempio, abbiamo rilevato come si abbia un medesimo approccio terapeutico tra pazienti di differente sesso nonostante le donne abbiano una presentazione

Figura 1

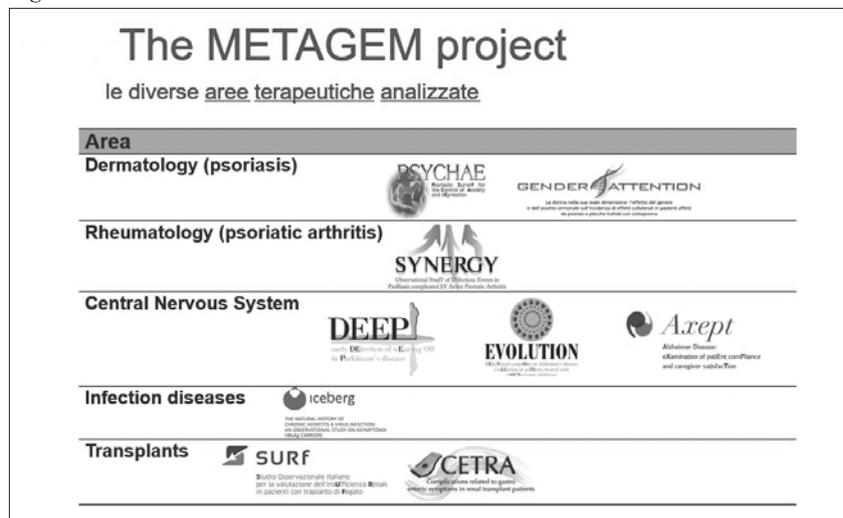


di malattia significativamente più severa. Allo stesso modo, nella psoriasi, il trattamento farmacologico risulta essere sovrapponibile tra i due sessi e sembra che non tenga in considerazione lo stress psicologico significativamente maggiore nelle donne. In un lavoro sull'Alzheimer è stato evidenziato come le donne si presentino con un progressivo declino cognitivo maggiore rispetto agli uomini, un dato preliminare che andrebbe investigato maggiormente. Le diverse pubblicazioni che sono derivate dal progetto MetaGeM hanno inoltre sottolineato come spesso l'approccio gestionale dei pazienti sia uniforme tra uomo e donna e non consideri differenze che potrebbero sembrare distanti dall'o-

biiettivo terapeutico, come gli aspetti psicologici e sociali, ma che in realtà, è ormai evidente, hanno una ricaduta sul decorso della patologia e sui suoi esiti clinici.

Novartis si è anche interessata alle patologie cardiovascolari, sponsorizzando uno studio che si prefiggeva di rispondere ad un quesito importante e ancora dibattuto e cioè se l'età menopausale fosse associata al grado di cardiopatia coronarica nelle donne. Lo studio ha definitivamente fornito una risposta ed evidenziato come la menopausa non abbia alcuna influenza sul primo evento di malattia, su eventuali fattori di rischio o eventi cardiovascolari precedenti (3). Andando inoltre a valutare i dati di più di 40000 pazienti con infarto del

Figura 2



miocardio si sono ottenute informazioni rilevanti per la gestione del paziente nella normale pratica clinica. L'analisi del database evidenzia come gli uomini con infarto del miocardio abbiano avuto una storia di maggiori ospedalizzazioni dovute a sindrome coronarica acuta e di maggiori prescrizioni di terapie cardiovascolari. Di conseguenza il costo della malattia è risultato inferiore nelle donne proprio a causa di un minor numero di ospedalizzazioni, nonostante il tasso di mortalità sia risultato paragonabile tra le due popolazioni maschile e femminile. Tali indicazioni sottolineano la necessità

di strutturare gli studi clinici con un approccio orientato al genere, per poter successivamente sviluppare una gestione del paziente corretta e targettizzata.

Appare evidente quindi come anche il genere abbia un impatto sul consumo di risorse sanitarie a causa di potenziali differenze nella risposta dei pazienti alla strategia terapeutica scelta e alla gestione sanitaria del paziente.

Analizzando le potenziali ricerche riguardanti la correlazione tra il genere e il consumo di risorse sanitarie (4), sembra confermata l'esistenza di una differenza tra uomo e donna an-

che nelle implicazioni economiche della gestione sanitaria, differenze particolarmente rilevanti per le patologie cardiovascolari e metaboliche. Inoltre, un aspetto interessante è la mancanza di specifiche analisi di farmaco-economia, stratificate per genere e linee guida internazionali che indichino un approccio *gender-sensitive* in questo tipo di analisi.

Anche l'azienda farmaceutica, in un rapporto di collaborazione matura con il Sistema Sanitario Nazionale, ha la responsabilità sociale di promuovere il valore della centralità della persona, sia esso uomo o donna oppure donna in età menopausale o in età fertile. È quindi sempre più prioritario strutturare un'assistenza *gender-oriented*, sinergica alla formazione del personale sanitario e alla ricerca clinica che tenga in considerazione l'aspetto di genere e che si coniughi con una maggiore efficienza, competenza e appropriatezza (5). Novartis da anni supporta *The Italian Journal of Gender Specific Medicine*, prima rivista italiana di respiro internazionale che analizza e approfondisce non solo aspetti scientifici e clinici, ma anche organizzativi politici e sociali, di fondamentale importanza affinché ci sia una svolta innovativa nell'assistenza e gestione *gender-oriented* del singolo paziente (FIGURA 3). Attualmente la Legge sulla medicina di genere e il relativo Piano attuativo permetteranno di iniziare questo cammino, di fondamentale importanza e responsabilità sociale.

## Referenze

1. Colombo D et al, *Adv Ther* (2017) 34:1349-1363
2. Colombo D et al, *Drug, Design, Developm and Ther* (2016) 10: 2917-2927
3. Savonitto S et al, *Am J Med* 2016 Nov; 129(11): 1205-1212
4. Colombo D et al, *Curr Phar Design* 2017, 23: 1-10
5. Cadeddu et al, *QJPH Year* 2014, Vol 3, Number 4

Figura 3



# Quante donne servono per aggiustare la scienza?

BARBARA KENNY

Senior Gender Expert di Fondazione Giacomo Brodolini, caporedattrice di InGenera.it

Più donne nella scienza e nelle tecnologie è un obiettivo che è partito dalle grandi organizzazioni internazionali come le Nazioni Unite o la Commissione Europea e si è allargato ai governi e alle imprese.

Le motivazioni per cui le agende politiche propongono una maggiore partecipazione delle donne nella cosiddette STEM (science, technology, engineering, mathematics) sono moltissime e riguardano: la partecipazione delle donne alla definizione del nostro futuro, la possibilità di dispiegare appieno il talento e il potenziale delle ragazze, la possibilità per le donne di partecipare a un mercato del lavoro più ricco e dinamico.

In un mondo in cui le tecnologie sono sempre più importanti e definiscono una parte rilevante del nostro benessere, avere più donne scienziate significa integrare il loro punto di vista e la loro esperienza nello sviluppo di nuove soluzioni. Sono obiettivi ambiziosi e per tradurli in realtà i passi da fare sono tanti: lavorare sugli stereotipi di genere che influenzano le convinzioni profonde su “cosa siamo bravi a fare” - il rapporto Pisa (Programme for International Student Assessment realizzato dall’OSCE (1)) sottolinea come l’autostima delle ragazze nelle loro competenze matematico-scientifiche crolli nell’età delle medie e influenzi fortemente la scelta degli studi - ed eliminare tutte le forme di discriminazione ad

ogni livello della carriera: dal *recruitment* ai Ceo.

Come si fa a raggiungere un obiettivo così ambizioso? La professoressa di Stanford, Londa Schiebinger, coordinatrice del progetto US/EU “*Gendered innovations*” (2) propone un approccio specifico per il contrasto delle discriminazioni nelle STEM, basato su tre ‘aggiustamenti’ strategici:

- 1. Fixing the numbers of women:** rivedere e riaggiustare il numero di donne, aumentandone la partecipazione e la rappresentanza.
- 2. Fixing the institutions:** organizzare le Istituzioni, incoraggiando e promuovendo la parità di genere attraverso cambiamenti strutturali in enti e organizzazioni di ricerca (reclutamento del personale, progressione di carriera, ecc.).
- 3. Fixing the knowledge:** aumentare la consapevolezza di quanto sia importante un approccio di genere nel campo dell’innovazione, per raggiungere livelli di eccellenza in ambito scientifico e tecnologico, con ricadute positive sul *business* e sull’economia.

Facciamo una riflessione a partire da questi tre punti. Iniziamo da *Fixing the numbers*, e prendiamo in esame un settore particolare, quello chimico farmaceutico. I dati di Almalaura ci dicono che in questo settore le ragazze sono una netta maggioranza tra gli iscritti (il 63%), che provengono nel 90% dei casi da un

liceo e che la loro motivazione è sì professionale, ma soprattutto culturale cioè credono che sia un settore in cui realizzare delle aspirazioni valoriali oltre che professionali. Molte di queste ragazze riusciranno a diventare ricercatrici, il settore farmaceutico è l’unico settore di ricerca industriale in cui le donne sono la maggioranza (il 53,84%, dati del rapporto “*She Figures*” (3), Commissione Europea). Andando avanti nelle carriere, secondo il rapporto di Farmindustria, nella farmaceutica le donne sono il 40% dei dirigenti e quadri, di più che in tutti gli altri settori dell’economia italiana (17%). Sono numeri molto positivi e incoraggianti. Ci sono però alcuni “ma”: il primo è che a cinque anni dalla laurea tre donne su dieci tornando non rifarebbero gli stessi studi mentre i coetanei uomini hanno un tasso di soddisfazione più alto. E questo è un campanello che andrebbe ascoltato. Il secondo “ma” riguarda gli incarichi di altissimo livello. Secondo il rapporto inglese “*Women Count*” (4) che analizza le imprese nell’indice FTSE350 le donne sia nei comitati esecutivi che nei board sono veramente poche. Certo è un dato aggregato e non c’è una corrispondenza immediata con il settore farmaceutico, quindi abbiamo cercato un riscontro esaminando gli organi associativi di Farmindustria per avere un’idea della presenza delle donne ai vertici del settore farmaceutico italiano. Nello Statuto dell’Associazione si dice infatti che:

“Per rappresentanti delle imprese aderenti all’Associazione si intendono il titolare, il legale rappresentante quale risulta dal Registro delle imprese della Confindustria, un suo delegato formalmente designato e scelto tra i procuratori generali o ad negotia che siano componenti del Consiglio di amministrazione o Direttori Generali. Sono altresì considerati rappresentanti dell’impresa, su delega formalmente espressa, gli amministratori, gli insessori e i dirigenti dell’impresa”.

Ne risulta che purtroppo ai vertici i numeri sono meno incoraggianti: la presidenza (presidente e comitato) è tutta maschile, nella giunta dove siedono settanta membri le donne sono 9 su 70 ovvero il 12%, se si aggiungono i sette membri invitati (di cui una donna) la percentuale non cambia. Quando arriviamo in cima, il settore farmaceutico è in linea con gli altri settori produttivi: c’è una tendenza a restringere la partecipazione delle donne nelle posizioni apicali che in inglese viene detta “glass ceiling” (5).

I numeri delle donne nel settore farmaceutico non sono un’eccezione: ci sono diversi ambiti in cui le donne hanno superato gli uomini per numero di laureati, sono tendenzialmente pari alla base e nei livelli medi, ma non arrivano ai vertici; è il caso della magistratura, della medicina ma anche della letteratura. E questo ci dimostra che per una vera realizzazione delle pari opportunità non basta che ci siano tante donne. Le organizzazioni pubbliche e private sono immerse nel contesto sociale e culturale in cui agiscono e, in un paese come l’Italia con un indice di parità molto basso - 14esima in Europa secondo EIGE l’Istituto Europeo per la Parità di Genere -, per agire delle trasformazioni serve un impegno politico importante.

Arriviamo così al secondo punto proposto da Schiebinger: “*Fixing the institutions*”. Dopo anni di politiche per promuovere la partecipazione e

le carriere delle donne nelle STEM, la Commissione europea ha operato un passaggio concettuale importante ossia considerare le barriere discriminatorie, di tipo strutturale e culturale, tali da richiedere un intervento non soltanto sulle persone – sostegni e incentivi individuali alle carriere delle donne – ma anche sulle dinamiche organizzative, ai vari livelli delle organizzazioni scientifiche, pubbliche o private.

Le disparità che consolidano un regime di disuguaglianza nei luoghi di lavoro in ambito scientifico si producono in molti e diversi aspetti delle organizzazioni e sono spesso invisibili, e il loro superamento richiede uno sforzo sistemico di identificazione e di pianificazione di interventi strategici a più livelli che si può concretizzare nei *Gender equality plans*.

I *gender equality plans* (GEP: piani di uguaglianza di genere) sono strumenti strategici, operativi e pensati su misura costituiti da una serie di azioni per: identificare le dimensioni della discriminazione di genere nell’organizzazione, identificare e mettere in atto strategie innovative per correggere qualsiasi tipo di disparità, fissare degli obiettivi e monitorare i progressi attraverso degli indicatori. I *gender equality plans* sono oggi uno dei principali strumenti per influenzare il cambiamento istituzionale sistemico attraverso l’individuazione di strategie di sviluppo delle risorse umane, della governance, dell’allocazione di finanziamento per la ricerca, della leadership e dei programmi di decision-making e di ricerca. Nei casi di maggior successo, la definizione e attuazione dei piani prevede un processo di monitoraggio, autovalutazione e valutazione che passa per l’individuazione di indicatori quantitativi, utili per misurare il livello di miglioramento della condizione delle donne e degli uomini nell’organizzazione rispetto alla fotografia iniziale. Tali indicatori possono essere: il nu-

mero di donne e uomini nelle posizioni apicali; il numero di donne e uomini leader in posizioni di middle management; il numero di donne e uomini che hanno accesso alle risorse strategiche dell’organizzazione; il numero di donne e uomini che partecipano alle attività previste dal GEP; dati che consentano di monitorare la riduzione differenziale salariale di genere, il cosiddetto *gender pay gap*.

Abbiamo visto come i numeri siano importanti, ma da soli non bastano, serve una trasformazione organizzativa che punti a risolvere le disuguaglianze generate dalla discriminazione. Quindi più donne e donne che decidano di più, ma questo non è ancora sufficiente: **per una vera parità bisogna che le donne siano oggetto e soggetto di ricerca**. Schiebinger propone un approccio “*Fixing the knowledge*” che pone la questione della definizione e produzione di contenuti e conoscenze in cui il genere sia trasversalmente presente. Il punto diventa non solo avere più donne scienziate ma anche far entrare il genere nella ricerca, con la dignità di una categoria di analisi. Includere genere e diversità nella ricerca significa porsi il problema di trovare soluzioni tecniche e tecnologiche capaci di rispondere ai bisogni di tutti e, quindi, di migliorare le condizioni di vita di una larga fetta della popolazione. Di recente si sente molto parlare di medicina di genere, questo perché nel dialogo sociale tra pubblico, privato e società civile si è fatto largo il concetto che “è necessario garantire a ogni individuo, maschio o femmina, l’appropriatezza nella prevenzione, nella diagnosi, nella cura e nella riabilitazione considerando che le malattie comuni a uomini e donne presentano rilevanti differenze tra i due sessi non solo nell’incidenza, ma anche nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta ai trattamenti” (Marina Viola). La medicina di genere ha numerose implicazioni

in termini di benessere delle donne e l'ulteriore conseguenza, non irrilevante, di produrre innovazione anche in termini di applicazioni innovative, guadagnando anche in apertura di nuovi mercati e creazione di nuovi posti di lavoro.

Fixing the numbers, the institutions, the knowledge è un approccio non solo di contrasto delle discriminazioni o teso ad aumentare il benessere delle donne (due motivazioni che da sole basterebbero a rendere necessarie delle

misure), ma anche a dimostrare come la dispersione di talenti e la mancanza di uno sguardo di donna siano negative anche in termini economici, è quello che viene chiamato "*economic case for gender equality*" e su cui ormai sono d'accordo, fortunatamente, sempre più imprese nel mondo.

### Bibliografia

1. Rapporto Pisa (Programme for International Student Assessment realizzato dall'OSCE) <https://www.oecd.org/pisa/>
2. Gendered Innovations <https://gendere-dinnovations.stanford.edu/>
3. She Figures Report [https://ec.europa.eu/info/publications/she-figures-2018\\_en](https://ec.europa.eu/info/publications/she-figures-2018_en)
4. Women Count Report <https://women-count.org/reports/>
5. Soffitto di cristallo: l'insieme di barriere sociali, culturali e psicologiche che si frappone come un ostacolo insormontabile, ma all'apparenza invisibile, al conseguimento della parità dei diritti e alla concreta possibilità di fare carriera nel campo del lavoro per categorie storicamente soggette a discriminazioni.

# Note sul documento “Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe”

ENRICO BOSONE  
Presidente SIARV

Il documento, disponibile da Luglio 2019, è il risultato del lavoro della *“Alliance for Regenerative Medicine” (ARM)* che ha coinvolto 335 Soggetti comprendenti Autorità Sanitarie, Istituti di Ricerca, Aziende Farmaceutiche, Esperti di diversi settori Sanitari e Associazioni scientifiche ed industriali. Il documento nasce dalla constatazione che le terapie geniche, cellulari e di tessuti ingegnerizzati, definiti come “advanced therapies” in Europa, a causa del loro costo molto elevato, stanno riscontrando gravi difficoltà a rendersi disponibili ai Pazienti che ne hanno necessità o quantomeno forti ritardi rispetto al momento in cui sono stati approvati dalla Commissione Europea. Bisogna tener presente che mentre il processo che genera l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio per questi farmaci, così come per tutti i farmaci più importanti in Europa, è centralizzato e produce una Autorizzazione valida per tutti i Paesi della Unione Europea, i processi di rimborso sono nazionali, frammentati tra singoli Paesi. L’HTA e le decisioni dei “Payers” richiedono tempo e spesso sono disomogenee.

Il Documento fotografa la situazione a Luglio 2019: 14 ATMPs approvati di cui 4 sono stati ritirati per ragioni “commerciali”. I motivi di questi ritiri non vengono riportati in dettaglio ma si può immaginare che il beneficio clinico e/o l’esiguità dei Pazienti coinvolti siano alla base di queste decisioni.

Dei 10 ATMPs approvati, sono realmente disponibili ai Pazienti dei sei Paesi esaminati solo 6 in Germania, 5 in UK, 4 in Francia, 3 in Italia, 1 in

Spagna e nessuno (!) in Svezia. Questo dato dimostra che il mancato accesso o il ritardato accesso a queste Terapie è dovuto a motivi culturali e di politica sanitaria, non solo da disponibilità economica limitata.

Nel documento si illustrano alcuni esempi di queste terapie che spesso cambiano la vita dei Pazienti ed hanno effetti anche a lungo termine, a differenza di molte terapie tradizionali.

La questione è di grande rilevanza quando si pensi che più di mille studi clinici sono in corso e riguardano ATMPs. Tutti i campi terapeutici sono coinvolti, ma in particolare l’oncologia, con più di 600 studi clinici.

Ci sono anche aspettative in patologie degenerative che riguardano gli Anziani (Alzheimer e Parkinson) con possibili vantaggi anche economici dovuti alla diminuzione di spesa per l’assistenza continuativa a questi Pazienti.

Il documento esamina tutti i possibili strumenti per favorire la tempestiva disponibilità di queste nuove terapie. In particolare il rimborso condizionato, il “Pay for performance” (P4P), i modelli di pagamento annuale e i fondi dedicati. Questi quattro strumenti, già in parte usati in alcuni Paesi, sono indicati come i migliori strumenti per raggiungere l’obiettivo. Ulteriori “soluzioni” raccomandate sono una migliore collaborazione e coordinamento tra le Autorità di HTA, la creazione di Registri per raccogliere dati storici e “Real World data”, successivi all’introduzione delle nuove terapie, iniziative Europee per creare opportunità di dialogo precoce tra i Soggetti interessati.

Vengono anche esaminati gli ostacoli,

Paese per Paese, ad ognuno di questi strumenti.

A mio avviso, pur tenendo presente le peculiarità degli ATMPs, dei passi in avanti in questo campo sarebbero di grande utilità per qualsiasi nuova Terapia importante, quando si sia in presenza di una patologia grave e la terapia rappresenti un vantaggio importante per i Pazienti interessati.

Il problema della tempestiva e reale disponibilità delle nuove terapie importanti è già stata oggetto della “Position Paper” di SIAR, pubblicata sul SIAR NEWS numero 69, dove proponiamo un meccanismo automatico, temporaneo, che garantisca l’immediato rimborso della terapia quando si tratti di Farmaci che riguardano patologie gravi e quando la Commissione Europea abbia stabilito il vantaggio terapeutico del nuovo medicinale (Farmaci Orfani, Farmaci approvati con “Conditional” o “Exceptional” approval, estensioni di indicazioni considerate importanti dal CHMP). Tale immediato rimborso potrebbe essere concesso a particolari condizioni economiche (tetto di spesa, restituzione di parte del fatturato ed altre misure).

Il documento della *ARM* non prende in considerazione un Fondo Europeo dedicato agli ATMPs, quantomeno per quelli dedicati alla pediatria, perché evidentemente manca la volontà ed il coraggio di proporre misure “rivoluzionarie”. Direi che questo è l’unico limite di un Documento molto valido, che certamente sarà utile per favorire la disponibilità di terapie che cambiano la vita di Pazienti con patologie gravi.

# Terzo Pomeriggio di Farmacovigilanza SIARV

DAVIDE TOSI

*Celgene srl e Coordinatore degli GdL Farmacovigilanza SIARV*

Il 13 novembre scorso si è svolto all'Hotel Cristoforo Colombo di Milano il terzo Pomeriggio di Farmacovigilanza, che segue i precedenti eventi dedicati alla "gestione dei dati di farmacovigilanza nei Patient Support Program e nelle Ricerche di Mercato" del 2018 e alla "revisione della letteratura locale e eventuale invio dei casi di ADR". Questo terzo Pomeriggio ha avuto come tema "Cardini della normativa privacy e del Decreto Legislativo 101/2018: indicazioni pratiche in merito alla possibile applicazione del GDPR alle attività di farmacovigilanza". L'evento è stato organizzato dal Gruppo di Lavoro di Farmacovigilanza di

SIARV, e ha visto la partecipazione di più di 20 rappresentanti di aziende multinazionali, italiane ed estere.

Il programma è consistito in una sessione di presentazioni che hanno visto come unico relatore la dott.ssa Barbara Moretti ed una sessione finale di domande e risposte.

Le presentazioni hanno riguardato i seguenti argomenti: i principi fondamentali di protezione del dato secondo il Regolamento Europeo, l'*accountability* del Titolare e l'impianto *privacy* aziendale, il trattamento del dato particolare nell'ambito della farmacovigilanza, il consenso e l'informativa, il trasferimento dei dati al di fuori dell'Unione europea, i diritti

dell'interessato, i fornitori esterni delle attività di farmacovigilanza, i canali di raccolta della segnalazione di farmacovigilanza (con specifico riferimento ai cosiddetti "social" e ai *Patient Support Program*)

**[L'articolo che segue, a firma della stessa dott.ssa Moretti, riprende i contenuti fondamentali delle sue presentazioni]**

L'ultima parte, dedicata alle domande e alle risposte, ha visto la partecipazione attiva della maggior parte dei presenti, confermando l'alto interesse per l'argomento oltre alla competenza e chiarezza della dott.ssa Moretti, in grado di dirimere molti dei dubbi sollevati.

# I dati personali in farmacovigilanza: verso nuovi equilibri nell'applicazione del GDPR

B. MORETTI

*DPO & Data Protection Consultant*

Ancor prima dell'applicazione del Regolamento Europeo 679/2016, comunemente conosciuto come GDPR, la coesistenza di Privacy e dati relativi alla salute ha presentato non poche difficoltà sia interpretative che di applicazione pratica dei principi della Data Protection.

Da un lato si rilevava il bisogno di garantire la riservatezza della persona umana mediante il rigoroso rispetto di regole e norme, dall'altro l'esigenza di salvaguardare la salute del paziente attraverso le attività di operatori sanitari e soggetti giuridici chiamati a svolgere i loro compiti con inevitabili "ingerenze" nel trattamento dei dati personali. Se l'equilibrio di per sé non è mai stato facile – proprio alla luce della particolare delicatezza delle informazioni relative alla sfera più intima e riservata della persona – l'avvento del GDPR e la conseguente revisione di approccio al trattamento del dato, ha inevitabilmente generato dubbi interpretativi e confusione nell'applicazione pratica.

L'evoluzione del quadro normativo in Italia, dopo il d. lgs. 101/18 di adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del GDPR, ha fornito inoltre ulteriori elementi da considerare nell'applicazione della norma europea.

Un quadro, dunque, in cui oggi convivono e si compenetrano il Codice Privacy (non abrogato ma novellato dal d. lgs. 101/18), il Regolamento Europeo e le indicazioni dell'Autorità Garante a cui è stato attribuito il potere di adottare provvedimenti in merito a questioni specifiche.

L'ambito dei trattamenti dei dati relativi alla salute, più di altri, risente della convivenza di questo articolato complesso di regole: ai sensi del GDPR, il trattamento dei dati relativi alla salute è consentito solo in presenza di determinati presupposti, le c.d. basi giuridiche del trattamento indicate nell'art. 9, che legittimano il Titolare a trattare i dati personali di natura particolare (ex-sensibili), in deroga al generale divieto del loro trattamento.

Il "nuovo" Codice della privacy ha integrato l'individuazione puntuale dei trattamenti di dati particolari consentiti per finalità di "interesse pubblico rilevante" prevedendo inoltre che il Garante completi il quadro delle prescrizioni, mediante l'adozione di specifiche misure di garanzia e di regole deontologiche (artt. 2-septies e 2-quater del Codice Privacy).

Il quadro ad oggi non può considerarsi dunque completo, dal momento che il Garante ha avviato la redazione delle misure di garanzia con cui verranno definitivamente forniti i requisiti a cui adeguarsi per un trattamento di dati pienamente conforme alla norma.

Ciò che è certo è che il nuovo assetto della Privacy ha privato il consenso dell'interessato del ruolo "cardine" che assumeva prima del GDPR e delle declinazioni delle normative locali.

Se prima era il presupposto su cui fondare ogni trattamento, ancor più se relativo ai dati sensibili e sanitari, oggi è una base giuridica residuale

adottata in assenza di finalità caratterizzate dalla necessità del trattamento, quali ad esempio l'obbligo di legge o l'interesse pubblico rilevante.

Ciò in funzione del principio fondamentale dell'accountability posto in capo al Titolare del trattamento che è il depositario di ogni e più adeguata valutazione in merito alle impostazioni del proprio impianto Privacy e, dunque, delle scelte relative alle finalità e basi di legittimità dei trattamenti di dati posti in essere.

Questo è quanto mai evidente nel trattamento dei dati raccolti nel corso delle attività di farmacovigilanza che, per loro natura, rientrano nel novero delle categorie di dati più delicati e, se trattati in forma non anonima, si riferiscono all'area più intima del soggetto identificato o identificabile.

Una panoramica di insieme delle Aziende farmaceutiche nell'ambito del trattamento dei dati di salute mette in luce un assetto variegato e disomogeneo, spesso frutto di prassi consolidate e non aggiornate, di interpretazioni diversificate e non sostenute da indicazioni precise di settore.

Per il trattamento dei dati nelle segnalazioni di reazioni avverse, a fronte di un buon numero di aziende che identificano il consenso del paziente/segnalatore come la base giuridica legittimante il trattamento dei dati comuni e di salute, si trova una porzione di Aziende che identifica l'interesse pubblico rilevante come il presupposto di liceità del trattamento dei dati di salute gestiti

nell'ambito della segnalazione della reazione e il successivo follow-up. Le prime, probabilmente forti di strutturate procedure interne di raccolta e gestione dei consensi, mantengono un approccio conservativo e tutelante della volontà espressa dal paziente.

Le seconde, allineate alla necessità del trattamento per interessi rilevanti, esulano dalla raccolta del consenso senza tuttavia l'evidenza di adeguamento alle necessarie misure di garanzia che, come detto, sono oggetto di futura indicazione da parte del Garante e dunque non ancora disponibili.

Una disomogeneità di approccio ancor più evidente nella lettura di Informativa al paziente/segnalatore scaricabili dal Web e redatte elencando tutte le basi giuridiche, forse nella speranza che, di tutte, almeno una risulti quella adeguata oppure formulate in contrasto con la raccolta di un consenso elettronico richiesto sui form delle pagine web.

A prescindere da ogni valutazione in merito alla diversità di approccio, ciò che resta ineludibile è l'articolato quadro di attività che comporta il trattamento del dato da parte dell'Azienda.

Sono posti in capo al Titolare del trattamento adempimenti complessi: la creazione di un generale impianto Privacy aziendale, la formazione dei soggetti autorizzati, la redazione e aggiornamento di procedure e Registro dei trattamenti, l'impostazione di misure di sicurezza tecniche ed organizzative a protezione dei dati trattati, la scelta consapevole delle Terze Parti e loro nomina a Responsabili del trattamento con cui condividere la responsabilità verso l'interessato nella difesa e protezione del suo dato.

Il tutto passando attraverso quello che era e resta il "passaporto" di ogni trattamento: l'Informativa resa all'interessato che rende noti modi, tempi e finalità del trattamento posti in essere sui dati personali. Con il

requisito imprescindibile della chiarezza, completezza e trasparenza delle informazioni rese.

Una buona Informativa è il frutto di un quadro chiaro, di una visione completa, di un sistema integrato di processi e procedure interne in grado di garantire la compliance dell'azienda nell'operazione pericolosa e articolata di trattare dati altrui.

Se a distanza di un anno e mezzo dall'applicabilità del GDPR, il livello di adeguamento di Titolari e Responsabili pubblici e privati risulta ancora lontano dalla piena sufficienza e ancora molte sono le lacune da colmare, le procedure da perfezionare e le misure di protezione da implementare, possiamo forse ritenere sia il sintomo di un approccio finalmente serio alla Data Protection: la protezione del dato non più come un inutile orpello da subire e senza significative conseguenze, ma come un elemento necessario per una visione ad ampio spettro e la solidità dei processi aziendali.

# ATMP in Germany

G. CAFFARELLI<sup>1</sup>, A. SARZI SARTORI<sup>2</sup>, G. GIULIANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Roche, <sup>2</sup>Chiesi

In Germany, an assessment on the Advanced Therapies (including those which are approved by CAT/CHMP like ATMPs) is made before the pricing and reimbursement process, in order to define a precise distinction between drug and procedure. The following steps will strictly depend on this classification.

On the contrary, in all the other EU5 countries<sup>1</sup> ATMPs are treated as drugs (1).

Health insurance is mandatory in Germany. About 90% of the population gets coverage from statutory health insurance (the so called "SHI"), while the 10% are covered by private insurance or special schemes. The range of goods and services covered by SHI is defined at the national level by law and the Joint Federal Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss - G-BA). Generally, private health insurers cover a more or less similar range of products but they are allowed to extend or restrict benefits (2).

Pricing and reimbursement policies in Germany are based on some important principles:

- prescription drugs are reimbursed by health insurance (except for those that are included in a negative list made by the G-BA);
- manufacturers can set freely their prices during the 1 year of launch;
- drugs can be divided in two groups of products and, therefore, can be considered therapeutically equivalent and subject to maximum reimbursement amounts.

During January 2011 a new law reformed the pharmaceutical market, the so called Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz – The Act on the Reform of the Market for Medical Products - AMNOG (3). The aim of this reform is to limit the costs of pharmaceuticals by obliging pharmaceutical companies to submit their new products to an early evaluation of their additional benefit after their launch on the market. More specifically, to assess drugs on additional benefits compared to the benefits of an appropriate comparator by the Federal Joint Committee (G-BA). Free pricing is replaced by negotiation between manufacturer and National Association of Statutory Health Insurance Funds (GKV-SV) (4, 5). The time estimated for the negotiation is twelve months after the market launch.

Before evaluation, two scenarios are available:

1. if no any additional benefits were proven by the comparison with the existing standard therapy identified by the Committee, the pharmaceutical is allocated to a reference price group with comparable active ingredients;
2. if an additional benefit is proven to exist, a supplement on top of the price of the expedient comparative therapy is applied thanks to the agreement between the National Association of Statutory Health Insurance Funds and the pharmaceutical company.

Therefore, pharmaceutical policy in Germany tries to encourage innovation (free pricing at market entry) and to ensure efficient use of resources

(such as maximum reimbursement amounts for clusters of equivalent products) at the same time, leading Germany to be one of the most accelerated market access system in EU (6).

## ATMP Access in Germany

The ATMPs are medicines for human use, based on gene therapy, somatic cell therapy or bioprocessed tissue products. Regulation (EC) n.1394/2007 on advanced therapy medicinal products has been applicable since 30 December 2008.

After some initial difficulties, the number of approvals is steadily increasing. In the early years it was initially biotechnologically processed tissue products, now also gene therapeutics and somatic cell therapies are entering the German market. While ATMPs from a regulatory perspective are finished medicinal products which - with a few exceptions - are subject to the central approval process EMA, the situation is heterogeneous in terms of reimbursement. In some cases, ATMPs are assigned to the treatment evaluation, in some cases they are evaluated in the context of the early benefit assessment according to AMNOG (Pharmaceutical Market Restructuring Act) (7).

Once ATMP receives the positive opinion from EMA, the Department of Pharmaceuticals of the Federal Joint Committee (G-BA) checks dossier obligation according to paragraph 35a SGB V<sup>2</sup> and establishes whether the ATMP is

<sup>1</sup> French, Germany, Italy, Spain, UK.

<sup>2</sup> Sozialgesetzbuch (SGB) Fifth book (V) - Compulsory health insurance - (Article 1 of the law of 20 December 1988, Federal Gazette I p. 2477) § 35a Evaluation of the use of medicinal products with new active substances.

a drug or a treatment. In the drug case, a dossier is needed and a consequent early benefit assessment according to 35a SGB V is performed. While, in the treatment case, a dossier is not necessary and the assessment is performed according to 135 or 137c SGB V (8, 9).

As written above, the EU Regulation n.1394/2007 of the European Parliament and of the Council on ATMP defined as drugs all medicinal products based on gene therapy, somatic-cell therapy or tissue engineering launched in Germany at least since January 2009.

Consequently - in Germany - ATMPs should fall since January 2011 under the AMNOG process to evaluate new authorized drugs with new active ingredients - or be free from it under AMNOG regulations. While pharmaceuticals are generally subject to the dossier obligation and

**Table 1.** State of ATMPs – Modified classification Treatment/Pharmaceuticals – PEI, 2019.

Name	Marketing Authorization Holder	License Number	License Date	Classification by G-BA
<b>Gene therapy medicinal products</b>				
Glybera	uniQure biopharma B.V., Niederlande	EU/1/12/791/001	25.10.2012	drug
Imlygic	Amgen Europe B.V.	EU/1/15/1064	16.12.2015	drug
Kymriah	Novartis Europharm Ltd., IRL	EU/1/18/1297	23.08.2018	drug
Luxturna	Spark Therapeutics Ireland Ltd., IRL	EU/1/18/1331	22.11.2018	drug
Strimvelis	GlaxoSmithKline Trading Services Limited, IRL	EU/1/16/1097	26.05.2016	not yet in the German market
Yescarta	Kite Pharma EU B.V., NL	EU/1/18/1299	23.08.2018	drug
Zynteglo	bluebird bio (Netherlands) B.V., Utrecht	EU/1/19/1367	29.05.2019	not yet in the German market
<b>Somatic cell therapy medicinal products</b>				
Alofisel	TiGenix S.A.U., E	EU/1/17/1261	23.03.2018	drug
Zalmoxis	MolMed S.P.A., 20132 Milano, Italia	EU/1/16/1121	18.08.2016	drug
<b>Tumor Vaccines</b>				
Zytokin-aktivierte Killerzellen (CIK-Zellen), allogene, $\leq 1 \times 10^8$ CD3+CD56-T-Zellen/kg Körpergewicht in $\leq 100$ ml Infusionsdispersion	Deutsches Rotes Kreuz Blutspendedienst Baden- Württemberg - Hessen gGmbH	PEI.A.11630.01.1	13.06.2014	na
<b>Tissue engineered products</b>				
BioSeed-C Autologes 3D-Chondrozytentransplantat, 28,8 Mio. Zellen pro Einheit	BioTissue Technologics GmbH	PEI.A.11485.01.1	04.06.2014	treatment (to be confirmed)
co.don chondrosphere, 10-70 Sphäroide/cm <sup>2</sup> , matrixassozierte Zellen zur Implantation	co.don AG, Teltow	PEI.A.11507.01.1	12.12.2013	treatment (to be confirmed)
Holoclar	Chiesi Farmaceutici S.P.A., 43122 Parma, Italia	EU/1/14/987	17.02.2015	treatment
Humane allogene mesenchymale Stromazellen DRK-BaWü-He-FFM, expandiert, kryokonserviert; $1-3 \times 10^6$ MSCs/ml in $\leq 50$ ml	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	PEI.A.11748.01.1	24.08.2016	na
MACI	Genzyme Europe B.V., NL	EU/1/13/847	27.06.2013	treatment (to be confirmed)
MukoCell	MukoCell GmbH	PEI.A.11491.01.1	23.12.2013	treatment (to be confirmed)
NOVOCART 3D	TETEC AG	PEI.A.11511.01.1	29.08.2014	treatment (to be confirmed)
NOVOCART Inject	TETEC AG	PEI.A.11763.01.1	27.06.2016	treatment (to be confirmed)
Spherox	co.don AG, Teltow	EU/1/17/1181	10.07.2017	treatment (to be confirmed)
t2c001, autologous bone marrow-derived progenitor cells	t2cure GmbH, Frankfurt	PEI.A.11517.01.1	31.03.2014	na

price negotiations with the German umbrella organisation of the statutory health insurers (GKV-SV), it is crucial for the reimbursement of a treatment method in which setting it should be used.

However, there is a substantial distinction between drugs and treatments, both evaluated from the inpatient and the outpatient point of view. For treatments in the outpatient sector an authorisation right applies, while treatments in the inpatient sector are subject to a prohibition right. Consequently, a treatment in the outpatient sector is not reimbursed until G-BA has taken a positive decision on it (paragraph 135 SGB V) (7).

On the contrary, treatments in the hospital sector do not require permission by the authorities. However, they are only reimbursable if they are part of an existing DRG (Diagnosis Related Group). As long as the method is not included in the DRG system, patient has to apply for individual reimbursement with sick funds deciding case by case.

In particular, paragraph 137c SGB V states that if the G-BA review of an ATMP treatment shows that the benefit of a treatment is not well defined and does not offer the potential for a necessary therapeutic alternative, especially because it is harmful or ineffective, the G-BA is entitled to issue a corresponding directive, according to which the method could no longer be dependent on health insurance companies for hospital treatment.

Furthermore, if G-BA review shows that the benefit of a method (inpatient or outpatient) has not yet been adequately demonstrated, but offers the potential for a necessary treatment alternative, the Federal Joint Committee decides on a test guideline according to paragraph 137e, which provides specific protocols for the scientific experiments,

the clinical trials and the scientific follow-ups (8, 9). G-BA can use external scientific institutions like Paul Ehrlich Institute (PEI) (11).

After the trial's end, the G-BA will publish a guideline according to which the method may be or may no longer be covered by health insurance companies.

Several ATMPs entered the German market and others were not approved.

Table 1 shows the classification of the ATMPs in the German market<sup>3</sup>. Products that have been granted a centralized marketing authorization can be identified by their marketing authorization number which begins with the characters EU/.

Currently, Germany represents one of the advanced assessment systems in Europe: it has created an evaluation pathway specific for the advanced therapies, in which differentiating drugs from ATMPs is the first and fundamental step. This leads to a non-fragmented German legislation for the ATMPs and to a consequent fast and very clear assessment process by G-BA. More specifically, the efficient German evaluation system partially overcomes the clinical issues that are strictly related to the advanced therapies: no comparators present in the market and in clinical trials, a high toxicity, the long-term outcomes and the high costs of clinical trials (12). Germany established a strong clinical evaluation before the pricing and reimbursement phase and collaborated with accredited scientific institutions (10) for clinical evidences. In this sense, a partnership with public institutions could be a great solution in order to confirm

<sup>3</sup> <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/advanced-therapy-medicinal-products-atmp/advanced-therapy-medicinal-products-atmp-node.html>

the collaboration with HTA agencies and to reduce the high costs of clinical research.

## Bibliography

1. Campion M., Bot D., Ecker T.; Ecker + Ecker GmbH, *Current Reimbursement Situation of ATMPs in Germany - Different pathways and their strategic implications* (2016)
2. *Pharmaceutical Reimbursement and Pricing in Germany* - OECD 2018
3. *AMNOG-evaluationofnewpharmaceutical* - [https://www.gkv-spitzenverband.de/english/statutory\\_health\\_insurance/amnog\\_evaluation\\_of\\_new\\_pharmaceutical/amnog\\_english.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/english/statutory_health_insurance/amnog_evaluation_of_new_pharmaceutical/amnog_english.jsp)
4. Florian Jantschak - Scientific Advisor, Pharmaceuticals Department Federal Joint Committee (G-BA), *Pricing and Reimbursement Decisions in Germany* (2017)
5. Josef Hecken - Independent Chairman and Chairman of the Innovation Committee of the Joint Federal Committee (G-BA), *Supply in centers - orders and ideas of the G-BA* (2019)
6. IQVIA, *EFPIA Patient W.A.I.T.- Indicator 2018 survey* (2019)
7. Josef Hecken - Independent Chairman of the Joint Federal Committee, *ATMP in the G-BA between AMNOG and methods review* (2018)
8. *The benefit assessment of medicinal products in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a* - Federal Joint Committee (G-BA) <https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>
9. *Statutory health insurance - (Article 1 of the law of December 20, 1988, Federal Law Gazette I p. 2477) 137c: Assessment of examination and treatment methods in hospitals* - Federal Office of Justice [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_137c.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_137c.html)
10. *Testing of examination and treatment methods* - Federal Office of Justice [https://dejure.org/gesetze/SGB\\_V/137e.html](https://dejure.org/gesetze/SGB_V/137e.html)
11. Paul-Ehrlich-Institut - <https://www.pei.de/DE/institut/institut-node.html>
12. Alliance for Regenerative Medicine, *Getting ready: Recommendation of Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe* (2019)

# L'evoluzione digitale dell'Informazione Medico Scientifica

ANGELA ESPOSITO, ELENA CORSINI, BARBARA SAMARATI, SILVIA CANEVARI  
*Novartis Farma SpA*

Come tutti i settori del farmaceutico, anche l'Informazione Medico Scientifica sta affrontando **l'evoluzione digitale**, una trasformazione che chiama a sé anche l'opportunità di migliorare **l'impatto ambientale**, sfruttando le nuove tecnologie ed i canali digitali di comunicazione.

La normativa ancora in vigore è del 2006, epoca in cui la parola "digitale" non era di uso comune motivo per cui si fa spesso fatica ad essere al passo con il progresso tecnologico senza correre il rischio di generare materiali promozionali (MP) non conformi alla normativa vigente.

Ormai i **supporti informatici** (iphone, laptop, tablet) sono i principali strumenti di lavoro degli Informatori Medico-Scientifici, ben apprezzati anche dalla classe medica, attraverso i quali vengono veicolati MP **dinamici** e molto complessi nella loro struttura, sostituendo sempre di più i classici MP cartacei. Per essere al passo con il cambiamento, sia la figura dell'esperto in Affari Regolatori all'interno dell'azienda farmaceutica che la stessa Autorità Regolatoria sono stati, di conseguenza, obbligati ad adattare l'approccio valutativo e regolatorio, pur sempre nel rispetto della normativa vigente ovvero il principio secondo cui al medico devono essere presentate informazioni esatte, verificabili, aggiornate e, soprattutto, conformi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) autorizzato.

## L'evoluzione digitale del deposito dei Materiali Promozionali in AIFA

L'introduzione della piattaforma digitale da parte di AIFA per il deposito dei MP ha dato di fatto il via a questa trasformazione digitale, generando un **positivo passo in avanti** che ha consentito alle Aziende del settore di gestire l'attività in modo più **smart**.

Novartis nel gennaio 2017 ha partecipato, insieme ad altre aziende, alla 'fase pilota' proposta da AIFA per testare in anteprima il funzionamento della piattaforma e per verificare se ci fossero elementi di criticità da segnalare prima dell'implementazione. Questa opportunità ha richiesto il coinvolgimento all'interno dell'azienda di altre funzioni ed è stata anche molto impegnativa: abbiamo dovuto imparare ad usare un nuovo *tool* e allo stesso tempo continuare a depositare i MP anche secondo la 'vecchia' modalità cartacea.

Il *go-live* del 1° giugno 2018 non si è dimostrato così indolore come speravamo: nonostante i miglioramenti apportati a seguito delle segnalazioni fatte dalle aziende aderenti al progetto pilota, la piattaforma presentava, e presenta tuttora, dei banchi di sistema (es. problemi di caricamento file, errori di sistema generici, impossibilità all'invio delle pratiche) che rallentano e complicano l'attività di deposito dei MP; tutto questo ha come conseguenza un allungamento dei tempi per ottenere il rilascio della "verifica positiva" da

parte di AIFA, senza considerare che in caso di malfunzionamenti del sistema non è più consentito il deposito cartaceo, generando quindi un rallentamento delle attività delle altre funzioni aziendali coinvolte.

Con il passare dei mesi la maggior parte delle problematiche si è risolta, anche se alcuni miglioramenti richiesti (es. comando di copiatura, e-mail automatica che avvisa della valutazione AIFA) non sono stati ad oggi ancora implementati; siamo però fiduciosi che si possano implementare con i prossimi aggiornamenti del sistema, con l'obiettivo di rendere il *tool* sempre più *user-friendly* e affidabile.

Ad un anno e mezzo dall'inizio della *e-submission* quello che ci sentiamo di affermare è che il ruolo della funzione regolatoria, o comunque della funzione preposta all'interno dell'azienda alla trasmissione dei MP ad AIFA, è diventato più sensibile e strategico rispetto al passato: non si tratta di fare un semplice "upload" di file e di cliccare il pulsante "invia", ma di compilare anche una serie di campi che richiedono tempo ed attenzione, anche solo per ben dettagliare la struttura, soprattutto nel caso dei sopra-citati "materiali dinamici" che sono sempre più complessi ed articolati, al fine di agevolare sia il lavoro di revisione di AIFA, sia anche per evitare di ricevere verifiche negative talvolta solo perchè non è chiaro come un *e-detail* o un albero di navigazione sia strutturato ed assemblato.

A fronte di questo, è nata la necessità di creare sin da subito un network

con le altre aziende farmaceutiche per confronti, suggerimenti e consigli, gruppo che è stato ed è ancora oggi di grande aiuto e supporto, anche in caso di improvviso mal funzionamento o blocco del sistema senza preavviso.

Come azienda, invece, abbiamo organizzato training interni per spiegare alle funzioni coinvolte (soprattutto il marketing) la nuova modalità di invio e come questa avrebbe avuto impatto sulle attività quotidiane; per evidenziare quelli che sono i requisiti di base da rispettare per il deposito, abbiamo trovato molto utile realizzare dei promemoria con dei suggerimenti da condividere con la funzione marketing, ad esempio su come nominare e salvare i file per il caricamento nel sistema.

L'esperienza maturata fino ad oggi, frutto di "richieste di integrazione", di "verifiche negative", ma anche delle stesse "verifiche positive", ci ha permesso di redigere delle linee guida interne utili, sia per la compilazione delle schermate del *tool* che per la realizzazione dei MP stessi. Tutto questo ancora oggi è in costante evoluzione in particolare per i MP digitali, che si fanno di volta in volta sempre più articolati anche per la crescente creatività delle funzioni di marketing all'interno delle aziende, alla ricerca di soluzioni sempre più innovative, al passo con i tempi ed accattivanti per i propri interlocutori.

Tuttavia è certamente indiscutibile il vantaggio che il sistema ha portato: l'attività si è snellita e, di conseguenza, è diventata più rapida: ora c'è la possibilità di gestirla in qualunque luogo/momento, con una riduzione drastica nell'utilizzo/spreco di carta e, non da ultimo, la possibilità di avere una data di deposito "in tempo reale". Se a questo si aggiungesse una migliore affidabilità del sistema e delle nuove funzionalità, l'anno che è appena cominciato sarebbe sicuramente migliore del precedente...

Figura 1. Barra con icone



Fino a pochi anni fa l'Informazione Medico Scientifica era sinonimo solo di visual, regoli, quartini..., ora invece questi stanno lasciando il posto a *e-detailing*, launchpad, e-mail etc , in un sistema sempre più digitale, integrato e tecnologicamente avanzato.

### I Materiali Promozionali digitali: realizzazione e deposito in AIFA

Si può pensare che la valutazione dei MP digitali sia analoga a quella dei MP cartacei, in fin dei conti come regolatorio dobbiamo assicurare che i contenuti del MP siano in linea con RCP e aderenti ai requisiti del D.Lgs 219/2006, che vengano rispettate tutte le richieste/note, integrazioni/bocciature AIFA ricevute nel corso del tempo, in particolare nel corso degli ultimi 18 mesi. Se si considera solo questo punto di vista non c'è nessuna differenza tra le due tipologie di MP, ma in realtà non è così. Un MP digitale solitamente ha una struttura complessa: ci sono link, pop-up, talvolta vengono inseriti video e altre funzionalità come ad esempio la possibilità di inviare e-mail. Ma cosa implica tutto questo? Bisogna "immedesimarsi" nel MP, comprenderlo in ogni singola parte per verificare se, al di là del contenuto, vengano rispettati tutti i requisiti di legge. Facciamo degli esempi pratici prendendo come riferimento quello che secondo noi, ad oggi, è il MP più complesso, il launchpad. Quello che consigliamo sempre ai colleghi del marketing è di predisporre su ogni piè di pagina del MP una barra con le icone che rimandano a tutte quelle informazioni che devono essere sempre "reperibili" (Fig.1), vale a dire:

- Icona per RCP,
- Icona per la bibliografia (non per

forza l'intera bibliografia del MP ma anche solo quella riferita alla pagina che si sta visionando),

- Icona per le appendici (se presenti),
- Icone per eventuali sezioni, per le quali c'è l'interesse che siano sempre consultabili, come ad esempio il meccanismo d'azione (MoA),
- Icona con le informazioni di classe di rimborsabilità, prezzo e regime di fornitura.

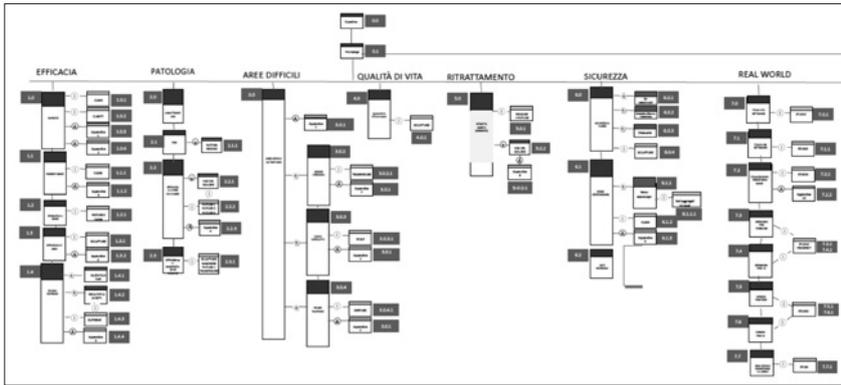
Altri consigli su come costruire questo tipo di MP è di cercare di evidenziare la pagina in cui ci si trova posizionati - piuttosto che il pop-up che si sta visualizzando - questo per permettere una più rapida comprensione della struttura del MP.

Il MP digitale nella sua complessità è composto da più sezioni e talvolta anche da sottosezioni a cui si può accedere tramite diversi percorsi. Questo porta a due considerazioni legate alla fase di valutazione:

- Assicurare di valutare tutto il contenuto, senza tralasciare nulla,
- Assicurare che sia chiara la struttura del MP (ricordiamoci che sia noi che AIFA visioniamo un MP statico, che poi nell'utilizzo pratico sarà dinamico).

Fondamentale quindi è che la struttura sia chiara e che si capisca il più possibile come sarà il risultato finale. A supporto di questo, consigliamo di predisporre un accurato albero di navigazione (Fig.2) (ad esempio suddiviso per sezioni e sottosezioni, con eventuale collegamento alle relative appendici/approfondimenti se presenti, predisponendo una legenda per le icone presenti a piè di pagina delle *slides*) - (ex cartella 5.2 per il deposito cartaceo).

Figura 2. Albero di navigazione



## QR-CODE

Una novità importante introdotta da AIFA è stata la possibilità di inserire il QR-CODE nei MP di piccole dimensioni che rimanda al RCP. Purtroppo al momento AIFA accetta questa soluzione solo per MP cartacei di piccole dimensioni (allegando in fase di deposito AIFA un *render* che dimostri le reali dimensioni del MP) e solo come link

ai RCP. Sarebbe utile in futuro poter utilizzare il QR-CODE in tutti i MP, e che rimandi non solo al RCP ma anche ad appendici del MP o ad altri documenti. Risparmiare carta e utilizzare tutti gli strumenti elettronici che ad oggi abbiamo a disposizione, sempre nel rispetto delle regole, pensiamo possa essere un vantaggio per le aziende, per l'Autorità Regolatoria e per l'ambiente.

È quindi evidente che in un settore in cui molte aziende si stanno sempre più proiettando verso una "trasformazione digitale", investendo e rafforzando anche le competenze digitali dei propri collaboratori, la consapevolezza che anche l'Autorità Regolatoria sia propensa a questa metamorfosi è fondamentale. Il *digital* non è il futuro, ma è già il presente.

Ci auguriamo in un prossimo futuro un confronto aperto con AIFA per capire da un lato come poter sfruttare al meglio le nuove tecnologie e i canali digitali della comunicazione, garantendo sempre la conformità ai requisiti regolatori nazionali, ma dall'altro lato, perché no, valutare anche l'evoluzione della normativa sull'Informazione Medico Scientifica che tenga conto di tutta la trasformazione digitale che sempre di più è parte del nostro presente.

# Biosimilars: Price and Reimbursement in Germany

SUSY FERRARIS<sup>1</sup>, ROBERTA LAURITA<sup>2</sup>, ISABELLA MASSERINI<sup>3</sup>, PATRIZIA SIGILLO SIGILLO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sandoz, <sup>2</sup>ALTEMS- Università Cattolica del Sacro Cuore; <sup>3</sup>Grumenthal; <sup>4</sup>Bayer S.p.A

## Access of Biosimilars

The German healthcare system is largely governed by independent public and private entities, which are governed by a system of self-regulation that is based on direct negotiation between players such as hospitals, professional associations of doctors and nurses, pharmacists, and health insurances.

The German healthcare system gives stakeholder organizations, especially for health insurances (payers), physicians and pharmacists, strong influence and the ability to set their own policies (1). The main source of funds in the system are health insurance premiums paid by employers and insured (1).

In the majority of European Countries biosimilars, unlike generics, are still required to undergo a comprehensive standard P&R process. Such processes are time consuming, resource intensive and costly for both the manufacturers and P&R bodies. The implication is that European payers have yet to consider biosimilars to be clinically comparable to their reference products or to fully recognize the potential healthcare savings from having an expedited biosimilar pricing and reimbursement approval process (2).

Referring to traditional drugs, biosimilar excluded, until 2011, pharmaceutical industries were free to set their own wholesale prices for prescription medicines. The 11 November 2010 law - Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG), was enacted

and mandated clinical benefit assessments of new drugs vs. existing drugs. The Institute for Quality and Economical Use of Resources in Healthcare (IQWiG) conducts these assessments and serves as a scientific advisor to the G-BA (Federal Joint Committee). (1)

Launch prices for medicines may be freely set by manufacturers and this price point is maintained for up to 12 months while the G-BA assessment and price negotiations with the Statutory Health Insurance (SHI) Head Association take place. After six months G-BA's conclusions are then used as a basis to negotiate reimbursement prices with the industry. The product is only granted a higher price if an additional benefit over existing products or treatments can be proven. The price is a top-level cap, and pharmaceutical companies are free to set lower prices. (1). The 2006 Arzneimittelversorgung-Wirtschaftlichkeitsgesetz (AVWG) allowed pharmaceutical companies to negotiate price discounts for specific medicines with health insurances or hospitals. (1)

However, the AMNOG process does not apply to biosimilars. Biosimilars do not have to undergo the additional benefit assessment similar to newly authorized pharmaceuticals as defined in the AMNOG (1).

Biosimilar manufacturers set their own pricing, but cannot be higher than that of the branded drug. These reference price groups are used as a cost containment tool. Discounts on biosimilars give physicians an incen-

tive to use their limited prescription budgets on biosimilars, and they give health insurances an incentive to push adoption rates even higher. Biosimilars generally attract major discounts vs. originator medicines. For example, the price discount on infliximab biosimilars is around 40%. Rebates and tendering form part of the procurement system in Germany and high number of SHIs have created an opportunity for market access via tendering and contracts (1).

- Rebates: Rebates have been introduced to reduce the net price to SHIs particularly for infliximab and partially for epoetins, filgrastims and somatropins
- Tendering/ Open house contracts: SHIs have started open house contracts, allowing manufacturers (of both biosimilars and original biologics) to be part of contracts that offer a rebate on reduce selling price.

SHIs have agreed on minimum prescription quotas for several biosimilars with the regional KV (physician associations). This has led to high penetration for both EPO (81%, 2015) and G-CSF (78%, 2016).

Therefore the German government has been supportive of biosimilars in the country through the creation of an incentive system that consists of reference pricing system, regional SHI and physician quotas and a rebate system (1).

The adoption of biosimilars in Germany faces many concerns by physicians about their pharmaceutical quality, efficacy (particularly in "ex-

trapolated indications”, meaning extrapolation involves extending and applying the data from clinical studies regarding one medical condition to another medical condition), safety (especially immunogenicity) and interchangeability with the originator product (3).

### Market penetration

Uptake of biosimilars in Germany by volume is one of the highest among EU5. The biosimilars market in Germany is expected to exhibit high near-term growth primarily driven by Germany’s significant investment in physician education and mandatory prescription quotas. The biosimilars market in Germany is expected to grow at a CAGR of 31% in the period 2014-2025 (1).

### Sustainability and switching

Biosimilars are usually cheaper than reference products. The availability of biosimilars strengthens economic competition in the pharmaceutical market and provides opportunities for cost reduction. This supports the financial sustainability of the national solidarity-based health insurance system in Germany (3). As the therapeutic efficacy and safety of biosimilars are comparable to the therapeutic efficacy and safety of their reference products, biosimilars offer a safe and efficacious alternative to originator biologicals. Over 10 years after the approval of the first biosimilar in the EU, no important differences between biosimilars and reference products have been demonstrated.

With regard to switching between

reference products and biosimilars, switching is possible when followed by adequate clinical monitoring. The same clinical aspects taken into account for treatment-naïve patients should also be considered before switching. All switch studies have confirmed the therapeutic equivalence of biosimilars and reference medicines (3).

Given that they are obtained from live organisms, no two biological drug substances are exactly the same (5). One of the greatest concerns about biological medicines is related to their safety (5).

Due to the complex nature of biological medicines, they pose a greater potential risk of immunogenicity than nonbiological medicines, and hence warrant special consideration. Due to the small patient populations studied in the equivalence clinical trials, the immune response may not be captured prior to licencing of the biosimilar. Therefore, ongoing pharmacovigilance is required to ensure the safe use of these novel therapies (4).

### Future perspective

Biosimilars approved in the EU and used for years have proven to be safe and efficacious.

As healthcare costs are constantly rising in Germany, biosimilars offer an opportunity to reduce costs without compromising the right of German patients to efficacious and safe medicines in a national solidarity-based health insurance system.

Bridging the information gap on biosimilars should minimize unfounded fears and concerns among clinicians to assist them in making

evidence-based, appropriate and cost-effective treatment choices for their patients.

It is of paramount importance to provide physicians with independent, scientific information about medicines to assure German physicians of the benefits of biosimilars (3).

The importance of biosimilars will continue to increase in the coming years due to expiring patents. More and more patients will be treated with biosimilars, instead of having to rely on expensive biologicals. In this way, biosimilars contribute to eliminating existing supply shortfalls (6).

### References

1. Global Biosimilar Policy Comparison
2. Foxon Value in Health Vol 18 Issue3 Page A88 2015
3. Biosimilars in Germany: guidance of the Drug Commission of the German Medical Association (Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2017; 6(4): 178-80); available on line at <http://gabi-journal.net/biosimilars-in-germany-guidance-of-the-drug-commission-of-the-german-medical-association.html>; last access 05 Dec 2019
4. Immunogenicity of biosimilars, Drugs & Therapy Perspectives, December 2016, Volume 32, Issue 12, pp 532–538|
5. Begoña Calvo et al, The surge in biosimilars: considerations for effective pharmacovigilance and EU regulation, Therapeutic Advance in Drug Safety, 2018, Vol. 9(10) 601– 608
6. Annual Report 2017 – 18, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Publication, Aug 23, 2018, available on line at [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/BfArM/Publikationen/AnnualReport2017-18.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/BfArM/Publikationen/AnnualReport2017-18.pdf?__blob=publicationFile&v=4); last access 05 Dec 2019

# ATMP in Europe and Italy: Successes, failures and new challenges

A. PONZIANELLI<sup>1</sup>, D. SCHITO<sup>2</sup>, R. DELLAMANO<sup>3</sup>, A. SARZI SARTORI<sup>4</sup>, N. BENDINELLI<sup>1</sup>, V. VIOLA<sup>5</sup>, E. BOSONE<sup>2</sup> - GDL ACCESSO SIARV

<sup>1</sup> Novartis, <sup>2</sup> SLARV, <sup>3</sup> Value Vector, <sup>4</sup> Chiesi, <sup>5</sup> Pharma Value

## Introduction

The concept of advanced therapy was officially introduced in Europe in 2003, with Directive 63/2003/EC, in which ATMP, have been defined as products developed through “production processes centered on various biomolecules produced by gene transfer and/or on cells biologically modified for advanced therapies such as active substances or part of active substances”.

Advanced Therapy Medicinal Products, (ATMPs), include:

- Gene therapy medicines (GTMP): the GTMP contains an organic product containing a recombinant nucleic acid administered in the person in order to regulate, repair, add, delete a genetic sequence.
- Medication for cell therapy (CTMP): a CTMP is a biological product containing cells or tissues manipulated in a way to alter the biological characteristics, physiological functions or structural properties for the intended clinical use, health integrity and disease and the integrity of the disease. Cells may be of autologous origin, if those of the donor and recipient established for the same person; allogeneic if the donor and the recipient are not the same person; xenogenic if the cells are animals and are adapted to be administered in a human patient.
- Tissue engineering products (TEP): TEPs consist of cells engi-

neered to regenerate, repair or replace human tissue. Cells or tissues can be both human and animal. As far as CTMPs are concerned, the factors that regulate biological characteristics, physiological functions or structural properties for the intended clinical use or cells or tissues that are not for their health and immunology or their metabolism are considered.

- Products combined with medical devices (CATP): there is a product that incorporates, as an integral part of the product, one or more medical devices.

## Regulatory aspects

### Marketing Authorization Processes

The definition of advanced therapy itself, and its authorization processes are different.

For example, in US ATMP are defined as “Cellular therapy products (that) include cellular immunotherapies and other types of both autologous and allogeneic cells for certain therapeutic indications, including adult and embryonic stem cells. Human gene therapy refers to products that introduce genetic material into a person’s DNA to replace faulty or missing genetic material, thus treating a disease or abnormal medical condition. { <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products> }”.

The FDA classifies hematopoietic

progenitor cell (HPC) cord blood products as an AMTP, while EMA considers that HPC cord blood products do not fit the definition of AMTP because they are not subject to substantial manipulation and are intended to be used for the same essential function in the recipient and the donor (“Innovation and competition in advanced therapy medicinal products”). So, FDA definition is wider than the one adopted by the EU; the European Medicines Agency (EMA) in fact describes ATMP as: “Cell therapy products that include cellular immunotherapies and other types of autologous and allogeneic cells for certain therapeutic indications, including embryonic and adult stem cells. Human gene therapy refers to products that introduce genetic material into an individual’s DNA to replace defective or missing genetic material, treating an abnormal disease or medical condition.”

FDA (Food and Drug Administration) and in particular, its competent body: the CBER (The Center For Biologics Evaluation and Research) are in charge of MA in US. The CBER acts through the OTAT (Office of Tissue and Advanced Therapies) activities; this office, in fact, issues the guidance documents based on Public Health Service and Federal Food Drug and Cosmetics Acts<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/default.htm>

The Japanese Regulatory Agency, which is represented by the MHLW (Ministry of Health Labor, and Welfare), acts through specific rules to evaluate ATMP:

- The RMP (Regenerative Medicine Promotion Law May 2013)
- The RM Act (Act of Safety of Regenerative Medicine November 2013)
- The PMD (Act of Pharmaceutical and Medical Device November 2013).

The evaluation of biologics in Canada is under the control of BGTD (Biologics and Genetic Therapies Directorate). The regulation of advanced therapies is under the responsibility of two BGTD centers: the CERB (Center for Evaluation of Radiopharmaceuticals and Biotherapeutics) which regulates gene therapy products and the CEB (Center for Biologics Evaluation) for cellular therapies.

The Australian TGA (Therapeutic Good Administration) evaluate ATMP through “Therapeutic Goods Legislation Amendment (2017 Measures No.1) Regulations 2017” which contains guidelines for the production of blood components, biological products and cells.

### **Marketing Authorization in Europe**

The marketing authorization for Advanced Therapies takes place at EMA (European Medicine Agency) level through a centralized procedure, which makes it possible to overcome the limited experience of the actors linked to this sector, especially small businesses, and to obtain a high-level scientific assessment by the European Commission.

The ATMPs are rather complex specialties, both from the production point of view and with regard to the method of administration and the supervision that follows. In order to

protect public health, relative standards have therefore been established for their production, distribution and use. In this regard, Directive 120/2009/EC<sup>3</sup> regulates the entire life cycle of these products.

However, each medicinal product needs to be classified first. To this end, Directive 83/2001/EC<sup>2</sup> provides information regarding the definitions of gene therapy and cellular therapy products, but not those of tissue engineering. This was then subsequently integrated with Regulation 1394/2007/EC which represents a “Lex specialis” that introduces additional provisions with respect to what had been stated in the previous regulation, giving a more accurate description of the therapies in question. In particular, it regulates medicines for Advanced Therapies destined to enter the market and introduces the mandatory nature of compliance with high standards of quality and safety in order to protect public health. Regulation 1394/2007/EC, while representing a way to manage advanced therapy products, does not replace the laws of individual countries.

The regulation consists of 30 articles: in the first part the definition of ATMP is given; in the second and third part the prescription and authorization procedures are established; in the fourth part the methods of preparation of the summary of characteristics with the information necessary for its preparation are defined; the same applies, of course, with regard to the other “printed matters”: patient information leaflet, inner and outer packaging and packaging label; finally Article 14 is related to pharmacovigilance.

Particularly important is the part relating to the Committee for Advanced Therapies (CAT) whose composition and activity is regulated by Articles 20 and 21. In particular, since the evaluation of Advanced Therapies requires different skills

ranging from the pharmaceutical sector to the biotechnology sector, up to the ethical one, the CAT is in charge of expressing an opinion regarding quality, safety and efficacy for each ATMP, before submitting it to the final approval of the CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

According to Article 21 of the Regulation, the Committee for Advanced Therapies is composed of the following members, appointed for a renewable period of three years:

- Five members or five co-opted members of the Committee for Medicinal Products for Human Use from five Member States;
- A member and a substitute appointed by each Member State whose competent authority is not represented among the members and alternates appointed by the Committee for Medicinal Products for Human Use;
- Two members and two substitutes appointed by the Commission following a public request for expressions of interest and after consulting the European Parliament, representing the medical profession;
- Two members and two substitutes appointed by the Commission following a public request for expressions of interest and after consulting the European Parliament, representing patients’ associations.<sup>9</sup>

In March 2016 the PRIME (PRIority MEdicines) project was launched in order to increase the opportunities for patients to be treated with new therapies, which is a key objective of the European Medicines Agency (EMA)<sup>2</sup>.

PRIME is a MA scheme launched by the EMA to enhance support for the development of medicines that target an unmet medical need. It

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

is based on dialogue with drug developers, to optimise and speed up evaluation in order to reach patients earlier.

Once a medicine has been selected for PRIME, the Agency appoints a rapporteur from the CAT (in the case of an advanced therapy) to help make an assessment for marketing authorisation application. A meeting between the CAT and a group of experts will then provide a regulatory strategy and decide whether to confirm the assessment for MA or not. However, not all products pass through the PRIME scheme, since, in order to be accepted, they have to show their potential to benefit pa-

tients with unmet medical needs<sup>3</sup>.

In the first two years, EMA evaluated 177 requests for eligibility to the program, but only 36 have been accepted.

The eligibility criteria of this programme can be checked on the EMA “Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines (PRIME)” document.

The first two medicines supported through the PRIME scheme: the CAR-T cells medicines Kymriah

and Yescarta. In conclusion, this new program is expected to be very important as it offers the possibility to accelerate patients’ access to advanced therapies in the EU.

To date, fourteen ATMPs have received a marketing authorization (MA) in Europe (Tab.1).

In particular, for Maci and Chondrocelect, problems were primarily related to a relatively poor differentiation vs. similar tissue engineering therapies available locally, manufactured at specialised centers, compounded with a suboptimal commercial presence of the MA Holders throughout the EU territory. For Provenge, lackluster demand and lo-

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

**Table 1. ATMPs authorized to date by the EMA.**

ATMP classification	Brand	Company	Therapeutic indications	Date EC decision	Date withdrawn	Prime
Tissue engineering products	CHONDROCELECT (autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins)	TiGenix N.V	Repair of single symptomatic cartilage defects of the femoral condyle of the knee	05 Oct 2009	30 Nov 2016	-
Gene Therapy	GLYBERA (alipogene tripavovec)	Chiesi (Marketing Authorisation Manufacturer)  UniQure biopharma B.V. (Marketing Authorisation Holder)	Adult patients diagnosed with familial lipoprotein lipase deficiency (LPLD) and suffering from severe or multiple pancreatitis attacks despite dietary fat restrictions.	25 Oct 2012	25 Oct 2017	-
Tissue engineering	MACI (autologous cultured chondrocytes)	Vericel Denmark Aps (Marketing Authorization Holder)  Genzyme Biosurgery Aps (Marketing Authorization Manufacturer)	Repair of symptomatic, full-thickness cartilage defects of the knee (grade III and IV of the Modified Outerbridge Scale) of 3-20 cm <sup>2</sup> in skeletally mature adult patients.	27 June 2013	1 July 2018	-
Cell Therapy	PROVENGE (autologous peripheral-blood mononuclear cells + autologous CD54+ cells activated with PAP - GM - CSF)	Dendreon UK Ltd	Treatment of asymptomatic or minimally symptomatic metastatic (nonvisceral) castrate resistant prostate cancer in male adults in whom chemotherapy is not clinically indicated.	06 September 2013	6 May 2015	-
Tissue engineering	HOLOCLAR ( ex vivo reconstructed autologous human corneal epithelium containing stem cells)	Chiesi	Treatment of adult patients with moderate to severe limbal stem cell deficiency due to physical or chemical ocular burns. A minimum of 1 - 2 mm <sup>2</sup> of undamaged limbus is required for biopsy.	17 February 2015	-	-

**Table 1. ATMPs authorized to date by the EMA.**

ATMP classification	Brand	Company	Therapeutic indications	Date EC decision	Date withdrawn	Prime
Gene Therapy	IMLYGIC (talimogene laherparepvec)	Amgen Europe B.V.	Treatment of adults with unresectable melanoma that is regionally or distantly metastatic (Stage IIIB, IIIC and IVM1a) with no bone, brain, lung or other visceral disease.	16 Dec 2015	-	-
Gene Therapy	STRIMVELIS (autologous CD34+ cells transduced to express adenosine deaminase [ADA])	MolMed (Marketing Authorisation Manufacturer)  GSK (Marketing Authorisation Holder)	Treatment of patients with severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency (ADA-SCID), for whom no suitable human leukocyte antigen (HLA)-matched related stem cell donor is available.	26 May 2016	-	-
Cell Therapy	ZALMOXIS (allogeneic T cells genetically modified)	MolMed S.p.A.	Adjunctive treatment in haploidentical haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) of adult patients with high-risk haematological malignancies.	18 August 2016	11 Oct 2019	-
Tissue engineering	SPHEROX (spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes)	CO.DON AG	Repair of symptomatic articular cartilage defects of the femoral condyle and the patella of the knee (International Cartilage Repair Society [ICRS] grade III or IV) with defect sizes up to 10 cm <sup>2</sup> in adults.	10 July 2017	-	-
Cell Therapy	ALOFISEL (darvadstrocel)	Takeda Farma	Treatment of complex perianal fistulas in adult patients with nonactive/mildly active luminal Crohn's disease, when fistulas have shown an inadequate response to at least one conventional or biologic therapy.	23 March 2018	-	-
Cell Therapy	KYMRIAH (tisagenlecleucel, autologous T cells genetically modified ex vivo)	Novartis	Treatment of patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse; Treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.	23 August 2018	-	23 June 2016
Gene Therapy	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)	Gilead (Marketing Authorization Manufacturer)  Kite (Marketing Authorization Holder)	Treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); Treatment of adult patients primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.	23 August 2018	-	26 May 2016
Gene Therapy	LUXTURNA (voretigen neparvovec)	Novartis	Treatment of adult and paediatric patients with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells.	22 Nov 2018	-	-

**Table 1. ATMPs authorized to date by the EMA.**

ATMP classification	Brand	Company	Therapeutic indications	Date EC decision	Date withdrawn	Prime
Gene Therapy	ZYNTEGLO (Autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector encoding the human beta globin gene (OTL-300))	Bluebird Bio (NL) B.V.	Treatment of patients 12 years and older with transfusion-dependent $\alpha$ -thalassemia (TDT) who do not have a 0/0 genotype, for whom hematopoietic stem cell (HSC) transplantation is appropriate but a human leukocyte antigen (HLA)-matched related HSC donor is not available.	29 May 2019	-	20 Sept 2018

gistic issues were the primary causes for withdrawal from the EU market. Finally, in the case of Glybera, lack of demand for the product, due to weak evidence of confirmed long-term efficacy and a price perceived as too high, eventually resulted in the MAH's decision to suspend manufacturing of the product and to not apply for renewal of the marketing authorization

#### ATMP Access in Italy

Italy should be considered a pioneer in the development and production of ATMPs; three out of fourteen therapies approved to date come, in fact, from Italian laboratories<sup>12</sup>.

The Italian Pharmaceutical Agency (AIFA) is the national authority responsible for authorizing and defining the price and reimbursement status of all medicinal products, including ATMPs, which follow exactly the same market access procedures as any other medicinal product.

As for all other new medicines, the pricing, reimbursement and national market access process for a new ATMP starts with the submission to the AIFA of a Dossier, prepared by the MAH or their Italian representatives.

The procedural journey of the Dossier starts in the offices of the HTA (Health Technologies Assessment) department of the AIFA, which prepare the documentation to be

forwarded to the two AIFA Commissions formally in charge of conducting the scientific review of the Dossier and of negotiating the price of the new product.

#### The Technical-Scientific Advisory Commission (CTS) assesses the

therapeutic value of all new medicines for authorization and reimbursement purposes; in particular, it:

- Evaluates clinical trials and pharmacovigilance data;
- Provides a binding opinion on the therapeutic value of the medicines (place in therapy), in the context of unmet needs and alternative therapeutic options available for the specific medical condition;
- Defines the level of innovation of the new product, as well as the supply and dispensation regimens and the SSN reimbursement status;
- Defines the design of product Registries and suggests Managed Entry Agreements (MEAs<sup>4</sup>) for the other AIFA Commission to negotiate (see below).

If the new medicine receives a positive reimbursement recommendation from the CTS and is therefore proposed for inclusion in either Class A or H of the national Italian formulary, the procedure moves to

<sup>4</sup> Examples of Managed Entry Agreements are: risk-sharing with payment partly or totally conditional to the therapy reaching certain pre-defined goals, payment by results, price-volume agreements with product-specific paybacks, cost capping per patient, etc..

the next step and the price negotiation step begins.

**The Price and Reimbursement Committee** (CPR) is responsible for setting the reimbursable price of new medicines, through a negotiation procedure with the MAH or its Italian representatives.

Once the price and reimbursement procedural steps are completed, normally, with the definition of an agreement between the MAH and the CPR, all negotiated conditions, typically including confidential discounts and specific conditions for admission to reimbursement (e.g., based on the MEAs suggested by the CTS), are reviewed and ratified by the Board of Directors of the AIFA. The final AIFA determination is eventually published in the Official Gazette of the Italian Republic, which is the final procedural market access step at the national level.

It should also be mentioned that, in case the ATMP is also designated as an orphan drug for the treatment of rare diseases or is a medicine of exceptional therapeutic relevance, it is formally entitled to benefit from the "100-day procedure", which is supposed to allow a reduction in the regulatory timelines.

This said, it must be mentioned that in Italy administration of health care has been devolved to the Regions.

This means that, for medicinal products that have not been formally assessed as “Innovative” by the AIFA CTS<sup>5</sup>, also subnational market access procedures must be cleared, before they can actually be prescribed and used at the expenses of the Italian SSN.

In particular, in the case of ATMPs, since all of these products are typically administered in a hospital setting, there are potentially two subnational procedural market access steps that must be cleared, first at the regional level, for inclusion in the regional formulary (for those Regions that have one) and then at the individual hospital level, for inclusion in the hospital formulary.

Last, but not least, given the highly specialized nature of these therapies and the almost certain need for a Registry (designed by the AIFA CTS, as explained above), each Region must also designate and publish in the respective Regional Bulletins the list of specialistic centers that are authorized to use each medicinal product, as per the definitions set by the AIFA.

Quite obviously, for ATMPs that do not carry a formal designation as “Innovative” medicines, uniformity of reimbursement, funding coverage and utilization is not necessarily granted throughout the country, as discrepancies in decisions made in the context of sub-national procedures are always possible.

Out of the nine ATMPs that are still formally authorized in the EU:

- Five products have completed their national pricing, reimbursement and market access (PR&MA) procedures in Italy: Yascarta, Hol-

oclar, Kymriah, Strimvelis and Zalmoxis. With the exception of Alofisel, that has been denied reimbursement and has been placed in Class C, all other products in this group are currently formally reimbursable, at least at the national level, as Class H products;

- One product, Imlygic, has been temporarily placed in Class C-nn, i.e., it has not formally negotiated a price and, therefore, it is not officially reimbursable by the Italian SSN, but may be commercialized;
- Luxturna, is going through national PR&MA procedure and is expected to complete it shortly;
- Finally, one product – Spherox – does not appear to have been submitted to the AIFA for commercialization in Italy<sup>12</sup>.

As reported with an asterisk (\*) in Table 2, Glybera, Provenge, Maci and ChondroCelect were initially approved by EMA, however, their AIC have been revoked or automatically expired without being renewed for reasons not necessarily connected to safety or efficacy. For example, Glybera become the first gene therapy to receive EU approval in 2012 but the company decided to let the AIC expire in 25 October 2017 after it failed to win national reim-

bursement in any European country because of economic reasons. Alofisel (\*\*) and Imlygic (\*\*) GURI dates, differently from other drugs in the list, are to be considered respectively as the C (not reimbursed) and Cnn (not negotiated) dates.

Focusing on the relatively few products that completed the national P&R process, it is immediately evident how there is a large variability in the time between the EC approval decision for these medicines and the publication in the Official Gazette of the respective national P&R Determination. The same data is shown in a graphic form in Figure 1.

While the intrinsic scientific and technical complexity of these products may be a critical factor in the AIFA scientific evaluation process conducted by the CTS and the relatively high costs may be another critical factor, in the price negotiation phase conducted by the CPR, still, it is difficult to reconcile the very fast time to completion of the national P&R / Regulatory procedure for Strimvelis with the very long time taken for Holoclair.

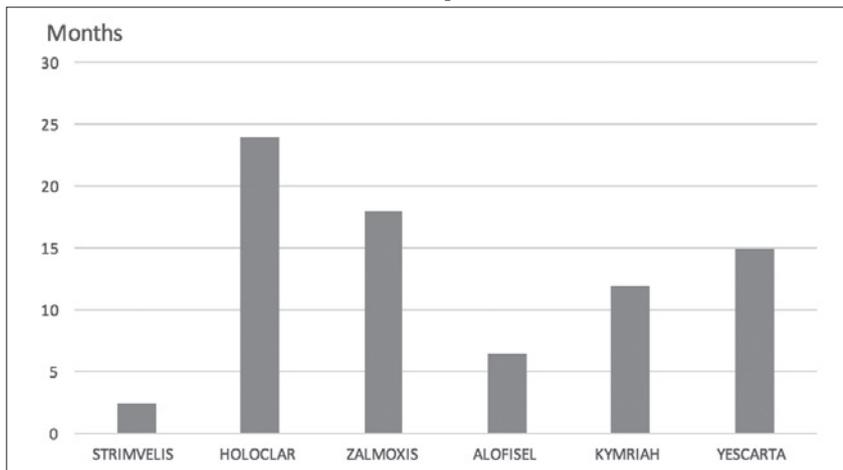
As they originate from human organisms, these products depend upon

**Table 2.** reports the time elapsed from EC Decision to publication in the Italian Official Gazette of the respective AIFA P&R Determinations.

BRAND	EC Decision	GURI
Chondrocelect*	05 October 2009	-
Glybera*	25 October 2012	-
Maci*	27 June 2013	-
Provenge*	6 September 2013	-
Holoclair	17 February 2015	24 February 2017
Imlygic**	16 December 2015	10 February 2017
Strimvelis	26 May 2016	01 August 2016
Zalmoxis	18 August 2016	14 February 2018
Spherox	10 July 2017	-
Alofisel**	23 March 2018	08 October 2018
Kymriah	23 August 2018	12 August 2019
Yescarta	23 August 2018	11 November 2019
Luxturna	22 November 2018	-
Zynteglo	29 May 2019	-

<sup>5</sup> For medicinal products designated as “Innovative” by the AIFA CTS, inclusion in Regional formularies is mandatory, without the need to go through any further sub-national HTA procedures.

**Figure 1.** ATMPs authorized in Italy. The chart provides an indication of the time (months) between the EC approval decision and the publication in the Official Gazette of the national P&R Determination for each product.



rigid controls, specific protocols and explicitly required documentation, such as: technical apheresis template, quality annex agreement, a draft of “accordo quadro” regulating and requiring companies to cooperate with regulatory agencies and single research hospitals in order to guarantee a sustainable product management.

**Regional Implementations**

If the national P&R process is far from being straightforward for ATMPs, the fact that further assessments may be conducted at the subnational level makes things even more complex. As explained above, a new drug becomes actually available at the regional level only once it is listed in the locally relevant formularies (regional and/or hospital formulary).

Actually, on November 18<sup>th</sup> 2010, an agreement was reached in the State-Regions Conference which ensured the immediate incorporation into the hospitals of innovative medicines.

The implementation of the drug account by the Regions must take place within 60 days for innovative drugs. This turns out to be a sort of invitation to shorten the drug avail-

ability times. In any case, economic considerations are a considerable obstacle to local adoption and funding of ATMPs and each Region must take this issue.

The current economic context resulting into continuing cost containment measures and limited healthcare budgets, mandates a reflection on how maintaining a reasonable balance between health demands and economic needs can be achieved, in relation to the high cost of ATMPs. The therapeutic benefit, both individual and public, resulting from these technologies become of vital importance, and often hardly definable. Hence, the growing need to redefine costs and payment models, to make them more sustainable, for companies and the public health system.

**Challenges**

The advent of advanced therapies entails a series of issues for which a solution is currently being sought. The urgent need of such an instrument is in stark contrast with a series of challenges of different nature: Regulatory and Access to the European authorization process and the national procedures for price and

reimbursement are complex and , while efforts are being made to accelerate these procedures, delays in market access – or no access at all – are often the rule for ATMPs;

Technical to these therapies require extremely complex manufacturing and logistics and require adequate measures for control and management of both production and distribution;

Sustainability to these therapies are extremely costly, for manufacturers and for health systems alike, and come along with a number of risks of their own; for instance:

- From a manufacturer’s perspective, what happens if a patient dies before receiving the gene therapy that has been manufactured on purpose for him/her to receive?
- From a payer perspective, how can the uncertainty regarding the long term (possibly, life-long) effect of a gene therapy be addressed given the existing pricing and reimbursement procedures?

Alongside these challenges, and for what concerns Italy in particular, there exists a bureaucratic hindrance. In Italy it is technically impossible to import cells from a patient due to the existing laws (Directives EC/23/04, EC/83/01 and D. Lgs. 219/06). These only allow for a limited transfer of tissues to data banks (e.g. hospitals and other authorised institutions) which, in turn, cannot send them back to the producing firm. This is one of the biggest hindrances that is being tackled today.

From the standpoint of sustainability, a promising approach involves the use of the so-called Managed Entry Agreements (MEAs) which AIFA provide to control healthcare expenditures. ‘Payment by results’ or ‘payment at result’ – as is the case, for instance, in the agreement reached between the AIFA and Novartis for Kymriah – are a possible route to reimbursed market access for thera-

pies for which efficacy can be seen in a relatively short timeframe and payments can be modulated accordingly. If vital costs are considered, then, the cost of a single round of advanced therapy could, in the long term, generate considerable savings on all indirect costs such as invalidity pensions or the care of the patient. Last but not least, yet another problem is represented by the scarcity of centers that have the competencies and the facilities allowing them to prescribe and practically use these therapies: Strimvelis is again a great example of this kind of issues, with just one center in the whole of Europe – the S. Raffaele Hospital in Milan – authorized. Even though Strimvelis might be an extreme case, it must be anticipated that for most ATMPs based on ultra-personalized therapies (e.g., ATMPs manufactured from the patient’s own cells, like currently available CAR-T therapies) will only be accessible at very few hospitals within each given country.

## Conclusions

The ATMPs are to be considered a new frontier of pharmaceuticals, and must be seen as innovative therapies that combine different aspects of medicine, cell biology, science and engineering with the aim of regenerating, repairing, replacing damaged tissues or cells.

The immense potential of these therapies may allow patients with invalidating, neurodegenerative diseases or genetic pathologies, characterized by significant unmet clinical

and medical need, the achievement of longer life expectancy and better quality of life and, in some cases, even complete recovery.

Advanced Therapy medicinal products are designed to repair tissues or make up for genetic deficits. This represents an excellent starting point for the study of diseases for which there is still no resolutive treatment (for example oncological pathologies).

However, as highlighted above, the expectation for such products must face a number of challenges: some of them have already been seen and, at least partially, addressed for other categories of products, like, e.g., Orphan Drugs; others are unique of ATMPs and practical solutions are still awaited.

The expected benefits offered by the ATMPs, in the context of the critical unmet clinical needs that they can address, represent the primary reason for encouraging faster access to patients, within the regulatory and safety framework provided by the COMP / CHMP, the EMA and the various national competent authorities.

A stronger cooperation and proactive communication between Producers, Patient Organisations, Regulatory Agencies and Payers represent the only way forward to address the enormous challenges that these therapies are subject to, ensuring that, based on documented efficacy data, they can reach patients, as quickly as possible, consistently with all safety requirements and – hopefully – in a way that will also be sustainable for the health systems.

## Bibliography

1. Direttiva 2003/63/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 giugno 2003 GUUE L 159/46
2. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 GUUE L311/67
3. Direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009 GUUE 242/3
4. Gálvez, Patricia, Beatriz Clares, Abdelkrim Hmadcha, Adolfinia Ruiz, and Bernat Soria. 2013. “Development of a Cell-Based Medicinal Product: Regulatory Structures in the European Union.” *British Medical Bulletin* 105 (1): 85–105. doi:10.1093/bmb/lds036.
5. Schothorst, Marien Van, Judith Weeda, Krijn Schifffers, and Wija Oortwijn. 2016. Study on the Regulation of Advanced Therapies in Selected Jurisdictions. doi:10.2818/74841.
6. Halioua-haubold, Celine-lea, James G Peyer, James A Smith, and Zeeshaan Arshad. 2017. “Regulatory Considerations for Gene Therapy Products in the US , EU , and Japan” 90: 683–93.
7. EXPLANATORY STATEMENT: Therapeutic Goods Act 1989.
8. Therapeutic Goods Legislation Amendment (2017 Measures No.1) Regulations 2017
9. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products del 25 gennaio 2018
10. Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 GUUE L 324/121
11. <http://www.aifa.gov.it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>
12. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano - accordo 18 novembre 2010 (GU n.6 del 10-1-2011)
13. 12 Secondo report italiano sulle advanced therapy medicinal products

# Gruppi di lavoro SIARV (GdL)

---

## PREFAZIONE SUL GdL NON SOLO FARMACO - di Dr. Viviana Mascilongo (Coordinatrice)

Ringraziando il Presidente per l'istituzione dei GdL (gruppi di lavoro) ed accogliendo l'invito delle direttrici editoriali a pubblicare sulla rivista tecnica-regolatoria-scientifica, con riferimento al GdL *Non solo farmaco* sono lieta di introdurre nr. 3 differenti testi nelle seguenti aree didattiche/merceologiche redatti dalle partecipanti, socie Siarv con impegno, professionalità ed entusiasmo:

- Area Medica: La Persona responsabile del rispetto della normativa: quali possibili scenari di Dr. Viviana Mascilongo con Dr. Alessia Recalcati
- Area Cosmetica: La storia di Cosmetic Valley in Francia di Dr. Monica Torriani
- Area Alimenti: Alimenti soggetti a notifica: Alimenti per gruppi specifici, alimenti addizionati di vitamine e minerali, integratori alimentari, alimenti specificamente formulati per celiaci. L'esperienza regolatoria del 2018/2019 di Dr. Monica Garocchio con Dr. Laura Bisi, Dr. Rosanna Esposito, Dr. Sveva Sanzone

Con riferimento alle attività didattiche del GdL *Non solo farmaco* descritte nella specifica sezione del sito <https://www.siarv.it/gdl/gdl-non-solo-farmaco/>, attraverso questi articoli si è cercato di raccontare l'esperienza pragmatica, la capacità di osservazione e di analisi, l'interazione sul territorio ed in Europa, la complessità delle tematiche eterogenee, facendo sempre riferimento alla base legislativa ed alla compliance nel implementarla. Il tutto vissuto intensamente e velocemente negli anni 2016-2017-2018-2019, e pronte ad accettare nuove sfide regolatorie in queste aree didattiche dal 2020 con dinamismo, professionalità ed entusiasmo.

---

## PREFACE ON THE WG NOT ONLY DRUG - by Dr. Viviana Mascilongo (Coordinator)

Thanking the President for the establishment of the WG (working groups) and accepting the invitation of the editorial directors to publish in the technical-regulatory-scientific magazine, with reference to the **WG Not only drug**, I am pleased to introduce you nr. 3 different texts in the following educational / product areas written by the participants, Siarv members with commitment, professionalism and enthusiasm:

- Medical Area: the Person Responsible for the Regulatory Compliance: Possible Scenarios in the future by Dr. Viviana Mascilongo with Dr. Alessia Recalcati
- Cosmetics Area: The history of Cosmetic Valley in France by Dr. Monica Torriani
- Food Area: Alimenti soggetti a notifica: Alimenti per gruppi specifici, alimenti addizionati di vitamine e minerali, integratori alimentari, alimenti specificamente formulati per celiaci. L'esperienza regolatoria del 2018/2019 (italian version) by Dr. Monica Garocchio with Dr. Laura Bisi, Dr. Rosanna Esposito, Dr. Sveva Sanzone

With reference to the educational activities of the **WG not only drug** described in the specific section of the site <https://www.siarv.it/gdl/gdl-non-solo-farmaco/>, through these articles we tried to tell the pragmatic experience, the ability to observe and analyze, interaction in the territory and in Europe, the complexity of heterogeneous issues, always referring to the legislative basis and compliance in implementing it. All lived intensely and quickly in the years 2016-2017-2018-2019, and ready to accept new regulatory challenges in these educational areas since 2020 with dynamism, professionalism and enthusiasm.

---

# Person responsible for regulatory compliance: possible scenarios in the future

VIVIANA MASCILONGO<sup>1</sup>, ALESSIA RECALCATI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International Activity Siarv VP; <sup>2</sup>Senior Consultant Life Science by Experis Italia

Since 2016, the participants of the *Working Group (WG) Not-Only Drug* have started to study the regulation (EU) 2017/745.

The available text was an english draft version of this regulation. We organized the educational meetings on Saturday morning: between a coffee and a pastry, we discussed the contents of the various articles, trying to imagine how it could pragmatically change our jobs at the medical companies, how the regulatory activities would be organized, which classification criteria to apply for medical devices. The position paper is a document drawn up during those meetings, notified to Unit GROW D.4, published in Siar News nr. 72/2018. We continued the analysis of this regulation, after the publication of its text in the various languages recognized in the European Union. We have contacted and interfaced with key opinion leaders and public entities involved in the introduction of the Person responsible for regulatory compliance (PRRC) in the medical companies: Accredia, Headhunters Companies, finding motivated and well-prepared cooperation.

There are still many question marks: from May 2020, in the absence of the Eudamed<sup>1</sup> portal, how will the Person responsible for regulatory compliance act? What

path of initial training and updating will be required? Will there be national registers in European Union countries? Is there a path of recognition (administrative recognition of the professional qualification acquired with the experience of a minimum of years and, in a second phase, the obligation to obtain a specialist degree for new experts) for the Person responsible for regulatory compliance, such as the one developed more than a decade ago for the recognition of specialist in medical and scientific information in Italy? What will be the role of the economic market in the medical sector for the selection of the Person responsible for regulatory compliance?

In this article we summarize the training course for the Person responsible for regulatory compliance with the legislation conducted in the *WG Not only drug* from 2016 to 2020:

- The above mentioned Position Paper
- Presentation of the technical meeting of 14.6.2019 with the introduction of the online database Accredia on Certifications of several professional figures.
- The Analysis of the European document MDCG 2019-7 Guidance on MD 15 and in vitro Diagnostic Device Regulation (IVDR) regarding a "person

responsible for regulatory compliance" (PRRC) "

- An HR (Human Resources) analysis of a Headhunter Senior Consultant with European experience.

The preparation for the Person responsible for regulatory compliance will continue in the *WG Not-Only Drug* with a more targeted focus on some areas in the medical sector from May 2020, always with a European point of view. A first theoretical description of the PRRC specialist could be envisaged: it will deal with the combined products, with experience gained in the pharmaceutical / medical sector and in a European working environment and interfacing with the notified bodies.

In last three years we have followed all the European insights and updates published in European Commission / DocsRoom / Medical Devices <https://ec.europa.eu/docsroom/documents?locale=it&keywords=medical%20device> 2, with focus on Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices, designation of notified bodies and UDI system (Unique Device Identification).

My special thanks to Siarv, to the participants and guest speakers *for the working in a team* on this topic.

**Figure 1 - Position Paper on Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC, Official Journal of the European Union, L 117, 5 May 2017, Protocol nr: Ares(2017)2193597**

<p>Position Paper – GdL Siar <i>Non solo farmaco</i> – 22.9.2017 Milano (Italy)</p> <p><u>English version</u></p> <p>Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC Official Journal of the European Union, L 117, 5 May 2017</p> <p>Protocol nr: Ares(2017)2193597</p> <p style="text-align: center;"><b>POSITION PAPER</b></p> <hr/> <p style="text-align: center;"><i>GdL SIAR Non solo farmaco – www.siar.it</i></p> <p style="text-align: right;">8</p>	<p>Position Paper – GdL Siar <i>Non solo farmaco</i> – 22.9.2017 Milano (Italy)</p> <p>Workgroup Participants (GdL) in alphabetical order:</p> <p>Dr. Viviana Mascilongo ⇒ (coordinator) – Board Member Siar</p> <p>Dr. Maria Paola Carosio • Galderma Italia S.p.a. Dr. Lorenza De Martinis • Chiesi Farmaceutici S.p.a. Dr. Fabiola Federico • Alla Wassermann S.p.a. Dr. Elisa Fugazza • Nutricia Italia S.p.a. Dr. Elena Giavara • EG S.p.a. Dr. Luisella Majori • membro onorario Siar Dr. Gaetano Mancuso • Clinpharma S.r.l. Dr. Umberta Paselli • Angelini Acrac S.p.a. Dr. Antonella Pisano • EG S.p.a. Dr. Elisabetta Rossi • Dompè farmaceutici S.p.a. Dr. Sveva Sanzone • Pierre Fabre Pharma S.r.l. Dr. Matia Saporiti • Saporiti Consulting Dr. Elisabetta Scordari • Deborah Group S.p.a. Dr. Olimpia Alessandra Zuliani • Pierre Fabre Pharma S.r.l.</p> <p style="text-align: right;">9</p>
<p>Position Paper – GdL Siar <i>Non solo farmaco</i> – 22.9.2017 Milano (Italy)</p> <p><u>Introduction</u></p> <p>This Position Paper was recorded on 19 April 2017 by:</p> <p>European Commission DG for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs Health Technology and Cosmetics Unit GROW D.4 Avenue d'Audergem 45 (BREV 12/06) B-1040 Brussels/Belgium</p> <p>Reviewed on June 13, 2017 by Unit GROW D.4 with the following comment :</p> <p>We noted the points raised in the Position Paper and the requests related to the interpretation of a number of provisions contained in the New Regulations text. At this stage, in cooperation with the Eur. Member States, and listening to stakeholders in the field of medical devices, a selection of actions and initiatives to be undertaken in the transitional phase is underway. The contribution of <i>GdL Siar Non solo farmaco</i>, therefore, is certainly welcome. It is the intention of the Commission, after completing this reflection, to communicate outside a road map of the identified priorities and, in particular, to indicate the main program for adopting certain secondary legislation.</p> <p>For which, for a more detailed analysis of the questions set out in Position Paper, it is suggested to hold on the publication of the road map and the adoption of some secondary legislative acts.</p> <p>In general, the application (and its consequent interpretation) is not a task of the European Commission, but of each European state. Shortly (perhaps in October) a roadmap will be published on shared implementation. CAMD reference website: <a href="http://www.camd-europe.eu">http://www.camd-europe.eu</a></p> <p>Protocol nr: Ares(2017)2193597</p> <p><u>Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC</u> • Official Journal of the European Union, L 117, 5 May 2017</p> <p><b>Article 123 - Entry into force and date of application</b></p> <p>Question: Effective date of entry into force requires a timetable for the "key derogations" for the next 18 months.</p> <p>Sources Analysis: 2 comparative slides can be viewed at <a href="https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_en#new_regulations">https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_en#new_regulations</a> (pls see the enclosed file)</p> <p><b>Article 2 - Definitions</b></p> <p>Question: it is requested a definition, including responsibilities, of "manufacturer", "distributor" and "making available on the market".</p> <p><b>Article 2 Definitions 27 and 28</b> (27) "making available on the market" means any supply of a device, other than an investigational device, for distribution, consumption or use on the Union market in the course of a commercial activity, whether in return for payment or free of charge; (28) "placing on the market" means the first making available of a device, other than an investigational device, on the Union market;</p> <p style="text-align: right;">10</p>	<p>Position Paper – GdL Siar <i>Non solo farmaco</i> – 22.9.2017 Milano (Italy)</p> <p><b>Question:</b> The difference between the two definitions is not clear. It is clarified whether paragraph 27 describes the supply, while the next one, nr. 28, the sale. In addition, it is requested to specify whether "supply" means "supply from manufacturer to distributor / importer" and, with "placing on the market", the meaning is the direct sale to end-user".</p> <p><b>Sources Analysis:</b> for future updates. There are two well defined definitions. See the Commission's <i>Blue Book</i> for further clarification.</p> <p><b>Article 10, paragraph 4</b> "4.Manufacturers of devices other than custom-made devices shall draw up and keep up to date technical documentation for these devices. The technical documentation shall be such as to allow the conformity of the device with the requirements of this Regulation to be assessed. The technical documentation shall include the elements set out in Annexes II and III. The Commission is empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 115 amending, in the light of technical progress, the Annexes II and III."</p> <p><b>Question:</b> Is it requested to specify, in case of available new data (for example: clinical investigations commissioned by the manufacturer), if the technical file should be updated and, submitted to the competent Notified Body. If yes, please to indicate the timeline and operative procedure to follow. It is also requested to clarify if the submission of the new documentation provides for a further medical device's revision: by the Notified Body.</p> <p><b>Sources Analysis:</b> Yes – Pls see Article 83 and 86 of the EU Regulation • a technical group will work on this issue</p> <p><b>Article 14, paragraph 2</b> " 2.Before making a device available on the market, distributors shall verify that all of the following requirements are met: (a) the device has been CE marked and that the EU declaration of conformity of the device has been drawn up; (b) the device is accompanied by the information to be supplied by the manufacturer in accordance with Article 10(1); (c) for imported devices, the importer has complied with the requirements set out in Article 13(3); (d) that, where applicable, a UDI has been assigned by the manufacturer. In order to meet the requirements referred to in points (a), (b) and (d) of the first subparagraph the distributor may apply a sampling method that is representative of the devices supplied by that distributor. Where a distributor considers or has reason to believe that a device is not in conformity with the requirements of this Regulation, it shall not make the device available on the market until it has been brought into conformity, and shall inform the manufacturer and, where applicable, the manufacturer's authorised representative, and the importer. Where the distributor considers or has reason to believe that the device presents a serious risk or is a falsified device, it shall also inform the competent authority of the Member State in which it is established."</p> <p><b>Question:</b> It is requested the description of the sampling method applied by the distributor and if it is itemized for the risk classes.</p> <p><b>Sources Analysis:</b> for future updates</p> <p><b>Article 15 - Person responsible for regulatory compliance</b> 1.Manufacturers shall have available within their organisation at least one person responsible for regulatory compliance who possesses the requisite expertise in the field of medical devices. The requisite expertise shall be demonstrated by either of the following qualifications: (a) a diploma, certificate or other evidence of formal qualification, awarded on completion of a university degree or of a course of study recognised as equivalent by the Member State concerned, in law, medicine, pharmacy, engineering or another relevant scientific</p> <p style="text-align: right;">11</p>

**Position Paper – GdL Siar Non solo farmaco – 22.9.2017 Milano (Italy)**

discipline, and at least one year of professional experience in regulatory affairs or in quality management systems relating to medical devices; (b) four years of professional experience in regulatory affairs or in quality management systems relating to medical devices. Without prejudice to national provisions regarding professional qualifications, manufacturers of custom-made devices may demonstrate the requisite expertise referred to in the first subparagraph by having at least two years of professional experience within a relevant field of manufacturing.

**Comma 2**

"Micro and small enterprises within the meaning of Commission Recommendation 2003/361/EC (1) shall not be required to have the person responsible for regulatory compliance within their organisation but shall have such person permanently and continuously at their disposal."

**Comma 6**

"Authorized representatives shall have permanently and continuously at their disposal at least one person responsible for regulatory compliance who possesses the requisite expertise regarding the regulatory requirements for medical devices in the Union. The requisite expertise shall be demonstrated by either of the following qualifications: (a) a diploma, certificate or other evidence of formal qualification, awarded on completion of a university degree or of a course of study recognised as equivalent by the Member State concerned, in law, medicine, pharmacy, engineering or another relevant scientific discipline, and at least one year of professional experience in regulatory affairs or in quality management systems relating to medical devices; (b) four years of professional experience in regulatory affairs or in quality management systems relating to medical devices.

**Question:** how the Person Responsible's Eligibility will be certified? After the release of the Eligibility , will the Person Responsible enrolled in an European Register and will he/she be able to operate throughout European States? It is requested to define the meaning of "permanently and continuously". Will be consultants (full-time or with only availability) included in the list of the European Person Responsible?

**Position Paper – GdL Siar Non solo farmaco – 22.9.2017 Milano (Italy)**

**Article 16, paragraph 2 (a)**

that could affect its compliance with the applicable requirements: (a) provision, including translation, of the information supplied by the manufacturer, in accordance with Section 23 of Annex I, relating to a device already placed on the market and of further information which is necessary in order to market the device in the relevant Member State; (b) changes to the outer packaging of a device already placed on the market, including a change of pack size, if the repackaging is necessary in order to market the device in the relevant Member State and if it is carried out in such conditions that the original condition of the device cannot be affected by it. In the case of devices placed on the market in sterile condition, it shall be presumed that the original condition of the device is adversely affected if the packaging that is necessary for maintaining the sterile condition is opened, damaged or otherwise negatively affected by the repackaging.

**Question:** It is necessary to clarify whether, with "supply, including translation, information from the manufacturer" and "packaging modifications", the distributor may also place labels with the language of its country on the outer medical device received by the manufacturer with labeling in languages other than those of the distributor's country.

It also asks whether the distributor can carry out these activities on behalf of the manufacturer, subject to a private agreement between the parties, and which responsibilities are to be borne by the distributor in the case of these activities.

**Article 16, paragraph 3**

3.A distributor or importer that carries out any of the activities mentioned in points (a) and (b) of paragraph 2 shall indicate on the device or, where that is impracticable, on its packaging or in a document accompanying the device, the activity carried out together with its name, registered trade name or registered trade mark, registered place of business and the address at which it can be contacted, so that its location can be established. Distributors and importers shall ensure that they have in place a quality management system that includes procedures which ensure that the translation of information is accurate and up-to-date, and that the activities mentioned in points (a) and (b) of paragraph 2 are performed by a means and under conditions that preserve the original condition of the device and that the packaging of the repackaged device is not defective, of poor quality or untidy. The quality management system shall cover, *inter alia*, procedures ensuring that the distributor or importer is informed of any corrective action taken by the manufacturer in relation to the device in question in order to respond to safety issues or to bring it into conformity with this Regulation.

**Question:** It is necessary to clarify whether, in order to carry out these operations, the distributor / importer or the site that the distributor / importer delegated should be included for these activities in the section dedicated to the production phase of the technical file prepared by the manufacturer and filed "Notified Body selected for EC Certification.

Should the distributor / importer need to be re-labeled / re-packaged, will the CE certificate need to be upgraded to this effect?

Does the sales contract between the manufacturer and the distributor become mandatory to include a quality agreement that also includes the importer?

Sources Analysis: for future updates.

The European Regulation is directly applicable in all Member States, and in the European database the name of the responsible person will appear. It would seem from the text, permanent and continuous.

**Article 16, paragraph 4**

4. At least 28 days prior to making the relabelled or repackaged device available on the market, distributors or importers carrying out any of the activities mentioned in points (a) and (b) of paragraph 2 shall inform the manufacturer and the competent authority of the Member State in which they plan to make the device available of the intention to make the relabelled or repackaged device available and, upon request, shall provide the manufacturer and the competent authority with a sample or mock-up of the relabelled or repackaged device, including any translated label and instructions for use. Within the same period of 28 days, the distributor or importer shall submit to the competent authority a certificate, issued by a notified body designated for the type

**Position Paper – GdL Siar Non solo farmaco – 22.9.2017 Milano (Italy)**

of devices that are subject to activities mentioned in points (a) and (b) of paragraph 2, attesting that the quality management system of the distributor or importer complies with the requirements laid down in paragraph 3.

**Question:** Should the distributor / importer package / re-label if the UDI code is unchanged with respect to the manufacturer's original packaging, or otherwise, a new UDI code will be generated.

It also requested if it will be possible to print it on the new packaging, as only the manufacturer is authorized to place it, as by AII.VI.

**Article 17 - Single-use devices and their reprocessing**

...omission... The reprocessor of the device shall be considered to be a producer for the purpose of Article 3(1) of Directive 85/374/EEC.

**Question:** Does the legislator mean that the manufacturer be regulated as an economic operator as a reconditioner for the medical device?

**Sources Analysis:**

yes, this is the general rule. It assumes the obligations of the manufacturer and is considered as a producer in the case of liability for defective products.

**Article 25, paragraph 2**

"2. Economic operators shall be able to identify the following to the competent authority, for the period referred to in Article 10(8): (a) any economic operator to whom they have directly supplied a device; (b) any economic operator who has directly supplied them with a device; (c) any health institution or healthcare professional to which they have directly supplied a device.

**Question:** should you also consider product samples or products for clinical trials?

**CHAPTER III IDENTIFICATION AND TRACEABILITY OF DEVICES, REGISTRATION OF DEVICES AND OF ECONOMIC OPERATORS, SUMMARY OF SAFETY AND CLINICAL PERFORMANCE, EUROPEAN DATABASE ON MEDICAL DEVICES**

**Question:** What is the detail of traceability? For Medical Device (generally by type, lot or single unit)?

What will the distributor's liability (which is not registered in the Eudamed bank), manufacturer, importer, agent?

Sources Analysis: pls see Chapter III and Annex VI

It is requested if a demonstration demo of Eudamed System in English / Italian will be available.

**Article 52, paragraph 11**

"11. In addition to the procedures applicable pursuant to paragraph 3, 4, 6, or 7, in the case of devices that are composed of substances or of combinations of substances that are intended to be introduced into the human body via a body orifice or applied to the skin and that are absorbed by or locally dispersed in the human body, the procedure specified in Section 5.4 of Annex IX or Section 6 of Annex X, as applicable, shall also apply."

**Question:** Will the classification of a Class I medical device be determined by documentary evidence that the substances are not absorbed or locally dispersed?

It is requested if a list of techniques valid for demonstrating it is available.

**Sources Analysis:**

Pls See Article 51.

For medical devices classified as type I, possibly conforming to the new Regulation and placed on the market before the entry into force of this Regulation, some guidelines may be drawn up by the CAMD.

**Position Paper – GdL Siar Non solo farmaco – 22.9.2017 Milano (Italy)**

**Article 54, paragraph 1**

"1. In addition to the procedures applicable pursuant to Article 52, a notified body shall also follow the procedure regarding clinical evaluation consultation as specified in Section 5.1 of Annex IX or as referred to in Section 6 of Annex X, as applicable, when performing a conformity assessment of the following devices: (a) class III implantable devices, and (b) class IIb active devices intended to administer and/or remove a medicinal product, as referred to in Section 6.4 of Annex VIII (Rule 12).

**Question:** Does the legislator mean to stipulate that clinical evaluation is mandatory for the manufacturer only for Classes IIb and III? Is Class I and IIa exonerated?

Sources Analysis: in those cases clinical evaluation will be subject to a panel of experts

**Article 86 Periodic safety update report**

1. Manufacturers of class IIa, class IIb and class III devices shall prepare a periodic safety update report ("PSUR") for each device and where relevant for each category or group of devices summarising the results and conclusions of the analyses of the post-market surveillance data gathered as a result of the post-market surveillance plan referred to in Article 84 together with a rationale and description of any preventive and corrective actions taken.

**Question:** Is it necessary to clarify the frequency of PSURs: will they be annual / biennial regardless of the risk class and market presence (hence from the postmarketing product's maturity)?

Sources Analysis: Yes. CAMD is working on guidelines on how to interpret this article.

**Article 120, paragraph 5**

"5. By way of derogation from Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC, devices which comply with this Regulation may be placed on the market prior to 26 May 2020."

**Question:** Does the legislator mean to expect that, before the Regulation (3 years after its entry into force), a medical device will be placed on the market in accordance with this Regulation?

**Annex VI General Requirements 2.3**

Only the manufacturer may place the UDI on the device or its packaging.

**Question:** Has the legislator provided in what way will the UDI be affixed and if the manufacturer can delegate the distributor / importer and if so, which documentation is to be produced?

**Annex VIII Special Rules - 7.1 Rule 14**

All devices incorporating, as an integral part, a substance which, if used separately, can be considered to be a medicinal product, as defined in point 2 of Article 1 of Directive 2001/83/EC, including a medicinal product derived from human blood or human plasma, as defined in point 10 of Article 1 of that Directive, and that has an action ancillary to that of the devices, are classified as class III.

Remarks: The comment is about timing and how each individual authority will handle these products.

The Regulation does not include the definition of what it means that "the substance, used separately, may be considered a medicinal product."

**Acronyms' legend**

EC	European Certification
MD	Medical Devices
EUDAMED	European Database on Medical Devices
NB	Notified Body
UDI	Unique Device Identification

---

**Schemes 1 and 2** - Summary of the main notions extracted from “MDCG 2019-7 Guidance on Article 15 of the Medical Device Regulation (MDR) and *in vitro* Diagnostic Device Regulation (IVDR) regarding a ‘person responsible for regulatory compliance’ (PRRC)”
 

---

	The person responsible for regulatory compliance (PRRC) appointed would need to be an employee of the organisation.
<b>Manufacturers</b>	As to the location of the PRRC, it is important that a close linkage, of a permanent and continuous nature, is established between the PRRC and the manufacturing activities. For this reason, for manufacturers located outside the EU, it must be assumed that the PRRC should also be located outside the EU. On the other hand, for manufacturers located in the EU, it must be assumed that the PRRC should also be located in the EU.
<b>Micro and small manufacturers</b>	The micro or small enterprise may subcontract the responsibilities of a person responsible for regulatory compliance to a third party, so long as the qualification criteria is met and the manufacturer can demonstrate and document how they can meet their legal obligations. For example, the PRRC may be part of an external organisation, with which the manufacturer has established a contract laying down provisions so as to ensure the permanent and continuous availability of that party. The contract should mention the relevant person’s qualifications allowing compliance with points a and b of Article 15 For micro or small enterprises located in the EU, it must be assumed that any person to be permanently and continuously at their disposal should be also located in the EU.
<b>Authorised representatives</b>	The authorised representative may subcontract the responsibilities of a person responsible for regulatory compliance to a third party, so long as the qualification criteria is met and the authorised representative can demonstrate and document how they can meet their legal obligations. For example, the PRRC may be part of an external organisation with which the authorised representative has established a contract laying down provisions so as to ensure the permanent and continuous availability of that party. The contract should mention the relevant person’s qualifications allowing compliance with points a and b of Article 15 Taking into account that the Authorised Representative is located in the EU, it must be assumed that any person to be permanently and continuously at its disposal should be also located in the EU.

---

**Additional Notes:**

For the purpose of this position paper, the roles and responsibilities of a PRRC have been cross-referred to the roles and responsibilities of a manufacturer, as stated in Article 10 of the MDR and IVDR

The person responsible for regulatory compliance for an authorised representative and for an ‘outside EU’ manufacturer cannot be the same person. There is a clear desire within the Regulations for the authorised representative to be adding an additional level of scrutiny and ensure that the supervision and control of the manufacture of devices, and the relevant post-market surveillance and vigilance activities are adequately effected. If the two roles were conducted by the same person, the additional level of scrutiny would be undermined.

For the same reason, the PRRC of a micro or small enterprise and the PRRC of the authorised representative of that same enterprise shall not belong to the same external organisation.

---



---

**Table 1** – Analysis done by some Working Group (WG) Not-Only Drug participants of the european file “MDCG 2019-7 Guidance on Article 15 of the Medical Device Regulation (MDR) and *in vitro* Diagnostic Device Regulation (IVDR) regarding a ‘person responsible for regulatory compliance’ (PRRC)”
 

---

The MDCG 2019-7 Guidance on Article 15 of the Medical Device Regulation (MDR) and *in vitro* Diagnostic Device Regulation (IVDR) regarding a ‘person responsible for regulatory compliance’ (PRRC)

the document is clear regarding the PRRC’s competences and responsibilities.

However, the manufacturer and the distributor can select different PRRC to prove compliance, it is not mandatory the same PRRC for both. In the case of the distributor (for example: distribution of the medical devices on the national territory) the regulatory compliance and quality controls also concern the presence of all the mandatory documents to guarantee a correct and efficient distribution on the field (DDT, certificates, compliance packaging, variable data, temperature during the transport).

Therefore, in compliance with the cGMP for the medicinal products for human use, the PRRC can also manage the activities concerning MD, as reported above.

- **Dr. Laura Bisi** -

With reference to the analysis of the “MDCG 2019-7 Guidance on Article 15 of the Medical Device Regulation (MDR) and *in vitro* Diagnostic Device Regulation (IVDR) regarding a ‘person responsible for regulatory compliance’ (PRRC)”, concerning the regulatory training for the PRRC - Article 15 of Regulation (EU) 2017/745”, which should summarize the required tasks, duties and the expertise, from my professional experience it should be a multidisciplinary figure with a strong background in the regulatory affairs and in the QA of Quality Management System.

I believe that the scientific degree and one year of professional experience in one discipline or another are not enough as the Person should have experience in both areas for at least a couple of years to have the necessary knowledge to assume this Role. Furthermore, training and updated courses with relevant guidelines should be mandatory (with possible credits?).

> Please note that on pg. 4 is it reported?

“The person responsible for regulatory compliance shall at least be responsible for ensuring that:.....”

Why “shall at least”? Are all the points mentioned below implied? - **Dr. Rosanna Esposito**

With reference to “The Commission concluded that it will only be possible to make EUDAMED operational once the entire system and its different modules have achieved full functionality and have been subject to an independent audit. Therefore, EUDAMED’s launch will be done together for medical and in-vitro medical devices, at the original date foreseen for in-vitro medical devices i.e. May 2022.” - from:

[https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/eudamed\\_it](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/eudamed_it)

the instructions related to the notification of the a ‘person responsible for regulatory compliance’ (PRRC) by the competent regulatory authorities in Europe are not available for Manufacturers, Micro and small manufacturers and Authorised representatives. - **Dr. Viviana Mascilongo** -

Manufacturers1 (paragraph1): *Manufacturers shall have available within their organisation at least one person responsible for regulatory compliance who possesses the requisite expertise in the field of medical devices.[...]*

it is not clear if the number of PRRC (s) within the manufacturer’s organization is defined by number of devices, company income and if the appropriate number of PRRC (S) will be considered during inspections.

Responsibilities of PPRC in Art.15 are clearly identified within the manufacturer. It should be clarified if the responsibilities of the distributor (Art. 14) should be guaranteed by a specific person responsible for compliance. - **Dr. Sveva Sanzone** -

---

**Figure 2** – Presentazione “*La Persona Responsabile del Rispetto della Normativa*” proiettata alla riunione tecnica didattica del GdL Non Solo Farmaco del 14 giugno 2019, di Dr. Viviana Mascilongo - *coordinatrice*

# La Persona Responsabile del rispetto della normativa

Dr. Viviana Mascilongo  
*Coordinatrice*  
**GdL Non solo farmaco**  
<https://www.siarv.it/gdl/gdl-non-solo-farmaco/>  
[viv.masci@gmail.com](mailto:viv.masci@gmail.com)  
 14 giugno 2019

**REGOLAMENTO (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio**

Entrata in vigore: 25 maggio 2017, **Applicabile a decorrere dal 26 maggio 2020**

Articolo 15

**Persona responsabile del rispetto della normativa**

1. I fabbricanti, all'interno della loro organizzazione, dispongono di almeno una persona responsabile del rispetto della normativa che possieda le competenze necessarie nel settore dei dispositivi medici. Le competenze necessarie sono attestate da una delle seguenti qualifiche:

- a) un diploma, certificato o altro titolo ottenuto per aver completato studi universitari o un corso di studio riconosciuto equipollente dallo Stato membro in questione, in giurisprudenza, medicina, farmacia, ingegneria o un'altra disciplina scientifica pertinente, e almeno un anno di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medici;
- b) quattro anni di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medici. Fatte salve le disposizioni nazionali in materia di qualifiche professionali, i fabbricanti di dispositivi su misura possono dimostrare le competenze necessarie di cui al primo comma mediante il possesso di almeno due anni di esperienza professionale nel pertinente campo di fabbricazione. 2. Le microimprese e piccole imprese ai sensi della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione (1) non sono tenute ad avere la persona responsabile del rispetto della normativa all'interno della loro organizzazione ma sono tenute ad averla a disposizione in maniera permanente e continuativa.

3. La persona responsabile del rispetto della normativa ha il compito di assicurarsi almeno che:

- a) la conformità dei dispositivi sia adeguatamente controllata conformemente al sistema di gestione della qualità in base al quale i dispositivi sono fabbricati prima del rilascio di un dispositivo;
- b) la documentazione tecnica e la dichiarazione di conformità UE siano redatte e aggiornate;
- c) siano soddisfatti gli obblighi di sorveglianza post-commercializzazione di cui all'articolo 10, paragrafo 10;
- d) siano soddisfatti gli obblighi di segnalazione di cui agli articoli da 87 a 91;

e) nel caso di dispositivi oggetto di indagine, sia rilasciata la dichiarazione di cui all'allegato XV, capo II, punto 4.1. 4. Qualora più persone siano congiuntamente responsabili del rispetto della normativa, a norma dei paragrafi 1, 2 e 3, i rispettivi ambiti di competenza sono stabiliti per iscritto. 5. La persona responsabile del rispetto della normativa non subisce alcuno svantaggio all'interno dell'organizzazione del fabbricante in relazione alla corretta esecuzione dei propri compiti, indipendentemente dal fatto che sia o meno un dipendente dell'organizzazione. 6. I mandatari dispongono in maniera permanente e continuativa di almeno una persona responsabile del rispetto della normativa in possesso delle competenze necessarie nel campo della regolamentazione applicabile ai dispositivi medici nell'Unione. Le competenze necessarie sono attestate da una delle seguenti qualifiche:

- a) un diploma, certificato o altro titolo ottenuto per aver completato studi universitari o un corso di studio riconosciuto equipollente dallo Stato membro in questione, in giurisprudenza, medicina, farmacia, ingegneria o un'altra disciplina scientifica pertinente, e almeno un anno di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medici;
- b) quattro anni di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medici.

1) Raccomandazione 2003/361/CE della Commissione, del 6 maggio 2003, relativa alla definizione delle microimprese, piccole e medie imprese (GU L 124 del 20.5.2003, pag. 36).

## REGOLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro* e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione

Entrata in vigore: 25 maggio 2017, **Applicabile a decorrere dal 26 maggio 2022**

### Articolo 15

#### Persona responsabile del rispetto della normativa

1. I fabbricanti, all'interno della loro organizzazione, dispongono di almeno una persona responsabile del rispetto della normativa che possieda le competenze necessarie nel settore dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. Le competenze necessarie sono attestate da una delle seguenti qualifiche:

- a) un diploma, certificato o altro titolo, ottenuto per aver completato studi universitari o un corso di studio riconosciuto equipollente dallo Stato membro in questione, in giurisprudenza, medicina, farmacia, ingegneria o un'altra disciplina scientifica pertinente, e almeno un anno di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*;
- b) quattro anni di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

2. Le microimprese e piccole imprese ai sensi della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione (1) non sono tenute ad avere una persona responsabile del rispetto della normativa all'interno della loro organizzazione ma sono tenute ad averla a disposizione in maniera permanente e continuativa.

3. La persona responsabile del rispetto della normativa ha il compito di assicurarsi almeno che:

- a) la conformità dei dispositivi sia adeguatamente controllata conformemente al sistema di gestione della qualità in base al quale i dispositivi vengono fabbricati prima del rilascio di un dispositivo;
- b) la documentazione tecnica e la dichiarazione di conformità UE siano redatte e aggiornate;
- c) siano soddisfatti gli obblighi di sorveglianza post-commercializzazione di cui all'articolo 10, paragrafo 9;
- d) siano soddisfatti gli obblighi di segnalazione di cui agli articoli da 82 a 86;
- e) nel caso di dispositivi destinati agli studi delle prestazioni da utilizzare nell'ambito di studi interventistici relativi alle prestazioni cliniche o altri studi delle prestazioni che comportano rischi per i soggetti degli studi, sia rilasciata la dichiarazione di cui all'allegato XIV, punto 4.1;

4. Qualora più persone siano congiuntamente responsabili del rispetto della normativa, a norma dei paragrafi 1, 2 e 3, i rispettivi ambiti di competenza sono stabiliti per iscritto.

5. La persona responsabile del rispetto della normativa non subisce alcuno svantaggio all'interno dell'organizzazione del fabbricante in relazione alla corretta esecuzione dei propri compiti, indipendentemente dal fatto che sia o meno un dipendente dell'organizzazione.

6. I mandatarî dispongono in maniera permanente e continuativa di almeno una persona responsabile del rispetto della normativa in possesso delle competenze necessarie nel campo della regolamentazione applicabile ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro* nell'Unione. Le competenze necessarie sono attestate da una delle seguenti qualifiche:

- a) un diploma, certificato o altro titolo, ottenuto per aver completato studi universitari o un corso di studio riconosciuto equipollente dallo Stato membro in questione, in giurisprudenza, medicina, farmacia, ingegneria o un'altra disciplina scientifica pertinente, e almeno un anno di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*;
- b) quattro anni di esperienza professionale nel campo della regolamentazione o dei sistemi di gestione della qualità relativi ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

(1) Raccomandazione della Commissione, del 6 maggio 2003, relativa alla definizione delle microimprese, piccole e medie imprese (GU L 124 del 20.5.2003, pag. 36).

## Da alcuni documenti pubblicati su:

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents?keywords=medical%20device&local=e=en>



The screenshot shows the European Commission website with a navigation menu at the top: "A-Z Index | Sitemap | About this site | FAQ | What's new | Legal notice". Below the navigation is the European Commission logo and the text "EUROPEAN COMMISSION". A breadcrumb trail reads "European Commission > DocsRoom > Documents > medical device". A list of documents is displayed, including:

- MDCG 2019-6 Questions and answers: Requirements relating to notified bodies**  
Document date: 05/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 05/05/2019
- Eudamed Data exchange services and entity models Introductions**  
Document date: 29/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 29/05/2019
- M2M Data Exchange Services Definition**  
Document date: 29/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 29/05/2019
- Eudamed Data Exchange Guidelines**  
Document date: 29/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 29/05/2019
- MDCG 2018-1 v2 Guidance on basic UDI-DI and changes to UDI-DI**  
Document date: 05/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 05/05/2019
- TSE-BSE Contact points**  
Document date: 05/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 29/05/2019
- IVDR - UDI and device data sets to provide in EUDAMED**  
Document date: 03/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 03/05/2019
- MDR - UDI and device data sets to provide in EUDAMED**  
Document date: 03/05/2019 - Created by GROW.DDG1.D.4 - Publication date: 03/05/2019

From Factsheet for Manufacturers of Medical Devices: "A person responsible for regulatory compliance needs to be available but not necessarily registered until EUDAMED is operational."

From CAMD Transition Sub Group - FAQ – IVDR Transitional provisions:

"PRRC = person responsible for regulatory compliance

A person responsible for regulatory compliance (PRRC, Art. 15 IVDR) needs to be available but not necessarily registered until EUDAMED is available."

From CAMD Transition Sub Group - FAQ – MDR Transitional provisions

"PRRC = person responsible for regulatory compliance

A person responsible for regulatory compliance (PRRC, Art. 15 MDR) needs to be available but not necessarily registered until EUDAMED is available.

From Factsheet for Authorised Representatives, Importers and Distributors of Medical Devices and in vitro Diagnostic Medical Devices"

The authorised representative should have permanent and continuous access to a person responsible for regulatory compliance (MDR/IVDR Article 15(6)).

From: Factsheet for Authorities in non-EU/EEA States on Medical Devices and in vitro Diagnostic Medical Devices1

Every manufacturer shall have a named person responsible for regulatory compliance (MDR/IVDR Article 15).

From: Factsheet for Procurement Ecosystem of Medical Devices and in vitro Diagnostic Medical Devices

Every manufacturer shall have a named person responsible for regulatory compliance (Article 15).

Quesito: la persona responsabile del rispetto della normativa sarà una figura professionale certificata in ACCREDIA?

ACCREDIA

Certificazioni di figure professionali

<https://www.accredia.it/servizi-accreditati/certificazioni/>

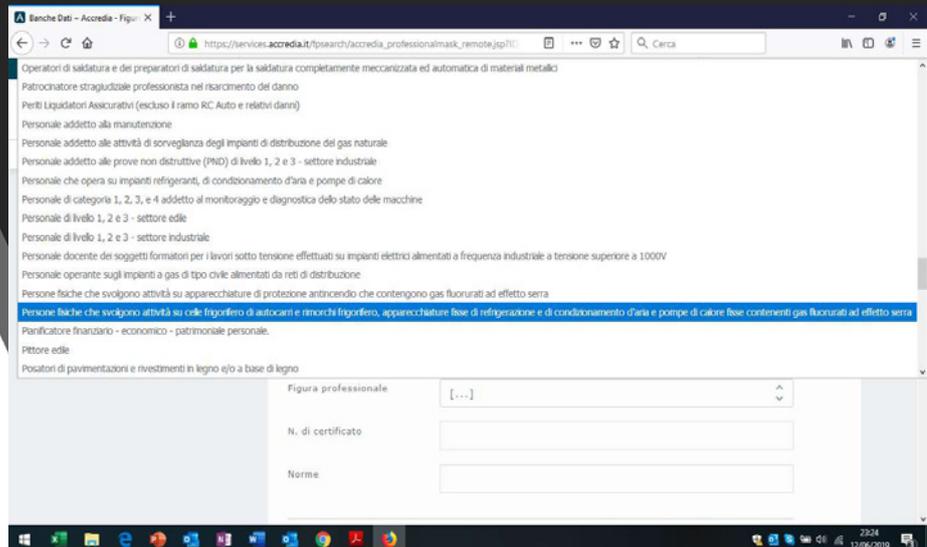


### Chi rilascia il servizio

Le certificazioni sono rilasciate dagli organismi accreditati ai sensi delle norme ISO/IEC 17021-1 per i sistemi di gestione, ISO/IEC 17065 per i prodotti e servizi, ISO/IEC 17024 per le persone.

[VAI ALLA BANCA DATI](#)

<https://www.accredia.it/banche-dati/accreditamenti/>





# Dal 2016 nel GdL *Non solo farmaco* Position Paper on Regulation (UE) 2017/745, Protocol nr.: Ares (2017) 2193597, Siar News nr. 72/2018.

<https://www.siarv.it/siar-news/>

*Grazie per l'attenzione*

## “Person responsible for regulatory compliance: the Headhunter’s point of view”

by Dr.ssa Alessia Recalcati - Senior Consultant Life Science - Experis Italia

With the entry into force of the new European regulation on medical devices, manufacturers will have to face a series of news related to market access. Among the many highlights is the introduction of the specialist in regulatory compliance. The professions in the world of life science are evolving and companies are increasingly careful to select their profiles, in some cases to respond to the trends of the moment, in others to keep up with the changes imposed by the sector regulations. In the field of medical devices, with the entry into force of the new European regulation, a figure is introduced that will have a significant impact on the activity of medical device manufacturers.

We are talking about the *Person responsible for regulatory compliance*, a role that intervenes in the entire process of creating a device, from genesis to its release on the market. And that, more concretely, deals with the verification of a series of fundamental parameters for the correct introduction on the European market of a product. In some cases these are figures already present within the companies. In other cases it is instead necessary to go to identify the most suitable profiles to fill a role with specific skills and certain responsibilities, but perhaps not yet completely defined from an operational point of view. This new European regulation obliges the manufacturers of medical devices in front of a series of essential innovations to gain access to the European Union market. The legislation will become mandatory starting May 26, 2020. This is why, at the moment, the actors in the game are facing a real transition

period. In other words, there is the law but it is not yet clear how it will be applied. What actually changes with the introduction of this legislation? Notwithstanding that the medical devices approved according to the old regulation will have a transition period to adapt to the requirements of the new European text. Among the innovations we find the introduction of the new figure of the *Person responsible for regulatory compliance*. Technically this expert is called “*Person responsible for regulatory compliance*”. To define the profile of this figure is Article 15 of the regulation. “Manufacturers, within their organization - the text of the document reads - have at least one person responsible for complying with the legislation who possesses the necessary skills in the medical device sector”. In fact it is the institutionalization of a profile that in most cases exists in the companies. In the past it could be

the technical manager or the quality manager. In any case, a profile in possession of that basic know-how in the regulatory field has always existed. Now, however, with the new regulation, it is specifically stated what the responsibilities of this figure are”.

With the new legislation, those in charge of regulatory compliance assume an increasingly important role of responsibility, ranging from checking the compliance of devices to verify technical documentation, up to the management of post-marketing surveillance obligations. To fill this role, according to the indications of this new European regulation, *Person responsible for regulatory compliance* must have at least one of these characteristics: four years of proven experience in the field of regulation or quality management systems related to medical devices. Or, alternatively, a degree in law, medicine, pharmacy, engineering, associated with a year of professional experience in the field of regulation or quality management systems.

Nevertheless, the permanent presence of a regulatory expert within a company may change from case to case. As also specified in

the text of the regulation: micro-enterprises and small businesses are not required to have the *Person responsible for regulatory compliance* with the regulations within their organization, but are required to have it available on a permanent and continuous basis.

Furthermore, although the regulation defines the profile in a fairly detailed manner, it is not yet clear, in the context of the process of placing a device on the market, what the operating margins of this figure are.

Meanwhile, around the figure of the *Person responsible for regulatory compliance*, another strand is developing. It's the one related to the trainings. In the next two years changes, initiatives and a more articulated organization of training courses are expected.

The photograph of the job description remains clear: roles, activities, etc.

#### Acronyms' Legenda

EU - European Union

IVDR - *in vitro* Diagnostic Device Regulation

MDCG - Medical Device Coordination Group

MDR - Medical Device Regulation  
PRRC - Person responsible for regulatory compliance

UDI - Unique Device Identification  
**Bibliography**

1. <https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/eudamed>
2. European Commission/ DocsRoom/Medical Devices <https://ec.europa.eu/docsroom/documents?locale=it&keywords=medical%20device>
3. MDCG 2019-1 MDCG guiding principles for issuing entities rules on Basic UDI-DI - January 2019
4. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC, Official Journal of the European Union, L 117
5. MDCG 2019-7 Guidance on Article 15 of the Medical Device Regulation (MDR) and *in vitro* Diagnostic Device Regulation (IVDR) regarding a 'person responsible for regulatory compliance' (PRRC).

# Ricerca e sviluppo di cosmetici. La storia di Cosmetic Valley in Francia

MONICA TORRIANI  
WELLNESS4GOOD founder

Il popolare cluster francese nel settore cosmetico è nato nel 1994 in un territorio che comprende sette dipartimenti e tre regioni d'oltralpe (Centre, Île-de-France e Haute-Normandie). La storia di Cosmetic Valley si intreccia con quella del prestigioso marchio Guerlain a partire dagli anni '70, quando il suo fondatore Jean Paul Guerlain scelse di spostare lo stabilimento dell'azienda a Chartres, 80 chilometri da Parigi. L'idea di razionalizzazione insita nella separazione degli aspetti produttivi da quelli della vendita ebbe riscontri positivi anche da parte di altri esponenti dell'industria del settore, molti dei quali ne seguirono l'esempio. Ha così avuto origine la vasta rete di imprese che oggi si estende sul territorio circostante la città della famosa cattedrale.

## Il quadro attuale

A distanza di 25 anni la leadership del polo è detenuta dal gruppo LVMH, che ha acquisito brand storici come lo stesso Guerlain, Dior e Givenchy e che ha piazzato un suo uomo di punta alla Presidenza, Marc-Antoine Jamet. Una posizione che è stata rafforzata nel 2013, con la creazione di Hélios, un campus di 18.000 metri quadrati sorto a Saint Jean de Braye interamente dedicato allo sviluppo e all'innovazione nel settore dei profumi e della cosmetica.

Durante questi anni il polo ha mostrato forte attrattività verso le imprese del settore. Oggi sono circa 550 le aziende che compo-

no il network: fra queste una larga maggioranza di piccole e medie realtà ma anche nomi di spicco quali Shiseido, Hermes, L'Oréal, Unilever, Procter&Gamble, Johnson&Johnson. Intorno a Chartres si è nel tempo costituito un cluster di imprese dell'industria cosmetica e profumiera in sinergia fra loro e con le start up e le 7 sedi universitarie localizzate nel suo ambito.

La presenza industriale copre tutta la filiera: dalla preparazione delle materie prime al packaging, all'elaborazione ed esecuzione dei test, fino alla formulazione ed all'ottenimento del prodotto finale. Anche in questa completezza giace il fulcro delle analogie con la Silicon Valley californiana, da cui il cluster ha mutuato il nome.

La mission è precisa: quella di sviluppare il settore cosmetico in Francia con il supporto delle autorità locali. Nel 2005 Cosmetic Valley è stata designata *competitiveness cluster (pôle de compétitivité)* dal Governo francese. Successivamente, quest'anno, è stata riconosciuta dallo Stato come polo nazionale per la cosmesi.

## Il segreto di un successo

Il nostro Paese, oggi forte della presenza di numerosi terzisti, è stata fonte di ispirazione per il settore cosmetico francese. Il modello sul quale è stata plasmata la struttura di Cosmetic Valley è, infatti, in parte italiano ed in parte tedesco. L'Italia è il quarto mercato europeo nella cosmesi, con un addensamento spinto

in Lombardia (Regione nella quale ha sede il 54% delle aziende) ed un fatturato che nel 2018 ha registrato un incremento rispetto al 2017 pari al 2,1% ed un valore di 11.210 milioni di euro (dati: *Cosmetica Italia*). Il segreto del successo del paradigma francese è probabilmente legato al concetto di aggregazione più che di concentrazione: 45 miliardi di fatturato, 3.200 imprese, 246.000 professionisti impiegati in un ambito che rappresenta il quarto settore economico del Paese.

Senza dimenticare la propensione alla crescita: le aziende afferenti al polo, che vanta la presenza di 200 laboratori e impiega 8.600 posizioni da ricercatore, investono 650 milioni all'anno in ricerca e sviluppo. Un capitale che permette di porre l'innovazione al centro e modernizzare i criteri di produzione per vincere la competizione con i colossi mondiali: dietro una facciata di scintillante glamour, la battaglia per aggiudicarsi fette di mercato è spietata. Cosmetic Valley è il primo esportatore al mondo di cosmetici e vanta contatti di business con 200 Paesi per un valore di 17,7 miliardi di dollari (il 13,6% del mercato mondiale). Con questi numeri la Francia vince la competizione con gli Stati Uniti (per quanto riguarda il make-up) ed il Giappone (per lo *skin-care*), ma anche con il gigante cinese, la cui potenza tecnologica è supportata e valorizzata da strumenti di intelligenza artificiale avanzati.

Parte della forza francese risiede nella consapevolezza di non temere rivali per quanto riguarda gli stan-

dard di produzione, elevatissimi in Europa. Ed è proprio all'estero che il cluster può esportare l'immagine patinata ed efficiente del *made in France*, radicato nella tradizione del Paese e proiettato nel futuro grazie a solide basi.

## Tecnologia e sostenibilità

Il concetto di innovazione fatto proprio da Cosmetic Valley comprende la messa a fattor comune di svariate competenze per intercettare le migliori soluzioni sulla coltivazione delle piante aromatiche, la formulazione degli olii essenziali che da esse si ricavano e degli altri elementi che entrano a far parte della composizione dei cosmetici. Ma anche aspetti più prettamente tecnologici,

quali la formulazione delle polveri, delle creme e l'elaborazione dei test di controllo dei prodotti, il design del packaging primario e secondario e la logistica.

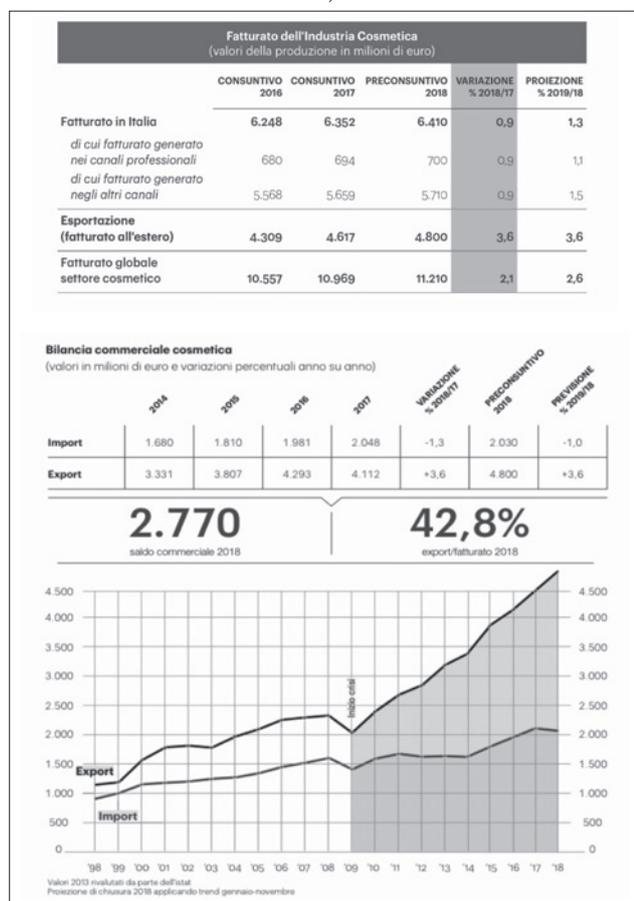
La ricerca nel settore si concentra sulla comprensione sempre più fine della fisiologia dell'epidermide e dei fenomeni legati al suo invecchiamento, per la formulazione di principi attivi performanti e lo sviluppo di nuovi strumenti di valutazione di efficacia.

Il cluster punta molto anche sulle biotecnologie, sulla valorizzazione del patrimonio vegetale e delle biodiversità, sull'elaborazione di componenti innovativi in grado di ridurre al minimo l'impiego di conservanti. Tutto con la massima garanzia di sicurezza e senza trascurare

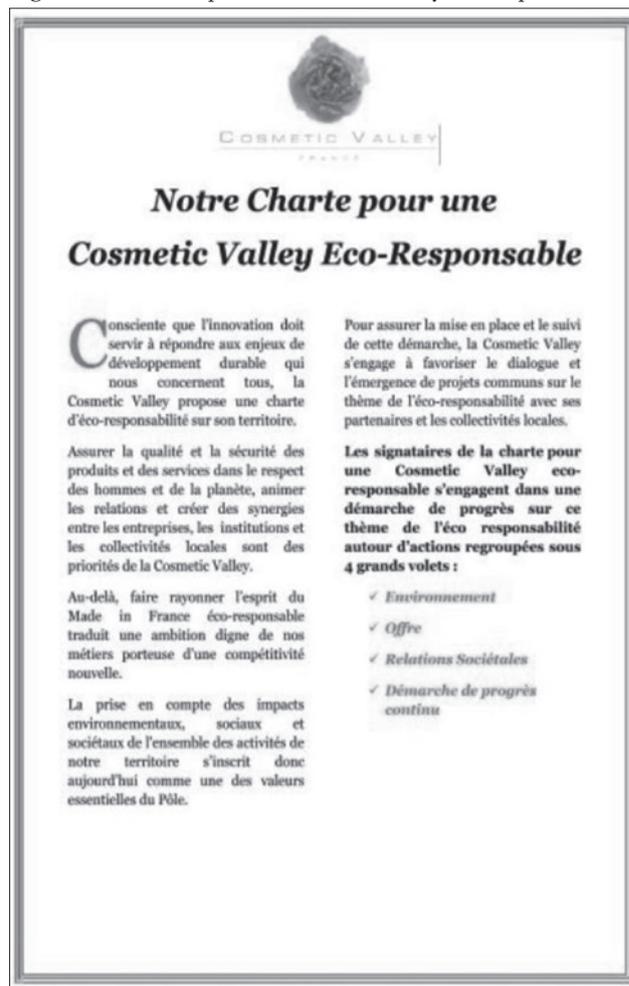
la sostenibilità ambientale, come dichiarato nel *Manifesto per una Cosmetic valley eco-responsabile*.

Nel 2010 è stato lanciato il progetto Cosmetopea, che raccoglie, sul modello della Farmacopea del farmaceutico, una sistematica delle piante cosmetiche, delle loro proprietà e modalità di utilizzo, anche a livello tradizionale: etnobotanica, fitochimica e farmacologia, dunque, i tre pilastri su cui poggia lo sviluppo dei prodotti dedicati al make-up e allo *skin-care*. Cosmetopea è un'iniziativa ambiziosa, frutto di partnership internazionali, che punta a facilitare l'accesso delle aziende cosmetiche a queste risorse in un'epoca nella quale il numero di nuove sostanze impiegate per la produzione di cosmetici è sempre più elevato.

**Figura 1.** Valori della produzione dell'industria cosmetica fra il 2016 ed il 2018; bilancia commerciale dell'industria cosmetica – fonte: Industria cosmetica: produzione, mercato e commercio estero – I numeri della cosmetica, 2019



**Figura 2.** Manifesto per una Cosmetic Valley eco-responsabile



## **Bibliografia**

- Congiuntura, trend e mercati nel settore cosmetico – Indagine congiunturale – Cosmetica Italia, settembre 2019
- Industria cosmetica: produzione, mercato e commercio estero – I numeri della cosmetica – Cosmetica Italia, 2019
- European cluster collaboration platform – Cosmetic Valley
- Transforming an Industrial District into a High-Tech Cluster: Assessing the Cosmetics Valley's Readiness and Benefits – D. Bretones, C. Scheel – International Business Research, November 2011
- Une histoire qui débute dans les années 70 – cosmetic-valley.com

# Alimenti soggetti a notifica: Alimenti per gruppi specifici, alimenti addizionati di vitamine e minerali, integratori alimentari, alimenti specificamente formulati per celiaci.

## L'esperienza regolatoria del 2018/2019

MONICA GAROCCHIO, DR. LAURA BISI, ROSANNA ESPOSITO, SVEVA SANZONE  
Socie SLARV

A distanza di ormai qualche mese dall'entrata in vigore della nuova procedura di notifica elettronica per gli alimenti soggetti a notifica, qual è l'esperienza maturata dalle aziende per la notifica dei loro prodotti?

L'immissione in commercio di un integratore alimentare, così come di un prodotto alimentare destinato a gruppi specifici (Alimenti a fini medici speciali, Alimenti senza glutine specificamente formulati per celiaci, Alimenti proposti come diete totali per la riduzione del peso, formule per lattanti, formule di proseguimento) e degli alimenti addizionati di vitamine e/o minerali, è regolamentata su base nazionale e subordinata alla procedura di notifica elettronica al Ministero della Salute.

La notifica dal 2 Luglio 2018 avviene con accesso on-line tramite il Portale imprese italiane: [impresainnungiorno.gov.it](http://impresainnungiorno.gov.it).

La piattaforma NSIS, già attiva per la registrazione dei Dispositivi Medici, è utilizzabile solo per Titolari di una Smart Card con certificato digitale di autenticazione oppure titolari di una CNS.

La responsabilità di notifica è dell'Operatore del Settore Alimentare (OSA) inteso come la persona fisica o giuridica responsabile di garantire il rispetto delle disposi-

zioni della legislazione alimentare nell'impresa posta sotto il suo controllo, o un suo delegato.

Ad oggi sul sito ministeriale, nella sezione dedicata, è possibile prendere visione degli integratori già notificati con sistema on-line inseriti nel registro definitivo e del registro transitorio, che comprende tutti i prodotti notificati fino al 31 dicembre 2014 attraverso il precedente sistema. Tale registro sarà, in tempi non ancora definiti, reso obsoleto.

Nella fase di attivazione del processo di notifica online ha avuto un ruolo rilevante la scelta dell'OSA, italiano o estero (cioè OSA provenienti dall'Unione Europea e da San Marino). Le imprese con sede al di fuori dell'UE devono avvalersi di un OSA comunitario, il quale procede alla notifica assumendosi la responsabilità delle informazioni inserite. Nel caso di aziende italiane, filiali di casa madre estera, non sempre si è proceduto a effettuare la registrazione come OSA italiano. Di fatto si sono avuti casi di registrazione di OSA esteri, quindi di casa madre, che hanno preferito mantenere il controllo e la responsabilità delle informazioni sul prodotto lasciando alla filiale italiana la sola respon-

sabilità legata alla distribuzione. Non è previsto il rilascio di utenze da parte del Ministero della Salute per soggetti diversi dall'OSA estero responsabile dell'alimento da notificare. Tuttavia per effettuare le notifiche nel portale, l'OSA estero, cioè casa madre, può delegare, sulla base di accordi privati, la filiale italiana all'uso della sua utenza.

Le principali funzionalità legate all'OSA estero sono le medesime previste per l'OSA italiano; l'unica differenza riguarda l'accesso al sistema.

Gli OSA esteri effettuano una richiesta di credenziali al Ministero della Salute secondo le modalità che sono descritte nel Manuale utente al paragrafo 2.1.2 *Processo di accesso per gli OSA dell'unione europea e San Marino*.

Le modalità di ottenimento delle credenziali dell'OSA estero prevedono l'invio delle credenziali da parte del Ministero della Salute al Legale Rappresentante indicato dall'OSA (casa madre), pertanto è importante che le aziende tengano in considerazione le tempistiche per l'ottenimento delle suddette credenziali.

Il processo automatizzato di notifica consente di effettuare on-line diversi tipi di procedura, tra queste la notifica di un nuovo prodotto, la

variazione di un prodotto nonché di comunicare la cessazione di un prodotto; è possibile effettuare anche la notifica di prodotto “invariato”, ovvero la notifica di un prodotto presente nel registro transitorio che non ha subito modifiche su base volontaria ma solo imposte dalla normativa. Il portale consente anche l’inoltro di una richiesta per un certificato di libera vendita per prodotti già notificati.

Le notifiche possono essere consultate in qualsiasi momento dagli OSA (Operatori del Settore Alimentare), dal Ministero della Salute e dagli Organi di controllo (Regioni, NAS, ASL, PIF, USMAF).

Una volta effettuato l’accesso al “NSIS – area alimenti soggetti a notifica” da parte dell’OSA è possibile **scegliere il tipo di istanza da presentare** tra le tipologie proposte dal sistema (vedere fig. 1) e compilare la domanda on line tramite un processo guidato: il sistema presenta un *form* da compilare che è suddiviso in sezioni: *Dati generali del prodotto, Scheda tecnica, Dichiarazioni e Documentazione*.

L’OSA istruisce dunque l’istanza inserendo le informazioni richieste dal sistema, quali i dati generali del prodotto, lo stabilimento di produzione, la lista di tutti gli ingredienti (ovvero formula quali/quantità completa relativa alla singola dose giornaliera) e le dichiarazioni di conformità (ovvero una dichiara-

zione di assunzione responsabilità da parte dell’OSA relativa ai claims ex reg. 1924/2006 come indicato in etichetta e conformità alla Direttiva 2002/46/CE e al DL 169/2004 in riferimento ad etichettatura e avvertenze obbligatorie).

Per inserire lo stabilimento di produzione è possibile ricercare lo stabilimento nell’anagrafica e associarlo ad un prodotto all’interno della notifica. Nel caso in cui lo stabilimento non sia disponibile in anagrafica, l’OSA ha la possibilità di inserire le informazioni per censirlo. Lo stabilimento sarà così disponibile nell’anagrafica e potrà essere associato al prodotto per la notifica.

Deve essere riportata la descrizione di ogni singola materia prima e la sua funzione nella formula; gli apporti di vitamine e minerali devono essere indicati con le relative fonti; gli estratti vegetali devono essere indicati con il nome botanico e la parte della pianta utilizzata, la tipologia di preparato o di estratto, compreso il relativo titolo; le cellule vive devono essere indicate con l’inserimento del peso; i microrganismi devono essere indicati come specie e ceppo.

Il richiedente carica inoltre la documentazione necessaria alla valutazione del prodotto (etichetta del prodotto e pagamento della tariffa dei diritti spettanti).

È importante considerare che, in caso l’OSA intendesse inserire documentazione aggiuntiva diversa dall’etichetta (ad es. razionali, dossier, ecc.), potrà creare un unico file contenente la copia del bonifico insieme alla documentazione aggiuntiva che si vuole inviare e caricare tale file nella sezione “Bonifico”.

Il sistema ha una funzione per *salvare* l’istanza, che consente il salvataggio parziale delle informazioni che sono state inserite, permettendo in caso di interruzione dell’inserimento della notifica, di riprenderla in qualsiasi momento con la possibilità di visionare il riepilogo di tutte le informazioni inserite e una funzione per *verificare* l’istanza, che permette di verificare le informazioni già inserite e ne segnala l’eventuale mancanza in modo da garantire l’invio della documentazione corretta.

Alla conclusione della compilazione è possibile inviare l’istanza e stampare la ricevuta che attesta l’avvenuta trasmissione della notifica.

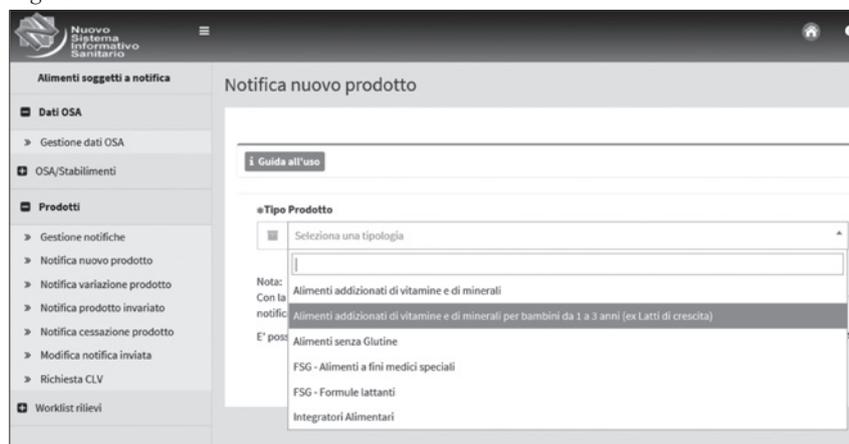
Dopo l’invio dell’istanza di notifica il Ministero della Salute verifica la presenza di eventuali rilievi sul pagamento e/o la correttezza dell’etichetta, a meno di segnalazioni in merito alla documentazione trasmessa dall’OSA, procede all’inserimento del prodotto nel relativo registro.

La procedura di variazione è per modifiche alla composizione e/o alle indicazioni riportate in etichetta e comporta per l’OSA gli stessi passaggi di una nuova notifica, con la conseguente modifica dei campi interessati. È necessario che l’OSA invii anche una dichiarazione, nella quale è specificata la tipologia di variazione effettuata.

Il pagamento della tariffa e la notifica di una variazione di etichetta non è richiesta nei casi di:

- 1) Modifica di composizione consistente in: modifiche imposte dalla normativa; sostituzione di

Figura 1.



additivi con altri ammessi dalla legislazione; sostituzione di fonti di vitamine e/o minerali con altre ammesse o

- 2) Modifica delle indicazioni consistente in: modifiche imposte dalla normativa; variazioni della posizione delle informazioni riportate nell'etichetta rispetto alla copia già agli atti, compatibilmente con il Reg. 1169/2011; variazioni di colore dell'etichetta; variazione dello stabilimento di produzione o di confezionamento; variazione della confezione (ad es. passaggio da 30 capsule a 60 capsule).

In questi casi, l'OSA informa il Ministero della modifica caricando al posto dell'etichetta una dichiarazio-

ne della modifica effettuata e ricaricando il bonifico precedentemente effettuato.

In conclusione la procedura di notifica elettronica ha portato ad un miglioramento della procedura di notifica, creando un sistema che guida l'operatore nell'inserimento delle informazioni sul prodotto da notificare e assicurando al tempo stesso all'OSA un sistema efficiente a garanzia della conformità regolatoria nella compilazione della notifica stessa.

Questo sistema semplificato garantisce la condivisione di tutte le informazioni mandatorie con gli Uffici Competenti preposti alla valutazione della *compliance* del prodotto

alla normativa vigente garantendo in questo modo sia la sicurezza dei prodotti che la corretta informazione ai consumatori.

### Bibliografia

1. FAQ - Alimenti soggetti a notifica attraverso NSIS (nuovo sistema informativo sanitario) [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it) al 16/12/2019
2. Nuova notifica di integratore alimentare [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it) al 16/12/2019
3. Nuovo Sistema Informativo Sanitario – Alimenti soggetti a notifica <https://nsis.sanita.it> al 16/12/2019
4. Regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio
5. Alimenti soggetti a notifica – Manuale utente versione 2.1 del 26/08/2019
6. Regolamento (CE) N. 1925/2006 del 20 dicembre 2006 del Parlamento europeo e del Consiglio

# Rassegna giurisprudenziale

CARLA PASSERINI, VINCENZO SALVATORE

*Focus Team Healthcare e Life sciences, studio legale Bonelli Erede*

CERTIFICATO DI PROTEZIONE COMPLEMENTARE

## Sentenza della Corte di giustizia dell'Unione europea, causa C-443/17

La Corte di giustizia dell'Unione europea si è pronunciata su una domanda di interpretazione pregiudiziale proposta dalla High Court of Justice in merito all'interpretazione dell'art. 3 lett. d) del Reg. (CE) n. 469/2009 sul certificato di protezione complementare per i medicinali (CPC). Ai fini del rilascio del CPC, il Reg. richiede, *inter alia*, che il prodotto sia dotato di un'AIC e che tale AIC sia la prima AIC per la commercializzazione del prodotto in quanto medicinale. La Corte è stata investita della questione se l'AIC invocata a sostegno di una domanda di CPC relativa a una nuova formulazione di un principio attivo già esistente, possa essere considerata la prima AIC qualora tale principio attivo sia già stato oggetto, in quanto tale, di un'AIC precedentemente rilasciata. Infatti, nel caso di specie, il medicinale in questione per il quale era stato richiesto il CPC contiene una sostanza denominata "nab-paclitaxel" costituita da nanoparticelle di paclitaxel rivestite di albumina. Prima della data di rilascio dell'AIC, il paclitaxel era stato commercializzato sotto un'altra forma da altre società in forza di precedenti AIC. La Corte, argomentando dalla definizione di "prodotto", per tale intendendosi il principio attivo o la composizione di principi attivi di un medicinale ai sensi dell'art. 1 lett. b) del Reg., ha affermato che l'albumina quale vettore

che tuttavia non ha effetti terapeutici propri, non può essere considerato principio attivo anche se associato ad un principio attivo a cui consente di esercitare in modo più efficace il suo effetto terapeutico. Da ciò consegue che la nuova formulazione di un principio attivo preesistente (costituito da tale principio attivo e da un vettore privo di effetti terapeutici) non può essere considerata un prodotto distinto dal prodotto costituito unicamente da tale principio attivo. Alla luce di ciò e in ragione delle precedenti AIC rilasciate per il principio attivo preesistente, la Corte ha concluso quindi che l'AIC rilasciata per una nuova formulazione di un principio attivo preesistente non può essere considerata la prima AIC rilasciata per tale prodotto in quanto medicinale.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=212011&pageIndex=0&doclang=IT&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=8647755>

IMPARZIALITÀ DEL RELATORE PRINCIPALE DEL COMP

## Sentenza della Corte di giustizia dell'Unione europea, causa C-680/16

La Corte di giustizia dell'Unione europea ha annullato la sentenza del Tribunale dell'Unione europea T-672/14 con cui il Tribunale ha respinto il ricorso diretto all'annullamento della decisione di esecuzione della Commissione europea relativa alle AIC dei medicinali contenenti estradiolo

ad alto dosaggio per uso topico nella parte in cui tale decisione impone agli Stati membri di rispettare gli obblighi da essa previsti per i medicinali per uso topico contenenti lo 0,01% di peso di estradiolo, citati e non citati nel suo allegato I, eccetto la restrizione in forza di cui i tali medicinali possono essere ancora impiegati solo per via intravaginale. Nel caso in esame la Corte rileva come il Tribunale abbia commesso un errore di diritto nel dichiarare che il Comitato per i medicinali per uso umano (COMP) aveva assicurato garanzie sufficienti ad escludere l'esistenza di un dubbio legittimo quanto al rispetto dell'obbligo di imparzialità sancito dall'art. 41 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea. Infatti, la Corte argomenta la violazione di tale disposizione con riferimento al ruolo del relatore principale del COMP che ha agito in duplice veste di relatore del COMP e di dipendente anche dell'autorità nazionale che, dopo aver negato il rinnovo dell'AIC del prodotto *de quo*, ha avviato la procedura dinnanzi al COMP stesso mentre era pendente un ricorso dinnanzi ai giudici tedeschi proprio su tale diniego. Per tale ragione, la Corte ha annullato la sentenza del Tribunale condannando la Commissione alle spese relative al procedimento di primo grado e di impugnazione.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=212288&pageIndex=0&doclang=it&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1850652>

MEDICINALI ORFANI E REQUISITO DEL “BENEFICIO SIGNIFICATIVO”

**Sentenza della Corte di giustizia dell’Unione europea, causa T-733/17**

La Corte di giustizia dell’Unione europea si è pronunciata sul ricorso per annullamento della decisione della Commissione europea che ha stabilito che un prodotto di una società farmaceutica non soddisfaceva più il requisito di “*beneficio significativo*” necessario per il mantenimento dello *status* di medicinale orfano, ai sensi del Reg. 141/2000/CE. La Corte rigetta l’argomentazione della ricorrente secondo cui il prodotto di riferimento era autorizzato solo in uno Stato membro e non in tutti gli Stati membri, come nel caso del prodotto commercializzato dalla ricorrente. Sul punto, i giudici evidenziano come la nozione di “*beneficio significativo*” non venga automaticamente integrata dal numero di Stati membri nei quali viene commercializzato il prodotto, dovendosi invece procedere all’esame dei requisiti di cui al Reg. 141/2000/CE, rispetto al prodotto di riferimento. In secondo luogo, la Corte ricorda come l’art. 5 della Dir. 2001/83/CE consenta a uno Stato membro, per rispondere ad esigenze speciali, di escludere dal campo di applicazione della direttiva medesima i medicinali forniti per rispondere ad un’ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi pazienti sotto la sua personale e diretta responsabilità. Pertanto, tale previsione consente che un medicinale non autorizzato in uno Stato membro possa comunque essere fornito in tale Stato membro, se ricorrono i requisiti previsti dall’art. 5 della Dir. 2001/83/CE.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=214158&pageIndex=0&doclang=EN&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1850912>

DIRITTO DI ACCESSO A DOCUMENTI

**Sentenza della Corte di giustizia dell’Unione europea, causa T-377/18**

La Corte di giustizia dell’Unione europea si è pronunciata sul ricorso presentato da una società farmaceutica per l’annullamento della decisione con cui EMA aveva concesso a terzi, in base al Reg. 1049/2001/CE, l’accesso a documenti presentati nell’ambito di una richiesta di rilascio dell’AIC di un prodotto della ricorrente. La controversia trae origine dalla decisione di EMA di concedere l’accesso a tale documentazione a uno studio legale nell’ambito di una *class action* in corso negli Stati Uniti. Sul punto, la Corte, rigettando il ricorso, evidenzia come nel caso in esame non siano applicabili le disposizioni di cui all’art. 4 del Reg. 1049/2001/CE che prevedono che le istituzioni possano rifiutare l’accesso ai documenti qualora ciò rechi pregiudizio, *inter alia*, alla tutela di procedure giurisdizionali e degli interessi commerciali della ricorrente. Secondo la Corte, il documento in esame, di natura scientifica, è stato predisposto nell’ambito di una procedura amministrativa relativa al bilanciamento dei rischi e benefici del prodotto e dunque non qualificabile come documento preparato nel contesto di una procedura giurisdizionale. In aggiunta, i giudici non hanno ritenuto sussistente neppure l’eccezione dell’interesse commerciale, in considerazione del fatto che la ricorrente non ha indicato quale parte del documento contenga informazioni sensibili dal punto di vista commerciale. La Corte, pertanto, ha rigettato la domanda della ricorrente che ha proposto appello avverso tale decisione.

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=215581&pageIndex=0&doclang=EN&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1851574>

BUONI D’ORDINE E PRESCRIZIONE MEDICA

**Sentenza della Corte di giustizia dell’Unione europea, causa C-222/18**

La Corte di giustizia dell’Unione europea si è pronunciata sulla domanda di pronuncia pregiudiziale proposta dal Tribunale amministrativo e del lavoro di Budapest, in merito all’interpretazione dell’art. 3 lett. k – che disciplina la nozione di prescrizione – e dell’art. 11 – in base al quale gli Stati membri, per un medicinale autorizzato all’immissione in commercio garantiscono che le prescrizioni possano essere dispensate conformemente alla normativa in vigore e al contempo che qualsiasi limitazione al riconoscimento di singole prescrizioni sia vietata – della Dir. 2011/24/UE concernente l’applicazione dei diritti dei pazienti relativi all’assistenza sanitaria transfrontaliera. Il caso in esame trae origine da una controversia relativa all’irrogazione di una sanzione da parte dell’Istituto nazionale di Farmacia e Nutrizione ungherese nei confronti di una società che gestisce una farmacia rea di avere venduto medicinali soggetti a prescrizione medica dietro presentazione di buoni d’ordine emessi da soggetti privi dell’abilitazione ad esercitare un’attività in materia di assistenza sanitaria rilasciata dalle competenti autorità ungheresi. La Corte rileva che le disposizioni in esame della Dir. 2011/24/UE non ostano alla normativa di uno Stato membro che preveda una disciplina analoga a quella ungherese che dunque non consente la vendita di medicinali soggetti a prescrizione medica sulla base di un buono d’ordine emesso da un professionista sanitario abilitato in altro Stato membro rispetto a quello in cui avviene la vendita. Infine, la normativa ungherese sul punto è stata ritenuta compatibile con la disciplina della libera circo-

lazione delle merci, configurandosi quale limitazione proporzionata a suddetta libertà in quanto giustificata dall'obiettivo di tutela della salute e della vita delle persone, circostanze queste che spettano al giudice del rinvio verificare.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:62018CJ0222&qid=1573684034374&from=IT>

PROCEDURA DI GARA E NOZIONE DI PRODOTTO DI "ULTIMA GENERAZIONE"

### **Sentenza del Consiglio di Stato n. 2536/2019**

Il Consiglio di Stato ha respinto il ricorso presentato da una società attiva nel settore biomedicale nell'ambito di una procedura di gara per la fornitura di protesi ortopediche indetta da ESTAR Toscana (Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale) per la riforma della sentenza del TAR Toscana. Nel dettaglio, la società ricorrente, giunta terza classificata alla procedura di gara, lamenta che le protesi oggetto di aggiudicazione della società prima classificata non integrerebbero il requisito di "ultima generazione" come richiesto dal disciplinare di gara. In particolare, la ricorrente rileva che il prodotto aggiudicato è stato commercializzato per la prima volta nel 1998 mentre nel 2013 è stato immesso in commercio un altro prodotto che secondo la ricorrente avrebbe la medesima funzione del precedente prodotto, rappresentandone la sua evoluzione tecnologica. Sul punto, il Consiglio di Stato, rigettando l'appello della società ricorrente, rileva che il requisito di "ultima generazione" che non sia ulteriormente specificato attraverso ulteriori indicazioni, non può essere ancorato alla data di immissione in commercio del dispositivo. Il Consiglio di Stato, aderendo

quindi alla giurisprudenza della Sezione formatasi sul punto, evidenzia che la stazione appaltante mediante tale generica previsione abbia inteso esprimere la volontà che non venissero presentati prodotti "fuori mercato"; di conseguenza, il requisito minimo di ammissibilità risulta integrato dalla deduzione in gara di un prodotto corrispondente allo stato più evoluto della ricerca scientifica e tecnologica anche se non costituente l'ultimo prodotto immesso sul mercato dal punto di vista cronologico.

[https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201809972&nomeFile=201902536\\_11.html&subDir=Provvedimenti](https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201809972&nomeFile=201902536_11.html&subDir=Provvedimenti)

SULLA PROCEDURA NEGOZIATA SENZA PUBBLICAZIONE DEL BANDO DI GARA

### **Sentenza del Consiglio di Stato n. 2687/2019**

Il Consiglio di Stato ha accolto l'appello presentato da un ospedale pubblico per la riforma della decisione con cui il TAR Campania aveva disposto l'annullamento della deliberazione con cui il medesimo ospedale aveva affidato, mediante procedura negoziata senza pubblicazione del bando di gara, il servizio di manutenzione del parco apparecchiature biomediche aziendale. Il Consiglio di Stato rileva che tale procedura, disciplinata dall'art. 63 del D.Lgs. n. 50/2016, assume carattere eccezionale rispetto all'obbligo delle amministrazioni aggiudicatrici di individuare il contraente attraverso il confronto concorrenziale, con la conseguenza che la scelta di tale procedura deve essere giustificata da presupposti da interpretarsi in maniera restrittiva e nella misura strettamente necessaria quando, per ragioni di estrema urgenza cagionata da eventi imprevedibili

dall'amministrazione aggiudicatrice, i termini per le procedure aperte, ristrette o competitive con negoziazione non possono essere rispettati (art. 63 comma 2 lett. c del D.Lgs. n. 50/2016). Il Consiglio di Stato ha ritenuto integrati i presupposti appena descritti, evidenziando che il ricorso a tale procedura era stato necessitato dalla decisione di annullamento della gara centralizzata indetta dalla Società Regionale per la Sanità (So.Re.Sa) da parte della medesima Sezione del Consiglio di Stato e della conseguente necessità per l'ospedale di assicurare la continuità della gestione e manutenzione delle apparecchiature biomedicali a partire dal 1 gennaio 2019. Pertanto, il ricorso alla procedura senza pubblicazione del bando di gara è stato ritenuto legittimo anche rispetto alla circolare del Ministero dell'Economia e delle Finanze n. 20518/2016 per il tempo di sei mesi in quanto strettamente necessario all'espletamento della nuova gara bandita da So.Re.Sa. che ha quindi comportato la stipula di un contratto ponte alle medesime condizioni tecniche ed economiche offerte dalla società aggiudicataria della gara poi annullata.

[https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201902116&nomeFile=201902687\\_23.html&subDir=Provvedimenti](https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201902116&nomeFile=201902687_23.html&subDir=Provvedimenti)

CASO AVASTIN-LUCENTIS

### **Sentenze del Consiglio di Stato n. 4967/2019 e n. 4990/2019**

Il Consiglio di Stato ha respinto l'appello presentato da Novartis per la riforma della decisione del TAR Lazio concernente l'introduzione nella lista di farmaci a carico del SSN del medicinale "Avastin" commercializzato da Roche, per l'indicazione terapeutica "degenerazione

maculare correlata all'età" (AMD). Nell'*iter* logico argomentativo della decisione, il Consiglio di Stato richiama la sentenza della Corte di giustizia dell'Unione europea resa in data 21 novembre 2018 nell'ambito del rinvio pregiudiziale ex art. 267 TFUE (causa C-29/17) che aveva negato che l'art. 3 comma 2 del c.d. decreto Lorenzin (D.L. n. 36/2014) che ha disposto la rimborsabilità di alcuni farmaci pur in presenza di una valida alternativa terapeutica, contrasti con la normativa comunitaria (Dir. 89/105/CE) ritenendo che sussiste in capo allo Stato la competenza in materia. In aggiunta, la Corte ha escluso che l'uso *off-label* di un farmaco possa impattare *a priori* con la normativa europea, dovendosi valutare caso per caso. Infine, il Consiglio di Stato ha ritenuto

insussistenti i problemi di compatibilità della normativa italiana con la normativa comunitaria sollevati dall'appellante. In definitiva, quindi, il Consiglio di Stato ha rigettato il ricorso dell'appellante confermando la sentenza del TAR Lazio seppur con parziale diversa motivazione. Parallelamente, il Consiglio di Stato ha respinto l'appello presentato da Roche e Novartis, confermando il provvedimento sanzionatorio dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato per avere le imprese posto in essere comportamenti anticoncorrenziali integrando un'intesa orizzontale restrittiva della concorrenza consistente nella diffusione di informazioni asseritamente ingannevoli sugli effetti collaterali negativi dell'Avastin in caso di somministrazione di tale prodotto per la cura del-

le patologie oftalmiche. Secondo il Consiglio di Stato, tale condotta era funzionale a far sì che gli usi di Avastin per tale trattamento cessassero di incidere sugli usi del Lucentis ai medesimi fini onde ridurre – in ultima analisi – gli usi dell'Avastin a favore del Lucentis, medicinale più costoso rispetto al primo.

[https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201603308&nomeFile=201904967\\_11.html&subDir=Provvedimenti](https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201603308&nomeFile=201904967_11.html&subDir=Provvedimenti)  
[https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201501652&nomeFile=201904990\\_11.html&subDir=Provvedimenti](https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201501652&nomeFile=201904990_11.html&subDir=Provvedimenti)  
 .....

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 \_\_\_\_\_

Codice Destinatario oppure @PEC: \_\_\_\_\_

Partita IVA \_\_\_\_\_ Codice Fiscale \_\_\_\_\_

**NOTE** \_\_\_\_\_

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

La quota di iscrizione per l'anno 2020 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). NB: dopo la 5° iscrizione da parte della stessa Società, la 6° quota sarà gratuita.

Per informazioni rivolgersi alla Segreteria SIARV c/o New Aurameeting Srl: Tel +39 02/66203390 - [siarv@newaurameeting.it](mailto:siarv@newaurameeting.it).

### Modalità di Pagamento

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

### INFORMAZIONI SUL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI AI SENSI DEL REGOLAMENTO UE 2016/679

Egregio Socio,  
desideriamo informarLa che il REGOLAMENTO UE 2016/679 ed D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 in materia di protezione dei dati personali prevedono 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 Regolamento UE 2016/679, 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 SIARV News o di altra corrispondenza, anche mediante posta elettronica, pertinente agli scopi della SIARV;  
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.  
Basi giuridiche del trattamento sono l'adempimento degli obblighi statuari e di legge e il consenso dell'interessato

2. Il trattamento sarà effettuato, per il tempo strettamente necessario in relazione alle finalità sopra indicate, 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.

c) New Aurameeting Srl, in qualità di Segreteria Delegata in nome e per conto di SIARV e agisce quale Responsabile del Trattamento.

5. Il titolare del trattamento è: SIARV (Società Italiana Attività Regolatorie, Accesso, Farmaco Vigilanza) con sede legale in Via della Rocchetta 2 - 27100 Pavia

6. Rispetto ai dati in nostro possesso, Ella potrà sempre esercitare i diritti previsti dalla vigente normativa. In particolare, l'interessato può consultare, modificare, integrare o cancellare i propri dati o opporsi al loro utilizzo, chiedere la portabilità dei dati o la limitazione dei trattamenti rivolgendosi al Titolare del trattamento all'indirizzo sopra indicato.

Il/la sottoscritto/a, acquisite le informazioni fornite dal titolare del trattamento ai sensi dell'articolo 13 del Regolamento UE 2016/679, presta il suo consenso al trattamento dei dati personali per i fini indicati nella suddetta informativa.

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

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

Da trasmettere a: Segreteria SIARV via fax 02/66200418 o via e-mail [siarv@newaurameeting.it](mailto:siarv@newaurameeting.it)