



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n. 260	Del. - 1 LUG. 2014	Atti 74/2014
-----------------------------	---------------------------	--------------

Oggetto: Farmaceutica ospedaliera. Accordo con la società UCB Pharma Spa di rimborso sulla base della risposta clinica dell'impiego del farmaco CIMZIA® (payment by results)

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso

- che UCB Pharma Spa, società biofarmaceutica, dedicata alla ricerca, sviluppo e commercializzazione di prodotti farmaceutici e biotecnologici innovativi, è impegnata e focalizzata nel proporre cure per pazienti affetti da gravi patologie in due aree terapeutiche prevalenti, e specificamente, Neurologia e Immunologia;
- che UCB Pharma è rappresentante locale e titolare della autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale CIMZIA® -certolizumab pegol- indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide;

preso atto che, in considerazione della natura altamente specializzata in campo reumatologico dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini, UCB Pharma ha avanzato una proposta di attuare un modello di collaborazione consistente in concreto in un accordo di rimborso (cd. contratto di risk sharing) sulla base della risposta clinica dell'impiego del farmaco CIMZIA® (certolizumab pegol) nella popolazione di pazienti affetti da artrite reumatoide;

precisato che l'accordo proposto da UCB Pharma, allegato alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale, prevede nello specifico che:

- l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini, tramite le ss.cc. Reumatologia e Day Hospital di Reumatologia, si impegna a raccogliere e trasmettere a UCB Pharma i dati relativi ai pazienti inclusi nel programma di utilizzo del farmaco CIMZIA®, garantendo che in qualsiasi momento la riservatezza dei dati dei pazienti sia preservata da parte degli operatori sanitari di volta in volta coinvolti;
- UCB Pharma si impegna, sulla base della decisione adottata e documentata dallo specialista ospedaliero, a emettere note di credito sulla base di un estratto del Registro, effettuato dall'Ospedale stesso, dell'importo pari al prezzo delle confezioni di CIMZIA® utilizzate per trattare i pazienti che, a conclusione del ciclo di cura, abbiano manifestato risposta clinica classificata come non ottimale, secondo il parametro clinico DAS28;

dato atto che le note di credito di cui sopra verranno emesse da UCB Pharma entro 30 giorni dal ricevimento del Report, direttamente in favore



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. 260	Del 1 LUG. 2014	Atti 74/2014
----------------------	-----------------	--------------

dell'Azienda Ospedaliera, da gestirsi mediante trattenuta dal pagamento della prima fattura utile emessa da UCB, con condizione di pagamento in linea con quelle attualmente in vigore;

considerato

- che gli accordi di Risk Sharing (ovvero di payment by results), ampiamente utilizzati a livello europeo ed italiano in ambito sanitario quali modelli di collaborazione tra gli attori del settore farmaceutico, utili al perseguimento dell'obiettivo di migliorare l'efficienza del consumo di farmaci, in un quadro di insufficienza di budget, consistono in contratti bilaterali in cui il produttore accetta di mettere a rischio il prezzo negoziato ove il prodotto interessato non raggiungesse, nella coorte di pazienti eleggibile ammessa al programma, il livello concordato di efficacia terapeutica, valutato su base scientifica;
- che la D.G.R. X/1185 del 20/12/2013 *"Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio-Sanitario Regionale per l'esercizio 2014"* e, in particolare, l'allegato 3, sotto paragrafo *"farmaceutica ospedaliera"*, nel legittimare l'uso di tali contratti, conferma, anche per l'anno 2014, come obiettivo prioritario per i Direttori Generali AO, IRCCS e ASL, la corretta rendicontazione della nota di credito/rimborso alla struttura erogatrice dei rimborsi di risk-sharing ai sensi di quanto disposto dall'articolo 15 comma 10 della Legge n. 135/2012;

rilevato che con il presente accordo UCB Pharma intende diminuire considerevolmente il possibile impatto dell'uso del farmaco CIMZIA®, in termini di budget e, soprattutto, condividere il rischio tra il sostenitore della spesa ed il soggetto legittimato alla commercializzazione del prodotto, secondo un modello di rimborso sulla base della risposta clinica del farmaco;

dato atto che dalla sottoscrizione del presente accordo non deriva alcun obbligo diretto o indiretto per l'Azienda Ospedaliera di acquisto di materiale e/o attrezzature di consumo nei confronti della società UCB Pharma, essendo ferma l'autonoma e libera valutazione da parte del professionista medico circa l'eleggibilità dei pazienti al percorso terapeutico in oggetto;

verificato che non sussistono collegamenti tra UCB Pharma ed esponenti dell'Azienda Ospedaliera tali da poter configurare situazioni di potenziale conflitto di interessi;

acquisito il parere favorevole all'iniziativa da parte del prof. Pier Luigi Meroni, Direttore del Dipartimento di Fisiatria e Reumatologia nonché della s.c. Reumatologia a direzione universitaria;



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n. **260**

Del **11 LUG. 2014** Atti 74/2014

visti i pareri favorevoli espressi, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario, ai sensi degli artt. 3^e e 3bis del d.lgs. 502/92 s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

- 1) di approvare e sottoscrivere l'accordo con UCB Pharma spa, nel testo allegato alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale, consistente in concreto in un accordo di rimborso (cd. contratto di risk sharing) sulla base della risposta clinica dell'impiego del farmaco CIMZIA® (certolizumab pegol) nella popolazione di pazienti affetti da artrite reumatoide;
- 2) di precisare che l'accordo ha una durata di 6 mesi con decorrenza dalla data di sottoscrizione, con facoltà di rinnovo di pari durata previo consenso scritto di entrambe le parti;
- 3) di individuare il prof. Pier Luigi Meroni, direttore della s.c. Medicina Fisica e Riabilitazione, quale responsabile scientifico per l'azienda ospedaliera, con mandato di attuazione e monitoraggio della presente collaborazione;
- 4) di dare atto che il presente provvedimento non comporta oneri finanziari a carico dell'Azienda;
- 5) di dichiarare il presente atto non soggetto a controllo preventivo, ai sensi dell'art.18, comma 7, della L.R. n. 33/2009;
- 6) di disporre la pubblicazione della presente deliberazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva, ai sensi dell'art. 18 comma 9 della L.R. n.33/2009.

DIRETTORE GENERALE
(dott. Amedeo Tripiano)

**CON I PARERI FAVOREVOLI DI COMPETENZA DEL
DIRETTORE AMMINISTRATIVO**
(dott. Renato Malaguti)

DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Buccino)

S.C. Affari Generali e Legal

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento.

Responsabile del Procedimento: dott.ssa Marilena Moretti



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n. **260**

Del **1 LUG. 2014**

Atti 74/2014

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo Pretorio online di questa Azienda Ospedaliera, per rimanervi affissa per quindici giorni consecutivi.

- 1 LUG. 2014

Milano, li

U.O. AFFARI GENERALI E LEGALI
L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO
(Maria Cianchella)

L'atto si compone di n. 20 (venti) pagine, di cui n. 16 (sedici) pagine di allegati parte integrante.

Contratto

TRA: **UCB PHARMA S.P.A.**, appartenente al Gruppo UCB e soggetta a direzione e coordinamento di UCB SA- Belgio, con codice fiscale e partita IVA 00471770016, con capitale sociale € 4.750.000,00, (qui di seguito, per brevità, "**UCB**"), con sede in Via Gadames 57 (Mi), in persona dei suoi Procuratori **Ilaria Villa** (Managing Director) e **Francesca Terzi** (Franchise general Manager Immunology, elettivamente domiciliati ai fini del presente atto presso la sede legale indicata,

E: **AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI**, c.f. 80064670153, p.iva 00903310159, (qui di seguito, per brevità, "**OSPEDALE**") con sede in Milano, piazza Cardinal Ferrari n. 1, rappresentata dal Direttore Generale pro tempore, dott. Amedeo Tropiano, elettivamente domiciliato ai fini del presente atto presso la sede legale indicata,

Premesso che:

UCB, società biofarmaceutica, dedicata alla ricerca, sviluppo e commercializzazione di prodotti farmaceutici e biotecnologici innovativi, è impegnata e focalizzata nel proporre cure per pazienti affetti da gravi patologie in due aree terapeutiche prevalenti: Neurologia e Immunologia.

UCB è rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale CIMZIA® certolizumab pegol indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide.

L'OSPEDALE è una struttura di prestazione di servizi sanitari alla popolazione di riferimento, per i quali dispone di strumenti tecnici e personale adeguati nonché delle autorizzazioni legali e amministrative necessarie per lo svolgimento di tale funzione.

Le Parti ritengono che la costruzione di modelli di collaborazione tra gli attori del settore farmaceutico possa costituire uno strumento utile al perseguimento dell'obiettivo di migliorare l'efficienza del consumo farmaceutico, in un quadro di insufficienza di budget quale quello in cui versa il Paese.

Tali modelli devono essere adeguati e strutturati a seconda della tipologia di prodotti farmaceutici coinvolti, promuovendone l'agilità operativa per entrambe le parti e riducendone al minimo i costi di implementazione, nella consapevolezza che i medesimi modelli devono essere coerenti ed integrati con le politiche e misure vigenti all'interno dell'OSPEDALE.

Il medicinale CIMZIA® (certolizumab pegol) ha un peculiare profilo di prodotto (secondo quanto contenuto in allegato 1) che sostiene uno specifico modello di utilizzo del medicinale stesso.

Sia UCB sia l'OSPEDALE, conformemente a quanto precedentemente esposto, sono interessate ad attuare un modello di collaborazione consistente in concreto in un accordo di rimborso sulla base della risposta clinica

dell'impiego del farmaco CIMZIA® (certolizumab pegol) nella popolazione di pazienti affetti da artrite reumatoide.

Mediante tale accordo UCB intende diminuire considerevolmente il possibile impatto dell'uso del farmaco in termini di budget e, soprattutto, condividere il rischio tra il sostenitore della spesa ed il soggetto legittimato alla commercializzazione del prodotto, secondo un modello di rimborso sulla base della risposta clinica del farmaco

Esistendo una convergenza di volontà, che fa sì che le parti operino in partnership nel settore salute, queste convengono e stipulano il presente contratto (di seguito il Contratto), che sarà regolamentato come segue.

Art. 1 Ambito di applicazione

Il programma previsto dal presente Contratto (di seguito il "Programma"), risulta applicabile esclusivamente nell'ambito dell'OSPEDALE per pazienti con artrite reumatoide, che, secondo gli operatori sanitari dell'Ospedale, devono essere sottoposti a trattamento con CIMZIA® (in base al proprio giudizio professionale, indipendentemente dalla sottoscrizione del presente CONTRATTO).

Art. 2 Oggetto del Contratto

L'attento e stretto monitoraggio dei pazienti con artrite reumatoide rappresenta la pietra angolare del corretto trattamento di questa patologia; la SIR (Società Italiana di Reumatologia) ha emanato linee guida specifiche per il trattamento dell'artrite reumatoide con i farmaci biologici raccomandando visite di controllo ogni 3 mesi e l'utilizzo del DAS28 come indice dell'attività di malattia. Tenendo conto dei criteri di inclusione e valutazione dei pazienti definiti nel documento allegato al presente Contratto come Allegato n. 1, il proposito di UCB è far sì che l'ospedale sostenga la spesa esclusivamente per il trattamento dei pazienti naïve (pazienti con artrite reumatoide sottoposti per la prima volta a trattamento con un ANTi TNF- α) e dei pazienti al primo o secondo switch da un altro farmaco Anti TNF- α dichiarati eleggibili per l'inclusione nel Programma, a patto che ottengano una "risposta clinica ottimale" alla settimana 12 secondo le variabili cliniche prestabilite all'art. 5 del presente Contratto.

Per i pazienti nei quali il medico classifichi il risultato raggiunto alla settimana 12 come risposta clinica non ottimale secondo i criteri di cui all'art. 5 o che abbiano interrotto il trattamento prima della settimana 12, UCB provvederà ad emettere a favore dell'Ospedale note di credito, con le modalità stabilite all'art. 6, dell'importo corrispondente alle confezioni di CIMZIA® dispensate per trattare tali pazienti fino alla settimana 12 o fino alla settimana in cui si è verificata l'interruzione del trattamento, fatta salva l'eventuale decisione del medico di proseguire il trattamento. Il Programma è applicabile unicamente alle confezioni di CIMZIA® utilizzate per il trattamento dei pazienti dell'OSPEDALE che rientrino nei criteri di inclusione di cui all'Allegato 1 e per un numero massimo di 20 pazienti eleggibili nel periodo di durata del contratto; Il numero di pazienti verrà conteggiato secondo quanto riportato nel registro (di seguito il Registro così come descritto nell'allegato 2). Il Programma non sarà invece applicabile alle confezioni di CIMZIA® somministrate a ciascun paziente dopo la settimana 12 di trattamento.

Art. 3 Obblighi, diritti e responsabilità di UCB

UCB avrà:

- L'obbligo di fornitura del farmaco al Servizio di Farmacia dell'OSPEDALE, previo ordine, secondo le condizioni vigenti.
- Sulla base della decisione adottata dal medico in merito ai pazienti alla settimana 12 (o prima nel caso di interruzione del trattamento per altre ragioni) e registrata nel Registro, l'obbligo di emettere in favore dell'Ospedale le note di credito dell'importo corrispondente alle confezioni di CIMZIA® utilizzate per trattare tali pazienti fino alla settimana 12 o fino alla settimana in cui si è verificata l'interruzione del trattamento, entro il limite di 20 pazienti, come descritto nell'articolo precedente.

Art. 4 Obblighi e responsabilità dell'OSPEDALE

- L'OSPEDALE, rappresentato dalla s.c. Reumatologia e dalla s.c. Day Hospital di Reumatologia, rispettivamente dirette dal prof. Pierluigi Meroni e dal dott. Luigi Sinigaglia, dovrà:
 - o Raccogliere i dati relativi ai pazienti inclusi nel programma al fine di poter completare il Registro con i dati ed i parametri necessari secondo quanto riportato in allegato 2, garantendo che in qualsiasi momento la riservatezza dei dati dei pazienti sia preservata da parte degli operatori sanitari di volta in volta coinvolti;
 - o Inserire nel Registro la decisione clinica adottata alla settimana 12 in merito ai pazienti, conformemente ai criteri stabiliti nell'articolo 5
 - o fornire ad UCB i dati riportati nel Registro, per quanto attiene ai casi con risposta clinica non ottimale, con la seguente tempistica: a 4 mesi dall'inizio del programma e successivamente a 6 mesi dall'inizio, a 8 mesi dall'inizio e a 10 mesi dall'inizio (a chiusura del semestre di durata del programma stesso).
 - o Garantire che la prescrizione di CIMZIA® avvenga in conformità alle indicazioni autorizzate.
 - o Garantire che il farmaco venga prescritto per il profilo adeguato di pazienti, in quanto rispondenti ai requisiti di cui all'Allegato 1 e all'art 2.
 - o Informare il paziente circa la corretta conservazione di CIMZIA®, nel rispetto delle condizioni indicate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Art. 5 Variabile e criterio per misurare la risposta clinica

La risposta clinica al trattamento, in accordo con le raccomandazioni SIR, sarà valutata con il DAS28. Il DAS (Disease Activity Score)28 è un indice di valutazione dell'attività dell'artrite reumatoide, largamente impiegato nella forma che tiene conto di 28 articolazioni. Il DAS28 applica una formula matematica basata sui seguenti

parametri: a) la conta del numero di articolazioni dolenti (su 28), b) la conta delle articolazioni tumefatte (su 28), c) la misurazione della VES o della PCR, d) il giudizio del paziente sul proprio complessivo stato di salute espresso mediante scala visuo-analogica. La risposta alla terapia viene definita in base alla attività di malattia rilevata, rispetto alla precedente valutazione clinica. Si distinguono una bassa, moderata, elevata attività di malattia. Punteggi di DAS28 $\geq 5,1$ indicano un'elevata attività di malattia; punteggi compresi tra 5,1 e 3,2 indicano una moderata attività di malattia e punteggi $\leq 3,2$ indicano un'attività di malattia bassa.

La classificazione di "risposta clinica ottimale" o "risposta clinica non ottimale" dovrà essere eseguita in base all'indicatore clinico rilevato prima della somministrazione del prodotto e nel momento di decisione (settimana 12, dopo la somministrazione secondo quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di CIMZIA®), conformemente a quanto definito di seguito:

Paziente con risposta clinica ottimale: paziente che, dopo 12 settimane ha riportato una riduzione del DAS28 di almeno 1,2 punti rispetto al punteggio registrato all'inizio del trattamento. In tal caso nessuna confezione sarà rimborsata in ragione del presente contratto.

- Paziente con risposta clinica non ottimale: paziente che non rientra nella categoria precedente o paziente che per ragioni diverse dall'efficacia del farmaco ha dovuto interrompere il trattamento prima del completamento delle 12 settimane.

Non saranno inseriti tra i pazienti con risposta ottimale o non ottimale e, pertanto, saranno esclusi dall'analisi e dal Programma, i pazienti che:

- non aderiranno alla terapia secondo quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di CIMZIA®;
- non si presenteranno alle visite di controllo successive alla prima somministrazione, determinando l'impossibilità di stabilire la risposta clinica relativa;

Art. 6 Forma di pagamento di UCB all'OSPEDALE per i pazienti con risposta subottimale

- UCB emetterà note di credito sulla base di un estratto del Registro, effettuato dall'Ospedale stesso, dell'importo pari al numero di confezioni di CIMZIA® utilizzate per trattare i pazienti con risposta non ottimale, con la precisazione che il numero massimo di confezioni rimborsate per paziente sarà pari a 5.
- le estrazioni del registro saranno effettuate a 4 mesi dall'inizio del programma e successivamente a 6 mesi dall'inizio, a 8 mesi dall'inizio e a 10 mesi dall'inizio (a chiusura del semestre di durata del programma stesso).
- Le note di credito verranno emesse entro 30 Giorni dal ricevimento del Report, direttamente in favore dell'Ospedale. In forza dei rapporti commerciali già in essere tra l'Ospedale ed UCB, aventi ad oggetto la fornitura di medicinali, le note di credito verranno gestite dall'Ospedale mediante trattenuta dal pagamento della prima fattura utile emessa da UCB, con condizione di pagamento in linea con quelle attualmente in vigore.

- Il prezzo di valorizzazione delle confezioni rimborsate sarà quello in vigore al momento dell'acquisto della confezione stessa. In caso di variazioni del prezzo di acquisto durante il periodo di validità del presente contratto, si utilizzerà come prezzo di valorizzazione della nota di credito il prezzo in vigore al momento di acquisto di ciascuna confezione da parte dell'OSPEDALE.

Art. 7 Risoluzione del Contratto

Il presente Contratto potrà essere risolto da entrambe le parti per i seguenti motivi:

- Inadempimento di una delle parti alle pattuizioni del Contratto e al quale, malgrado la notifica dell'altra parte, non venga posto rimedio entro il periodo di 30 giorni
- Per mutuo consenso delle parti, che dovrà essere espresso per iscritto.
- Volontà di una qualsiasi delle parti, che dovrà essere comunicata entro il termine 30 giorni di preavviso.
- Impossibilità sopravvenuta legale o materiale di espletare le attività oggetto del Contratto.
- Modifica delle condizioni di acquisto di CIMZIA® da parte dell'Ospedale per effetto dell'avvio di una qualsiasi delle procedure di cui alla normativa in materia di contratti pubblici e/o di qualsiasi altra normativa applicabile.
- Modifica delle condizioni in base alle quali CIMZIA® è rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale.
- Adozione, da parte dell'amministrazione dell'Ospedale, di misure il cui oggetto o effetto economico per UCB sia equivalente o simile a una modifica del prezzo di CIMZIA®.

Art. 8 Durata, rinnovo e risoluzione del presente CONTRATTO

Il presente Contratto ha una durata di 6 mesi con decorrenza dalla data della sua sottoscrizione; potrà essere rinnovato per periodi di 6 mesi con il consenso scritto di entrambe le parti.

Art. 9 Rapporto tra le parti

In nessun caso verrà stabilito un vincolo o un rapporto lavorativo né tra le parti, né tra UCB ed il personale dell'Ospedale che potrà prendere parte, in modo occasionale, all'esecuzione e all'espletamento dell'oggetto del presente Contratto.

Le parti si impegnano a reciprocamente a fornire l'assistenza, l'aiuto e la collaborazione necessari per una gestione ottimale del Programma, come lo scambio della documentazione di volta in volta necessaria.

Art. 10 Condizioni della fornitura

1. UCB fornirà CIMZIA® all'OSPEDALE al prezzo di aggiudicazione in vigore al momento della vendita di ciascuna confezione

2. Qualora, durante il periodo di fornitura coperto dal Programma, venisse imposta dalle autorità una riduzione del prezzo alla quale UCB dovesse obbligatoriamente attenersi, o aumentasse lo sconto obbligatorio, il prezzo di acquisto del farmaco si modificherà secondo quanto prescritto nelle condizioni di acquisto attualmente in essere.

3 il presente accordo non viola in alcun modo eventuali processi di acquisto in corso

Art. 11 Riservatezza

Tutte le informazioni comunicate da una delle parti all'altra, sia precedentemente sia successivamente alla data di sottoscrizione del CONTRATTO, in relazione all'adempimento del medesimo, saranno ritenute confidenziali e saranno utilizzate esclusivamente per i fini previsti nel CONTRATTO.

Le PARTI si impegnano a mantenere il riserbo su tali informazioni e a non trasmetterle a terzi, salvo previo consenso dell'altra parte. Le Parti si impegnano pertanto a considerare le informazioni di cui sopra come confidenziali ed impedirne in ogni modo la divulgazione anche al termine del contratto ed in caso di risoluzione dello stesso. Gli obblighi previsti dal presente articolo non saranno validi per eventuali informazioni che:

- (a) l'Ospedale possa dimostrare che nel momento in cui sono state rivelate o in seguito sono diventate di dominio pubblico non per colpa o negligenza dell'Ospedale; o
- (b) l'Ospedale possa dimostrare che erano già in suo possesso prima di riceverle da UCB; o
- (c) siano fornite all'Ospedale da un soggetto non vincolato da obbligo di segretezza con UCB in relazione alle informazioni trasmesse.

Art. 12 Protezione dei dati personali

Il Trattamento dei Dati Personali ai sensi e per gli effetti di cui alla presente contratto, comporta l'impegno delle Parti di osservare e di far osservare dai rispettivi Incaricati e Responsabili le disposizioni previste al D.Lgs. 30 giugno 2003, n.196 e ogni provvedimento del Garante.

Art. 13 Codice etico

Le Parti danno reciprocamente atto di essersi dotate, in attuazione ed ottemperanza alla normativa vigente, di Codice Etico, accessibile attraverso i seguenti indirizzi:

UCB Pharma Spa: https://www.ucb.com/up/ucb_com_about/documents/Codice_Etico_UCB_Pharma_SpA.pdf;

A.O. ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI: http://www.gpini.it/media/amministrazione-trasparenza/disposizioni-general/multimedia/file/2013/8/Codice-etico_1.pdf

Le Parti, dopo averne preso visione, si obbligano reciprocamente al rispetto dei suddetti codici con la stipula del presente contratto.

Le Parti sono consapevoli che la violazione di quanto contenuto nei documenti sopra citati sarà causa di risoluzione del contratto e di risarcimento dell'eventuale danno.

Art. 14 Legge applicabile e Foro competente

Il presente Contratto sarà regolato e interpretato secondo la legge italiana. Per eventuali controversie derivanti dall'esecuzione e/o dall'interpretazione del presente contratto non composte amichevolmente e competente esclusivamente il Foro di Milano.

Art. 15 Rinvio alle norme di legge

Per tutto quanto non espressamente disposto e regolato nel presente contratto si rinvia alle norme di legge.

Le parti si danno reciprocamente atto e riconoscono che ogni singola clausola del presente contratto è stata debitamente redatta, compresa e accettata da ciascuna parte quale risultato di reciproche negoziazioni, di conseguenza non sono applicabili gli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile.

Milano, 27 Maggio 2014

UCB PHARMA, S.A.

Ilaria Villa (Managing Director)



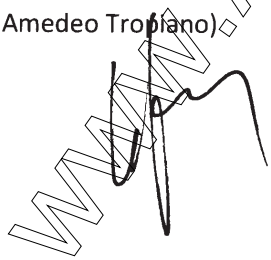
Francesca Terzi (Franchise General Manager Immunology)



A.O. ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI

Il Direttore Generale

(dott. Amedeo Tropicano)



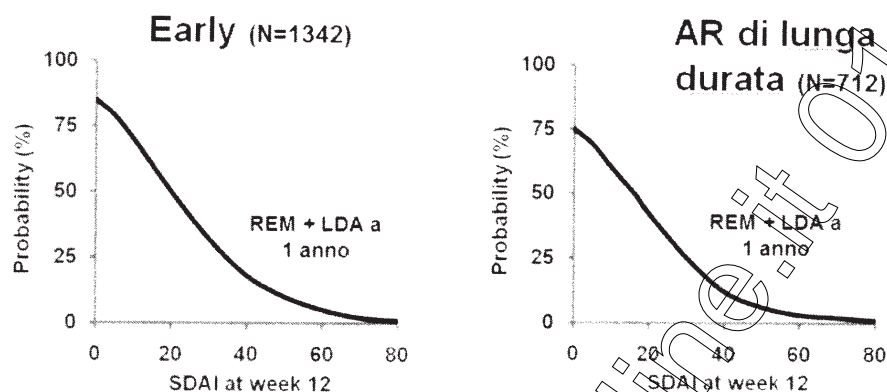
ALLEGATO 1: Razionale clinico

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è la forma più diffusa di reumatismo cronico a carattere infiammatorio. Questa patologia autoimmune, se non adeguatamente controllata, determina un progressivo danno articolare con conseguente disabilità fisica, riduzione della qualità di vita e riduzione della produttività sia nel lavoro impiegatizio che nelle attività svolte entro le mura domestiche. Negli ultimi 15 anni i reumatologi hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico per il trattamento dell'AR: con l'introduzione dei farmaci biologici "disease modifying" (DMARDs), come gli inibitori del TNF- α , si sono ottenuti risultati clinici senza precedenti. Infatti, la remissione (o la bassa attività di malattia) rappresenta oggi un obiettivo raggiungibile ed è associato ad un significativo miglioramento nel lungo termine¹. L'attività di malattia è associata direttamente ed indirettamente (a causa del danno articolare) alla disabilità fisica. La risposta clinica alla terapia è, quindi, un fattore di estremo interesse nella valutazione del trattamento dei pazienti affetti da AR². Esistono, inoltre, chiare evidenze scientifiche secondo le quali l'ottenimento di una risposta clinica durante i primi 3 mesi di trattamento è altamente predittiva del grado di miglioramento clinico che il paziente potrà raggiungere dopo un anno. Quindi, i pazienti in cui l'attività di malattia raggiunge un livello almeno moderato durante i primi 3 mesi di trattamento, verosimilmente non avranno un'attività di malattia elevata dopo 1 anno. Per contro, per i pazienti che non riescono a raggiungere un livello di attività di malattia moderata o bassa entro 3 mesi di terapia, esiste una bassa probabilità che ci siano miglioramenti significativi (remissione o bassa attività di malattia) dopo un anno di trattamento. Per tali pazienti andrebbe considerato un rapido passaggio ad una terapia alternativa³ (Figura 1).

FIGURA 1

Analisi di dati raccolti da studi clinici in AR (MTX, ADA, ETA, IFX)



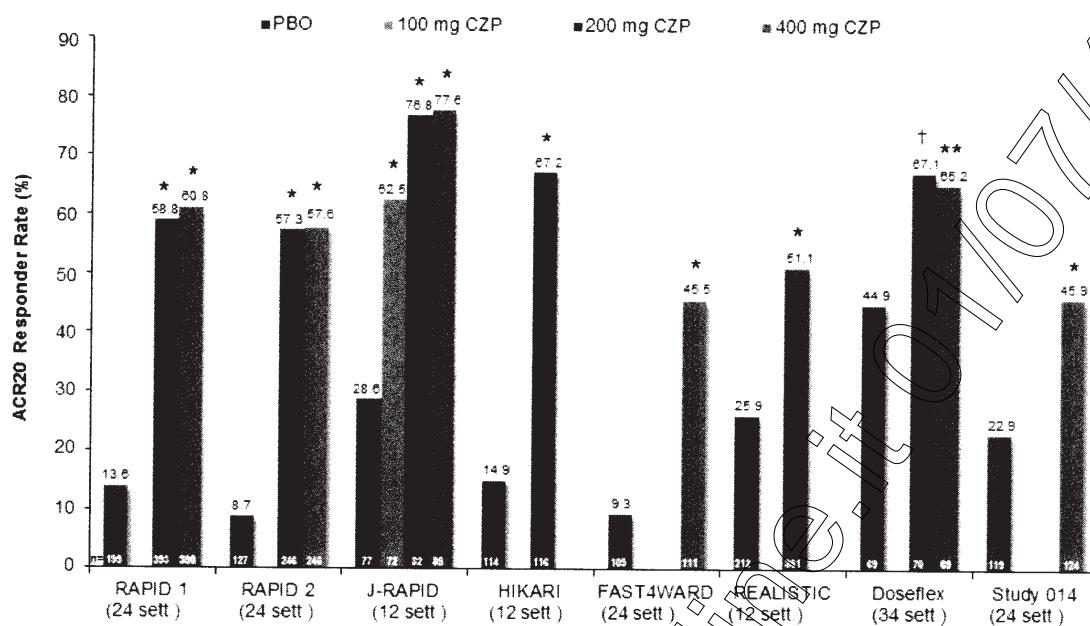
Per la maggioranza dei pazienti, la risposta raggiunta entro le prime 12 settimane (3 mesi) è fortemente predittiva del grado di esito clinico ad 1 anno

REM=Remissione
LDA=Low Disease Activity

Risposta rapida e continua a lungo termine con CIMZIA®

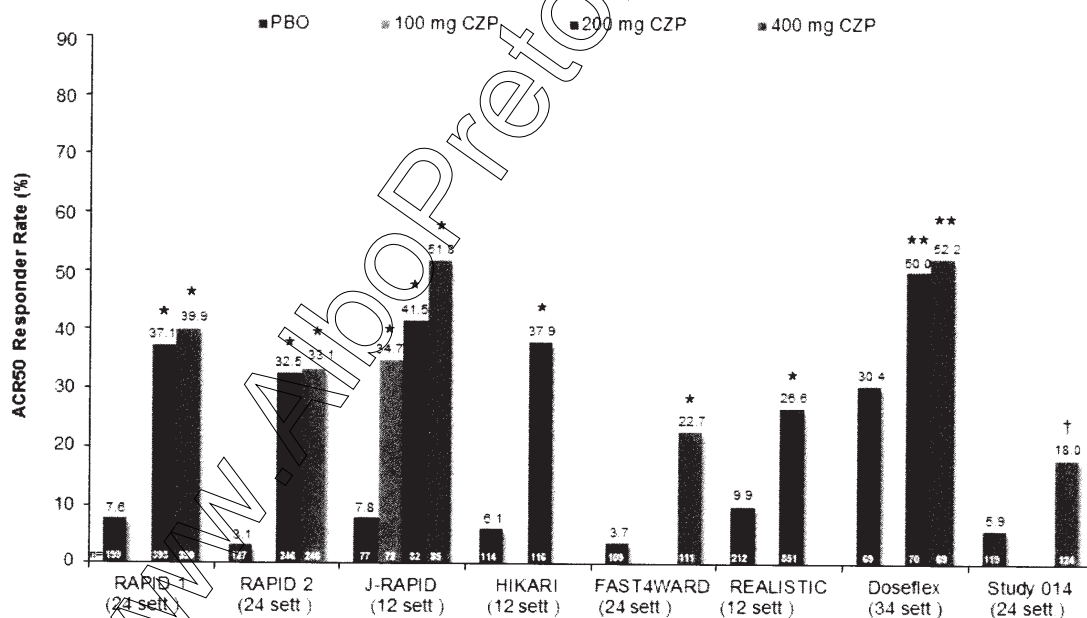
L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con Certolizumab pegol in pazienti affetti da AR sono state dimostrate in vari studi che hanno preso in esame popolazioni diverse di pazienti in numerose aree geografiche (RAPID1⁴, RAPID2^{5,6}, FAST4WARD⁷, REALISTIC⁸, CERTAIN⁹, Doseflex¹⁰, Study 014¹¹, J-RAPID¹², Hikari¹³). La risposta al farmaco è molto rapida ed evidente già dopo la prima settimana di terapia e viene mantenuta nel lungo termine, con dati disponibili fino a 5 anni¹⁴. Le figure 2, 3, 4 e 5 mostrano i dati di efficacia (risposte ACR20/50/70) nei vari studi effettuati con Certolizumab pegol, compresi gli studi REALISTIC e Doseflex dove sono stati inclusi pazienti che erano stati già trattati in precedenza con un inibitore del TNF- α . Il grafico in figura 6 mostra la cinetica delle suddette risposte nel lungo termine.

FIGURA 2



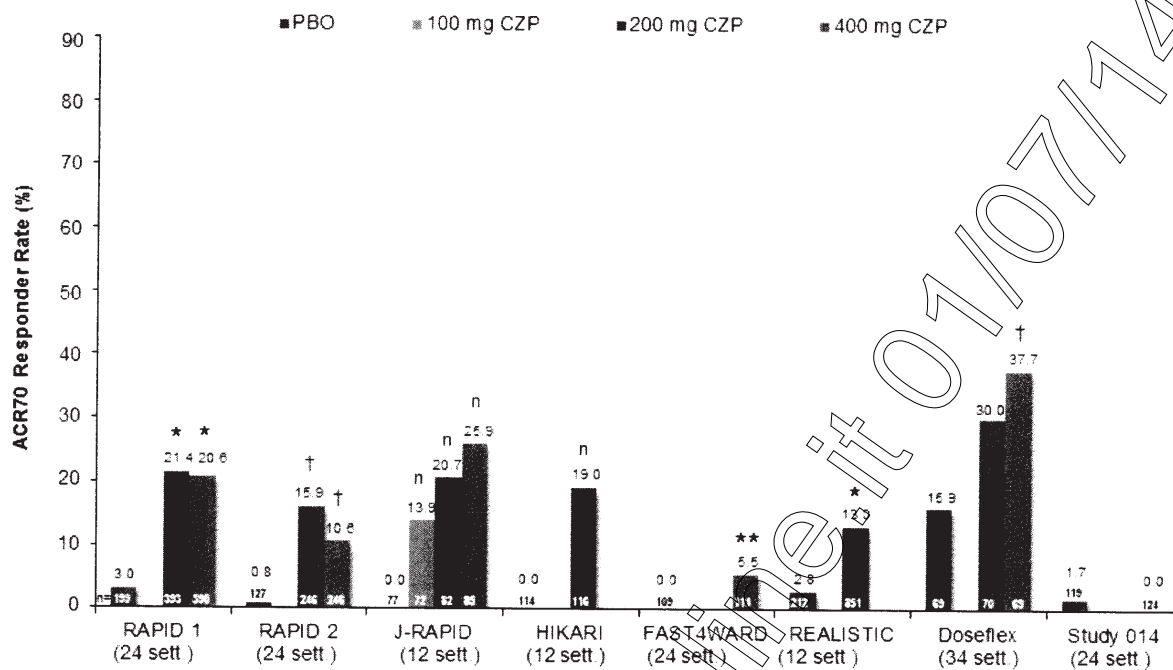
*p<0.001, **p<0.05, †p<0.01 vs placebo

FIGURA 3



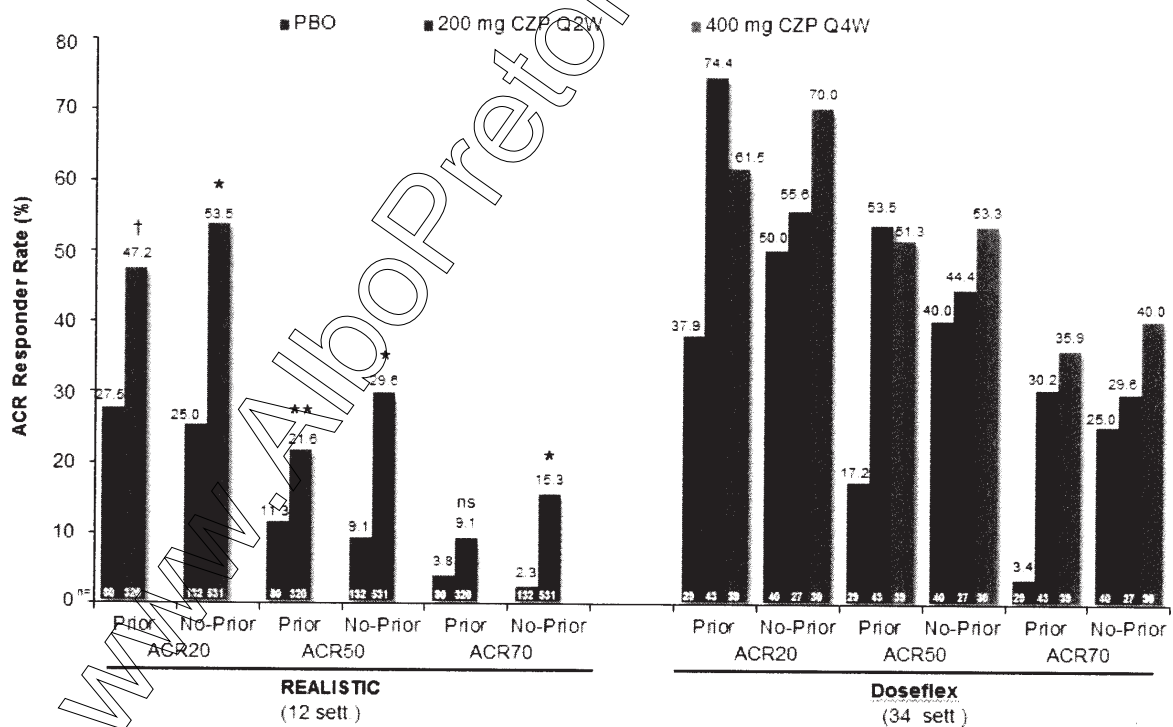
*p<0.001, **p<0.05, †p<0.01 vs placebo

FIGURA 4



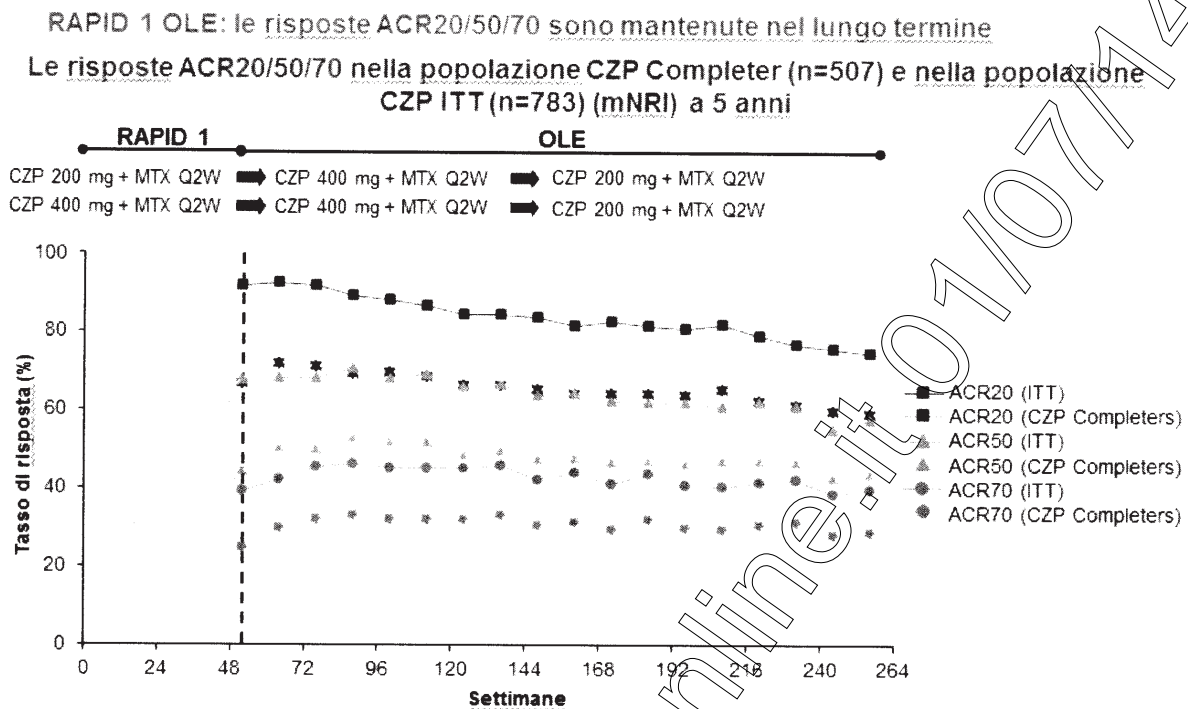
* p<0.001, ** p<0.05, † p<0.01 vs. placebo, n=not calculated

FIGURA 5



* p<0.001, ** p<0.05, † p<0.01 vs. placebo, ns=non significant

FIGURA 6

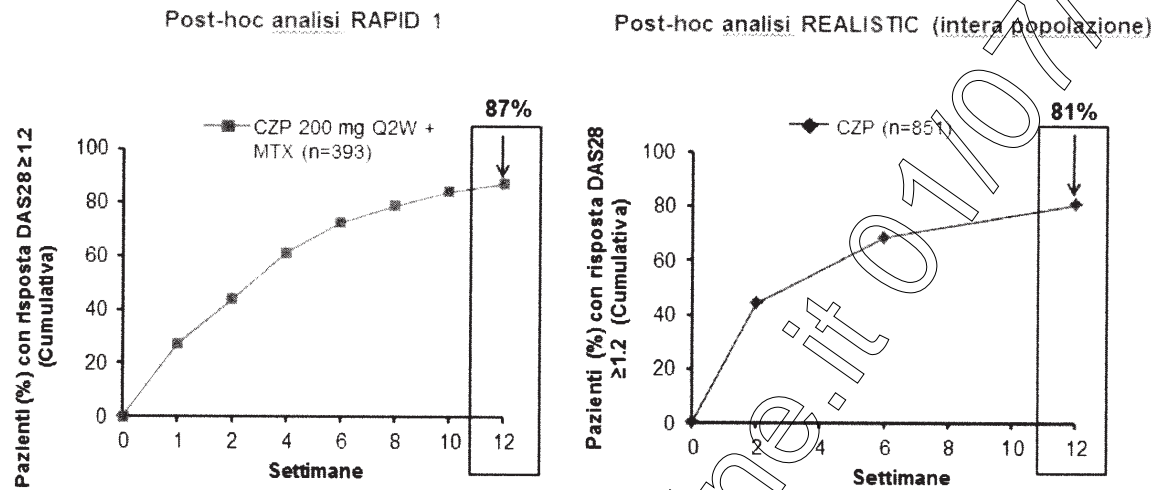


Predittività della risposta con CIMZIA®

Vista la necessità, sempre più importante, di conoscere precocemente la risposta a lungo termine all'inizio di un trattamento, sono stati analizzati i dati clinici di CIMZIA® riguardo a questo aspetto. Le analisi post-hoc condotte sugli studi RAPID 1¹⁵ e REALISTIC¹⁶ hanno confermato che la terapia con Certolizumab pegol determina una risposta rapida in un'elevata percentuale di pazienti, siano essi naive o precedentemente trattati con altri inibitori del TNF- α (Figura 7). Molto più rimarchevole è il dato che evidenzia come la terapia con Certolizumab pegol permette di predire gli esiti nel lungo termine in tempi precoci dopo l'inizio del trattamento. Infatti emerge chiaramente che il mancato miglioramento del DAS28 entro le prime 12 settimane di trattamento è predittivo di una bassa probabilità di ottenere LDA dopo un anno (Figura 8 e Figura 9). Questo permette di prendere decisioni precoci circa l'utilizzo di Certolizumab pegol.

FIGURA 7

RAPID 1 e REALISTIC: Risposta DAS28(VES) cumulativa ≥ 1.2 fino alla sett. 12



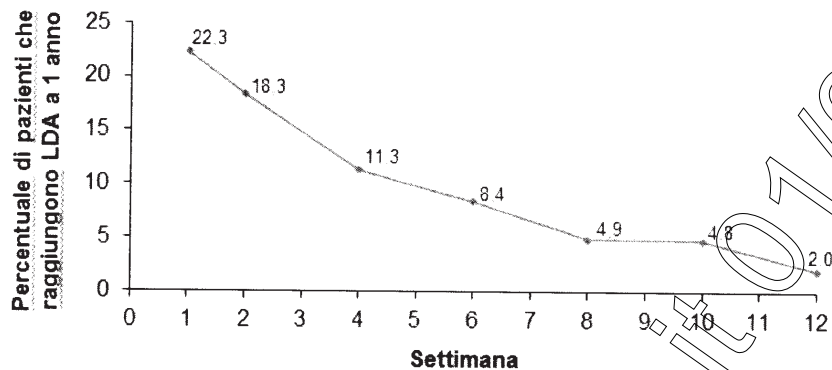
RAPID 1 e REALISTIC CZP dose 400 mg
alle Sett. 0, 2 e 4; 200 mg Q2W
successivamente

van der Heijde et al. *J Rheumatol.* 2012;39:1326-1333
Weinblatt et al. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:S520

FIGURA

RAPID 1: Post-hoc analisi dei dati a lungo termine

RAPID 1: Percentuale di pazienti con una variazione del DAS28 <1.2 e che raggiungono LDA a 1 anno (CZP 200 mg + MTX) (popolazione ITT; n=393^a)



^aIl numero di pazienti ad ogni time-point varia leggermente rispetto ai numeri della popolazione ITT a causa di dati mancanti, non imputabili

LDA=low disease activity; ITT=intention to treat

Adattato da: van der Heijde et al. *J Rheumatol.* 2012;39:1326-1333

8

FIGURA 9

REALISTIC: Post-hoc analisi: Variazione DAS28(VES) dal Basale alla sett. 12

Population	DAS28(ESR) change from baseline	Week 2	Week 6	Week 12
Overall population (n=851)	<0.6	17.9% (48/268)	12.2% (14/115)	1.4% (1/70)
	<1.2	20.9% (92/440)	13.8% (35/254)	3.9% (6/154)
	<1.8	22.4% (132/588)	17.1% (75/439)	10.5% (34/323)
Prior anti-TNF (n=320)	<0.6	14.0% (14/100)	4.7% (2/43)	0% (0/30)
	<1.2	13.0% (21/161)	7.8% (7/90)	3.2% (2/63)
	<1.8	16.5% (38/230)	12.5% (20/160)	6.0% (7/117)
No prior anti-TNF (n=531)	<0.6	20.2% (34/168)	16.7% (12/72)	2.5% (1/40)
	<1.2	25.4% (71/279)	17.1% (28/164)	4.4% (4/91)
	<1.8	26.3% (94/358)	19.7% (55/279)	13.1% (27/206)

3.2% dei DAS28 <1.2 nonresponders alla settimana 12 con precedente esposizione ad anti-TNF hanno raggiunto LDA alla settimana 28

* I riquadri verdi rappresentano ≤5% di probabilità di raggiungere uno stato di LDA alla settimana 28

I numeri in parentesi sono il numero di pazienti che hanno raggiunto uno stato di LDA alla settimana 28 sul numero di pazienti che non hanno avuto una variazione della soglia DAS28 prima o esattamente alla settimana indicata

LDA=low disease activity definita da un DAS28(VES) ≤3.2

Weinblatt et al. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:S520

Bibliografia

1. Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7.
2. Aletaha D et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:2784-92.
3. Aletaha D et al. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3226-35.
4. Keystone et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3319-3329
5. Smolen et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:797-804
6. Strand et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:996-1002
7. Fleischmann et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:805-811
8. Weinblatt et al. *Rheumatology*. 2012;51:2204-2214
9. Smolen et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:529
10. Furst et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:513
11. Choy et al. *Rheumatology*. 2012;51:1226-1234
12. Yamanaka et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:664
13. Yamanaka et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:664
14. Keystone et al. *Ann Rheum Dis* online August 5, 2013
15. van der Heijde et al. *J Rheumatol*. 2012;39:1326-1333
16. Weinblatt et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:S520 – Eular 2012

Allegato 2: Registro pazienti inclusi (dummy data)

N° identificativo paziente	Data Inizio trattamento	Valore Das 28 ad inizio trattamento	N° di anti-TNF α usati in precedenza	Data visita alla 12° settimana	Valore DAS 28 alla 12° settimana	Decisione di continuare il trattamento?	Ragione dell'interruzione	Confezioni distribuite dall'inizio del trattamento
1	21-12-2013	5		30-03-2014	3	YES		-
2	22-12-2013	4		30-03-2014	4	NO	efficacy	5
3	22-12-2013	4		30-01-2014		NO	tolerability	3