Rapporto sui risultati dell’esercizio 2021

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ai fini degli adempimenti di cui all'art. 5 del Decreto del Ministero dell'economia e finanze del 27 marzo 2013, si illustra il rapporto sui risultati redatto in conformità alle linee guida generali definite con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 18 settembre 2012.

MISSIONE :	*020 Tutela della salute*
Programma:	*001 Regolamentazione e vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure (COFOG II liv. 07.4)*
Centro di responsabilità :	*DIREZIONE GENERALE AIFA*
Obiettivo:	*La Missione coincide con il programma di attività dell'AIFA: garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica, favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo, fornire funzioni di alta consulenza tecnica al Governo ed alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome in materia di politiche per il farmaco con riferimento alla ricerca, agli investimenti delle aziende in ricerca e sviluppo, alla produzione, alla distribuzione, alla informazione scientifica, alla regolazione della promozione, alla prescrizione, al monitoraggio del consumo, alla sorveglianza sugli effetti avversi, alla rimborsabilità e ai prezzi.*
Descrizione:	*L'obiettivo di tutelare la salute attraverso la regolamentazione e vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure viene perseguito mediante l'attuazione delle seguenti 7 direttrici:* *1) Controllo della spesa farmaceutica e attività a sostegno del SSN* *2) Rafforzamento regolatorio e riorganizzazione operativa* *3) Rafforzamento dell'informazione indipendente* *4) Rafforzamento della ricerca indipendente* *5) Preparazione per emergenze sanitarie* *6) Contrasto alle carenze di farmaci e tutela del sistema farmaceutico* *7) Rafforzamento del ruolo internazionale e riconoscimento dell'AIFA a livello internazionale*
Strutture	
Al raggiungimento degli obiettivi di cui sopra partecipano la Direzione Generale, le 6 Aree operative in cui è suddivisa l'AIFA e le altre strutture a supporto delle prime, secondo la nuova organizzazione attuata mediante Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco in vigore dal 2016.	

Stanziamento per la realizzazione degli obiettivi di cui alla Missione 2021

INDICATORI:	*Tipo indicatori:*	*realizzazione fisica*
	Fonte dei dati:	*misurazione interna*
	Unità di misura:	*valore percentuale*
	Metodo di calcolo:	*media delle percentuali di realizzazione delle attività*
	Risultati attesi	*> 85%*

Il Piano della Performance 2021-2023 dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), predisposto nel rispetto della normativa vigente e sulla base dei documenti programmatici quali il Programma Triennale delle attività 2021-2023 ed il Piano annuale delle attività 2021, riporta una suddivisione della missione A "Tutela della salute attraverso la regolamentazione e la vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari aduso umano e di sicurezza delle cure" in 7 direttrici:

MANDATO ISTITUZIONALE

Promozione e tutela della salute pubblica attraverso i farmaci ad uso umano nell'unitarietà del sistema informatico

DIRETTRICE N. 1	DIRETTRICE N. 2	DIRETTRICE N. 3	DIRETTRICE N. 4	DIRETTRICE N.5	DIRETTRICE N.6	DIRETTRICE N.7
Controllo della spesa farmaceutica e attività a sostegno del SSN	Rafforzamento regolatorio e riorganizzazione operativa	Rafforzamento dell'informazione indipendente	Rafforzamento della ricerca indipendente	Preparazione per emergenze sanitarie	Contrasto alle carenze di farmaci e tutela del sistema farmaceutico	Rafforzamento del ruolo internazionale e riconoscimento dell'AIFA a livello internazionale

Di seguito è illustrato il rapporto sintetico sui risultati conseguiti nell'anno per le direttrici:

Direttrice	1) Controllo della spesa farmaceutica e attività a sostegno del SSN	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Direttrice	2) Rafforzamento regolatorio e riorganizzazione operativa	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Direttrice	3) Rafforzamento dell'informazione indipendente	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Direttrice	4) Rafforzamento della ricerca indipendente	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Direttrice	5) Preparazione per emergenze sanitarie	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Direttrice	6) Contrasto alle carenze di farmaci e tutela del sistema farmaceutico	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Direttrice	7) Rafforzamento del ruolo internazionale e riconoscimento dell'AIFA a livello internazionale	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Le voci "Risultato" degli indicatori esposti nelle tabelle di cui sopra contengono il valore a consuntivo (espresso in termini percentuali) degli indicatori contenuti nella voce "Risultati attesi" del documento di "Revisione del Bilancio di previsione 2021", nel rispetto dell'articolazione della Missione "Tutela della salute", e del relativo Programma, la "Regolamentazione e vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure". Il confronto tra le voci "Risultato" degli indicatori contenuti nel presente documento e le voci "Risultati attesi" degli indicatori contenuti nel documento di "Revisione del Bilancio di previsione 2021" non evidenzia scostamenti.

Per la determinazione del valore indicato nelle voci "Risultato" è stata considerata la media delle percentuali di realizzazione delle attività, così come risultante dalle analisi svolte per la predisposizione della Relazione sulla Performance 2021 (in corso di finalizzazione) e per il ciclo della performance in generale.

Per dare un maggior dettaglio al grado di raggiungimento dei risultati raggiunti nel periodo considerato, nelle tabelle di cui sopra sono stati esposti i risultati secondo la declinazione delle direttrici previste dell'AIFA contenute sia nel "Piano della Performance" che nella "Relazione della Performance", così da consentire il raccordo fra tutti i documenti previsti all'art. 5 del DPCM 18 settembre 2012.

Risultati gestionali 2021 delle Aree di intervento

In base al vigente Regolamento l'Agenzia è strutturata in 6 Aree gestionali e in strutture trasversali di supporto quali l'Ufficio di Presidenza, l'Area Relazioni Esterne, l'Area Legale, il Settore Relazioni Internazionali,il Settore ICT, l'Ufficio Controllo di Gestione e l'Ufficio Qualità delle Procedure.

Di seguito è riportato l'elenco delle Aree tecnico-scientifiche che compongono l'attuale assetto organizzativo dell'Agenzia:

Area 1 - Pre-Autorizzazione (Controlli e protocolli pre-autorizzativi sulla ricerca sperimentazione clinica dei farmaci);

Area 2 – Autorizzazione medicinali (Processo registrativo e autorizzativo dei medicinali);

Area 3 - Vigilanza Post-Marketing (Vigilanza sui farmaci in commercio);

Area 4 - Strategia ed Economia del Farmaco (Strategie e politiche sui farmaci);

Area 5 - Ispezioni e Certificazioni (Attività ispettive GMP, GCP, GVP e certificazioni officine produzionemedicinali ed API).

Tra le Aree gestionali, alle Aree tecnico-scientifiche sopra indicate si aggiunge l'**Area Amministrativa** con il compito di gestire risorse umane, strumentali e finanziarie per il perseguimento dell'equilibrio economico dell'Agenzia, risultato di cui si fornisce evidenza nel documento del bilancio d'esercizio.

Nella sezione che segue, ai fini di una maggior comprensibilità dei risultati gestionali, viene fornita una descrizione più dettagliata dell'attività svolta nel corso dell'esercizio 2021 e dei risultati raggiunti dalle 5 Aree tecnico-scientifiche che rappresentano il core business dell'Agenzia, dando particolare evidenza dei risultati riferibili agli obiettivi triennali (per la parte realizzata nel 2021) ed annuali contenuti nel collegato Piano della Performance 2021-2023.

Area 1 – Pre -Autorizzazione

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Aumentare l'efficacia ed il livello qualitativo della ricerca indipendente", per il 2021 in riferimento al "Rafforzamento delle competenze dei ricercatori indipendenti", nel corso del 2021 è stato finanziato un bando mirato per studi sugli Anticorpi Monoclonali per il trattamento del COVID-19, realizzando la formazione dei ricercatori indipendenti mediante lo svolgimento di *call* e iniziative mirate ai vincitori del bando. Sono stati effettuati tre incontri di formazione con tutti i 4 *Principal Investigator* per condividere i risultati derivanti dalle ultime evidenze ed affrontate le seguenti tematiche: i) l'importanza dei protocolli "adattativi" in un simile contesto al fine di poter prevedere l'inserimento dei trattamenti che si rendono via via disponibili; ii) l'importanza di condurre gli studi al fine di poter eseguire una meta-*analysis* prospettica; iii) l'ottimizzazione dei protocolli per disegni comparativi.

Nel 2021 non è stato completato l'adeguamento della normativa nazionale per le sperimentazioni cliniche secondo Regolamento europeo, pertanto in attesa della normativa definitiva a livello nazionale è stata avviata a dicembre una ricognizione di eventuali esigenze formative specifiche da parte dei ricercatori e promotori indipendenti, mediante l'iniziativa pubblicata nella sezione "Regolamento europeo sperimentazioni cliniche" del portale istituzionale di AIFA. Inoltre, in assenza dei decreti ministeriali di adeguamento ai requisiti del Regolamento europeo e conseguente nuovo assetto a livello nazionale, è stato necessario posticipare tutte le relative attività di formazione mirata, a dicembre 2021 è stata aperta una *call* dedicata ai ricercatori e promotori indipendenti per acquisire le rispettive esigenze in materia di formazione sul regolamento europeo e programmare incontri di formazione mirati, da svolgersi nel corso del 2022.

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Rafforzamento del ruolo internazionale e riconoscimento dell'AIFA a livello internazionale" per il 2021 in riferimento alla "Partecipazione ai tavoli e gruppi di lavoro di interesse strategico a livello internazionale, con particolare riferimento all'implementazione del Regolamento Europeo sulle sperimentazioni cliniche, all'emergenza COVID-19 ed alla revisione della normativa europea in materia di *unmet need* e accessi precoci ai farmaci" si fa presente che:

a) nel corso del 2021 l'AIFA ha aderito a n. 97 sperimentazioni e n. 400 modifiche sostanziali, pari a quasi il 100% del totale delle VHP per le quali è stata chiesta la sua partecipazione. Il numero delle partecipazioni come *Reference* NCA è stato pari a n. 7 sperimentazioni e n. 68 emendamenti sostanziali. Inoltre, n. 6 sperimentazioni e n. 9 emendamenti sostanziali sono stati valutati in maniera coordinata con il rispettivo comitato etico coordinatore, nell'ambito del progetto pilota nazionale;

b) l'AIFA ha partecipato in maniera attiva e costante a tutti i gruppi del *network* europeo nel settore delle sperimentazioni cliniche, svolgendo anche il ruolo di segreteria del Clinical Trial Facilitation Group (CTFG). In relazione alla redazione di documenti di *guidance*, nel corso del 2021 i delegati AIFA al CTFG sono risultati autori di diversi documenti. Nell'ambito della partecipazione ai lavori dell'International Coalition of Medicines

Regulatory Authorities (ICMRA), l'AIFA è stata co-lead del gruppo ICMRA sulla regulatory *flexibility* (elaborazione della *survey* WHO in materia di flessibilità regolatoria durante la pandemia), con la pubblicazione da parte di ICMRA del "*Report on the review of regulatory flexibilities/agilities as implemented by National Regulatory Authorities during Covid-19 pandemic*". Infine, da dicembre 2021 l'AIFA è componente del working group sulla transizione del CTFG a Clinical Trials Coordination Group, di supporto al relativo *steering group*.

Per quanto riguarda l'attività finalizzata a "Favorire l'accesso precoce a farmaci, farmaci orfani e farmaci innovativi nelle condizioni di *unmet need,* garantendo la tutela della sicurezza dei pazienti e l'appropriatezza scientifica e regolatoria degli accessi autorizzati", si rappresenta che sono state prese in carico tutte le richieste di accesso pervenute (in particolare, n. 2.125 richieste per il Fondo 5% e n. 34 per gli usi non ripetitivi di terapie avanzate). Per quanto concerne le casistiche COVID-19, nel corso del 2021 le richieste di accesso per uso non ripetitivo di terapie avanzate per il trattamento della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) da SARS-COV-2 sono state n. 6 e le richieste di inserimento di farmaci negli elenchi ai sensi della L. 648/96 sono state n. 4. Tutte le richieste per COVID-19 hanno avuto tempistica accelerata.

Nel corso del 2021 inoltre è stata implementata una nuova modalità di supervisione delle richieste di inserimento negli elenchi ai sensi della L. 648/9, con una valutazione integrata del relativo impatto di spesa. Tale modalità ha evidenziato un risparmio totale di spesa per il SSN, a seguito degli inserimenti avvenuti nel corso del 2021, per un importo complessivo pari ad euro 36.199.640.

Infine per quanto riguarda l'attività di analisi e valutazione degli usi terapeutici (DM 07/09/2017) si rappresenta che è stata regolarmente aggiornata in tempo reale la tabella dei programmi di uso compassionevole, per un totale di n.18 nuovi programmi valutati e pubblicati e che è stata realizzata l'analisi sui programmi di uso compassionevole e usi non ripetitivi di terapie avanzate, (incluso un focus specifico sulle casistiche specifiche per l'emergenza COVID-19).

Ufficio Sperimentazione Clinica

Al fine di "Incentivare la ricerca clinica in Italia attraverso la gestione regolatoria della sperimentazione clinica" si fa riferimento alle Sperimentazioni Cliniche (SC) e agli Emendamenti Sostanziali (ES) valutati rispetto a quelli ricevuti.

Per quanto concerne le SC di rappresenta che:

a) sono stati emessi n. 943 provvedimenti di autorizzazione e /o diniego di SC (di cui n. 44 procedure COVID-19 con procedura prioritaria e accelerata) rispetto alle n. 861 richieste di autorizzazioni di SC validate nel 2021 (il dato in eccesso sulle autorizzazioni tiene conto delle SC autorizzate nel 2021 ma presentate a fine 2020);
b) è stato fornito supporto alla scrittura della bozza dei DM attuativi della Legge 11 gennaio 2018, n 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza del Ministero della Salute...", per la parte relativa alla sperimentazione clinica.

Per quanto concerne gli ES si rappresenta che sono stati emessi n. 3.172 provvedimenti di autorizzazione e/o diniego (di cui n. 52 procedure COVID-19 con procedura prioritaria e accelerata) a fronte delle n. 3.176 di richieste di autorizzazioni di ES validati.

Ufficio Ricerca Indipendente

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Aumentare l'efficacia ed il livello qualitativo della ricerca indipendente" per il 2021 in riferimento al "Rafforzamento della ricerca indipendente" attraverso il "Finanziamento della ricerca indipendente sulla base delle risorse già disponibili" si rappresenta che previa attenta ricognizione dei fondi disponibili (anni pregressi e annualità in corso) l'AIFA ha proceduto alla predisposizione di n. 2 bandi (beta-talassemia e deprescrizione) di concerto con il CTS e l'Ufficio HTA (Rapporto Osmed popolazioni anziane) e alla finalizzazione di uno studio interventistico (Ammuravid) con l'obiettivo primario di verificare l'efficacia dell'aggiunta di Remdesivir o Baricitininb alla terapia standard con desametasone e l'esistenza di interazioni/sinergismi tra Remdesivir e Baricitinib in soggetti con malattia da COVID-19 moderata e a rischio di progressione.

I 2 Bandi predisposti non sono stati pubblicati in attesa dell'applicazione del DM sulle sperimentazioni non profit che permetterà di avviare protocolli di studio indipendenti con nuove regole.

Inoltre sono state finalizzate due specifiche convenzioni con l'ISS corrispondenti a due studi osservazionali con l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza dei vaccini anti COVID-19 su distinte popolazioni (pazienti con insufficienza renale e pazienti residenti in RSA).

Infine nell'ambito dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, attraverso uno specifico bando, sono stati valutati n. 12 protocolli di studio e n. 4 di questi sono stati ammessi al finanziamento. L'obiettivo dei suddetti studi è quello di acquisire nuove evidenze sull'efficacia degli anticorpi monoclonali nella cura dei pazienti affetti da COVID-19 in fase precoce di malattia, non ospedalizzati e che presentino o meno fattori di rischio che possano aggravare la prognosi.

Per quanto riguarda la "Gestione dei bandi AIFA per la ricerca scientifica indipendente" per incentivare, finanziare e monitorare la ricerca indipendente sui farmaci relativamente a tematiche coerenti con finalità ed obiettivi del SSN, si rappresenta che nel febbraio 2021, a seguito della pubblicazione del Bando AIFA Anticorpi Monoclonali per COVID-19, sono pervenuti n. 14 protocolli di studio che, dopo essere stati valutati da apposita Commissione valutatrice, hanno portato alla definizione dei contratti con i singoli vincitori.

È stato inoltre progettato e realizzato un gestionale interno utile a mappare l'andamento degli studi ammessi al finanziamento negli anni precedenti; tale gestionale è stato pienamente utilizzato per redigere un report sulla Ricerca Indipendente finanziata da AIFA. Il predetto gestionale ha facilitato il puntuale monitoraggio dell'impiego dei fondi di finanziamento dei Bandi pregressi, permettendo il recupero di 2,4 milioni di euro. È stato infatti attuato un attento monitoraggio scientifico e amministrativo-contabile sugli studi finanziati nell'ambito dei

pregressi Bandi, curando il perfezionamento circa n. 80 nuovi atti modificativi integrativi dei contratti di finanziamento in essere al fine di riconoscere un'estensione contrattuale di natura straordinaria per la prosecuzione e la finalizzazione degli studi (tale attività si è resa necessaria a seguito delle continue richieste pervenute dalla quasi totalità dei PI circa la difficoltà di riuscire a rispettare le tempistiche sull'arruolamento dei pazienti dovuta all'emergenza epidemiologica da COVID-19 come ad esempio il mancato accesso alle strutture ospedaliere per i pazienti e la difficoltà negli spostamenti).

È stato inoltre monitorato costantemente l'andamento dello studio strategico di AIFA (Interceptor), anche attraverso incontri periodici di aggiornamento con tutti i centri partecipanti.

Area 2 – Autorizzazione Medicinali

Al fine di "Migliorare la trasparenza sui procedimenti dell'Area autorizzazione medicinali, sia comunicandone le attività che facilitando l'interazione con gli stakeholders" è stata predisposta una relazione annuale sui procedimenti, redatta con il supporto di tutte le strutture organizzative afferenti l'Area in oggetto, che è stata pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia al fine di garantire la trasparenza sui procedimenti e favorire l'interazione con i portatori d'interessi.

Si rappresenta inoltre che, in tema di registrazione dei medicinali allergeni, è stato elaborato un documento a supporto degli stakeholders per facilitare la comprensione dei requisiti regolatori e tecnici ai fini della loro registrazione.

Per quanto attiene invece alla registrazione dei medicinali omeopatici, sono stati valutati tutti i 134 dossier, tutti i 105 post approval committement (PAC) pervenuti e è stata emessa una Procedura Operativa Standard interna (POS 325) attualmente in vigore.

Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Al fine di "digitalizzare i processi autorizzativi attraverso l'implementazione di sistemi IT" è stato implementato un nuovo *workflow* per la gestione delle domande di AIC con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata.

Per "Migliorare la trasparenza sui procedimenti", è stato condiviso con gli stakeholders l'aggiornamento dei requisiti nazionali da inserire nella Blue Box (https://www.aifa.gov.it/en/-/aggiornamento-dei-requisiti-nazionali-da-inserire-in-blue-box-artt-57-e-62-direttiva-2001-83-ce-e-successive-modificazioni-).

Inoltre al fine di "efficientare il procedimento autorizzativo" è stata implementata la procedura per i farmaci generici di classe C con il comunicato "Criteri e modalità di applicazione della nuova procedura di classificazione ai fini della rimborsabilità" (si veda https://www.aifa.gov.it/en/-/procedura-semplificata-generici-classe-c-criteri-e-modalita-di-applicazione-della-nuova-procedura-di-classificazione-ai-fini-della-rimborsabilita).

È stata inoltre implementata la procedura interna per la gestione AIC-HTA dei medicinali non negoziati entro 30 giorni dall'invito a presentare domanda, con adozione del provvedimento C(nn) da parte di AIC (in vigore per i

provvedimenti di AIC valutati a partire dalla CTS di ottobre). Infine è stato introdotto un nuovo template di determina che consente - oltre alla semplificazione dei contenuti e conseguenti minori oneri di istruttoria - di rilasciare l'AIC nelle more dell'approvazione/distribuzione dei materiali educazionali/Dear Doctor Letter, prima dell'effettiva commercializzazione del medicinale (in vigore dal 1 gennaio 2022).

Per quanto riguarda il dato delle nuove AIC con procedura, per tutte le 40 pratiche pervenute nel 2021 è stata completata la valutazione dell'intero dossier tecnico ed emessa la prima richiesta di documentazione all'azienda.

Per quanto riguarda invece le autorizzazioni di nuove AIC di Mutuo Riconoscimento/Decentrate per cui l'Italia è Concerned Member State (CMS), nel 2021 sono state presentate 346 domande di nuova AIC/line extension IT-CMS di cui 315 procedure sono state concluse. Dal rapporto "concluse/in carico" complete della documentazione, il valore percentuale è del 91% (315/346); le procedure non concluse sono dovute al necessario prolungamento degli iter di molte procedure IT-CMS a partire da marzo 2020, concordato a livello internazionale per far fronte alle problematiche causate dall'emergenza sanitaria.

Per quanto riguarda il dato delle nuove AIC con procedura europea per cui l'Italia è Refernced Member State (RMS), nel 2021 sono pervenute 9 domande di nuova AIC/Line extension MR/DC IT-RMS ed esse sono state tutte concluse.

Ai fini della pubblicazione dei Rapporti di valutazione (PAR) sul sito istituzionale AIFA, si fa riferimento alle AIC rilasciate e il cui estratto della determina autorizzativa è stato pubblicato in G.U. entro il mese di novembre 2021; pertanto da gennaio 2021 a novembre 2021 sono stati pubblicati sul portale 65 PAR rispetto alle 33 procedure pubblicate in GU nel 2021.

Questo dato è dovuto al fatto che i PAR pubblicati sul portale AIFA sono pari al numero di procedure nazionali e IT RMS rilasciate nell'anno 2021, tuttavia poiché la loro pubblicazione sul portale può avvenire solo dopo la pubblicazione dell'estratto della determina in GU, alcuni PAR pubblicati nel 2021 sono relativi ad AIC rilasciate a fine 2020, ma pubblicate in G.U. nel 2021.

Infine nel 2021 sono stati inseriti nella Banca Dati Stampati (BDS) 600 stampati a fronte di 312 AIC rilasciate. Il numero degli stampati inseriti e approvati in BDS è superiore alle AIC rilasciate nell'anno, in quanto il dato comprende anche gli stampati approvati dall'Ufficio AIC ed inviati al Settore HTA le cui AIC non sono ancora state rilasciate poiché è in corso la negoziazione del prezzo.

Ufficio Procedure Post Autorizzative

Per quanto riguarda l'autorizzazione delle "modifiche minori" (variazioni di tipo I Nazionale e IT-CMS, comprese le domande ai sensi dell'art.78 e 79 del D.lgs. 219/2006) si rappresenta che sono state concluse 8.131 pratiche a fronte delle 6.921 richieste complete della necessaria documentazione, mentre sono state concluse 537 variazioni tipo I ad alta priorità a fronte delle 522 assegnate complete della documentazione.

Per ciò che concerne invece l'autorizzazione delle "modifiche maggiori" (variazioni tipo II) le procedure nazionali

e IT-CMS concluse sono 772 a fronte delle 686 assegnate nel 2021 complete della necessaria documentazione.
In riferimento ai rinnovi delle AIC (nazionali e IT-CMS), nel 2021 il numero di rinnovi conclusi è stato di 260 a fronte delle 258 procedute complete della documentazione.
In merito alle variazioni di tipo I e tipo II di procedure Comunitarie (MR/DC) dove l'Italia è Paese di Riferimento (IT-RMS) nell'anno 2021 sono pervenute 873 pratiche e complessivamente nel 2021 sono state evase 1.058 procedure di questo tipo.
Per quanto riguarda i rinnovi di procedure Comunitarie (MR/DC) dove l'Italia è Paese di Riferimento (IT-RMS) nell'anno 2021 sono state concluse 6 pratiche a fronte delle 6 procedure assegnate e complete della documentazione.
Infine nel 2021 sono stati inseriti nella Banca Dati Stampati (BDS) 600 stampati relativi a variazioni (e rinnovi), ne sono stati approvati ed inseriti 2.768 a fronte delle 3.282 variazioni (e rinnovi) valutati.

Ufficio Valutazione Medicinali Biologici

Al fine di "Migliorare la trasparenza" l'ufficio ha condiviso preliminarmente con gli stakeholder le nuove modalità operative di presentazione delle istanze/notifiche destinate all'ufficio VMB conseguenti all'introduzione del sistema di gestione documentale DocsPA attraverso un comunicato sul Portale istituzionale (https://www.aifa.gov.it/-/trasmissione-documentazione-relativa-all-import/export-di-sangue-umano-e-certificazione-plasma-master-file).
Nell'ottica di "Garantire la performance sui processi autorizzativi dei medicinali" nel 2021 sono state finalizzate 6 istanze per l'autorizzazione di nuove procedure di immissione in commercio nazionali e IT-CMS di medicinali biologici (fase endo-procedimentale) pervenute nel 2020.
Sono state inoltre concluse 2 istanze di valutazione pervenute nel 2021.
Tutti gli stampati delle procedure completate sono stati lavorati ed è stata conclusa la procedura nazionale di certificazione iniziale o ricertificazione annuale di Plasma Master File (PMF).
Riguardo le procedure di variazione di AIC nazionali e IT-CMS di medicinali biologici (fase endo-procedimentale), le variazioni di tipo I valutate e chiuse nell'anno sono state 413 rispetto alle 365 assegnate e le variazioni tipo II (Nazionale, IT-RMS e IT-CMS) concluse sono state 158 a fronte delle 113 assegnate.
In merito alle procedure nazionali e IT-CMS di rinnovo di medicinali biologici (fase endo-procedimentale) sono state concluse 10 pratiche a fronte delle 8 procedure assegnate.
Infine, per ciò che concerne la valutazione mirata all'importazione/esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti per la produzione di medicinali emoderivati, sono state trattate tutte le 427 pratiche entrate nell'anno.

Ufficio Certificazioni ed Importazioni Parallele

Al fine di "Migliorare la trasparenza sui procedimenti" e di condividere documenti aventi impatto sugli

stakeholders prima della loro adozione, è stato condiviso a mezzo PEC con le associazioni di categoria ed i titolari AIP il comunicato sugli adempimenti post Brexit, così come è stato condiviso con le associazioni di categoria, prima della pubblicazione, l'aggiornamento delle modalità applicative della procedura di rinnovo AIP (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847574/comunicazione_applicazione_ART.38_D.LGS%20219_2006.pdf).

Per ciò che concerne la "Gestione delle procedure di autorizzazione e variazione dei medicinali di importazione parallela", nel corso del 2021 sono state lavorate e chiuse 1.237 pratiche relative ad autorizzazioni all'importazione parallela (AIP)e variazioni di AIP, a fronte di 1.071 domande ricevute nell'anno e complete della documentazione e del parere CTS.

Per quanto riguarda le procedure di rinnovo (periodo 2018-2021) dei medicinali di importazione parallela sono state lavorate e chiuse 288 domande di rinnovo dell'AIP a fronte di 371 domande depositate nel 2021.

In riferimento al rilascio dei Certificati di Prodotto Farmaceutico (CPP), nel corso dell'anno sono state evase tutte le 1.652 istanze pervenute, con il rilascio di 2.341 certificati complessivi.

In merito alle richieste pervenute dalle Autorità Regolatorie di altri Paesi UE dei dati tecnico/amministrativi dei medicinali autorizzati in Italia al fine dell'esportazione parallela, tutte le 195 richieste ricevute nel 2021 sono state evase.

Infine, sono state verificate tutte le 185 notifiche relative alle concessioni di vendita di medicinali sul territorio nazionale, a seguito di istanza presentata dai titolari di AIC.

Area 3 - Vigilanza Post Marketing

In seguito alla pandemia da Sars-Cov 2 e alla relativa imponente campagna di vaccinazione, è stata effettuata un'analisi, sia dei dati di farmacovigilanza sui vaccini anti-Covid-19, sia sui principali medicinali utilizzati nelle terapie anti-Covid-19; in tale ambito sono state pubblicate sul sito istituzionale una relazione annuale sulle attività di analisi dei dati di farmacovigilanza dei vaccini anti-Covid-19 e due relazioni semestrali sulle attività di analisi dei dati di farmacovigilanza dei principali medicinali utilizzati nelle terapie anti-Covid-19.

L'Area Vigilanza Post Marketing si è inoltre dedicata a procedimentalizzare l'attività di gestione dei fondi di farmacovigilanza e a razionalizzare le iniziative di farmacovigilanza attiva attraverso la formalizzazione di una istruzione operativa interna (POS 408) per la verifica dei progetti proposti dalle Regioni da finanziare attraverso i fondi di farmacovigilanza, mettendo in atto gli adempimenti previsti dall'Accordo Stato-regioni del 6 giugno 2019 per l'utilizzo dei Fondi FV 2015, 2016 e 2017, nell'ambito delle proprie competenze.

Sono stati approvati tutti i 31 progetti di farmacovigilanza proposti e sono stati valutati tutti i 159 report pervenuti.

È stato inoltre somministrato ai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) un questionario, aggiornato rispetto all'anno precedente, per la rilevazione delle attività e sono stati effettuati 3 audit CRFV.

Ufficio di Farmacovigilanza

Nel corso del 2021 sono state finalizzate tutte le procedure comunitarie pervenute in aderenza ai termini ed alle tempistiche fissate da EMA. Sono state evase tutte le 68 procedure pervenute (39 PSUR, 12 PASS, 13 Rinnovi CAP ed *Annual Reassessment*, 4 MEA) nel rispetto dei tempi.

Sono state inoltre pubblicate sul portale AIFA 31 note informative importanti e 38 comunicati stampa ed è stata assicurata la totalità delle pubblicazioni richieste da EMA, o comunque necessarie, su iniziativa dell'AIFA.

Nel corso del 2021 è stata poi assicurata la risposta al 90% delle *Non Urgent Information* di sicurezza inviate da EMA o altri Stati Membri (12 su 13) e al 100% dei *Rapid Alert* inviati (1 su 1).

Per quanto riguarda lo smaltimento delle istanze di rinnovo in ingresso pervenute negli anni passati, pari a 287 al 31.12.19, si rappresenta che nel corso del 2021 sono state evase 79 procedure rispetto alle rimanenti 148 procedure ancora *pending* alla data del 31.12.20.

Infine nel 2021 è stata assicurata la partecipazione attiva a tutte le 75 riunioni comunitarie previste.

Ufficio Gestione dei Segnali

Nell'ottica di "Aumentare l'efficienza del sistema di segnalazione spontanea" nel 2021 sono state svolte tutte le attività necessarie per supportare il settore ICT nello sviluppo di un ambiente di test delle funzioni del sistema gestionale denominato "Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza" (NRNF) di segnalazione on-line e di analisi dei dati.

Nell'anno 2021 sono state evase 304 richieste inerenti le procedure di registrazione e/o revoca in RNF e sono stati richiesti 15 aggiornamenti sul portale AIFA con relativa pubblicazione.

Sono state inoltre emanate 2 diffide verso due aziende farmaceutiche, per mancato rispetto dell'obbligo di registrazione del responsabile di farmacovigilanza nella RN e per una di esse si è proceduto alla sospensione delle AIC dei relativi prodotti.

Infine si rappresenta che le segnalazioni pervenute nell'anno 2021 sono state tutte monitorate e che sono state anche condotte analisi ad interim discusse durante le riunioni dei gruppi di lavoro dedicato all'analisi dei segnali sui farmaci e vaccini (GLASF e GLASV).

Sul sito istituzionale dell'AIFA sono stati pubblicati 9 rapporti sull'andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccini COVID.

Ufficio Misure Gestione del Rischio

Nell'ambito della "Valutazione del rapporto rischio/beneficio di medicinali o classi di medicinali e delle misure di minimizzazione del rischio", con particolare riferimento alla "Valutazione di Risk Management Plan (RMP)", sono state evase 453 pratiche a fronte dei 477 RMP pervenuti.

Ufficio Informazione Scientifica

Nell'ambito dell'obiettivo triennale relativo alla "Informazione indipendente al pubblico", quindi alla produzione di campagne informative di 'cultura del farmaco' rivolte al pubblico nel 2021, sono state predisposte le campagne informative relative al documento informativo sul foglio illustrativo, al documento informativo sulla differenza tra siero e vaccino e all'ABC degli studi clinici. È stato inoltre inviato l'aggiornamento del documento divulgativo sui farmaci equivalenti, che è stato successivamente pubblicato sul sito istituzionale.

Al fine di "Favorire un corretto uso dei farmaci mediante il servizio domanda/risposta agli utenti (Servizio Farmaci-line)" è stata realizzata la relazione annuale sull'attività del Centro Informazione Indipendente sul Farmaco da cui si evince che il numero dei quesiti pervenuti è stato pari a 7.780 (alla cui totalità è stato fornito riscontro) e il tempo medio di risposta è stato di un giorno.

Tra le tipologie di quesiti pervenuti, le richieste più numerose riguardano le problematiche legate alla pandemia Covid-19. (3.626), seguita da quesiti sulla normativa (1.210), reazioni avverse (921) e indisponibilità dei farmaci (860).

Area 4 - Strategia ed economia del farmaco

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Controllo della spesa farmaceutica, consolidamento e sviluppo di rapporti e attività per garantire la sostenibilità del SSN" al fine di provvedere al "Monitoraggio dell'andamento della spesa" sono state effettuate le seguenti attività:

- a marzo 2021 è stato presentato un "cruscotto antibiotici" con il dettaglio regionale e di ASL e a luglio 2021 è stato pubblicato un documento sull'andamento della spesa degli ultimi 3 anni;
- è stata stipulata una convenzione con l'AGENAS per la costituzione di una rete di centri del SSN, IRCCS e altri istituti di ricerca di rilievo nazionale per il supporto AIFA, OSMED e per l'ottimizzazione dell'uso dei farmaci con la collaborazione di altre istituzioni quali appunto ISS, Agenas, Regioni, etc.
- è stato pubblicato il Rapporto OSMED 2020, oltre ad altri report periodici (cfr. paragrafo dell'Ufficio Monitoraggio Spesa Farmaceutica).

Al fine di "definire i tetti di spesa e la gestione degli eventuali sfondamenti degli anni precedenti" è stata pubblicata la determinazione per lo sfondamento 2020 a dicembre 2021.

In merito alla "Approvazione di farmaci e negoziazione-rinegoziazione dei prezzi a carico del SSN" attraverso la gestione delle procedure di approvazione di farmaci con valutazione del livello di innovatività e negoziazione-rinegoziazione dei loro prezzi (secondo tempistiche trasparenti con indicazione sintetica delle motivazioni di eventuale mancata rimborsabilità e collocazione in fascia C in ciascuna determina e maggiori informazioni riportate sul sito dell'Agenzia) si rappresenta che sono state valutate e pubblicate tutte le procedure relative ai farmaci innovativi ed è stata pubblicata la scheda GRADE.

Inoltre per il "Controllo dei tetti della spesa farmaceutica diretta e convenzionata, definizione del pay-back a

carico delle imprese farmaceutiche e gestione degli eventuali contenziosi" è stata svolta l'attività di individuazione/revisione annuale dei tetti di spesa farmaceutica in raccordo con le strutture del Ministero della Salute.

Si è svolto il confronto con imprese e Regioni per la gestione dei relativi pay-back e gestione dell'eventuale contenzioso e sono stati forniti tutti i pareri richiesti dal Ministero della Salute relativi alle Regioni in regime di piano di rientro concordati.

Per quanto riguarda il "Controllo della spesa farmaceutica sulla base della banca-dati OsMed", è stato fornito supporto in particolare all'attività del CdA AIFA e a tutte le negoziazioni in corso sottoposte alle Commissioni CTS-CPR e, oltre al sopra citato Rapporto Osmed, è stato pubblicato un rapporto sugli antibiotici e uno sulla popolazione anziana.

In merito alla revisione del Prontuario Farmaceutico Nazionale (PNF) sono state adottate due nuove Note (ovvero quella sui farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva e quella sui farmaci antidiabetici) e in tema di confronto dei prezzi all'interno di categorie terapeutiche omogenee e riallineamento dei farmaci di prezzo più elevato è stata svolta l'attività istruttoria per i farmaci contenenti Vitamina D (ed analoghi) e inibitori di pompa protonica.

Per quanto riguarda l'aggiornamento, l'interoperabilità dei registri AIFA e la disponibilità dei dati per le Regioni è stata condotta un'analisi dei problemi di riservatezza da superare per rendere disponibili i dati individuali alle Regioni, sono state portate a termine tutte le attività indicate dalla CTS relativamente ai registri attualmente esistenti da mantenere attivi e sono state redatte 4 relazioni per l'aggiornamento periodico e la comunicazione alle Regioni dei prezzi massimi di cessione al SSN di ogni specialità.

In tema di definizione dei criteri di inserimento dei farmaci nella lista di trasparenza è stata adottata la determina AIFA a febbraio 2021 contenente i nuovi criteri.

In aggiunta, per ciò che attiene al supporto alle Regioni nella definizione di strategie di acquisto efficienti:

- è stata avviata insieme alla CTS la revisione del documento AIFA in materia di giudizi di equivalenza terapeutica e si prevede la conclusione entro giugno 2022);
-è stata completata l'attività istruttoria per la valutazione della sovrapponibilità dei farmaci per il trattamento dell'emofilia (giudizi di equivalenza terapeutica;
- è stata presentata alle Regioni la convenzione quadro con CONSIP al fine di condividere buone pratiche in materia di appalti pubblici di acquisto di farmaci.

Infine si è garantita la partecipazione sistematica alle riunioni della Commissione Salute della Conferenza Stato-Regioni e la presentazione delle relazioni sulle materie attinenti al farmaco.

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Rafforzamento regolatorio e riorganizzazione operativa" per il 2021 in

riferimento all' "Adozione del nuovo Regolamento di organizzazione e funzionamento di CTS e CPR, volto a favorirne efficacia ed efficienza delle rispettive attività" era prevista la ridefinizione entro l'anno delle disposizioni del Regolamento che disciplina il funzionamento e le attività di CTS e CPR (delibera CdA n. 7 del 20 gennaio 2014). L'obiettivo concernente la revisione del vigente Regolamento di organizzazione e funzionamento CTS - CPR è stato posto trasversalmente in capo a diverse strutture tra cui l'Ufficio Segreteria Organismi Collegiali, che ha avviato lo studio delle principali criticità dell'attuale assetto, alla luce della concreta esperienza di lavoro con gli organi collegiali, in attesa anche della condivisione di quanto elaborato dalle altre strutture. Questa attività è stata sospesa tuttavia in attesa della definizione effettiva di una riorganizzazione dell'Agenzia, cui verrebbe a ricollegarsi la riforma della CTS e del CPR in vista della costituzione di una Commissione Unica.

Settore HTA ed Economia del Farmaco

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Controllo della spesa farmaceutica, consolidamento e sviluppo di rapporti e attività per garantire la sostenibilità del SSN" per il 2021 in riferimento al "Contenimento della spesa al fine di evitare il superamento dei tetti programmati" sono state svolte diverse attività, tra cui:

- l'adozione di 2 nuove note di appropriatezza prescrittiva, la NOTA 99 per la prescrizione dei farmaci inalatori indicati nella terapia di mantenimento della BPCO e la NOTA 100 per la prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (approvata dal CdA con delibera n. 69 del 20 dicembre 2021);
- il monitoraggio dei contratti in scadenza, effettuato in modo sistematico avviando di conseguenza le rinegoziazioni.

Nel corso del 2021 per quanto riguarda l'approvazione farmaci con valutazione del livello di innovatività e negoziazione-rinegoziazione dei loro prezzi secondo tempistiche trasparenti, sono state valutate un totale di 33 istanze, relative a 29 farmaci, finalizzate alla richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività terapeutica. La CTS ha attribuito il predetto requisito, previa approfondita valutazione, a 24 indicazioni terapeutiche riconoscendone rispettivamente a 11 l'innovatività piena e a 13 l'innovatività condizionata. Mentre, per 9 indicazioni corrispondenti ad altrettanti prodotti, la valutazione ha avuto esito negativo.

Per quanto riguarda la revisione del Prontuario Farmaceutico Nazionale (PNF), con il confronto dei prezzi all'interno di specifiche categorie terapeutiche omogenee e riallineamento dei farmaci di prezzo più elevato, il test "pilota" è stato effettuato per il colicalciferolo e per i proton pump inhibitors (PPI).

Sono state inoltre redatte 4 relazioni riferibili al monitoraggio e all'attuazione degli accordi di rimborsabilità condizionata - non gestiti tramite registro (es. tetti di spesa, accordi prezzo/volume.

In tema di definizione dei criteri di inserimento dei farmaci nella lista di trasparenza è stata adottata la Determinazione direttoriale AIFA n. 166 del 10 febbraio 2021 "Definizione dei criteri per l'inserimento in lista di trasparenza dei medicinali ai sensi dell'art. 7 del D.L. 18.9.2001, n. 347 (convertito in Legge 16.11.2001, n. 405)", con relative FAQ. Inoltre, è stata predisposta la Lista di Trasparenza aggiornata con i criteri della suddetta

determina.

In merito all'applicazione della nuova disciplina di negoziazione prezzi e rimborsi dei farmaci (D.M. 2 agosto 2019) e alla implementazione delle linee guida del suddetto DM, nel corso del 2021 sono state pubblicate sul sito istituzionale dell'Agenzia in particolare 6 procedure semplificate per la negoziazione dei farmaci:

- tre nuove procedure semplificate di negoziazione Farmaco equivalente o Farmaco biosimilare con richiesta di adesione al Decreto Ministeriale 4 aprile 2013 "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari", Farmaci di importazione parallela con richiesta di adesione alla procedura semplificata (Determinazione direttoriale n. 357/2021), Confezioni in classe C(nn) con richiesta di classificazione in classe C (in caso di classificazione in fascia C per tutte le altre confezioni già autorizzate del medesimo farmaco);
- due nuove procedure semplificate di negoziazione per farmaci equivalenti o biosimilari, per le richieste di rimborsabilità di estensione delle indicazioni già rimborsate all'originator e per la rimborsabilità di nuove confezioni per modifica del confezionamento primario;
- una procedura semplificata per la rimborsabilità di nuove confezioni riferite sia a variazioni (incrementi e riduzioni) del numero di unità posologiche sia a variazioni (incrementi e riduzioni) dei dosaggi di farmaci con numero di unità posologiche o dosaggi diversi da quelli dei farmaci già rimborsati.

Per quanto riguarda i procedimenti di ripiano dello sfondamento dei tetti della spesa farmaceutica e payback, si rappresenta che il procedimento di payback 5% 2021 è stato portato a termine (G.U. n. 154 del 30 giugno 2021). I procedimenti di ripiano della spesa "acquisti diretti anno 2020" è stato eseguito mediante adozione e pubblicazione della Determina AIFA n. 1421/2021 "Ripiano spesa 2020".

I procedimenti di payback 1,83 II° semestre 2020 e I° semestre 2021 sono stati avviati come da comunicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'Agenzia.

In riferimento all'attività di reportistica a consuntivo dell'attività negoziale svolta da CTS e CPR nel corso del 2021 sono stati realizzati report periodici, con cadenza semestrale, volti a descrivere tutte le fasi a cui è soggetta una procedura di rimborsabilità e prezzo di un farmaco e riguardanti anche il coinvolgimento delle Commissioni Consultive di AIFA, CTS e CPR, all'interno del processo. I dati raccolti sono stati estratti dal sistema informatizzato NPR (Negoziazioni Prezzi e Rimborso) con le stesse modalità utilizzate per la redazione del documento "Rapporto sulle tempistiche di autorizzazione delle procedure di prezzi e rimborso dei farmaci nel triennio 2018-2020": risultati preliminari e tale approccio sarà utile per tutte le successive reportistiche a consuntivo dell'attività negoziale.

Sempre riguardo l'attività negoziale con le Aziende Farmaceutiche svolta in sede di riunione del Comitato Prezzi e Rimborso (Gruppo Supporto Accordi Negoziali) sono stati sottoscritti/redatti 71 accordi e 46 verbali in sede di riunione CPR; al di fuori delle riunioni CPR sono stati redatti/conclusi 112 accordi. Il numero degli accordi e dei verbali sottoscritti/redatti corrispondono a quelli richiesti in sede di riunione CPR e a conclusione dell'iter

negoziale.

Per quanto riguarda invece l'avvio d'ufficio del procedimento delle condizioni negoziali (rinegoziazione accordi) sono state avviati d'ufficio 132 procedimenti di revisione delle condizioni negoziali di cui:

- per scadenza accordo: 118
- per chiusura/trasformazione registri: 10
- ai sensi dell'art. 1, comma 554, L. 145/2018: 4.

Al fine di istruire e supportare l'attività negoziale di valutazione delle commissioni CTS/CPR e CDA nel 2021 sono state presentate 962 procedure, di cui:

- 508 Farmaci generici, copie (nuove specialità di principi attivi già presenti sul mercato) o di importazione parallela;
- 112 rinegoziazioni prezzo e/o condizioni;
- 109 estensioni delle indicazioni terapeutiche/posologia;
- 104 confezioni in sostituzione o nuove, per numero di unità posologiche o per forma farmaceutica o device;
- 40 nuove entità chimiche;
- 23 farmaci orfani per malattie rare;
- 19 variazioni del regime di rimborsabilità;
- 11 associazione di principi attivi noti;
- 21 varie;
- 5 modifiche del dosaggio unitario.

Le procedure entrate nel 2021 sono 962; di queste 543 procedure si sono aperte e chiuse nel 2021, le restanti 419 procedure sono attualmente in fase di completamento dell'iter negoziale.

Inoltre, in applicazione delle disposizioni per la gestione del fondo farmaci innovativi, sono stati trasmessi entro i tempi previsti i dati relativi alla spesa di competenza di ciascuna Regione e Provincia autonoma, distinti per i residenti e per i non residenti, sostenuta nei trimestri di competenza utilizzando il modello allegato A per i farmaci innovativi e il modello allegato B per i farmaci innovativi oncologici.

Infine per quanto riguarda la gestione delle procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali, anche attraverso l'ausilio di sistemi informatizzati, nel mese di dicembre è stata avviata la prima sessione di collaudo del nuovo sistema NEG prezzi relativa a "Funzioni gruppo 1".

Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le Regioni

Al fine di "garantire strumenti per favorire l'ottimizzazione delle risorse disponibili", una volta accertato lo sfondamento dei tetti della spesa farmaceutica, è necessario procedere all'avvio del procedimento di ripiano individuando le somme che le singole aziende farmaceutiche dovranno versare alle Regioni, pertanto nel 2021 è stata adottata la Determina del Direttore Generale n. 1421/2021 (del 29 novembre 2021 pubblicata in GU n. 286

del 1° dicembre 2021), concernente l'attribuzione degli oneri di ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l'anno 2020.

Nello stesso ambito risulta centrale l'attività di monitoraggio dei consumi e della spesa farmaceutica, presupposto essenziale delle attività di programmazione dell'assistenza farmaceutica in Italia, per il quale l'AIFA pubblica periodicamente i report, che nel 2021 sono stati 11, oltre il consueto rapporto annuale sull'uso dei farmaci in Italia, relativo all'anno 2020 che è stato pubblicato in data 23 luglio 2021 sul sito dell'AIFA al seguente link: https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2020.

Nel 2021 risulta significativa anche la pubblicazione dei seguenti rapporti:

• Il Rapporto sull' "Importazione parallela ed esportazione dei medicinali per uso umano", pubblicato nel mese di marzo 2021, che si focalizza sull'analisi del fenomeno dell'importazione parallela e dell'esportazione, sia diretta che parallela, dei medicinali per uso umano in Italia. Esso è disponibile sul sito dell'AIFA al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/1-Rapporto_OsMed_importazione_parallela_2016-2018.pdf

• L'"Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci", pubblicato nel mese di settembre 2021, il cui obiettivo è quello di confrontare e descrivere l'uso dei farmaci prescritti per le principali patologie croniche in Italia tra gruppi di popolazione con livelli diversi di posizione socioeconomica. Esso è disponibile sul sito dell'AIFA al seguente link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Atlante_disuguaglianze_sociali_uso_farmaci_2021.pdf

• Il Rapporto su "L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia", pubblicato nel mese di ottobre 2021, che descrive le caratteristiche della prescrizione farmaceutica nella popolazione ultrasessantacinquenne, analizzando nel dettaglio alcuni aspetti relativi a tre *setting* assistenziali: domicilio (prescrizione territoriale), ospedale e Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA). Esso è disponibile sul sito dell'AIFA al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577699/OsMed_Farmaci_anziani_13.10.2021.pdf

Al fine di "Garantire la disponibilità di dati e analisi sull'uso, consumo e spesa dei farmaci, per valutazioni interne all'Agenzia, alle regioni e per il pubblico" l'Ufficio MSF ha provveduto nell'anno 2021 alla pubblicazione, implementazione, manutenzione ed aggiornamento periodico dei dati di spesa e consumo di farmaci in Italia (per gli anni 2016-2017-2018-2019-2020 per ATC IV livello), nonché all'aggiornamento del cruscotto per l'utilizzo da parte degli uffici di AIFA, degli operatori sanitari, Regioni e cittadini.

Nel dettaglio, sono stati pubblicati ed aggiornati i seguenti database con relativi cruscotti:

• Osmed interattivo: dati di consumo e di spesa per l'assistenza farmaceutica convenzionata in Italia;

• Osmed interattivo: dati di consumo e di spesa per l'acquisto di farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche in Italia;

• Osmed interattivo: fascia C;

• Monitoraggio sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19: Farmaci utilizzati per COVID-19 acquistati dalle strutture SSN (ospedali, Asl, etc.);

• Monitoraggio sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19: acquistati dalle farmacie territoriali (sia rimborsati dal SSN che acquistati privatamente).

Ufficio Valutazioni Economiche

Nell'ambito dell' "Approvazione di farmaci e negoziazione-rinegoziazione dei prezzi a carico del SSN" le valutazioni farmaco-economiche (che sono parte del processo di definizione della rimborsabilità e di negoziazione del prezzo dei medicinali), hanno un ruolo rilevante in particolare al fine di individuare il rapporto costo-beneficio (uso di QALYs), l'impatto economico atteso e gli eventuali costi aggiuntivi rispetto alle terapie di riferimento dei nuovi medicinali in fase di autorizzazione. Le suddette valutazioni avvengono con la presentazione, nei documenti istruttori del CPR, delle informazioni essenziali al processo di negoziazione quali la valutazione di impatto di spesa e impatto sul SSN, il giudizio sugli studi economici prodotti dalle aziende, la comparazione con i costi di terapia dei farmaci individuati come comparatori, i possibili scenari di negoziazione del prezzo e delle altre condizioni di ammissione alla rimborsabilità. Nel corso dell'anno 2021 sono stati prodotti 49 pareri istruttori. L'elevato numero di istruttorie sospese è dovuto ad un rilevante prolungamento della durata delle procedure all'esame del CPR.

Inoltre nel 2021 è stato prodotto un HTA report tecnico - che è uno strumento di informazione sintetico e parallelamente di adeguato valore tecnico-scientifico sui medicinali rimborsati dal SSN, rivolto a tutti gli operatori del settore che necessitino di una informazione istituzionale su aspetti di natura regolatoria, efficacia e sicurezza del medicinale dimostrata nell'ambito del programma di studi clinici, nonché sul profilo di costo-efficacia del medicinale dalla prospettiva del SSN - relativo al medicinale ZOLGENSMA.

Ufficio Registri di Monitoraggio

L'operatività dei registri di monitoraggio AIFA è definita sulla base dei termini individuati dalla Delibera del Consiglio di Amministrazione n. 37 del 2014. In considerazione, delle accresciute esigenze informative e dei costi sostenuti da AIFA per lo sviluppo informatico di un registro, tenuto conto anche dell'introduzione del nuovo GDPR (Regolamento UE 2016/679) sulla protezione dei dati personali, nel 2021 si è reso necessario avviare il percorso di aggiornamento dei termini e dei contenuti della Delibera n. 37 del 14 ottobre 2014.

Inoltre, con lo scopo di garantire la disponibilità di una reportistica aggiornata, periodicamente finalizzata a consentire alle Regioni e alle rispettive strutture sanitarie la verifica dei dati dei medicinali soggetti a monitoraggio, prescritti e dispensati nel proprio contesto assistenziale, nel corso del 2021 sono stati predisposti e condivisi con le Regioni 11 report. L'Ufficio ha inoltre predisposto e pubblicato sul portale istituzionale AIFA, con cadenza settimanale, report sugli anticorpi monoclonali COVID-19 e sui farmaci HCV.

Infine nel corso del 2021, allo scopo di realizzare i documenti dei requisiti propedeutici allo sviluppo informatico della scheda clinica da parte della CTS e della AZF, l'Ufficio ha provveduto a creare e trasmettere al fornitore informatico 94 documenti dei requisiti relativi a modifiche o nuovi registri, come richiesto dalla CTS; inoltre sono state effettuate 22 analisi rispetto alle 27 pianificate e richieste da CTS e CPR.

Settore Innovazione e Strategia del Farmaco

Nell'ambito dell'obiettivo triennale riguardante il "Rafforzamento del ruolo internazionale e riconoscimento dell'AIFA a livello internazionale", al fine di "consolidare il ruolo di AIFA nell'ambito del CHMP e CAT" nel corso del 2021 sono state assegnate da EMA all'Italia 8 procedure autorizzative; pertanto rispetto al 2020 (2 assegnazioni) il numero risulta in aumento.

Sempre nell'ambito dello stesso obiettivo triennale al fine di provvedere al "Rafforzamento del ruolo di AIFA nel framework regolatorio europeo" il Settore ha garantito il coordinamento ed il supporto alle attività dei rappresentanti AIFA a tutte le riunioni dei comitati e gruppi di lavoro strategici europei (EMA): CHMP, CAT, PDCO, SAWP, OnCWP, SWP, BWP, ETF, QRD, NRG, Multiannual Working Plan Innovation, BDSG (Big Data Steering Group) e EUIN e suoi sottogruppi.

Nell'ambito dell'EU-Innovation Network (EU-IN) è stata assicurata la partecipazione a tutte le attività previste: sono state effettuate 9 TC nel corso degli incontri plenari, 4 del sottogruppo SNSA (Simultaneous National Scientific Advice-SNSA); 5 del sottogruppo Horizon Scanning (HS plenary+sottogruppo companion diagnostics (CDx)) + sottogruppo faecal microbiota transplantation (FMT); 3 del sottogruppo genome editing; 8 del Borderline Classification Group (BLCG), con la presentazione di 1 case study; 11 del sottogruppo Fostering collaboration with academia; 1 meeting virtuale "INNO meeting".

Per il progetto STARS sono state effettuate 24 TC (plenary + sottogruppi) e 1 meeting virtuale "Stakeholder Forum".

In qualità di referente EU-IN, il rappresentante italiano ha partecipato a 11 TC dell'HMA-EMA Big Data Steering Group, 2 TC del sottogruppo Stakeholder Forum, 5 TC del sottogruppo Artificial Intelligence (AI), 4 del sottogruppo Metadata, 5 workshop (Artificial Intelligence, Metadata, Stakeholder Forum).

Il Settore ha inoltre partecipato a 10 Innovation Task Force Meeting coinvolgendo rappresentanti di altri uffici AIFA ed anche rappresentanti di ISS e Ministero della Salute quando rilevante (su base volontaria).

Sono state seguite le attività del gruppo internazionale ICMRA.

In merito all' "approvazione di farmaci e negoziazione-rinegoziazione dei prezzi a carico del SSN" nel corso del 2021, il Settore ISF in collaborazione con gli uffici afferenti ha contribuito alla valutazione di 52 pratiche HTA di ammissione alla rimborsabilità. Cinque pratiche, assegnate negli ultimi mesi del II° semestre 2021, sono in corso di valutazione e verranno discusse/concluse verosimilmente nel I° semestre 2022.

Con lo scopo di "Supportare le attività di programmazione nell'introduzione di farmaci innovativi" nel corso del 2021 è stata effettuata una revisione analitica dei medicinali per i quali è stata sottomessa la domanda di rimborsabilità e prezzo con lo scopo di definire le caratteristiche e gli elementi critici da inserire nelle schede, nonché valutare i parametri per la selezione dei farmaci per i quali predisporre le schede. Sulla base dei criteri identificati è stato quindi predisposto un prototipo di scheda su cui sono stati avviati dei test su medicinali di

diversa tipologia/area terapeutica con il supporto degli assessor degli uffici afferenti al Settore ISF.
Al termine del processo di elaborazione del prototipo di scheda si è ritenuto opportuno prevedere una fase di test "pilota" interna da sottoporre ad una revisione da parte della CTS, ove peraltro sono presenti rappresentanti delle Regioni. La concomitanza dell'emergenza COVID-19 ed il relativo carico aggiuntivo di lavoro hanno rallentato il processo di finalizzazione ed il conseguente passaggio in CTS.

Ufficio Procedure Centralizzate

In merito all'obiettivo "Approvazione di farmaci e negoziazione-rinegoziazione dei prezzi a carico del SSN", si è provveduto a gestire le procedure di approvazione di farmaci con valutazione del livello di innovatività e alla negoziazione-rinegoziazione dei loro prezzi secondo tempistiche trasparenti, oltre alla pubblicazione periodica di rapporti su farmaci approvati, adozione/revisione di note e registri, giudizi di innovatività resi e prezzi medi delle negoziazioni concluse.
In riferimento alle autorizzazioni di nuove AIC (procedure centralizzate), nel 2021 l'Ufficio PC ha partecipato alla valutazione di 11 procedure Autorizzative (1 Rappourtership, 9 Co-Rapporteurships, 1 Multinational Team). Di queste 11 procedure, 6 si sono concluse nell'anno di rendicontazione, mentre le altre sono ancora in corso di valutazione.
Per quanto riguarda invece l'autorizzazione di variazioni di AIC (procedure centralizzate) nel 2021, l'Ufficio PC ha valutato 104 procedure variazioni di AIC di medicinali approvati con procedura centralizzata (102 Rappourtership, 2 Co-Rapporteurship); 82 di queste sono state assegnate nell'anno di rendicontazione, mentre 22 si riferiscono all'anno precedente. Nel 2021 sono state concluse 91 procedure; le altre 13 sono in corso di valutazione.

Ufficio Innovazione e Scientific advice EMA

Con lo scopo di perseguire il" Rafforzamento del ruolo internazionale dell'AIFA a livello internazionale attraverso la partecipazione attiva in ambito SAWP EMA" l'Ufficio ISA, ha partecipato alla valutazione di 64 procedure di Scientific Advice EMA (100% delle procedure dovute: 58 entrate nel 2021 o 6 iniziate l'anno precedente ed ancora in corso in accordo con le tempistiche EMA). Sono state concluse 55 procedure, le altre 9 sono in corso di lavorazione in quanto le procedure di nuova autorizzazione prevedono tempi di lavorazione ampi (40/70 giorni).
Sono state inoltre valutate nel periodo 3 richieste di PRIME eligibility e 2 procedure di Qualification Advice, come membri del qualification team (pending). Tutte le procedure sono state valutate nei tempi previsti.
In merito alla gestione delle attività di supporto scientifico e regolatorio a aziende farmaceutiche, piccole e medie imprese, istituzioni accademiche ed enti di ricerca relativamente a nuove tipologie di prodotti o nuove tecnologie utili allo sviluppo di nuovi medicinali, per i quali si prevede una richiesta di autorizzazione centralizzata, nel 2021 sono stati effettuati 2 Innovation Meeting (IM). Per 5 richieste, è stata manifestata la disponibilità di concedere un IM e si è in attesa dei relativi Briefing document.
Le richieste pervenute all'Ufficio evidenziano un generale incremento nell'interesse a tale attività anche da parte

dell'accademia (3 richieste nell'anno in corso vs 0 nel 2020 e 1 nel 2019).

Area 5 - Ispezioni e Certificazioni

Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Medicinali

Al fine di perseguire l'obiettivo triennale consistente nel "Contrasto alle carenze e alle indisponibilità di farmaci e tutela del sistema farmaceutico nazionale" sono state svolte azioni a supporto delle officine di produzione ATMP nel SSN. Nel 2021 sono state evase tutte le 4 istanze di modifica oltre ad una ispezione con un follow-up ancora in corso. In aggiunta sono state finalizzate 2 istanze, rispettivamente una per autorizzazione ed una per una base non ripetitiva (una istanza risulta ancora aperta in quanto l'officina non ha completato l'invio documentazione).

Per quanto riguarda le istanze di modifiche essenziali sono state lavorate 497 pratiche rispetto alle 516 pervenute. In merito alle istanze di autorizzazione delle nuove linee produttive per le officine di produzione di specialità medicinali (mediante valutazione documentale o distant assessment) sono state eseguite 7 ispezioni in distant assessment e 17 ispezioni in situ.

In merito alla valutazione e autorizzazione a distanza di nuovi reparti produttivi di particolare complessità e/o di interesse nazionale sono state svolte 26 ispezioni in situ e 25 in distant assessment (di cui una all'estero).

L'attività ispettiva in loco, per siti di interesse nazionale, in relazione a prodotti per terapie e vaccini COVID19 – (anche su richiesta EMA) è consistita in 11 ispezioni sia nazionali che estere.

Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime

Al fine di "Permettere a cittadini ed imprese di poter utilizzare i servizi online dell'Agenzia ed inviare telematicamente atti e/o documenti" e quindi di procedere con "l'estensione del progetto di gestione digitale della documentazione e dell'archiviazione dell'Ufficio GMP API", è stata predisposta sul sistema del protocollo DocsPA la struttura dell'archivio digitale per la documentazione inerente alle officine autorizzate/registrate alla produzione di sostanze attive site in paesi extra-UE. L'archivio è stato progressivamente popolato a partire dal 01/01/2021 con la documentazione in entrata e in uscita dall'Ufficio GMP API così come è stato predisposto e progressivamente popolato un archivio digitale su DocsPA per la documentazione inerente alla formazione degli ispettori GMP API.

In base alle disposizioni normative vigenti (Regolamento Delegato UE 2017/1569/CE del 23 maggio 2017) gli Uffici ispettivi delle autorità regolatorie, e dunque anche l'Ufficio GMP API, sono tenuti a dotarsi di un proprio sistema di qualità, costantemente aggiornato, attraverso cui regolamentare in modo dettagliato tutte le attività dell'Ufficio. Tale sistema costituisce la base, da un lato, per l'armonizzazione e l'equivalenza dei sistemi ispettivi degli stati membri UE e, dall'altro, per il mantenimento degli accordi di Mutuo riconoscimento con il Canada e con US-FDA. In vista dell'audit previsto nel 2022 nell'ambito del Joint Audit Programme (JAP), l'Ufficio ha avviato nel

2020 un processo di revisione di tutte le POS del proprio sistema di qualità che è proseguito per tutto il 2021, infatti nel 2021 sono state revisionate le seguenti 5 POS:

1) POS 101 "Tipologia di ispezioni e programmazione annuale";

2) POS 102 "Programmazione e rendicontazione mensile delle ispezioni";

3) POS 373 "Modifiche amministrative delle officine di produzione/importazione di sostanze attive";

4) POS 374 "Persona Qualificata di officine di produzione di sostanze attive: sostituzione, dimissione e aggiunta ulteriore Persona Qualificata";

5) POS 375 "Rilascio copie di certificati GMP API e Certificati di sostanza attiva per esclusiva esportazione (CPP - API)".

Infine con lo scopo di garantire l'effettuazione di ispezioni/distant assessment presso officine di produzione di vaccini e di anticorpi monoclonali anti-Covid-19, stabilite in Italia e in paesi extra-EU, anche nell'ambito del programma ispettivo EMA, nel 2021 sono state effettuate 6 distant assessment richiesti da EMA e 2 ispezioni ritenute necessarie.

Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico

Al fine di perseguire l'obiettivo triennale consistente nel "Contrasto alle carenze e alle indisponibilità di farmaci e tutela del sistema farmaceutico nazionale" per il 2021 in riferimento alla "Ottimizzazione del sistema di prevenzione e gestione degli stati di carenza sul territorio nazionale" era prevista l'implementazione di misure idonee a migliorare il sistema di prevenzione e gestione degli stati di carenza sul territorio nazionale, pertanto nel 2021 si è partecipato al tavolo tecnico sulle indisponibilità dei farmaci, sono state formalizzati i requisiti da implementare con relativa criticità e con indice di priorità all'interno del sistema "Front End Carenze" e si è preso parte ad 8 iniziative dedicate al tema delle carenze e irreperibilità di medicinali.

In relazione all'obiettivo annuale "Garantire il costante monitoraggio delle segnalazioni su stati di carenza, difetti di qualità, produzione-distribuzione di farmaci illegali e/o falsificati e/o rubati" sono stati valutati tutti gli stati di carenza dei medicinali comunicati dai titolari AIC e le segnalazioni riguardanti i difetti di qualità di farmaci e di sostanze attive ed è stato fornito supporto tecnico alle Procure della Repubblica e alle Forze di Polizia nell'ambito di procedimenti penali inerenti il rinvenimento di medicinali illegali/falsificati/rubati in dogana e/o sul territorio o casi di presunta violazione della normativa che disciplina la vendita dei medicinali attraverso il web, infatti nel 2021:

- sono stati effettuati 100 aggiornamenti (pubblicati sul portale AIFA) del registro dei medicinali temporaneamente carenti;
- sono stati predisposti e pubblicati tutti i comunicati necessari sui casi di carenza più critici e si è fornito riscontro alle 176 risposte alle richieste dei pazienti tramite l'indirizzo di posta "farmacicarenti";
- sono state rilasciate alle strutture sanitarie 3.304 autorizzazioni all'importazione per carenza, 275 autorizzazioni

per farmaci emoplasma derivati, 180 dinieghi e 286 riscontri con rimando all'USMAF per competenza;

- sono state gestite tutte le 1.099 segnalazioni di difetti qualità;
- sono stati predisposti 20 provvedimenti di ritiro, 25 disposizioni di distruzione, 6 divieti di utilizzo, 1 campionamento, 6 revoche di divieto di utilizzo, 21 sospensioni.
- è stato dato riscontro a 60 segnalazioni, relativamente alle attività di controllo effettuate sul territorio e nelle sedi doganali, con l'emissione di pareri.

Infine sono state lavorate 508 pratiche per il Programma Annuale di Campionamento riguardante sostanze attive (API), prodotti finiti, in particolare farmaci generici, biologici, derivati del sangue, registrati con procedura nazionale o di mutuo riconoscimento e prodotti finiti di procedura centralizzata su richiesta EDQM per il monitoraggio di medicinali critici.

Infine sono state evase tutte le 1.853 richieste ricevute di *batch release* e tutte le 215 richieste di revoca di AIC ed è stata garantita la pronta gestione delle attività legate all'emergenza COVID-19, con particolare riguardo a quelle riconducibili a richieste su vaccini anti Covid-19, batch release, carenze e difetti di qualità.

Ufficio Ispezioni GCP

L'Ispettorato GCP, a seguito dell'emergenza di COVID-19, nel periodo compreso tra, gennaio e luglio 2021, ha condotto l'attività ispettiva da remoto, successivamente nel periodo, compreso tra settembre e dicembre 2021, le attività ispettive sono state condotte in situ.

Nel 2021 sono state effettuate 57 ispezioni GCP così suddivise:

- 24 ispezioni da remoto (6 presso CRO, 1 presso lo Sponsor, 17 presso Centri Clinici di Fase I);
- 33 ispezioni in situ 33 (5 presso i Centri Sperimentali Fase I ed 8 delle altre fasi, 12 presso la Farmacia, 8 presso i Comitati Etici).

Infine, con lo scopo di creare e coordinare un network delle strutture che eseguono Fasi I, ai sensi della determina AIFA 809/2015, sulla base di incontri con rappresentanti dei Centri Clinici di Fase I, è stata predisposta la documentazione con i possibili requisiti per la selezione del fornitore per lo sviluppo della piattaforma di coordinamento del Network di Fase I.