Rapporto sui risultati dell’esercizio 2022

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*

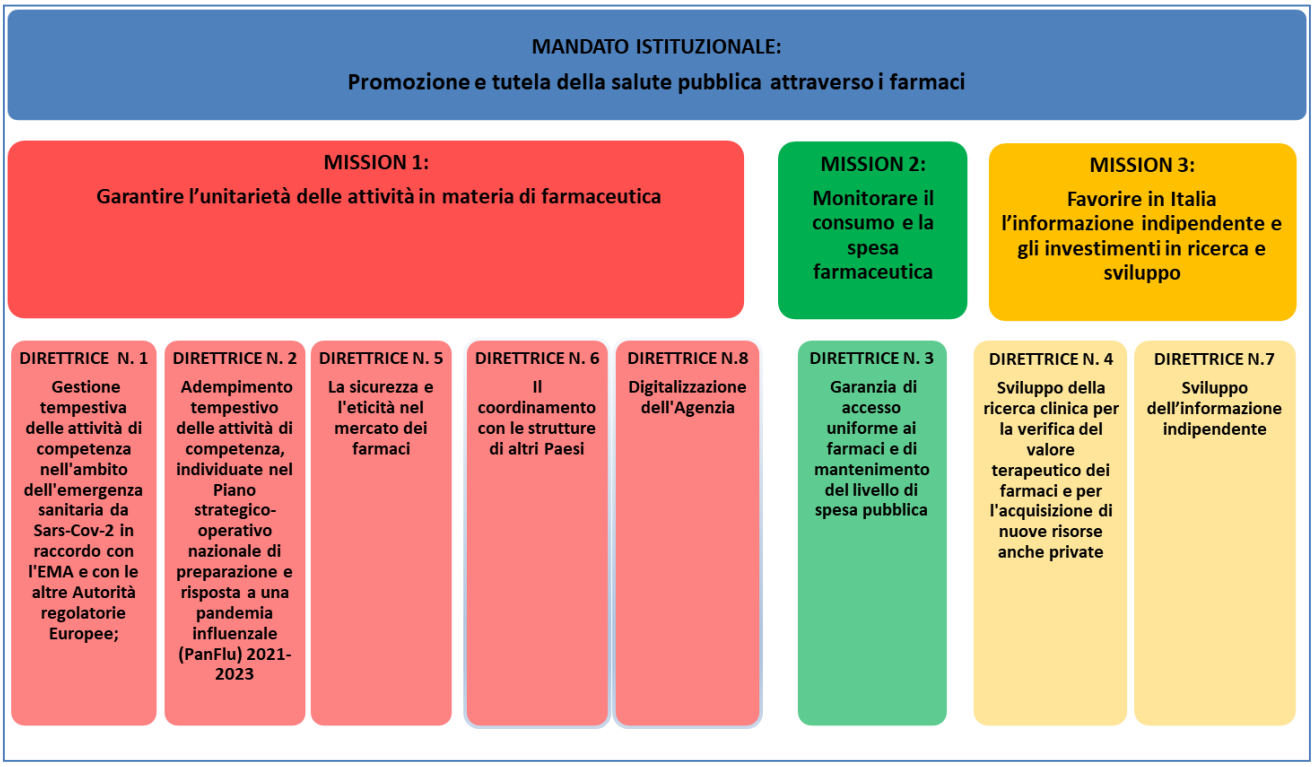
Strutture

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 020

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 PIAO 2022-24 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 2022, riporta una suddivisione della missione A "Tutela della salute attraverso la regolamentazione e la vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure" in 3 mission declinate in 8 direttrici:



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

Direttrice	1) Gestione tempestiva delle attività di competenza nell'ambito dell'emergenza sanitaria da Sars-Cov-2 in raccordo con l'EMA e con le altre Autorità regolatorie Europee	
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) Adempimento tempestivo delle attività di competenza, individuate nel Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023	
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) Garanzia di accesso uniforme ai farmaci e di mantenimento del livello di spesa pubblica	
	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna

Indicatore	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Direttrice	4) Sviluppo della ricerca clinica per la verifica del valore terapeutico dei farmaci e per l'acquisizione di nuove risorse anche private	
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) La sicurezza e l'eticità nel mercato dei farmaci	
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) Coordinamento con le strutture di altri Paesi	
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) Sviluppo 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	8) Digitalizzazione dell'Agenzia	
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 2022", 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 2022" 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 2022 (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 PIAO 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 2022 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 produzione medicinali 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 2022 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 2022) ed annuali contenuti nel collegato PIAO 2022-2024.

Area 1 – Pre -Autorizzazione

In relazione all'obiettivo strategico "*Garantire, attraverso il prontuario farmaceutico nazionale, l'accesso uniforme ed omogeneo su tutto il territorio nazionale ai farmaci innovativi, ai medicinali orfani e a tutti i farmaci essenziali per il trattamento delle patologie gravi, acute e croniche nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza (LEA)*" e all'obiettivo operativo "*Favorire l'accesso precoce a farmaci, farmaci orfani e farmaci innovativi nelle condizioni di unmet need (bisogni insoddisfatti), garantendo la tutela della sicurezza dei pazienti e l'appropriatezza scientifica e regolatoria degli accessi autorizzati*", sono state prese in carico tutte le richieste di accesso precoce pervenute (di cui n. 802 relative al Fondo 5%) e in data 1 luglio 2022 è stato attivato il nuovo sistema informatico per la gestione informatizzata delle richieste di autorizzazione e rimborso relative al Fondo 5%; nel corso del 2022 sono stati, inoltre, predisposti n. 12 report di monitoraggio mensile per verificare la sostenibilità del fondo.

Al fine di "*Favorire l'accesso precoce a farmaci innovativi e orfani attraverso l'individuazione dei bisogni in ambito farmaceutico e la riduzione della spesa*" per "*valorizzare l'impiego appropriato di opzioni terapeutiche basate sull'evidenza senza aggravi di costi per il SSN*" sono state presentate n. 5 nuove indicazioni terapeutiche con riduzione di spesa, n. 2 indicazioni non quantificabili a causa dell'incertezza sulla numerosità dei pazienti interessati, n. 2 indicazioni di entità modesta, ed una indicazione di rilevante impatto economico ma ancora in discussione nella Commissione Tecnico Scientifica (CTS) per la definizione del dosaggio da inserire in determina.

Nell'ottica di "*Rendere trasparenti le attività di monitoraggio della spesa farmaceutica supportare il monitoraggio della spesa in riferimento all'impatto degli accessi precoci garantiti mediante gli elenchi ai sensi della L. 648/96*" è stato formalizzato un report per rendere trasparente il target dei pazienti attesi e la relativa valorizzazione economica per le richieste di inserimento in L. 648/96 ed è stato reso disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia un modello che prevede la trattazione integrata delle evidenze scientifiche con i criteri di valore terapeutico aggiunto della CTS.

Per "*Assicurare il coordinamento con le strutture di altri Paesi*" è stato fornito un attivo contributo al gruppo di lavoro del network europeo nell'ambito della ricerca e sperimentazione clinica, con particolare riferimento all'implementazione del Regolamento UE 536/2014 e a supporto dell'attrattività dell'Italia per le sperimentazioni cliniche, generando ricadute concrete in termini di riconoscimento dell'attività di AIFA.

In merito all'analisi e valutazione degli usi terapeutici (DM 07/09/2017, TU Malattie Rare legge n. 175/2021), è stato eseguito l'aggiornamento periodico per l'approvazione dei nuovi programmi presentati dall'Azienda ed è stato effettuato il monitoraggio degli usi terapeutici di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (DM 07/09/2017) con la predisposizione di un'analisi sui programmi di uso compassionevole e usi non ripetitivi di terapie avanzate; inoltre, per valorizzare le ricadute regolatorie per i pazienti dei programmi di uso terapeutico attivi in Italia, è stato predisposto il documento di *guidance* per l'attivazione di registri di programmi di uso compassionevole, propedeutico all'applicazione delle disposizioni in materia, introdotte dal TU Malattie rare

(Fondo 2%).

Per le attività di supporto e per le funzioni di segreteria tecnico-scientifica, con determina del Direttore generale n. 366/2022 l'AIFA ha costituito due specifiche Segreterie tecnico-scientifiche, una per il Centro Etico Nazionale (CEN) terapie avanzate ATMP e l'altra per il CEN pediatrico, oltre ad un Centro di Coordinamento dei Comitati Etici. L'Agenzia ha partecipato agli incontri dei CEN e del Centro di coordinamento fornendo ogni utile supporto per la predisposizione della documentazione necessaria da inviare a Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), Comitato Prezzi e Rimborsi (CPR) e Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia.

In relazione all'attuazione della L. 3/2018 e del D. Lgs. 52/2019, l'Agenzia ha contribuito alla redazione dei documenti di *guidance* europei per l'implementazione del Regolamento 536/2014 ed è stato, inoltre, predisposto un rapporto sulle sperimentazioni cliniche relativo al biennio 2020 e 2021.

Ufficio Sperimentazione Clinica

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Assicurare una capacità di risposta rapida e puntuale rispetto alle necessità connesse alla sperimentazione, alla produzione, alla immissione in commercio e alla farmacovigilanza di medicinali necessari per far fronte alla pandemia da Sars-Cov-2, fornendo periodici rapporti al Ministero" è stato fornito supporto alla CTS nello svolgimento dei compiti relativi a studi clinici COVID-19 alla stessa demandati dall'art.40 del D.L. 23/2020 esaminando, istruendo e presentando in CTS tutti i nuovi progetti pervenuti (progetti riferibili a sperimentazioni cliniche su nuovi farmaci COVID-19 e studi osservazionali COVID-19).

Al fine di "Incentivare la ricerca clinica in Italia attraverso la gestione regolatoria complessiva della sperimentazione clinica, sia con promotore commerciale che no-profit", sono state valutate:

a) n. 678 procedure di autorizzazione rispetto alle n. 695 richieste di autorizzazioni di Sperimentazioni Cliniche (SC) validate nel 2022 nella forma prescritta;

b) sono state valutate n. 16 procedure COVID-19 con procedura prioritaria e accelerata corrispondenti alla totalità di quelle validate.

E' stato inoltre fornito supporto alla attuazione della L. gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali", per la parte relativa alla sperimentazione clinica e partecipazione attiva alla redazione dei Decreti attuativi del D.Lgs. 52/2019.

Per quanto concerne gli Emendamenti Sostanziali (ES) si rappresenta che:

a) sono stati emessi n. 3.229 provvedimenti di autorizzazione a fronte delle n. 3.185 di richieste di autorizzazioni di ES validati;

b) sono state valutate con procedura prioritaria e accelerata n. 18 procedure COVID-19 corrispondenti alla totalità di quelle validate.

Per quanto riguarda la gestione coordinata a livello europeo della sicurezza nelle sperimentazioni cliniche ai

sensi del Regolamento (UE) 536/2014 e della Implementing Regulation 2022/20, l'Ufficio ha monitorato e supervisionato la sicurezza delle sperimentazioni cliniche, in particolare:

a) gestendo tutte le n. 226 misure urgenti di sicurezza (MUS) notificate;

b) valutando i n. 2 Annual Safety Report (ASR) per i quali l'Italia è stata indicata come Safety Member State (SaMS);

c) elaborando 4 SUSARs assessment report per i quali l'Italia è stata indicata come SaMS;

d) acquisendo e verificando tutti i n. 1.663 Development Safety Update Report (DSUR) trasmessi.

Infine in merito al Portale europeo CTIS e al Portale nazionale OsSC:

a) si è partecipato alle attività EMA di *testing* e agli ulteriori sviluppi di nuove funzionalità, oltre e alle attività di formazione e supporto agli utenti nazionali istituzionali del sistema della ricerca;

b) si è provveduto a collaborare dal punto di vista informativo all'adeguamento dell'OsSC alla normativa di attuazione della L. 3/2018 e alla correzione di alcuni malfunzionamenti;

c) sono state effettuate tutte le n. 119 abilitazioni richieste di Promotori nell'OcSC.

Ufficio Ricerca Indipendente

Nell'ambito dell'obiettivo triennale "Promuovere la ricerca indipendente, con particolare riferimento a ricerche cliniche, non a scopo registrativo, specie di tipo comparativo finalizzate a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo di farmaci e strategie terapeutiche prevalentemente nel settore oncologico, cardiovascolare e delle politiche di prevenzione", in coerenza a quanto riportato nella direttiva del Ministro della Salute per l'anno 2022, sono stati predisposti n. 2 bandi, uno in oncologia ed uno in prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare, che nell'agosto 2022 sono stati inviati per la valutazione ed approvazione al Consiglio di Amministrazione dell'AIFA.

Al fine di "Assicurare la corretta attuazione degli obiettivi riferibili ai bandi AIFA finanziati" è stato costantemente effettuato per tutto il 2022 il monitoraggio dei progetti vincitori del bando sugli anticorpi monoclonali per il Covid-19.

A tal riguardo il progetto Mantico ha prodotto una pubblicazione (Mazzaferri et al. eLife 2022;11:e79639) ed i primi risultati sono stati presentati durante una riunione della CTS. Lo stesso vale per lo studio Monet i cui risultati ad interim sono stati presentati alla CTS.

Inoltre è stato eseguito durante tutto l'anno il monitoraggio scientifico ed economico degli studi in corso e ciò ha consentito di garantire un'opportuna ed appropriata destinazione delle risorse stanziate ed erogate agli enti di ricerca destinatari. Grazie a questa attività, è stato possibile riassegnare al fondo della Ricerca Indipendente circa 2 milioni di euro nel 2022.

Al fine di "Favorire la ricerca e l'informazione indipendente sui farmaci" sono state monitorate le due convenzioni in essere con l'ISS. La terza convenzione con l'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli-

Sacco (Studio AMMURAVID)", è in fase di chiusura amministrativo-contabile a seguito del mancato avvio del trial clinico.

Il bando su Informazione Indipendente sui farmaci è stato pubblicato e sono state fatte anche le valutazioni per individuare il vincitore.

Infine per quanto riguarda attività correlate alla ricerca indipendente:

a) è stato pubblicato un *full article* sugli studi clinici finanziati da AIFA sulle malattie rare (Recenti Prog Med 2022;113(7):451-459 - JULY 19, 2022);

b) è stato predisposto un report sulle attività dell'ufficio Ricerca Indipendente al 31 dicembre 2021 ed è stato inviato per la successiva valutazione e pubblicazione (è stato inoltre prodotto un rapporto sulla analisi contabile per gli studi chiusi e per gli studi con budget rimodulato per l'anno 2022);

c) sono stati svolti diversi meeting con i Principal Investigator (PI) degli studi clinici in corso per chiarire aspetti regolatori, metodologici e pratici nell'ottica di affiancamento e supporto per la corretta esecuzione delle sperimentazioni.

Area 2 – Autorizzazione Medicinali

Al fine di "Migliorare la trasparenza sui procedimenti dell'Area Autorizzazione Medicinali (AAM), sia comunicando le attività sia facilitando l'interazione con gli stakeholders" è stata pubblicata una survey sul sito istituzionale dell'Agenzia in data 29 dicembre 2022 (https://www.aifa.gov.it/-/survey-per-le-aziende-farmaceutiche-sui-processi-e-le-interazioni-con-gli-uffici-dell-area-autorizzazioni-medicinali-di-aifa, è stata data ampia comunicazione agli stakeholders anche grazie all'informativa inviata alle Associazioni (Farmindustria, Egualia, Assosalute) ed i titolari sono stati inviati a fornire il loro contributo (i dati che perverranno saranno elaborati, resi pubblici e utilizzati per efficientare e semplificare i procedimenti dell'AAM).

In tale ambito è stata inoltre pubblicata in data 18 marzo 2022 (https://www.aifa.gov.it/-/relazione-annuale-area-autorizzazioni-medicinali) sul sito istituzionale dell'Agenzia la relazione annuale 2021 sui procedimenti dell'AAM.

Per quanto riguarda la semplificazione amministrativa per efficientare il procedimento amministrativo, è stata emessa ex novo la procedura interna relativa alle variazioni di medicinali omeopatici in commercio ope legis.

Per ciò che concerne l'attività di registrazione dei medicinali allergeni, l'attuazione delle disposizioni previste per gli allergeni in commercio ope legis e l'avvio dei procedimenti di valutazione dei dossier, con la determina del Direttore Generale n. 134/2022, come integrata dalla determina n. 447/2022, è stato istituito un apposito Tavolo Tecnico che a partire dal mese di aprile si è riunito con cadenza mensile. Il lavoro del Tavolo Tecnico ha portato a definire la "serie base adulti", la prima "serie base pediatrica" a livello europeo e la "serie integrativa cosmetici". Le serie sono state pubblicate sul portale dell'Agenzia in data 23 gennaio al seguente link: https://www.aifa.gov.it/-/regolamentazione-e-uso-clinico-degli-apteni-per-patch-test. . .

Inoltre in data 23 gennaio 2023 è stato pubblicato sul portale dell'Agenzia il documento "Regolamentazione e uso clinico degli apteni per patch test" avente numero ISBN 979-12-80335-16-6, reperibile sul sito istituzionale.
Per ciò che concerne l'attività di registrazione dei medicinali omeopatici, finalizzata alla favorevole conclusione del procedimento di rilascio dell'AIC per i prodotti commercializzati ope legis, sono stati valutati n. 408 procedimenti così ripartiti: n. 62 rinnovi ope legis; n. 54 variazioni ope legis ; n. 228 art.78; n. 64 PAC.
Inoltre sono stati pubblicati 4 elenchi (sui medicinali con AIC e relativo aggiornamento, sui medicinali autorizzati alla commercializzazione ope legis nelle more della conclusione della valutazione del dossier e relativo aggiornamento).
Infine, per ciò che concerne il monitoraggio della "call for review nitrosamine" è stata predisposta ed inviata una nota (prot. AAM 8152 del 24 gennaio 2023 dal titolo "Aggiornamento relativo alla gestione dei medicinali per uso umano interessati dalla problematica della contaminazione da nitrosamine in conformità alle decisioni prese ai tavoli internazionali e alla call for review") sia alle strutture interne all'AIFA sia ai delegati interessati dei principali tavoli del network europeo.

Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio

In merito alle autorizzazioni di nuove AIC (procedure nazionali e IT-CMS), è stata effettuata la valutazione di n. 50 domande di nuova AIC/Estensione di linea, con emissione della prima richiesta di documentazione.
Sono state inoltre evase n. 295 procedure IT CMS (esito CTS) e sono stati lavorati n. 336 stampati.
Per quanto riguarda le autorizzazioni di nuove AIC (procedure europee IT- RMS), le domande IT-RMS valutate nel 2022 sono state n. 9.
In merito agli Assessment Report, sono stati pubblicati sul sito istituzionale n. 55 PAR a fronte numero di n. 50 AIC rilasciate (Nazionali + IT RMS).
Sono stati inoltre approvati ed inseriti, nei tempi previsti, n. 555 stampati nella Banca Dati Stampati.
Per quanto riguarda la gestione delle attività di deposito degli Active Substance Master File, nel 2022 sono state ricevute n. 963 richieste di deposito o aggiornamento di ASMF, la quasi totalità delle quali in formato digitale per via telematica (CESP). Nello stesso anno, ne risultano lavorate n. 1062.

Ufficio Procedure Post Autorizzative

Al fine di semplificare l'iter amministrativo per efficientare il procedimento autorizzativo è stata implementata la semplificazione relativa al rilascio dei provvedimenti di modifica dell'AIC per i medicinali di MR ed è stata completata la fase di predisposizione della tabella di chiarimento per le confezioni aggiunte, condivisa con le associazioni di categoria.
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 n. 11.047

pratiche a fronte delle n. 10.017 richieste complete della necessaria documentazione, mentre sono state concluse n. 680 variazioni tipo I ad alta priorità a fronte delle n. 610 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 state n. 928 a fronte delle n. 791 assegnate nel 2022 complete della necessaria documentazione.

In riferimento ai rinnovi delle AIC (nazionali e IT-CMS), nel 2022 il numero di rinnovi conclusi è stato di n. 256 a fronte delle n. 224 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 2022 sono pervenute n. 873 pratiche e complessivamente nel 2022 sono state evase n. 902 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 2022 sono state concluse n. 9 pratiche a fronte delle n. 9 procedure assegnate e complete della documentazione.

In riferimento alla Banca Dati Stampati (BDS) nel 2022 sono stati inseriti al suo interno n. 5.988 stampati approvati relativi a variazioni (e rinnovi) e si è lavorato per migliorare il processo di aggiornamento degli stampati attraverso la realizzazione di nuove funzionalità software per alimentare la banca dati stampati.

Infine, in merito alla gestione dei procedimenti relativi ai trasferimenti di titolarità ed attività connesse (TT) nel 2022 sono state evase n. 242 pratiche a fronte delle n. 209 domande pervenute.

Ufficio Valutazione Medicinali Biologici

Per quanto riguarda le autorizzazioni di nuove AIC dei farmaci biologici (procedure nazionali, IT-RMS e IT-CMS) nel 2022 sono state finalizzate 5 istanze relative all'anno precedente e sono state inoltre completate 3 procedure di nuova AIC/Line extension/Repeat use depositate nel primo semestre 2022. Inoltre in merito alle procedure nazionali di certificazione iniziale o ricertificazione annuale di Plasma Master File (PMF), e procedure connesse, è stata rilasciata nei tempi previsti una nuova certificazione di PMF nazionale relativa ad un'istanza presentata nel 2021, una ri-certificazione annuale depositata a fine 2021 e due certificazioni relative a procedure di variazione della certificazione del PMF nazionale.

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 440 rispetto alle 363 assegnate e le variazioni tipo II (Nazionale, IT-RMS e IT-CMS) concluse sono state 149 a fronte delle 123 assegnate.

In merito alle procedure di rinnovi di AIC dei medicinali biologici (Nazionali, IT-RMS e IT-CMS) sono state concluse 9 pratiche (incluse anche procedure chiuse nel 2022 ma in corso a fine dell'anno precedente) a fronte delle 5 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 474 pratiche entrate nell'anno.

Ufficio Certificazioni ed Importazioni Parallele

Per ciò che concerne la "Gestione delle procedure di autorizzazione e variazione dei medicinali di importazione parallela", nel corso del 2022 sono state lavorate e chiuse n. 1.145 pratiche relative ad autorizzazioni all'importazione parallela (AIP) e variazioni di AIP, a fronte di 1.191 domande ricevute nell'anno e complete della documentazione e del parere CTS.

Per quanto riguarda le procedure di rinnovo dei medicinali di importazione parallela sono state lavorate e chiuse 132 domande di rinnovo dell'AIP a fronte di 165 domande depositate nel 2022.

In riferimento al rilascio dei Certificati di Prodotto Farmaceutico (CPP), nel corso dell'anno sono state evase tutte le 1.507 istanze pervenute, con il rilascio di 2.213 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, sono state evase 164 richieste a fronte delle 172 ricevute nel 2022.

Infine, sono state verificate tutte le 148 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

Al fine di "Garantire trasparenza alle attività di analisi dei dati di farmacovigilanza su vaccini e medicinali anti-Covid-19", in collaborazione con le strutture afferenti all'Area Vigilanza Post Marketing (AVPM), sono state redatte due relazioni sulle attività di analisi dei dati di farmacovigilanza rispettivamente:

- sui vaccini anti-Covid-19;
- sui principali medicinali utilizzati nelle terapie anti-Covid-19.

Per "Promuovere le attività di farmacovigilanza attiva" sono state predisposte le Linee di Indirizzo ed in data 22 dicembre 2022 è stato pubblicato sul portale istituzionale dell'Agenzia un bando per il finanziamento di progetti nazionali di FarmacoVigilanza Attiva, attraverso l'utilizzo dei fondi di FarmacoVigilanza Attiva 2015-2016-2017.

Inoltre, con lo scopo di "Promuovere l'informazione indipendente sui farmaci" in data 25 febbraio 2022 è stato pubblicato sul portale istituzionale dell'Agenzia un bando per il finanziamento, attraverso i fondi di FarmacoVigilanza 2015-2016-2017, di progetti nazionali di informazione indipendente e durante l'anno sono stati valutati entrambi i progetti nazionali pervenuti relativi a tale bando.

Per quanto riguarda l'attuazione dell'Accordo Stato-Regioni del 6 giugno 2019 per l'utilizzo dei Fondi di FV 2015, 2016 e 2017 ed il monitoraggio delle attività finanziate in precedenza con i Fondi di FV sono stati valutati tutti i n. 28 progetti proposti e sono stati valutati tutti i n. 118 report pervenuti.

Infine, in merito alla verifica della qualità e del funzionamento dei Centri Regionali di Farmacovigilanza è stata

eseguita la revisione della procedura operativa dei CRFV in funzione dell'entrata in funzione della nuova RNF, sono stati eseguiti due audit presso i CRFV dell'Abruzzo e del Lazio ed infine è stato predisposto il nuovo programma di monitoraggio CRFV.

Ufficio di Farmacovigilanza

In merito alla valutazione del rapporto rischio/beneficio di medicinali o classi di medicinali e delle misure di minimizzazione del rischio, nel corso del 2022 sono state finalizzate tutte le 61 procedure comunitarie pervenute (n. 34 PSUR, n. 16 PASS, n. 8 tra Rinnovi CAP e *Annual Reassessment* e n. 3 MEA), nel rispetto dei termini e delle tempistiche fissate da EMA.

Nel corso del 2022 sono state pubblicate le comunicazioni dell'EMA inerenti la sicurezza dei medicinali, le note informative importanti, le domande e risposte su problematiche di sicurezza nel sito web dell'AIFA attraverso n. 30 Comunicati Stampa e n. 28 Note Informative Importanti.

Si è inoltre risposto nei tempi previsti a tutte le n. 18 *Non Urgent Information* pervenute, è stato dato seguito ad un *Rapid Alert* pervenuto e sono stati predisposti n. 2 provvedimenti di sospensione per motivi di sicurezza, su decisione della Commissione Europea.

Infine nel 2022, in collaborazione con l'Ufficio Gestione dei Segnali e l'Ufficio Misure di Gestione del Rischio, sono state evase tutte le n. 69 procedure di rinnovo che erano rimaste pending ad inizio 2022 ed è stata assicurata la partecipazione attiva a tutte le n. 38 riunioni comunitarie del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) e degli altri comitati.

Ufficio Gestione dei Segnali

Nell'ottica di "Promuovere le attività di farmacovigilanza e monitorare, anche in raccordo con le altre Agenzie regolatorie europee, le reazioni avverse dei principi attivi al fine di proporre al Ministero della Salute l'adozione delle misure previste dall'articolo 154 del decreto legislativo 219/2006" nel 2022 sono state analizzate tutte le n. 65.072 segnalazioni di reazioni avverse pervenute.

In merito alla "gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse attraverso il collegamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) con la banca dati europea (EUDRAvigilance)" in data 20 giugno 2022 è stata messa in esercizio la nuova RNF per l'adeguamento agli standard europei del database regolatorio nazionale.

Inoltre, per quanto riguarda la valutazione del rapporto rischio/beneficio di medicinali o classi di medicinali e delle misure di minimizzazione del rischio sono state valutate tutte le 368 richieste pervenute.

Ufficio Misure di Gestione del Rischio

Per quanto riguarda la valutazione del rapporto rischio/beneficio di medicinali o classi di medicinali e delle

misure di minimizzazione del rischio e nella fattispecie della valutazione del Materiale Educazionale (ME) ed i Risk Management Plans (RMP), nel 2022 sono state evase n. 399 a fronte delle n. 549 pratiche pervenute.

Ufficio Informazione Scientifica

Nell'ambito dell'obiettivo annuale "Promuovere l'informazione indipendente sui farmaci" è stato fornito riscontro a tutti i n. 5.151 quesiti pervenuti (sia per posta elettronica che per telefono) e che i tempi di risposta medi sono stati pari a 0,85 gg. Tra le tipologie di quesiti pervenuti, le richieste più numerose hanno riguardato le problematiche legate alla normativa (n. 1.401 quesiti), seguite da n. 1.179 quesiti sulla pandemia Covid-19, n. 940 sulla indisponibilità dei farmaci e n. 470 sulle reazioni avverse.

Al fine di monitorare l'informazione medico scientifica privata sui farmaci rivolta agli operatori sanitari, nel corso del 2022 sono state lavorate complessivamente n. 15.648 pratiche di Materiale Promozionale depositato, sono state, inoltre, evase tutte le n. 9 segnalazioni di presunte deviazioni dalle norme che disciplinano la pubblicità dei medicinali presso gli operatori sanitari.

Area 4 - Strategia ed economia del farmaco

Al fine di "Garantire il mantenimento del livello di spesa farmaceutica pubblica (SSN) a fronte dei nuovi farmaci approvati, unitamente ad azioni di appropriatezza terapeutica (es. Note AIFA), e quindi di mantenere in equilibrio il livello di spesa farmaceutica convenzionate e diretta (SSN), il target individuato per il 2022 in collaborazione con il Settore HTA è stato espresso come una variazione percentuale della spesa convenzionata e diretta SSN rispetto al fondo 2021 che fosse inferiore al 5%.

In particolare, per il 2022 al momento sono disponibili i dati per periodo gennaio-ottobre, ed è quindi possibile un confronto con gli anni precedenti solo per questi mesi. Limitatamente a questo periodo si può osservare che la variazione percentuale della spesa convenzionata e diretta SSN rispetto al 2021, è stata del 5,9%, quindi vicino al target previsto del 5%.

Per quanto riguarda la "Riduzione dello sfondamento della spesa farmaceutica SSN (convenzionata e degli acquisti diretti) rispetto al tetto programmato del 15%, è stato individuato, in collaborazione con il Settore HTA, il target minore o uguale al 90%, (relativo all'indicatore consistente nel rapporto tra lo sfondamento della spesa del 2022 sullo sfondamento medio della spesa 2020 e 2021), ovvero ad una riduzione dello sfondamento di almeno il 10%.

Come per l'obiettivo precedente, in particolare, per il 2022 è al momento disponibile il dato di spesa del periodo gennaio - ottobre 2022 ed è quindi possibile un confronto con gli anni precedenti solo per questi mesi. Limitatamente a questo periodo, si può osservare che l'incremento dello sfondamento sul quale si applicherà il ripiano, e cioè lo sfondamento della spesa diretta, risulta pari al 6,3%: 2,07 miliardi di euro nel 2022 (calcolato su

un tetto della spesa per acquisti diretti pari all'8%, così come previsto nella Legge di Bilancio per l'anno 2022) rispetto a 1,64 e 2,54 miliardi di euro, rispettivamente per il 2021 e 2020.

Sull'incremento dello sfondamento, anziché una riduzione dello stesso, deve essere considerato un cambiamento non prevedibile delle condizioni di contesto: il biennio di confronto era rappresentato dagli anni nei quali è stato maggiore l'impatto della pandemia Covid-19, e nei quali c'è stato un minore ricorso all'SSN per servizi non inerenti al Covid-19. Nel 2019, con la riduzione dell'impatto della pandemia Covid-19, è ripartito un trend di incremento della spesa farmaceutica e il confronto con il biennio 2020-2021 appare falsato.

Per i suddetti due obiettivi si rimanda anche a quanto rappresentato nel successivo paragrafo dedicato al Settore HTA.

Al fine di "garantire la disponibilità in Italia dei nuovi farmaci approvati da EMA" si era fissato, in collaborazione con il Settore HTA, un livello di target pari all'80% del rapporto tra numero dei farmaci NCE (nuova entità chimica) e orfani disponibili in Italia (cfr. *availability* iqvia) e numero dei farmaci NCE e orfani approvati da EMA nel periodo 2018- 2021. In tale contesto può essere citato il report IQVIA, dal quale si evince che nel quadriennio 2017-2020 l'Italia è stato uno dei Paesi con il più alto tasso di disponibilità di farmaci, rispetto a quelli autorizzati, (https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf) infatti l'indicatore, che rappresenta la proporzione di farmaci effettivamente disponibili in Italia, è stato pari al 79%, tuttavia esso risulta sottostimato, in quanto non per tutti i farmaci autorizzati sono inviate le domande di prezzo e rimborso da parte delle aziende titolari.

In merito a "Garantire un tempestivo accesso ai farmaci su tutto il territorio nazionale" ed una riduzione dei tempi medi di approvazione (media/mediana) delle istanze "prezzo e rimborso" rispetto al 2021 (esclusi i generici), nei prossimi mesi sarà aggiornato per il 2022 il report con le tempistiche attualmente disponibile per l'anno 2021 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/2022.04.13_Rapporto_procedure_prezzi_rimborso_farmaci_quadriennio_2018-2021.pdf), e sarà quindi possibile verificare il confronto e confermare il raggiungimento dell'obiettivo.

Per quanto riguarda le attività che mirano a "Garantire la disponibilità di reportistiche collegate ai registri di medicinali soggetti a monitoraggio" ed in particolare alla esecuzione dell'istruttoria per verificare le modalità con cui garantire alle strutture sanitarie e/o alle Regioni l'accesso ai dati dei registri di monitoraggio su base individuale, si può fare riferimento a quanto indicato nel paragrafo relativo all'Ufficio Registri di Monitoraggio. Nel corso del 2022 - in collaborazione con Settore ICT, Ufficio Registri di Monitoraggio e l'Ufficio Affari giuridici - all'interno di un tavolo di lavoro con il Ministero della Salute, sono state condotte le attività istruttorie per arrivare ad una condivisione dei dati raccolti nei registri di monitoraggio AIFA all'interno del sistema NSIS gestito dal Ministero della Salute.

In merito alle attività per "Assicurare il monitoraggio della spesa e dei consumi dei farmaci dando esecuzione

alle previsioni della nuova legge di bilancio" attraverso l'attuazione delle previsioni contenute nella Legge 30/12/2021, n. 234 (Legge di bilancio 2022) in materia di tetti della spesa farmaceutica si rinvia al paragrafo che interessa l'Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica, mentre in merito alle attività per "Contribuire al mantenimento del livello di spesa farmaceutica incentivando l'utilizzo dei farmaci equivalenti e le liste di trasparenza", attraverso il numero di classi di categorie terapeutiche sovrapponibili rispetto a quelle equivalenti esaminate, si rinvia al paragrafo che interessa il Settore HTA.

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

Al fine di "Assicurare una capacità di risposta rapida e puntuale rispetto alle necessità connesse alla sperimentazione, alla produzione, alla immissione in commercio e alla farmacovigilanza di medicinali necessari per far fronte alla pandemia da Sarc-Cov-2, fornendo periodici rapporti al Ministero della Salute" sono stati sottoposti alla CTS dell'Agenzia i progetti per la relativa valutazione (cui si ricollega la specifica funzione di valutazione normativamente attribuita alla CTS ai sensi dell'art. 40 D.L. 08,04,2020 n. 23, convertito con modificazioni dalla L. 05,06,2020 n. 40) per tutto il perdurare dello stato di emergenza per la pandemia Covid-19 (31 marzo 2022).

Dall'1 gennaio 2022 al 31 marzo 2022 si sono svolte 11 riunioni della CTS in seduta permanente: nel corso di tali riunioni sono stati trattati dalla CTS diversi argomenti afferenti l'emergenza sanitaria da Covid-19, come la definizione del regime di fornitura dei vaccini autorizzati da EMA e la formulazione di specifiche raccomandazioni per l'utilizzo dei vaccini, degli anticorpi monoclonali anti-COVID-19, di farmaci antivirali per la prevenzione e il trattamento di COVID-19, oltre che della definizione di schede d'uso di farmaci per il COVID-19 sia per la terapia domiciliare che per la terapia ospedaliera.

Inoltre, in tali incontri è stata effettuata la valutazione delle richieste di autorizzazione di studi clinici e osservazionali e relativi emendamenti per farmaci Covid-19 trasmessi dall'Ufficio Sperimentazione Clinica. In particolare, sono stati valutati n. 6 studi clinici, n. 7 emendamenti a studi clinici già autorizzati, n. 1 ripresentazione a seguito di parere non favorevole, n. 9 richieste di avvio di studi osservazionali, n. 4 emendamenti a studi osservazionali già autorizzati e n. 1 ripresentazione dopo parere non favorevole. Le schede di valutazione degli studi sono state trasmesse al Comitato Etico dello Spallanzani (Comitato Etico unico nazionale per gli studi clinici/osservazionali per farmaci COVD-19).

Complessivamente, nell'anno 2022 si sono svolte n. 22 sedute della CTS e n. 12 sedute del CPR per le quali l'Ufficio in oggetto ha fornito il proprio supporto tecnico-scientifico pari ad un totale di n. 50 giornate di lavori per la CTS e n. 41 giornate di lavori del CPR.

Nell'anno 2022 sono stati presi in carico e gestiti n. 127 pareri a carattere generale espressi dalla CTS. Tra questi si segnalano, in particolare, n. 103 richieste di approfondimento tecnico-scientifico rivolte ad Uffici AIFA e/o esperti interni e esterni, e n. 24 convocazioni delle Aziende farmaceutiche/Associazioni di categoria in audizione

CTS che corrispondono al totale delle richieste di approfondimento disposte dalla Commissione. A questi si aggiungono circa n. 13 richieste di approfondimento a carattere generale formulate dal CPR.
In merito all'attività istituzionale in materia di trasparenza e accesso agli atti rispetto agli stralci dei verbali CTS / CPR ai sensi della legge 241 / 90, nell'anno 2022 sono state evase tutte le n. 562 richieste pervenute di istanza di accesso ai verbali CTS e CPR (ad oggetto singolo o plurimo).

Settore HTA ed Economia del Farmaco

Nell'ambito dell'obiettivo "Garantire trasparenza alle attività di monitoraggio delle emergenze sanitarie e del funzionamento dell'unità di crisi" è stato svolto il monitoraggio delle emergenze sanitarie, è stato garantito il funzionamento dell'unità di crisi e sono state assicurate tutte le attività correlate alla gestione degli aspetti farmacologici relativi alle emergenze sanitarie.
Nell'ambito degli obiettivi triennali "Garantire il mantenimento del livello di spesa farmaceutica pubblica (SSN) a fronte dei nuovi farmaci approvati, unitamente ad azioni di appropriatezza terapeutica (es. Note AIFA)" e "Adottare una politica dei prezzi per il mantenimento del livello di spesa farmaceutica premiando i farmaci con valore terapeutico aggiunto, che risultino innovativi sulla base di criteri tecnico-scientifici predeterminati ", come anticipato nel paragrafo dedicato all'Area Strategia ed Economia del Farmaco, alla data di redazione del presente documento non è possibile descrivere i dati consuntivi relativi al 2022 in quanto questi ultimi saranno disponibili solo dopo aprile 2023. E' tuttavia disponibile una stima sui dati cumulativi di gennaio - ottobre 2022 con le seguenti limitazioni:

1) non è ancora disponibile la quota di innovatività da attribuire ai farmaci innovativi con registro;
2) non è nota la quota di aziende a cui applicare il tetto di spesa farmaceutica SSN (convenzionata ed acquisiti diretti) rispetto al tetto programmato del 15%. Si segnala a tal proposito che la Legge di Bilancio 2022 ha rivisto l'applicazione del tetto del 15% riproporzionandolo al 14,85% e applicando poi uno sconto successivo (attualmente non quantificabile) alla sole aziende adempienti;
3) non sono noti i pay-back relativi all'anno 2022 che vengono caricati alla fine dell'anno.

Si precisa, però, che la spesa, così come lo sfondamento che né e derivato, non è determinato direttamente dall'AIFA, in quanto:

a) sulla spesa incide la modalità di acquisto da parte delle Regioni (gare o accentramento);
b) la scelta dei canali di erogazione è di competenza delle Regioni, pertanto l'AIFA non può governare i cambi di canale e le scelte organizzative delle Regioni.

Per quanto concerne le attività finalizzate a "Garantire la disponibilità in Italia dei nuovi farmaci approvati da EMA" e quelle finalizzate a "Garantire un tempestivo accesso ai farmaci su tutto il territorio nazionale" si veda quanto descritto nel paragrafo dedicato all'Area Strategia ed Economia del Farmaco.
Ancora, con lo scopo di "Contribuire al mantenimento del livello di spesa farmaceutica incentivando l'utilizzo dei

farmaci equivalenti e le liste di trasparenza" nel corso del 2022 sono state pubblicate n. 12 liste di trasparenza. Sono stati inseriti nuovi principi attivi e nuovi raggruppamenti che determineranno una riduzione della spesa dei farmaci relativi a tali categorie.

In merito ai procedimenti di ripiano dello sfondamento dei tetti della spesa farmaceutica e payback 1,83% e 5% si rappresenta che il procedimento di payback 5% dell'anno 2021 è stato portato a termine (G.U. n. 151 del 30 giugno 2021 e ss.mm.ii.) ed il procedimento di payback 1,83% relativo al secondo semestre 2021 è stato avviato come da comunicazione di avvio del procedimento pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia ed è stato concluso entro le tempistiche stabilite. Le attività inerenti il procedimento di ripiano della spesa per acquisti diretti dell'anno 2021 sono state avviate come da comunicazioni pubblicate sul sito istituzionale, in data 7 novembre 2021, all'esito del contradditorio con le aziende farmaceutiche svolto nei mesi precedenti, ed è stata adottata la determinazione n. 508, pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia, concernente l'attribuzione delle singole quote di ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l'anno 2021 attribuite ad ogni azienda farmaceutica titolare di AIC, ripartita per ciascuna Regione e Provincia autonoma secondo il criterio pro capite, ai sensi dell'art. 1, comma 580, della Legge n. 145/18. In data 15 novembre 2022 è stato avviato il procedimento di payback 1,83% relativo al primo semestre 2022, come da comunicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'Agenzia; il procedimento è stato concluso entro le tempistiche stabilite.

Per ciò che concerne la reportistica a consuntivo dell'attività negoziale nel corso del 2022 sono stati realizzati report periodici 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".

In merito all'attività negoziale con le Aziende Farmaceutiche svolta in sede di riunione del CPR (Gruppo Supporto Accordi Negoziali) nel 2022 sono stati redatti n. 133 accordi (in sede di riunione CPR e al di fuori delle riunioni CPR) e n. 19 verbali in sede di riunione CPR. Il numero degli accordi/verbali redatti corrisponde a quelli richiesti in sede di riunione CPR e a conclusione dell'iter negoziale.

Sono stati inoltre avviati d'ufficio n. 35 procedimenti di revisione delle condizioni negoziali ed è stato fornito supporto alle attività di valutazione di CTS, CPR e CDA. Nel 2022 sono state presentate n. 730 procedure, di cui :

- n.369 per farmaci generici, copie (nuove specialità di principi attivi già presenti sul mercato) o di importazione parallela;
- n.58 per rinegoziazione prezzo e/o condizioni;
- n.103 per estensione delle indicazioni terapeutiche/posologia;
- n.103 per confezioni in sostituzione o nuove, per numero di unità posologiche o per forma farmaceutica o device;

- n.33 per nuove entità chimiche;
- n.19 per farmaci orfani per malattie rare;
- n.25 per variazioni del regime di rimborsabilità;
- n.10 per associazione di principi attivi noti;
- n.6 per modifica del dosaggio unitario;
- n.4 per altro.

Delle n. 730 procedure entrate nel 2022 n. 419 procedure si sono aperte e chiuse nel 2022, mentre le restanti n. 311 procedure sono in fase di completamento dell'iter negoziale.

Nel 2022 sono state finalizzate n. 955 determinazioni HTA, di cui n. 785 per la classe A-H, n. 139 per la classe C, n. 17 per classificazioni in CNN e n. 14 per tetti di spesa/Payback.

Per quanto riguarda la gestione delle procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali attraverso l'ausilio di sistemi informatizzati a garanzia dell'efficienza delle procedure stesse, sono necessarie ulteriori implementazioni e validazioni.

Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le Regioni

Al fine di "Assicurare il monitoraggio della spesa e dei consumi dei farmaci comunicando tempestivamente al Ministero salute eventuali alterazioni anomale", il documento per la definizione dei tetti dell'anno in corso e per la gestione degli eventuali sfondamenti degli anni precedenti è stato ultimato e pubblicato sul sito AIFA in data 02 novembre 2022 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1780083/Determina_DG-508-2022-ripiano_spesa_acquisti_diretti_2021.pdf).

Inoltre, allo scopo di "Rendere trasparenti le attività di monitoraggio della spesa farmaceutica" nel 2022 sono stati pubblicati i seguenti rapporti OSMED:

- il rapporto su "L'uso degli antibiotici in Italia - 2020", pubblicato nel mese di marzo 2022, con il quale si forniscono i dati e le analisi sull'andamento dei consumi e della spesa in Italia per gli antibiotici per uso umano (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1664282/Rapporto_Antibiotici_2020.pdf);
- rapporto Osmed Nazionale 2021, pubblicato il 29 luglio 2022 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf).

Il Monitoraggio della spesa farmaceutica che l'AIFA pubblica periodicamente è un presupposto essenziale delle attività di programmazione dell'assistenza farmaceutica in Italia. A tal proposito, sono stati pubblicati nell'anno 2022 n. 11 report mensili con i dati cumulati di spesa farmaceutica da gennaio - settembre fino al periodo gennaio - luglio 2022.

Nel 2022 sono stati inoltre redatti 4 report di valutazione (trimestrali) dei primi 30 principi attivi per spesa in acquisti diretti e convenzionata rispetto all'anno precedente, relativi alla spesa farmaceutica cumulata dei mesi gennaio-settembre 2021, gennaio-dicembre 2021, gennaio-marzo 2022 e gennaio-giugno 2022.

Al fine di "Assicurare il monitoraggio della spesa e dei consumi dei farmaci dando esecuzione alle previsioni della nuova legge di bilancio" e quindi di dare attuazione alle previsioni contenute nella Legge 30/12/2021, n. 234 (Legge di bilancio 2022) in materia di tetti della spesa farmaceutica, sono stati rispettati gli adempimenti relativi al monitoraggio della spesa farmaceutica ed è stato predisposto, di concerto con le altre amministrazioni competenti, lo schema di decreto interministeriale, per quanto concerne l'art. 1, comma 284 della Legge di Bilancio 2022, pubblicato nella GU n. 274 del 23/11/2022.

Con lo scopo di "Rendere trasparenti le attività di monitoraggio della spesa dei medicinali a brevetto scaduto" vengono redatti dei report mensili sul monitoraggio dei medicinali biologici a brevetto scaduto, *take up* regionale e stima dei potenziali risparmi ottenibili, pertanto nel 2022 sono stati redatti tali report relativi ai mesi gennaio - dicembre 2021, nonché quelli riferiti ai mesi da aprile a luglio 2022.

Per quanto riguarda la verifica delle delibere regionali in materia di farmaceutica, con particolare riferimento alle Regioni soggette a piano di rientro, con particolare riferimento alla predisposizione di pareri in merito e all'adempimento LEA L.1.1 "Allocazione delle risorse per l'assistenza farmaceutica regionale", sono state emesse entro i tempi previsti le valutazioni ed i pareri a fronte di tutte le richieste pervenute.

Inoltre, per ciò che riguarda la gestione dell'emanazione degli atti derivanti dall'applicazione della Sunset Clause sono state acquisite e monitorate le istanze (di esenzione o di esclusione dalla decadenza dell'AIC) presentate dalle aziende interessate e sono stati predisposti il provvedimento finale e la determinazione di decadenza delle AIC dando avvio a tale iter attraverso la pubblicazione sul portale istituzionale di un *warning* di decadenza con conseguente emissione nel 2022 di n. 240 atti.

Nell'anno 2022 sono state pubblicate in G.U. le seguenti n. 5 determinazioni:

• Determina n. 1 del 13 aprile 2022, recante "Modifica dell'Allegato alla determinazione n. 10 del 15/12/2021, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 304 del 23/12/2021, contenente l'elenco dei medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio è decaduta ai sensi dell'art. 38 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni ed integrazioni";

• Determina n. 2 del 13 aprile 2022, concernente "Medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio risulta decaduta ai sensi dell'art. 38 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni";

• Determina n. 3 del 29 luglio 2022, concernente "Medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio risulta decaduta ai sensi dell'art. 38 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni";

• Determina n. 4 del 01 dicembre 2022, concernente "Modifica dell'Allegato alla determina n. 3 del 29/07/2022, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 186 del 10/08/2022, contenente l'elenco dei medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio è decaduta ai sensi dell'art. 38 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni ed integrazioni";

• Determina n. 5 del 21 dicembre 2022, concernente "Medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio risulta decaduta ai sensi dell'art. 38 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni".

Infine allo scopo di garantire la disponibilità di dati e analisi sull'uso, consumo e spesa dei farmaci, si è provveduto alla pubblicazione, implementazione, manutenzione ed aggiornamento periodico dei dati di spesa e consumo di farmaci in Italia (per gli anni 2016-2017-2018-2019-2020-2021 per ATC IV livello), nonché all'aggiornamento dei 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,…);

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

Ufficio Valutazioni Economiche

Nel 2022 al fine "Assicurare il coordinamento con le strutture di altri Paesi in tema di prezzo e rimborso dei medicinali" sono state effettuate n. 3 trasmissioni dati per il progetto EURIPID, si è partecipato a n. 6 meeting per il progetto MEDEV e a n. 3 meeting per il progetto HORIZON Bocconi.

Nell'ambito dell' "Approvazione di farmaci e negoziazione-rinegoziazione dei prezzi a carico del SSN" le valutazioni farmaco-economiche hanno un ruolo rilevante 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 per il 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 2022 sono stati prodotti e trasmessi n. 93 pareri istruttori (di cui n. 55 presi in carico nel 2022 e n. 38 presi in carico nel 2021).

Inoltre, nel 2022 sono stati prodotti due HTA report tecnici, strumenti di informazione sintetici e parallelamente di adeguato valore tecnico-scientifico sui medicinali rimborsati dal SSN, rivolti 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.

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 richiamata Delibera del 2014.

A tal fine, si è reso necessario avviare un percorso amministrativo da parte dell'Agenzia, con la partecipazione delle associazioni di categoria delle aziende farmaceutiche, finalizzato alla sottoscrizione di un protocollo d'intesa aggiornato. Tale protocollo costituisce il presupposto per una nuova deliberazione da parte del Consiglio di Amministrazione di AIFA, che renderà efficaci i termini del protocollo d'intesa. A tale proposito il percorso prevede la ridefinizione della struttura dei report da condividere con le aziende farmaceutiche, la ridefinizione della struttura dei registri e la definizione della tabella dei contributi versati dalle aziende farmaceutiche, aggiornati sulla base dei costi attuali.

Nel 2022, pertanto, sono state effettuate le attività necessarie alla elaborazione degli aspetti tecnici, operativi ed economici del nuovo Protocollo d'Intesa AIFA-Associazioni di Categoria delle Aziende Farmaceutiche, propedeutiche alla definizione dello stesso, consistenti nella:

- definizione dei contributi alla luce della nuova impostazione;
- definizione della struttura tecnica e di fruibilità dei dati delle nuove reportistiche;
- stesura e approvazione dalle Parti di una versione aggiornata del Nuovo Protocollo d'Intesa e del relativo allegato tecnico;
- invio del nuovo Protocollo d'Intesa e dell'allegato tecnico alla Direzione Generale la cui bozza è stata formalizzata a fine maggio.

A tal fine, sono state svolte le riunioni operative anche con le Associazioni di Categoria delle Aziende Farmaceutiche e con il fornitore informatico.

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 2022 sono stati predisposti e condivisi con le Regioni numerosi report, complessivamente n. 62, riguardanti le procedure di rimborso extra-sistema, i farmaci innovativi, gli anticorpi monoclonali COVID-19, gli antivirali per COVID-19 ed i farmaci HCV.

Nel corso del 2022, 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 n. 149 documenti dei requisiti relativi a modifiche o nuovi registri, come richiesto dalla CTS; inoltre sono state effettuate tutte le n. 90 analisi pianificate e richieste da CTS e CPR.

Al fine di prestare assistenza agli utenti (medici, farmacisti, direttori sanitari, rappresentanti regionali e aziende

farmaceutiche secondo le rispettive competenze) sulla attività previste dai registri di monitoraggio è stato fornito supporto richiesto su aspetti tecnico-scientifici a n. 3.931 ticket OTRS (e.g.: rispondenza di casi specifici a vincoli di natura regolatoria e/o di rimborsabilità) e inerenti la qualità dei dati censiti (e.g.: inserimenti erronei, modifiche, cancellazioni, ecc.) e sono state gestite tutte le richieste pervenute dai referenti regionali e dai referenti delle AZF dei Registri.

Infine, allo scopo di favorire lo sviluppo scientifico dei dati raccolti nei registri e restituire informazioni rilevanti ai medici prescrittori, ai farmacisti, alle Regioni e a tutti gli stakeholder coinvolti sono stati pubblicati 5 articoli su riviste scientifiche internazionali con *impact factor* (https://www.aifa.gov.it/analisi-registri-di-monitoraggio).

Settore Innovazione e Strategia del Farmaco

Nell'ambito dell'obiettivo triennale per "Assicurare il coordinamento con le strutture di altri Paesi", al fine di "Rafforzare il ruolo di AIFA nel framework regolatorio Europeo a supporto dell'innovazione" nel corso del 2022 il Settore Innovazione e Strategia del Farmaco (SISF) con l'Ufficio Innovazione e Scientific Advice ha garantito il coordinamento ed il supporto alle attività dei rappresentanti AIFA a tutte le riunioni dei comitati, dei gruppi e sottogruppi, di lavoro strategici europei (ad eccezione di EUIN nel mese di dicembre e SNSA a causa della concomitanza della visita BEMA) quali il Big Data Steering Group, lo STARS project, lo STARS WP3, lo STARS Global Conference, l'EUIN, l'INNO, l'ACT - EU PA07, l'Innovation Task Force Meeting e l'ICMRA workshop RWE.

Sempre in tale contesto, per "Assicurare il coordinamento con le strutture di altri Paesi" il Settore, in collaborazione con l'Ufficio Procedure Centralizzate, ha fornito supporto per la valutazione tecnico-scientifica delle procedure centralizzate per le quali l'Italia agisce come Rapporteur o Co-Rapporteur, garantendo il rispetto degli obblighi istituzionali sulle autorizzazioni di nuove AIC con procedura centralizzata con particolare riguardo alle tempistiche ed alla trasparenza. Nel corso del 2022 sono state assegnate da EMA all'Italia n. 12 procedure autorizzative (2 Rapporteurship, 4 Co-Rapporteurship, 4 Multination Team, 1 Referral e 1 Re-examination) con un incremento di assegnazioni all'Italia rispetto al 2021.

Inoltre, al fine di "Rafforzare il ruolo di AIFA nel contesto europeo nell'ambito delle procedure centralizzate - autorizzazione nuove AIC", il Settore, sempre in collaborazione con l'Ufficio Procedure Centralizzate e con l'Ufficio Innovazione e Scientific Advice, ha partecipato alla valutazione di n. 14 procedure autorizzative nel rispetto delle tempi previsti (1 Rappourtership, 6 Co-Rapporteurship, 5 Multinational Team, 1 Referral e 1 Re-examination).

Il Settore ha fornito anche ogni necessario supporto per "Contribuire al mantenimento del livello di spesa farmaceutica incentivando l'utilizzo dei farmaci equivalenti e le liste di trasparenza", in particolare nell'ambito dell'equivalenza terapeutica, che costituisce uno degli strumenti per favorire la razionalizzazione della spesa ed allocare le risorse risparmiate a garanzia di un più ampio accesso alle terapie.

Per quanto riguarda la valutazione dell'ammissione alla rimborsabilità dei farmaci approvati con procedura centralizzata, il Settore con l'Ufficio Procedure Centralizzate e l'Ufficio Innovazione e Scientific Advice, ha

completato la valutazione di n. 17 pratiche HTA di ammissione alla rimborsabilità.

Inoltre, al fine di rafforzare il dialogo e la collaborazione con le accademie a livello nazionale ed europeo, volto al miglioramento della conoscenza degli aspetti regolatori nello sviluppo farmaceutico, nel 2022 è stato organizzato il workshop "*The role of In-silico Medicine in Diabetes*", in collaborazione con istituzioni accademiche attive impegnate nello sviluppo di modelli computazionali e simulazioni per ottimizzare e accelerare lo sviluppo preclinico e clinico di nuovi farmaci per il diabete mellito.

Infine sempre in ottica di "rafforzamento del ruolo internazionale dell'AIFA attraverso la partecipazione attiva in ambito SAWP EMA", alla luce delle n. 932 procedure proposte da EMA di Scientific Advice per cui poter presentare una candidatura come Coordinator, il Settore con l'Ufficio Innovazione e Scientific Advice ha valutato nei tempi previsti tutte le n. 58 procedure di Scientific Advice per le quali l'AIFA si era proposta e che le sono state assegnate.

Ufficio Procedure Centralizzate

In riferimento alle autorizzazioni di variazioni AIC, l'Ufficio, in collaborazione con il Settore Innovazione e Strategia del farmaco, ha partecipato alla valutazione di 84 procedure di medicinali approvati con procedura centralizzata nel rispetto dei tempi stabiliti.

Per quanto riguarda il popolamento della Banca Dati dei Farmaci con le informazioni relative ai farmaci approvati mediante procedura centralizzata nel corso del 2022 sono stati caricati nel sistema n. 1.108 stampati, a cui vanno aggiunti n. 5 stampati inseriti nel sistema su istanza di classificazione in classe Cnn presentata dalla ditta ma la cui Decisione non è ancora stata pubblicata nel Registro Comunitario (sono stati caricati gli stampati della totalità delle procedure approvate nel 2022).

Per ciò che concerne il supporto ai Rappresentanti italiani presso i Comitati EMA (CHMP, CAT, PDCO, COMP), la valutazione tecnico-scientifica di procedure centralizzate affidate ad altri Stati membri, Scientific Advice, altre attività nell'ambito dei Comitati EMA e la valutazione delle procedure centralizzate che mensilmente EMA propone per l'assegnazione agli Stati membri nel corso del 2022, l'Ufficio PC, in collaborazione con il Settore, ha partecipato alla redazione di n. 127 commenti a procedure centralizzate (n. 45 new MAA/line extensions e n. 82 estensioni di indicazione). Per ciò che concerne il CAT, ogni mese viene garantito il supporto al Membro italiano del CAT attraverso la partecipazione al meeting da parte di un rappresentante che ricopre il ruolo di Alternate, la predisposizione delle linee guida, le valutazioni di SA o di procedure centralizzate in cui l'Italia è nominata CAT Rapporteurship o per le quali sono richieste valutazioni/commenti da parte del CAT.

Per il PDCO, è continuata in analogia all'anno precedente la valutazione dei Pediatric Investigation Plan (PIP) da parte del membro italiano al PDCO e nel 2022 sono stati valutati n. 48 PIPs. Per quanto riguarda il SAWP l'Ufficio ha partecipato alla valutazione di n. 58 procedure di Scientific Advices EMA. Nel corso del 2022 sono state valutate ai fini della candidatura a (Co)-Rapporteur n. 200 procedure centralizzate proposte da EMA , n. 13

di queste valutate a dicembre 2022 il cui esito era atteso per gennaio 2023.

In riferimento all'attività regolatoria per il processo nazionale di medicinali approvati mediante procedura centralizzata, nel corso del 2022 è stato dato seguito ad attività di esame, valutazione e pareri di competenza su n. 340 quesiti di tipo regolatorio evasi entro il termine di 30 giorni previsti dalla legge sul procedimento amministrativo n. 241/90.

In merito al monitoraggio dei nuovi farmaci approvati mediante procedura centralizzata e procedimenti necessari per l'inserimento in classe C(nn) ai sensi dell'art 12 della Legge 189/2012 nel corso del 2022, sono stati identificati per la classificazione in C(nn) e portati in valutazione CTS (inseriti in BDF) n. 173 medicinali (corrispondenti a n. 692 confezioni) autorizzati con procedura centralizzata.

Infine per quanto riguarda l'attività di revisione degli stampati su richiesta di EMA nel corso del 2022 sono pervenuti da EMA n. 715 stampati per la verifica linguistica oltre n. 76 stampati pervenuti a dicembre 2021 e con scadenza a gennaio 2022. Sono stati effettivamente revisionati 728 stampati, mentre i 63 stampati pervenuti a dicembre 2022 sono stati revisionati a gennaio 2023.

Ufficio Innovazione e Scientific advice EMA

L'Ufficio fornisce il proprio supporto, attraverso gli *Innovation Meeting* (IM), ad 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. L'obiettivo degli IM è di facilitare lo scambio di informazioni in un ambiente informale, anticipare le problematiche regolatorie che lo sviluppo del prodotto potrebbe incontrare per la sua natura innovativa, fornire una guida al processo di sviluppo che sia complementare alle procedure formali già esistenti.

Nel corso del 2022 sono pervenute n. 5 richieste di *Innovation meeting* di cui n. 2 si sono concluse con un *Innovation meeting*, mentre ad una è stato fornito un riscontro scritto e a n. 2 sono stati richiesti ulteriori dettagli e/o un *briefing document.*

Ufficio di attività di analisi e previsione

Nel settore farmaceutico l'attività di Horizon Scanning (HS) prevede una raccolta sistematica delle informazioni sui farmaci in sviluppo con potenzialità di ricevere un'autorizzazione all'immissione in commercio nei successivi 12 mesi attraverso una procedura centralizzata. In tale ambito nel 2022 sono stati rilasciati entro i termini previsti n. 4 rapporti trimestrali di identificazione di tale tipologia di farmaci.

I farmaci identificati vengono selezionati e "prioritizzati" al fine di valutare precocemente quelli che potrebbero avere un impatto significativo sul Servizio Sanitario Nazionale e tali valutazioni vengono poi utilizzate per supportare i processi decisionali. Nel corso del 2022 sono stati rilasciati n. 13 diversi rapporti di HS: n. 4 report di "prioritizzazione", n. 8 report di valutazione per i singoli medicinali ed un report tematico specifico per area

terapeutica.

Infine attraverso appropriati indicatori di performance sono state monitorate tutte le fasi dell'attività di HS allo scopo di porre in essere opportune azioni correttive in caso di scostamenti rispetto alle tempistiche attese.

Area 5 - Ispezioni e Certificazioni

L'Area ha fornito il proprio supporto per lo svolgimento delle istruttorie necessarie per il rilascio dei pareri, per l'esecuzione delle diverse tipologie di ispezioni di materie prime e prodotto finito, per la realizzazione del "workflow Officine" (per il processo di digitalizzazione e dematerializzazione della documentazione che attualmente è in una fase avanzata) e per la realizzazione del workshop internazionale sui radiofarmaci.

Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Medicinali

Al fine di "Rafforzare l'attività ispettiva e promuovere la cultura della qualità" sono state effettuate in loco e da remoto n. 102 ispezioni rispetto alle n. 112 ispezioni richieste.

Il processo di gestione digitale delle istanze presentate all'Ufficio e dei relativi atti emessi (in particolare rilascio delle autorizzazioni alla produzione e relative modifiche, istanze amministrative e istanze relative alla certificazione GMP, CPP, CPO) presentate all'Ufficio è stato completamente digitalizzato.

Si è inoltre conclusa la fase di progettazione della nuova piattaforma digitale di lavoro "WorkFlow" e si è in attesa della realizzazione del prototipo da parte del fornitore.

Per quanto riguarda il rilascio di nuove autorizzazioni o di nuove modifiche richieste per le officine di produzione di specialità medicinali sono state rilasciate nel rispetto dei termini n. 348 (di cui n. 40 istanze entrate nel 2021 e finalizzate nel 2022) rispetto alle n. 343 autorizzazioni o modifiche richieste pervenute nel 2022.

In merito all'attività ispettiva, effettuata anche su richiesta dell'EMA, su siti di interesse nazionale e di rilievo scientifico in relazione a prodotti per terapie avanzate, emoderivati e vaccini (anche COVID19), sono state svolte tutte le n. 19 ispezioni richieste, di cui n. 2, nell'ambito del mutuo MRA (EMA-FDA) richieste da EMA.

Nell'ambito della gestione delle modifiche dell'autorizzazione di officine di produzione di medicinali sono state effettuate n. 517 valutazioni (di cui n. 44 pervenute nel 2021) rispetto alle n. 483 per modifiche "non essenziali" pervenute nel 2022.

Infine per quanto riguarda l'emissione delle certificazioni GMP richieste dalle aziende, nel 2022 sono stati emessi tutti i n. 252 di nuovi certificati GMP richiesti e tutte le n. 517 copie di certificati GMP richieste.

Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime

Al fine di "Rafforzare l'attività ispettiva e promuovere la cultura della qualità", in merito alle esecuzione di ispezioni in loco e da remoto presso officine di produzione di sostanze attive site in Paesi extra-EU sono state effettuate tutte le n. 6 ispezioni internazionali concordate nell'ambito degli accordi di collaborazione

internazionale, mentre a livello nazionale sono state effettuate tutte le n. 112 ispezioni pianificate (di cui n. 98 sono ispezioni di revisione generale e n. 14 ispezioni a seguito di istanza di attivazione).

In base alle disposizioni normative vigenti (Regolamento Delegato UE 2017/1569/CE del 23 maggio 2017), gli Uffici ispettivi delle Autorità regolatorie 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 dell'Unione Europea, dall'altro, per il mantenimento degli accordi di Mutuo Riconoscimento con il Canada e con l'FDA degli Stati Uniti d'America, pertanto nel 2022 sono state aggiornate e tradotte n. 4 procedure operative standard.

Infine, allo scopo di consentire alle officine di produzione ed importazione di sostanze attive biologiche, ivi comprese quelle componenti i vaccini e gli emoderivati, già autorizzate con determinazioni MIA, di ottemperare alle disposizioni dell'art. 52-bis in combinato disposto con l'art. 50 del d.lgs. 219/2006, nel 2022 sono state eseguite le seguenti attività:

- pubblicazione del comunicato di aggiornamento per gli operatori del settore sulle modalità e sulle tempistiche di adeguamento dei provvedimenti vigenti in base a quanto previsto dall'art. 52-bis in combinato disposto con l'art. 50 del d.lgs. 219/2006;
- predisposizione e pubblicazione del modello per la presentazione delle istanze di adeguamento Mod. API BIO "Richiesta di autorizzazione alla produzione/importazione di sostanze attive biologiche per adeguamento a quanto previsto dall'art. 52 bis, in combinato disposto con l'art. 50, del d.lgs. 219/2006";
- acquisizione delle n. 28 istanze di adeguamento presentate dalle aziende;
- emissione delle determinazione di autorizzazione per le attività di produzione ed importazione delle sostanze attive biologiche dichiarate con conseguente aggiornamento delle determinazioni MIA.

Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico

Al fine di perseguire l'obiettivo triennale consistente nell' "Assicurare il monitoraggio delle segnalazioni dei difetti, delle presunte illegalità e delle carenze di mercato di farmaci essenziali per la copertura e il trattamento di patologie gravi, acute o croniche e per la tempestiva adozione di tutte le iniziative idonee per far fronte a tali carenze" nel 2022 è stata valutata la totalità delle segnalazioni pervenute riguardanti gli stati di carenza, gli stati di difetti di qualità, di presunte illegalità e di violazioni di medicinali.

Le segnalazioni riguardanti i difetti di qualità sono state gestite anche attraverso il Rapid Alert System europeo: nel 2022 sono state gestite tutte le n. 1.081 segnalazioni per presunti difetti di qualità pervenute e ciò ha comportato n. 36 ritiri volontari, un campionamento e n. 9 distruzioni.

Con lo scopo di ottimizzare la gestione di carenze ed indisponibilità dei farmaci, l'Ufficio ha redatto un documento nel quale sono definiti i possibili interventi di ottimizzazione sul sistema "Front end Carenze", ha

convocato n. 5 tavoli tecnici sulle indisponibilità dei farmaci, oltre ad aver partecipato a n. 8 eventi di sensibilizzazione e formazione sul tema delle carenze ed indisponibilità per operatori ed associazioni di pazienti ed aver formalizzato una proposta di accordo per valorizzare le buone pratiche sviluppate a livello nazionale.

Sempre in tale ambito, per migliorare costantemente la valutazione e la gestione dei casi di carenza medicinali e supportare le Regioni nella prevenzione delle indisponibilità, l'Ufficio ha svolto le seguenti attività:

1) ha pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia n. 102 aggiornamenti del registro dei medicinali temporaneamente carenti;

2) ha predisposto tutte le comunicazioni e/o riscontri alle richieste pervenute in relazione ai casi più critici;

3) ha completato più dell'80% delle istruttorie necessarie;

4) ha evaso tutte le n. 4.969 richieste di importazione pervenute.

Con l'obiettivo di migliorare gli strumenti di controllo post-marketing sui medicinali sono state lavorate n. 602 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.

In relazione alle attività riguardanti la qualità dei farmaci ed il contrasto al crimine farmaceutico, per ciò che concerne la gestione delle richieste di *batch release* e la verifica del superamento della procedura di controllo di Stato, con il relativo rilascio del certificato, sono state evase tutte le richieste pervenute così distribuite:

- n. 1.599 di rilascio di plasmaderivati e vaccini evase con procedura ordinaria e/urgenza;
- n. 135 richieste di rilascio di vaccini Covid-19 (evase nelle 24h) con procedura d'urgenza;
- n. 90 richieste di rilascio di vaccini per la campagna antinfluenzale 2022/2023 evase con procedura d'urgenza.

In merito alla gestione delle richieste di revoca AIC su rinuncia del titolare e valutazione del possibile impatto del provvedimento sono stati emessi n. 91 provvedimenti di revoca su n. 142 richieste pervenute (le restanti n. 51 pratiche sono pervenute alla fine del mese di dicembre 2022).

L'Ufficio al fine garantire, a livello nazionale, il costante supporto alle attività di controllo sulla produzione, importazione, distribuzione e vendita (anche online) di medicinali operate dall'autorità doganale, dalle forze di polizia e dalle Procure della Repubblica, realizzato attraverso valutazioni, approfondimenti, pareri relativi ai casi segnalati e, laddove opportuno (sulla base di quanto previsto dalla Convenzione in essere tra AIFA e ISS) attraverso l'autorizzazione all'effettuazione di analisi di laboratorio, ha dato riscontro a tutte le n. 40 segnalazioni pervenute. Infine, per garantire le attività di monitoraggio sugli eventi di furto, in collaborazione con le forze di polizia, garantendo la continua condivisione delle informazioni, anche attraverso il costante aggiornamento del *database* AIFA dedicato ai furti, anche nell'ambito del progetto Europeo "MEDI-THEF" coordinato da AIFA, l'Ufficio ha valutato tutte le n. 244 segnalazioni pervenute e in tale ambito ha pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia n. 12 report mensili.

Ufficio Ispezioni GCP

Nel 2022 sono state effettuate n. 103 ispezioni GCP così suddivise:

- n. 43 presso i Centri Sperimentali (di cui n. 23 di Fase I);
- n. 30 presso farmacie;
- n. 18 presso Comitati Etici;
- n. 9 presso laboratori;
- n. 3 presso promotori.

Inoltre, con lo scopo di rafforzare l'operatività dell'AIFA in previsione dell'applicazione delle disposizioni del Reg. 536/2014, l'Ufficio Ispezioni GCP ha lavorato con l'Ufficio Sperimentazione Clinica per l'implementazione delle previsioni di cui all'art. 52 del Regolamento 536/201 relative alla gestione ed alla valutazione dei "serious breaches" (SB) ed ha realizzato e messo in opera l'applicativo condiviso internamente tra le due strutture.

Ufficio Ispezioni GVP

Al fine di "Rafforzare l'attività ispettiva e promuovere la cultura della qualità" sono state condotte n. 18 ispezioni GVP, anche in modalità da remoto, con lo scopo di verificare i requisiti previsti dalla legislazione di farmacovigilanza, con particolare riguardo alla qualità dei sistemi di farmacovigilanza delle Aziende e all'implementazione del PSMF (Pharmacovigilance System Master File) ed è stata eseguita la totalità dei *follow-up* delle ispezioni effettuate.

Infine, sono state effettuate tutte le ispezioni GVP in qualità di supervisor authority secondo le tempistiche e le modalità indicate da EMA inserite nel programma ispettivo ed è stata garantita la partecipazione al PHV IWG EMA con la presa in carico delle attività riconducibili a tale consesso.