



AIFA NELL'EMERGENZA
COVID-19
Rapporto sulle attività

REALIZZATO A CURA DI: AIFA - UFFICIO STAMPA E DELLA COMUNICAZIONE

Luisa Cordova (DIRIGENTE)

Ivano Comessatti (GRAFICA & IMPAGINAZIONE)

Claudio La Rosa, Filippo Pomponi, Saverio Vasta

Si ringraziano tutti i Colleghi di AIFA per il prezioso contributo alla realizzazione del volume.

È autorizzata la riproduzione e la divulgazione fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Il presente Rapporto è stato chiuso a settembre 2022.

Citare il presente Rapporto come segue:

*AIFA nell'emergenza COVID-19. Rapporto sulle attività.
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2022*

Il Rapporto è disponibile consultando il sito web
www.aifa.gov.it

SOMMARIO

| | |
|--|----|
| Introduzione | 5 |
| L'Agenzia: mission, obiettivi e attività | 8 |
| L'organigramma di AIFA | 8 |
| HIGHLIGHTS | 12 |
| Sostenibilità e politiche relative alla spesa farmaceutica | 12 |
| L'impegno sui farmaci orfani e le terapie innovative | 17 |
| Il contrasto alle carenze di medicinali | 19 |
| Il consolidamento del ruolo internazionale | 20 |
| L'informazione indipendente per una nuova cultura del farmaco | 23 |
| La promozione della ricerca clinica indipendente | 26 |
| Il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali e l'istituzione dei Comitati Etici Nazionali | 28 |
| Gruppi di lavoro per l'Oncologia e l'Onco-ematologia | 29 |
| AIFA E L'EMERGENZA PANDEMICA | 30 |
| La "spinta gentile" verso studi clinici controllati randomizzati per favorire la ricerca e l'accesso a nuovi farmaci e vaccini | 31 |
| Le prime autorizzazioni all'uso terapeutico di farmaci per COVID-19 | 32 |
| L'accesso al remdesivir, primo farmaco autorizzato da EMA per il COVID-19 | 33 |
| Sul portale AIFA i protocolli degli studi clinici, i pareri delle Commissioni e documenti sullo standard of care | 33 |
| Le schede informative sui farmaci e le indicazioni sui trattamenti ospedalieri e domiciliari per i pazienti COVID-19 | 34 |
| I vaccini anti-COVID-19: rassegna delle autorizzazioni | 34 |
| La sorveglianza sui vaccini anti-COVID-19 | 36 |
| Il supporto a studi sulla vaccinazione anti-COVID-19 | 37 |
| Gli anticorpi monoclonali per il COVID-19: studi clinici, uso in emergenza e monitoraggio fino alle prime autorizzazioni | 37 |
| Gli antivirali per il COVID-19 | 39 |
| Le iniziative per garantire la disponibilità dei farmaci e la proroga dei piani terapeutici | 40 |
| Il contrasto alle fake-news: la sezione informativa del portale, i comunicati stampa e le FAQ sui vaccini | 41 |
| Il monitoraggio sull'uso dei farmaci durante la pandemia | 41 |
| I Gruppi di lavoro dedicati all'emergenza | 42 |
| Regolarità ed eccezionalità delle attività di AIFA durante la pandemia | 42 |
| Prevenzione e trattamento del COVID-19: il ventaglio di opzioni disponibili | 44 |
| LA TUTELA DELLA SALUTE ATTRAVERSO I FARMACI | 58 |
| L'autorizzazione e la rimborsabilità dei farmaci | 58 |
| Le autorizzazioni e le ispezioni alle officine produttive | 61 |
| I controlli di qualità sui farmaci | 62 |
| Il contrasto alla vendita online di farmaci falsificati o illegali | 63 |
| La sorveglianza su farmaci e vaccini | 63 |
| La gestione delle carenze e delle indisponibilità dei farmaci | 65 |
| SOSTENIBILITÀ E UNITARIETÀ DEL SISTEMA FARMACEUTICO | 66 |
| Il monitoraggio della spesa farmaceutica | 66 |
| Le Note AIFA: appropriatezza d'uso e rimborsabilità dei farmaci | 66 |
| Il ripiano della spesa farmaceutica e i pay-back (1,83% e 5%) | 67 |
| Scientific Advice e supporto all'innovazione | 67 |
| Le valutazioni economiche | 68 |
| Definizione e valutazione dell'innovatività | 69 |
| I registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio | 69 |
| Gli organismi consultivi: la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) | 70 |
| STUDI CLINICI, ACCESSI PRECOCI E PROMOZIONE DELLA RICERCA INDIPENDENTE | 71 |
| Sperimentazioni cliniche | 71 |
| Accesso precoce | 72 |
| Promozione della ricerca indipendente nel momento emergenziale | 73 |
| Monitoraggio degli studi già finanziati negli anni precedenti | 73 |
| Ispezioni di Good Clinical Practice (GCP) | 73 |
| INFORMAZIONE INDIPENDENTE E COMUNICAZIONE ISTITUZIONALE | 74 |
| I rapporti con i media e i canali social | 74 |
| Le pubblicazioni AIFA 2020-21 | 75 |
| Farmaci-line | 75 |
| La vigilanza sull'informazione delle aziende farmaceutiche | 76 |

SOMMARIO (segue)

| | |
|---|----|
| ATTIVITÀ ECONOMICA, AMMINISTRATIVA E LEGALE | 77 |
| Equilibrio economico/ finanziario e performance economica | 77 |
| Proventi | 78 |
| Costi | 78 |
| Tempestività dei pagamenti | 78 |
| Servizi resi nei confronti di terzi | 78 |
| Contenziosi e ricorsi | 79 |
| Istanze di accesso agli atti | 79 |
| Interrogazioni parlamentari | 79 |
| Accreditamento e revoca dei procuratori farmaceutici e Registrazione dei domicili digitali | 80 |
| Convegni e congressi | 80 |
| Bandi di concorso | 81 |
| Provvedimenti del Consiglio di Amministrazione | 81 |
| Qualità e controllo di gestione | 81 |
| Formazione del personale | 81 |
| APPENDICE: L'ORGANIZZAZIONE DI AIFA | 82 |

Introduzione

a cura del Direttore Generale

“Che tu possa vivere tempi interessanti” è una sorta di antica maledizione cinese, volta a sottolineare quanto i periodi più ricchi di eventi inattesi siano quelli tipicamente più critici e difficili da governare. Penso che un simile anatema rappresenti in maniera efficace i due anni di cui il presente Rapporto si occupa, in cui l’Agenzia, che ho l’onore di dirigere da marzo 2020, si è trovata in prima linea a fronteggiare, insieme al nostro Servizio Sanitario Nazionale, un’emergenza di portata epocale e globale quale la pandemia COVID-19, in un contesto complessivo di “governo farmaceutico” di per sé già molto delicato.

A partire dal 2020 l’AIFA ha infatti dovuto, da un lato, fare fronte a un numero elevato di nuovi e inediti compiti legati all’emergenza pandemica - la approvazione rigorosa anche se d’urgenza di farmaci e vaccini assieme all’approvazione nazionale di tutti gli studi clinici COVID-19 - dall’altro, mantenere sotto controllo un’onerosa attività di “ordinaria amministrazione”. Vale ricordare, infatti, che a livello internazionale è sostanzialmente privo di confronti un modello quale quello dell’Agenzia Italiana del Farmaco, dove sono virtuosamente riunite competenze di scelte tecnico-scientifiche di valutazione comparata dei nuovi farmaci, di definizione dei loro usi ottimali (ruolo in terapia e rimborsabilità) e innovatività (scelte che, assieme alla negoziazione prezzi, definiscono il governo economico complessivo della spesa farmaceutica all’interno del Fondo sanitario nazionale), di stimolo alla ricerca indipendente e all’informazione indipendente, di alta consulenza tecnica ai decisori politici e amministrativi, di supporto tecnico a organismi quali il Centro nazionale di coordinamento dei Comitati etici e più di recente i due Comitati etici a valenza nazionale per studi clinici pediatrici e di terapie avanzate.

Questo Rapporto consente di ripercorrere i momenti e le attività salienti sia della gestione ordinaria che di quella straordinaria del periodo appena concluso, e i cui effetti - è bene sottolineare - continuano comunque a farsi sentire anche ora che l’emergenza è stata formalmente dichiarata conclusa. Si sono certamente apprese lezioni importanti dalla pandemia COVID-19 per quanto riguarda la conferma della importanza degli studi clinici più rigorosi (RCT) e la centralizzazione delle decisioni, l’unitarietà del nostro SSN e anche l’importanza degli acquisti europei e delle collaborazioni internazionali in tutto l’ambito farmaceutico, dalle carenze ai network di ricerche cliniche.

Quanto all’amministrazione ordinaria, i lettori del Rapporto potranno prendere conoscenza degli sforzi compiuti per ben gestire la spesa dell’assistenza farmaceutica del Paese, uno snodo centrale per la tutela della salute, del valore complessivo di oltre 32 miliardi di euro nell’anno 2021. Si tratta di una spesa che, come certificato dal più recente

Rapporto OsMed, può ritenersi complessivamente sotto controllo, dal momento che cresce a ritmi meno sostenuti rispetto alle altre componenti della spesa sanitaria, ma di cui si devono avere chiari sia gli andamenti attuali sia possibili criticità future, a partire dall'attesa disponibilità di farmaci innovativi sempre più costosi.

L'Agenzia può rivendicare con orgoglio di aver saputo gestire anche nella più recente fase emergenziale l'ingresso di farmaci innovativi - quali ad esempio tutte le terapie geniche oggi disponibili, i nuovi farmaci per la fibrosi cistica e gli innovativi oncologici - anche con impatti di spesa rilevanti, attestandosi in posizioni di riconosciuta eccellenza a livello europeo per celerità ed efficacia operativa delle approvazioni, grazie a modalità integrate (tra CTS e CPR) di negoziazione con le imprese titolari dei prodotti e a rigorosi sistemi di previsione e monitoraggio dei consumi.

Al contempo, a partire dal 2020 è stato fatto ulteriore e ampio ricorso a uno strumento regolatorio, le "Note AIFA", che ha definito in modo nuovo, non più per singolo prodotto ma per patologia (es. diabete, BPCO, fibrillazione atriale), quando i vari farmaci sono rimborsati a totale carico del SSN. Nel complesso ben quattro nuove Note sono state adottate, relative a percorsi terapeutici d'impatto molto elevato sulla popolazione, ottenendo il duplice risultato di orientare in maniera corretta il consumo farmaceutico e di perseguire l'obiettivo primario della sostenibilità complessiva del SSN.

Le attività sin qui richiamate, per approfondire le quali si rinvia alle specifiche pagine di questo Rapporto, rientrano a pieno titolo tra quelle che possono definirsi "buone pratiche" per fare ricorso a una matrice cara agli studiosi di teoria decisionale, il cosiddetto "Cynefin Framework": si tratta, insomma, di interventi che richiedono competenze tecniche e amministrative anche elevate, ma che si muovono pur sempre in ambiti prevedibili rispetto alle stesse, in contesti certo complicati, ma gestibili sulla base dell'esperienza (i "known unknowns").

Del tutto diversa è invece la situazione in cui, per la parte farmaceutica di sua competenza, l'AIFA si è trovata a operare nel contesto non solo complesso ma addirittura caotico dell'emergenza pandemica, dove le pratiche erano, come si suol dire, al più "emergenti", in generale del tutto nuove, dovendo assumere decisioni a beneficio dei cittadini e del SSN senza poter fare affidamento sulle ordinarie conoscenze e procedure. A proposito di straordinarietà delle procedure, è per me motivo di gratitudine e insieme orgoglio rivendicare qui l'impegno profuso da tutte le strutture dell'Agenzia nel garantire il più rapido accesso a farmaci e vaccini anti-COVID-19 efficaci e sicuri, in costante collegamento col Ministero e le altre componenti del SSN, col ricorso a modalità operative del tutto nuove, quali, in maniera esemplare, le continue riunioni della Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA, chiamata a valutare tutti i protocolli degli studi clinici sviluppati durante la pandemia (oltre duecento protocolli, di cui solo un terzo approvati). Che poi,

nel corso dell'emergenza, facendo perno sui propri programmi di sostegno alla ricerca indipendente, l'Agenzia sia riuscita a esercitare quella che questo Rapporto chiama una "spinta gentile" verso studi clinici randomizzati (RCT) di maggiori dimensioni e comparativi rispetto alle varie opzioni disponibili (fino alle piattaforme adattative), è una conquista significativa anche di tipo culturale, di cui confido si potranno continuare a raccogliere i frutti negli anni a venire.

Molto, va da sé, resta ancora da fare, e un ambito d'intervento di cui mi preme sottolineare l'importanza è quello dell'informazione e formazione a supporto dei medici prescrittori, così come del pubblico e dei più giovani, che in particolare durante la pandemia hanno spesso dovuto fronteggiare rumore informativo - quando non direttamente disinformazione - senza opportuni sostegni. Lasciate finalmente alle spalle le difficoltà più acute della pandemia, i fronti per un buon governo del farmaco e della sua cultura continueranno insomma a essere molti, addirittura crescenti in parallelo all'evoluzione scientifica e metodologica del mondo della ricerca e del regolatorio assieme allo sviluppo scientifico-tecnologico di un'industria che, fortunatamente, in Italia è molto ben radicata e costituisce un'autentica eccellenza di questo Paese. Confidiamo in tempi prossimi che, se anche resteranno interessanti, potranno comunque essere interpretati alla luce di esperienze, pratiche e prospettive ora più consolidate e più rigorose dopo il lavoro svolto in questi ultimi due anni.

Nicola Magrini

(Direttore Generale AIFA)

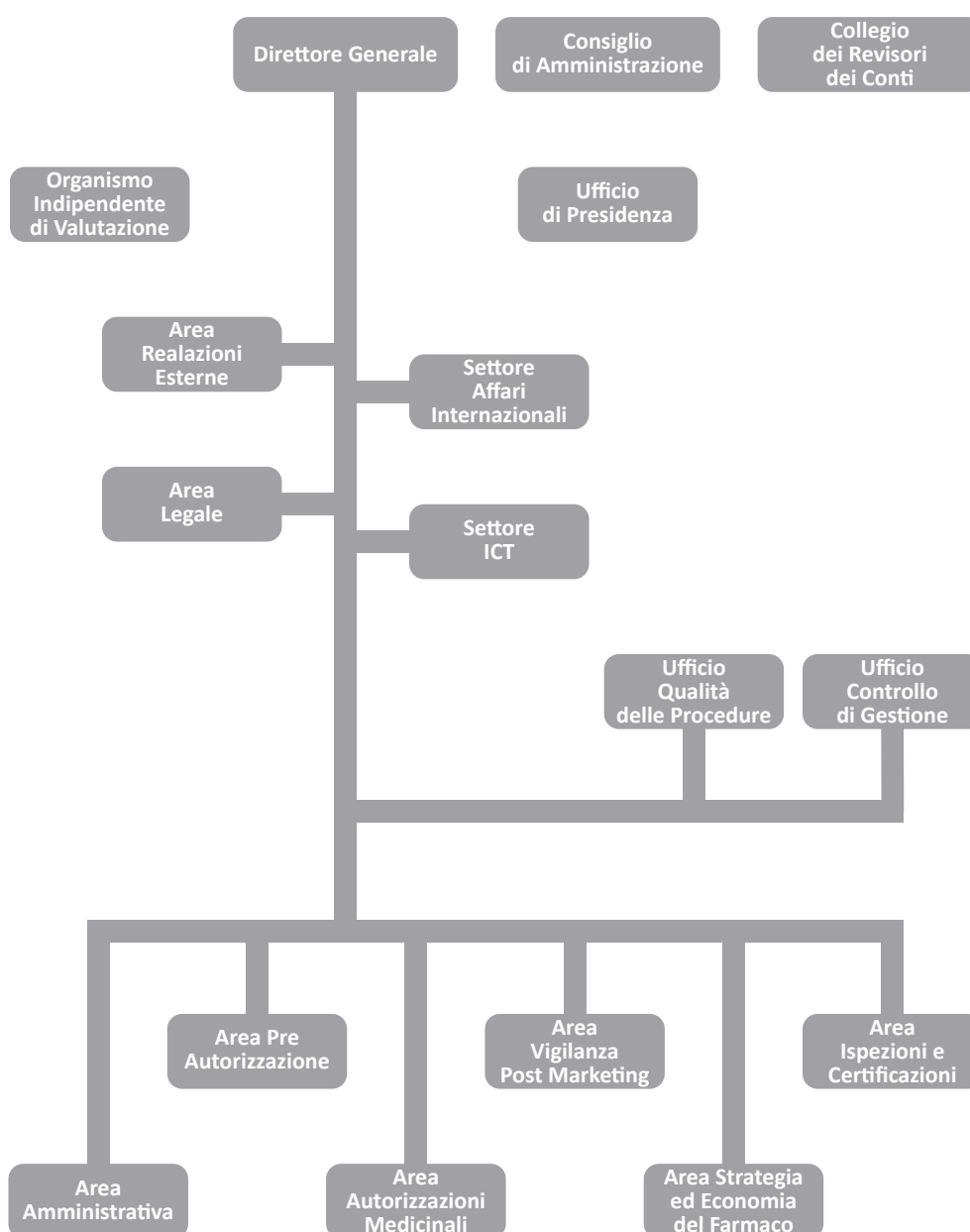
L'Agenzia: mission, obiettivi e attività

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è un ente pubblico che contribuisce alla tutela del diritto alla salute, previsto dall'articolo 32 della Costituzione, attraverso la regolazione e la vigilanza in materia di farmaci destinati ad uso umano, l'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse pubbliche destinate alla loro rimborsabilità e la promozione dell'informazione e della ricerca scientifica indipendente nel settore farmaceutico.

AIFA opera in autonomia, trasparenza ed efficienza, sotto l'indirizzo e la vigilanza del Ministero della Salute e sotto la vigilanza del Ministero dell'Economia e delle Finanze, in raccordo con le Regioni – in particolare attraverso la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome – e l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

L'organigramma di AIFA

(per l'organizzazione dell'Agenzia in Aree, Settori e Uffici si veda la descrizione nell'Appendice)



Mission

Missione fondamentale dell'AIFA è quella di garantire la tutela della salute attraverso l'accesso universale, nel SSN, di farmaci sicuri ed efficaci in modo equo e sostenibile. Nel corso del 2020/2021 - in piena emergenza COVID-19 - AIFA ha risposto, inoltre, a una serie di minacce per i pazienti e la sicurezza pubblica, attingendo dall'esperienza e la competenza degli uffici e dei gruppi di lavoro (compresa la CTS).

Principali attività

Governo della spesa farmaceutica

- È responsabile, sulla base dei dati dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali ("OsMed"), del monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale, e della verifica del rispetto dei tetti programmati;
- Interviene, in caso di sfondamento dei tetti di spesa con l'avvio e gestione di procedure di ripiano a carico della filiera distributiva;
- Interviene nel governo della spesa farmaceutica attraverso la negoziazione del prezzo dei farmaci e/o la revisione periodica del Prontuario Farmaceutico Nazionale ("PFN");
- Effettua altresì il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dei medicinali.

Autorizzazione all'Immissione in Commercio ("AIC")

- Gestisce i procedimenti di richiesta di nuove Autorizzazioni all'Immissione in Commercio;
- Autorizza la commercializzazione dei farmaci con procedura nazionale o europea secondo criteri di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalla normativa comunitaria.

Ricerca Clinica

- Autorizza le sperimentazioni cliniche svolte sul territorio nazionale;
- cura l'applicazione delle direttive europee e delle normative nazionali sulla Sperimentazione Clinica;
- favorisce la ricerca internazionale;
- promuove la rete dei Comitati Etici territoriali;
- garantisce il funzionamento dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche ("OsSC") per la gestione telematica delle sperimentazioni cliniche e per la verifica del grado di innovatività e delle aree della ricerca pubblica e privata in Italia;
- gestisce le domande di sperimentazione clinica inserite nel Clinical Trials Information System (CTIS) per l'applicazione del regolamento per la gestione armonizzata delle sperimentazioni cliniche in UE e EEA.

Promozione della ricerca indipendente applicata nel SSN

Promuove e finanzia, utilizzando un fondo apposito istituito per norma (5% delle spese sostenute dalle Aziende per le attività promozionali):

- a) sperimentazioni cliniche no-profit di tipo comparativo atte a dimostrare il valore terapeutico aggiunto dei nuovi farmaci rispetto a quelli disponibili;
- b) studi su farmaci orfani e malattie rare;
- c) studi volti a migliorare le strategie terapeutiche.

Farmacovigilanza e sorveglianza vaccini

- Garantisce un uso sicuro dei medicinali, verificando che il rapporto beneficio-rischio dei prodotti sia favorevole. Tale attività è effettuata attraverso il monitoraggio e la valutazione dei dati di sicurezza e, nel caso in cui sia necessario, tramite l'adozione di pronte azioni regolatorie a tutela della salute pubblica.
- Garantisce un'informazione indipendente e tempestiva sulla sicurezza dei medicinali, sostenendo la segnalazione da parte di pazienti e operatori sanitari di sospette reazioni avverse secondo le Buone Pratiche di Farmacovigilanza (Good

Pharmacovigilance Practice, “GVP”), promuovendo altresì programmi e studi di farmacovigilanza attiva.

Informazione indipendente sull’uso ottimale dei farmaci

Fornisce un’informazione pubblica e indipendente, al fine di favorire un corretto uso dei farmaci, di orientare il processo delle scelte terapeutiche, di promuovere l’appropriatezza delle prescrizioni, nonché l’aggiornamento degli operatori sanitari attraverso le attività editoriali, lo svolgimento come provider di programmi di formazione a distanza (“FAD”) e la gestione del proprio sito internet.

Isppezioni

- Vigila e controlla le Officine di Produzione delle Aziende farmaceutiche per garantire la qualità della produzione dei farmaci e delle materie prime attraverso il rispetto delle Buone Pratiche di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice, “GMP”);
- Verifica l’applicazione delle leggi nazionali ed europee riguardanti la distribuzione, l’importazione, l’esportazione e il corretto funzionamento delle procedure di allerta rapido e di gestione delle emergenze;
- Vigila e controlla l’applicazione delle norme di Buona Pratica Clinica nella conduzione delle Sperimentazioni Cliniche (Good Clinical Practice, “GCP”);
- Assicura l’equivalenza del sistema ispettivo italiano con quello dei Paesi dell’Unione Europea e nell’ambito degli accordi di mutuo riconoscimento con il Canada e gli Stati Uniti;
- Vigila e controlla i sistemi di farmacovigilanza della Aziende titolari di AIC.

Pandemia COVID-19 ed emergenze sanitarie

AIFA, in particolare a seguito della pandemia da COVID-19, gestisce la risposta al fabbisogno farmacologico di emergenze sanitarie di rilevanza nazionale, curando tutte le diverse attività di volta in volta rilevanti (es. autorizzazione delle sperimentazioni, approvazione di farmaci con modalità non ordinarie, farmacovigilanza) attraverso una cooperazione dinamica delle aree organizzative competenti.

Nel periodo dell’emergenza, e nel rispetto dei propri obiettivi programmatici, AIFA ha avuto un ruolo di riferimento nazionale in qualità di:

- a) struttura regolatoria;
- b) promotrice dell’innovazione;
- c) produttrice di conoscenze scientifiche che abbiano caratteristiche di “eccellenza” per qualità e contenuti e che al contempo siano in grado di fornire risposte adeguate a quesiti clinici rilevanti in termini di salute pubblica;
- d) responsabile della tutela alla salute dei pazienti.

Questa esperienza ha rafforzato la capacità di AIFA sia nel rispondere tempestivamente alle esigenze emergenti sia nel promuovere la ricerca indipendente e quella for profit attraverso procedure più snelle e agili, tanto da garantire un’accelerazione dei tempi di approvazione.

Principi

L'Agenzia opera attenendosi strettamente ai seguenti principi e modalità operative:

- **Efficacia ed efficienza.** L'AIFA persegue i propri obiettivi di riferimento tenendo a un costante miglioramento sia delle modalità operative che dei servizi offerti. L'adozione di indicatori di prestazione (Key Performance Indicators, "KPI") nel Programma 2021-2023 è dovuta alla piena consapevolezza da parte delle strutture dell'AIFA di doversi attenere a obiettivi misurabili, potendo così essere verificate nel proprio operato sulla base di valutazioni di tipo qualitativo e quantitativo.
- **Trasparenza e comunicazione.** Si tratta di principi-cardine di buona amministrazione nei confronti dei cittadini e di tutti i portatori di interesse rispetto all'azione pubblica: trasparenza e comunicazione trovano attuazione sia nell'accessibilità di dati e documenti – fatto naturalmente salvo il debito contemperamento di interessi obiettivamente rilevanti di tipo soggettivo (es. privacy) o industriale – che nel presentare con chiarezza le scelte e decisioni istituzionali incidenti sull'accessibilità dei farmaci. Ciò avviene allo scopo di tutelare i diritti dei cittadini, promuovere la partecipazione degli interessati all'attività amministrativa e favorire forme diffuse di controllo su obiettivi, azioni e utilizzo delle risorse pubbliche.
- **Appartenenza e responsabilità.** Le strutture dell'AIFA sono consapevoli di essere parte di un ente governativo nazionale finanziato da risorse pubbliche e deputato al servizio pubblico, volto al perseguimento del fondamentale diritto individuale alla salute e alla tutela della salute pubblica attraverso la disponibilità e l'impiego efficiente dei farmaci. Tutto ciò avviene nel contesto integrato del SSN e dei SSR, con un conseguente profondo senso di responsabilità comune condiviso da tutti i dipendenti, gli esperti, i consulenti e i collaboratori che a vario titolo prestano servizio per l'Agenzia.
- **Riservatezza.** La sensibilità e rilevanza di molti dei dati e delle informazioni che l'AIFA tratta nell'espletamento delle proprie funzioni sono presidiate da una rigorosa tutela della loro riservatezza. Al momento della presa di servizio, ogni dipendente e collaboratore sottoscrive un'apposita dichiarazione pubblica di interessi e impegno alla riservatezza, venendo informato degli obblighi previsti dal codice di comportamento dell'Agenzia e dalla normativa vigente; particolari precauzioni sono adottate perché non vengano usate a fini privati le informazioni di cui si dispone per ragioni di ufficio, e siano evitate situazioni o comportamenti di ostacolo o pregiudizio anche solo potenziali al corretto adempimento dei compiti dell'AIFA, nonché agli interessi pubblici che la stessa presidia.
- Per quanto riguarda la **prevenzione e il contrasto della corruzione**, la nomina di un nuovo Responsabile della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (RPCT), avvenuta con la delibera CdA n. 2 del 23 gennaio 2020, ha favorito all'interno dell'Agenzia il sorgere di una rinnovata spinta e maggiore partecipazione da parte di tutte le strutture nella elaborazione di una strategia di prevenzione del rischio corruttivo, al fine di dare piena attuazione alla legge n.190/2012. A tale scopo, nel 2020, sono stati costituiti un Nucleo operativo di supporto, che affianca il RPCT nelle attività di competenza e per le relative funzioni, svolgendo un ruolo precipuo di interazione ed interlocuzione nei riguardi di tutte le strutture dell'Agenzia, e un Gruppo dei referenti anticorruzione di AIFA.

Sostenibilità e politiche relative alla spesa farmaceutica

- AIFA è responsabile del monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale, del monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dei farmaci e della verifica del rispetto dei tetti programmati a livello nazionale e regionale sulla base dei dati acquisiti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali ("OsMed"). In caso di sfondamento dei tetti di spesa, avvia e gestisce le procedure di ripiano a carico della filiera distributiva.
- AIFA interviene nel governo della spesa farmaceutica attraverso la negoziazione del prezzo dei farmaci e/o la revisione periodica del Prontuario Farmaceutico Nazionale ("PFN").

Di seguito si riportano le misure adottate da AIFA rispetto alla spesa farmaceutica.

Prezzi e rimborsabilità. Criteri e modalità di contrattazione più adeguati all'evoluzione delle politiche del farmaco

La procedura relativa alle negoziazioni tra l'AIFA e i titolari AIC rappresenta uno snodo fondamentale della gestione del farmaco in Italia, in quanto incide direttamente sull'accesso e sulla disponibilità di trattamenti efficaci, sulla sostenibilità della spesa pubblica e sulla competitività del sistema industriale.

In quest'ambito si collocano le nuove linee guida per la contrattazione dei prezzi e rimborsi dei farmaci, approvate dall'AIFA (Determina DG/1372/2020) tenendo conto anche degli esiti di un'apposita consultazione pubblica, che definiscono nel dettaglio la documentazione e gli elementi informativi sul prodotto che il richiedente deve fornire all'Agenzia tramite apposita istanza corredata da un dossier.

Le linee guida hanno recepito quanto disposto dalla normativa vigente che ha individuato i criteri e le modalità con cui l'AIFA stabilisce, mediante negoziazione, i prezzi dei medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.

L'AIFA ha inoltre definito una serie di procedure di negoziazione semplificate per:

- farmaci equivalenti/biosimilari;
- farmaci di importazione parallela (Determina DG/357/2021);
- farmaci equivalenti o biosimilari - estensioni delle indicazioni già rimborsate all'originator;
- nuove confezioni per modifica del confezionamento primario;
- nuove confezioni riferite sia a variazioni (incrementi e riduzioni) del numero di unità posologiche che a variazioni (incrementi e riduzioni) dei dosaggi di farmaci con numero di unità posologiche o dosaggi diversi da quelli dei farmaci già rimborsati.

L'Agenzia ha analizzato gli effetti delle procedure semplificate di negoziazioni dei farmaci generici e di importazione parallela, introdotte nel corso del 2020 e 2021 attraverso un'attività di monitoraggio.

La "Procedura semplificata di prezzo e rimborso per i farmaci equivalenti/biosimilari (generici)", introdotta a ottobre 2020, ha prodotto:

- una riduzione delle tempistiche di valutazione pari al 15% dal 2020 al 2021: nel 2020 sono state registrate 194 procedure con un tempo medio di valutazione pari a 150,4 giorni, mentre nel 2021 sono state valutate 255 procedure in 128,3 giorni medi;

- una risposta positiva delle aziende farmaceutiche: nel 2021 l'89% delle procedure aventi ad oggetto farmaci generici si è svolta secondo questa modalità di negoziazione;
- un incremento delle procedure di negoziazione dei farmaci generici pari al 31% in più rispetto al 2020.

La "Procedura semplificata di negoziazione del prezzo e di rimborso dei farmaci di importazione parallela", introdotta a marzo 2021, ha riaperto al mercato dei medicinali di importazione parallela facendo registrare, nel 2021, 111 procedure semplificate valutate in un tempo medio pari a 47 giorni.

L'introduzione delle due nuove procedure semplificate ha avuto anche ricadute positive per il Servizio Sanitario Nazionale, in quanto:

- la riduzione dei tempi di approvazione si trasforma immediatamente in un vantaggio economico per il Servizio Sanitario Nazionale;
- la riduzione dei tempi della negoziazione ha consentito un aumento della disponibilità dei farmaci in ogni area terapeutica, favorendo in tal modo una maggiore competizione;
- per i cittadini la presenza di farmaci importati parallelamente rappresenta una opportunità anche in termini di riduzione del costo della compartecipazione.

A partire dal 31 maggio 2021 sul Portale dei Servizi AIFA è inoltre disponibile per le aziende farmaceutiche il nuovo portale e-Dossier Prezzo e Rimborso per la predisposizione dei dossier in formato digitale a supporto delle richieste di rimborsabilità e prezzo.

Note AIFA per l'appropriatezza prescrittiva

Le Note sono uno strumento per regolamentare l'utilizzo dei farmaci e promuovere l'appropriatezza prescrittiva tenendo conto delle nuove evidenze scientifiche/nuove pratiche cliniche che via via si presentano. La gestione attraverso le Note di appropriatezza, infatti, permette ad AIFA di controllare l'impatto economico rinegoziando i prezzi. Tra le Note AIFA che hanno maggiormente contribuito a un recupero di appropriatezza prescrittiva si segnala la Nota 96 sulla Vitamina D, che ha anche prodotto una riduzione di spesa di circa 50 milioni di euro all'anno.

Gli ultimi esempi di interventi di questo tipo (Nota sui NAO/ BPCO/ DIABETE) hanno mostrato che l'attuazione delle Note, preceduta dalla rinegoziazione dei farmaci, ha comportato una riduzione media dei prezzi di circa il 10% che si riverbera sulla spesa farmaceutica secondo il principio della sovrapposibilità terapeutica.

Le Note per patologia hanno rappresentato un'importante innovazione delle politiche farmaceutiche facendo convergere la rimborsabilità con l'appropriatezza e al contempo garantendo un maggiore coinvolgimento della medicina generale e quindi una maggiore presa in carico dei pazienti con patologie croniche.

Potenziamento delle liste di trasparenza

Un ulteriore strumento per la riduzione della spesa, principalmente nell'ambito della farmaceutica convenzionata, è il potenziamento della lista di trasparenza. Fino al 2020 era esclusa dalla lista la maggior parte dei farmaci respiratori, per i quali il brevetto è scaduto. A partire dal 2020 è stato avviato un intervento sui farmaci respiratori includendo in lista un gruppo di farmaci la cui spesa annua è di circa 100 milioni di euro. L'inclusione nella lista fissa un prezzo di riferimento e produce risparmi immediati per il SSN, che si concentrano nella convenzionata.

La legge 648/1996 e l'impatto di spesa

Uno strumento importante in Italia per gestire farmaci con buone evidenze cliniche ma privi di interesse commerciale (nella specifica indicazione) per la ditta titolare dell'AIC è rappresentato dalla legge n. 648 del 1996.

Nel 2021 l'Agenzia ha avviato un monitoraggio costante dell'impatto di spesa ipotizzato per tutte le nuove indicazioni inserite in legge 648/1996 con la chiara esposizione della differenza netta tra le entrate e le uscite previste. Il monitoraggio di spesa attesa fa ipotizzare un risparmio consistente a fronte delle indicazioni inserite, per oltre 16 milioni di euro alla data del 20 dicembre 2021, riconducibile principalmente all'inserimento in 648 di Bevacizumab e Lenalidomide.

Tempi di negoziazione dei farmaci

AIFA monitora le tempistiche di autorizzazione delle procedure di prezzi e rimborso dei farmaci attraverso rapporti periodici. Nell'ultimo biennio sono state condotte due analisi relative al periodo 2018-2021.

L'ultimo aggiornamento, pubblicato ad aprile 2022, misura le tempistiche attraverso cinque specifici indicatori.

Il tempo intercorso tra la data del parere del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) e la data della decisione della Commissione Europea (CE), nel periodo 2018-2021, si è attestato in media intorno ai 2 mesi per i farmaci non generici e tra i 2-3 mesi per i farmaci generici, con una variabilità maggiore per le procedure relative ai farmaci non generici.

Il tempo intercorso tra la data della decisione della Commissione Europea (CE) e la data di presentazione dell'istanza di Prezzi & Rimborso da parte dell'azienda farmaceutica è stato, dal 2018 al 2020, in media dai 10 ai 12 mesi per i farmaci non generici e dai 7 mesi e ai 12 mesi per i farmaci generici, presentando una forte variabilità nel tempo per entrambe le categorie farmaceutiche.

Il tempo di verifica amministrativa è risultato l'indicatore più ottimale, con un valore medio nel periodo 2018-2021 pari a 8 giorni, che si è ridotto sempre di più nell'arco temporale fino a 2 giorni per i farmaci generici e 5 giorni per i farmaci non generici nel 2021.

La durata complessiva del procedimento - dalla data di avvio alla data di conclusione, includendo i tempi di valutazione da parte delle commissioni consultive dell'Agenzia (Segretariato HTA, Commissione Tecnico-Scientifica e Comitato Prezzi e Rimborso) - è diminuita dal 2018 al 2020 passando in media da 9 a 8 mesi per i farmaci non generici e intorno ai 3 mesi per i farmaci generici.

Il tempo di trasmissione del provvedimento in Gazzetta Ufficiale dalla data di conclusione del procedimento è passato da poco più di 2 mesi nel 2018 a 2 mesi nel 2020, sia per i farmaci generici sia per i non generici.

I dati emersi dall'analisi sono stati confrontati con le tempistiche dei principali Paesi europei riportate in uno studio internazionale di recente pubblicazione ("*EFPIA patients W.A.I.T. Indicator 2021 survey*", IQVIA, aprile 2022).

Dal confronto emerge che l'Italia si posiziona tra i primi Paesi europei in ambito di autorizzazione dei medicinali, con valore medio pari a 429 giorni rispetto a una media europea di 511 giorni e a fronte di un elevato numero di farmaci totalmente rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.

È bene ricordare che il periodo di analisi dello studio include due anni di attività svolta dovendo fronteggiare l'emergenza COVID-19.

La metodologia utilizzata nello studio, inoltre, rappresenta per l’Agenzia uno strumento di monitoraggio continuo della propria azione amministrativa, relativa all’attività di rimborsabilità e prezzo dei farmaci, con l’obiettivo finale di ottimizzare le proprie tempistiche e rendere tempestivamente accessibili i farmaci ai pazienti.



<https://www.aifa.gov.it/-/procedure-di-prezzi-e-rimborso-in-un-report-le-tempestiche-di-autorizzazione>

<https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-sulle-tempistiche-delle-procedure-di-prezzo-e-rimborso-dei-farmaci-nel-quadriennio-2018-2021>

Rinegoziazioni e contratti

Uno strumento fondamentale per gestire la spesa farmaceutica è la rinegoziazione dei prezzi al momento della scadenza di ogni accordo negoziale. L’AIFA ha attivato dal 2020 un monitoraggio sistematico dei contratti in scadenza evitando il tacito rinnovo post scadenza alle medesime condizioni. Tale misura, ormai resa stabile, è da considerarsi come una revisione continua del Prontuario Farmaceutico Nazionale, che contribuisce alla sostenibilità della spesa farmaceutica.

Come si evince dalla tabella in calce il numero delle rinegoziazioni è infatti cresciuto nel biennio 2020-2021, passando dalle 36 e 41 rinegoziazioni, rispettivamente nel 2018 e nel 2019, alle 93 rinegoziazioni nel 2020 e alle 122 nel 2021.

Distribuzione delle procedure per anno e tipologia di processo negoziale

| Tipologia negoziale | Anno | | | | | | | | Periodo 2018-2021 | Periodo (%) |
|--|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------------|-------------|
| | 2018 | (%) | 2019 | (%) | 2020 | (%) | 2021* | (%) | | |
| Farmaci generici, copie (nuove specialità di principi attivi già presenti sul mercato) o di importazione parallela | 589 | 63% | 389 | 57% | 418 | 49% | 508 | 53% | 1904 | 55% |
| Rinegoziazione prezzo e/o condizioni | 36 | 4% | 41 | 6% | 93 | 11% | 122 | 13% | 292 | 9% |
| Estensione delle indicazioni terapeutiche/posologia | 96 | 10% | 80 | 12% | 114 | 13% | 109 | 11% | 399 | 12% |
| Confezioni in sostituzione o nuove, per numero di unità posologiche o per forma farmaceutica o device | 116 | 12% | 90 | 13% | 96 | 11% | 104 | 11% | 406 | 12% |
| Nuove entità chimiche | 30 | 3% | 37 | 5% | 39 | 5% | 40 | 4% | 146 | 4% |
| Farmaci orfani per malattie rare | 18 | 2% | 10 | 1% | 19 | 2% | 23 | 2% | 70 | 2% |
| Variazioni del regime di rimborsabilità | 12 | 1% | 3 | 0% | 6 | 1% | 19 | 2% | 40 | 1% |
| Associazione di principi attivi noti | 5 | 1% | 3 | 0% | 17 | 2% | 11 | 1% | 36 | 1% |
| Altro | 13 | 1% | 14 | 2% | 22 | 3% | 21 | 2% | 70 | 2% |
| Modifica del dosaggio unitario | 22 | 2% | 16 | 2% | 24 | 3% | 5 | 1% | 67 | 2% |
| Carenza di mercato | 0 | 0% | 1 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 0% |
| Totale | 937 | 100% | 684 | 100% | 848 | 100% | 962 | 100% | 3431 | 100% |
| Totale esclusi i generici | 348 | 37% | 295 | 43% | 430 | 51% | 454 | 47% | 1527 | 45% |

*ordine decrescente

I Rapporti OsMed

A partire dal 2020 il gruppo dei Rapporti dell’Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali (“OsMed”) dell’AIFA si è arricchito di pubblicazioni dedicate a tematiche specifiche di particolare interesse per la sanità pubblica.

L’uso dei Farmaci in Italia

“L’uso dei Farmaci in Italia” rappresenta il principale strumento di monitoraggio dei consumi e della spesa dei medicinali sul territorio nazionale e costituisce, al contempo, un’opportunità di confronto e di valutazione delle politiche farmaceutiche e uno strumento per l’identificazione dei futuri ambiti di intervento. Consente, inoltre, di valutare i pattern prescrittivi e di intercettare cambiamenti di salute della popolazione tramite l’assistenza farmaceutica fornita dal SSN.

L’uso degli antibiotici in Italia

“L’uso degli antibiotici in Italia” dedicato agli antibiotici utilizzati in ambito umano, consente di monitorare l’andamento dei consumi e della spesa in Italia e al contempo di identificare le aree di potenziale inappropriata d’uso di questi medicinali.

L’uso dei Farmaci in gravidanza

“**L’uso dei Farmaci in gravidanza**” è dedicato specificamente alle prescrizioni di farmaci erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale nei mesi che precedono, durante e dopo la gravidanza. Si tratta di uno studio di popolazione basato sul record linkage di diversi flussi informativi sanitari regionali che consente di rilevare quali farmaci sono prescritti alle donne in gravidanza in Italia e per quali condizioni cliniche.

L’uso dei Farmaci nella popolazione anziana

“**L’uso dei Farmaci nella popolazione anziana**” 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).

Il Rapporto analizza l’uso concomitante di farmaci nei pazienti in trattamento per alcune patologie (diabete, demenza, BPCO, parkinsonismo); valuta nuovi indicatori di qualità e appropriatezza prescrittiva, con particolare riferimento alla politerapia, alle interazioni farmacologiche e all’uso di farmaci potenzialmente inappropriati; analizza l’uso dei farmaci nelle fasce di età più avanzate (pazienti ultranovantenni); descrive alcune esperienze nazionali di deprescrizione farmaceutica (deprescribing); analizza l’impatto della pandemia da COVID-19 sull’uso dei medicinali nella popolazione anziana.

Atlante delle disuguaglianze sociali nell’uso dei farmaci per le principali patologie croniche in Italia

L’“**Atlante delle disuguaglianze sociali nell’uso dei farmaci per le principali patologie croniche in Italia**” risponde alla necessità di valutare come, nell’ambito di un sistema universalistico quale il Servizio Sanitario Nazionale, l’accesso al farmaco per le principali malattie croniche sia correlato ad alcuni fattori socio-economici, misurati attraverso un indice di deprivazione che tiene conto di diversi fattori quali istruzione, disoccupazione, composizione del nucleo familiare, densità e condizione abitativa.

Rapporto sulle politiche di assistenza farmaceutica attuate dalle Regioni in Piano di Rientro

Il “**Rapporto sulle politiche di assistenza farmaceutica attuate dalle Regioni in Piano di Rientro**” analizza le azioni programmate e attuate dalle Regioni in piano di rientro per individuare quali interventi si siano dimostrati maggiormente efficaci nel riqualificare la spesa farmaceutica e l’accesso al farmaco equo e sostenibile. Il Rapporto si inserisce dunque tra le attività dell’AIFA - chiamata già dai suoi principi istitutivi a garantire l’uniformità dell’assistenza farmaceutica su tutto il territorio - a supporto delle Regioni nell’ambito della governance della spesa e dell’assistenza farmaceutica.

Importazione parallela ed esportazione dei medicinali per uso umano

L’“**Importazione parallela ed esportazione dei medicinali per uso umano**” è un’analisi sul fenomeno dell’importazione parallela e dell’esportazione, sia diretta che parallela, dei medicinali per uso umano in Italia. La disponibilità dei dati su consumi e spesa riconducibili a questi fenomeni è fondamentale per conoscere le dinamiche del mercato farmaceutico a livello internazionale e assicurare il governo efficiente della spesa sanitaria.

OsMed interattivo

“**OsMed interattivo**” è una modalità di consultazione dei dati più immediata e dinamica, sviluppata negli ultimi anni, che favorisce e semplifica l’accesso a una serie di informazioni utili per le attività di analisi sull’uso dei farmaci, monitoraggio dell’appropriatezza prescrittiva, programmazione sanitaria, formazione e informazione. L’introduzione di criteri di ricerca più dettagliati ha via via ampliato il ventaglio delle estrazioni possibili. Tale iniziativa permette ad AIFA (ma anche agli altri attori del mondo farmaceutico) un puntuale monitoraggio dell’appropriatezza d’uso dei medicinali e della spesa a livello nazionale e regionale e la verifica del rispetto dei tetti programmati.



<https://www.aifa.gov.it/rapporti-osmed>

L'impegno sui farmaci orfani e le terapie innovative

- AIFA è impegnata a rendere rapidamente disponibili farmaci innovativi e orfani attraverso l'individuazione dei bisogni insoddisfatti, il riconoscimento del loro valore terapeutico aggiuntivo e il governo della spesa farmaceutica.
- Attraverso il Prontuario Farmaceutico Nazionale, l'Agenzia ha l'obiettivo di garantire un accesso uniforme e omogeneo sull'intero territorio nazionale ai farmaci innovativi, orfani e a tutti i farmaci essenziali per il trattamento delle patologie gravi, acute e croniche nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza (LEA).

Rendere disponibili gratuitamente ai pazienti trattamenti veramente innovativi per patologie rare in modo tempestivo rispetto all'autorizzazione al commercio rilasciata dall'EMA, garantendo al contempo la sostenibilità della spesa per il Servizio Sanitario Nazionale, è una importante sfida per l'Agenzia.

A testimonianza del crescente impegno di AIFA nel favorire un accesso rapido ai farmaci orfani, il già citato report sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quadriennio 2018-2021 riporta come nel 2020 la media della durata del procedimento negoziale sia in diminuzione rispetto agli anni precedenti.

L'accesso tempestivo a farmaci potenzialmente innovativi o in grado di incidere in modo significativo sulla qualità di vita delle persone è un aspetto che nell'ordinamento nazionale può essere gestito anche con altri strumenti, quali gli elenchi della legge 648/96, il fondo 5% (L. 326/2003) e l'uso compassionevole.

In questo ambito AIFA ha definito un apposito elenco di medicinali destinati al trattamento di malattie rare rimborsabili dal SSN attraverso la legge 648/96 e ridefinito i criteri di inclusione per l'accesso al fondo 5% proprio a tutela di quelle patologie prive di alternative terapeutiche (compresi i programmi di uso compassionevole) per cui il fondo rappresenta l'unica possibilità di accesso prima della commercializzazione del medicinale.

Nel biennio 2020-21, tra le principali terapie innovative messe a disposizione dei pazienti si ricordano Zolgensma, per i bambini affetti da SMA1, e l'associazione di farmaci Kaftrio e Kalydeco, per il trattamento della Fibrosi cistica.

Zolgensma, terapia genica disponibile gratuitamente per i bambini con SMA1

Il 9 marzo 2021 il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA ha approvato la rimborsabilità della terapia genica Zolgensma a carico del SSN per tutti i bambini affetti da SMA1 sotto i 13,5 kg di peso. Il via libera definitivo è arrivato a conclusione di un lungo processo, iniziato nel maggio 2020 con l'istanza negoziale presentata dall'azienda Novartis.

A novembre 2020, dopo che la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA (CTS) aveva valutato come innovativa questa terapia, era stato deciso di ammetterla alla rimborsabilità per i bambini fino ai sei mesi di età alla luce degli importanti benefici attesi. In parallelo si è sviluppata la rigorosa negoziazione da parte del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) per giungere a definire un prezzo del farmaco che fosse sostenibile per il SSN.

L'accordo con l'azienda Novartis ha inoltre incluso l'impegno della società a mettere a disposizione il farmaco a titolo gratuito all'interno di studi clinici per i bambini con un peso compreso tra i 13,5 e i 21 kg, allo scopo di acquisire su questi pazienti, in un setting controllato, dati ulteriori di efficacia e sicurezza.

Farmaci innovativi altamente efficaci e rimborsati dall'SSN per il trattamento della fibrosi cistica: un importante miglioramento nella prognosi della malattia

A conclusione di un'approfondita istruttoria della Commissione Tecnico-Scientifica e del Comitato Prezzi e Rimborso, a giugno 2021 il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA ha approvato l'immissione in commercio di nuovi farmaci altamente efficaci per il trattamento della Fibrosi cistica (FC), malattia genetica ereditaria che colpisce all'incirca un bambino ogni 2.500 nati.

La principale novità è rappresentata dall'associazione di due farmaci: Kaftrio, una combinazione di tre principi attivi (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), e Kalydeco (ivacaftor). I farmaci sono quindi disponibili, a totale carico del SSN, per tutti i pazienti che rientrano nelle indicazioni approvate dall'EMA.

Il contrasto alle carenze di medicinali

- AIFA sostiene iniziative e attività volte a evitare o perlomeno limitare la ricorrenza di carenze di medicinali, attraverso azioni dirette in ambito nazionale e internazionale, tramite la stipula di accordi e la promozione di iniziative congiunte con altre istituzioni pubbliche che valorizzino le buone pratiche sviluppate nel nostro Paese.

Nel biennio 2020-21 l’Agenzia ha proseguito le attività di monitoraggio della disponibilità di farmaci sul territorio nazionale, intervenendo in particolare per quelli indispensabili per la cura di determinate patologie. L’emergenza COVID-19¹ ha mostrato la capacità dell’Agenzia di coordinarsi con altri Paesi per affrontare in maniera solidale questo fenomeno ed evitare che comportamenti difensivi di ciascun Paese (come ad esempio l’accaparramento preventivo di farmaci ritenuti necessari) diventassero un determinante di carenze altrimenti evitabili attraverso uno scambio continuo di informazioni. I casi più significativi ed emblematici di interventi dell’Agenzia per mitigare fenomeni critici di carenze di medicinali, al di fuori dell’emergenza COVID-19, sono quelli dei farmaci Buccolam/Micropam e Salazopyrin.

I casi Buccolam/Micropam e Salazopyrin

I casi più critici nel biennio hanno riguardato i farmaci Buccolam e Micropam, utilizzati per le crisi convulsive nei bambini, e Salazopyrin EN, unico farmaco con principio attivo sulfasalazina autorizzato in Italia, indicato per il trattamento di patologie infiammatorie intestinali come retto-colite ulcerosa, morbo di Crohn e artrite reumatoide con interessamento intestinale.

La carenza del Buccolam è stata causata da un aumento inatteso delle vendite, quella di Micropam, invece, da problemi produttivi. La prima si è conclusa tra luglio e agosto del 2021, la seconda è ancora in essere nel 2022. Per ovviare alla carenza, l’Agenzia è intervenuta con una serie di iniziative, dal rilascio dell’autorizzazione all’importazione di confezioni estere al titolare (per Micropam) alla gestione delle importazioni da parte delle strutture sanitarie; dalle comunicazioni volte a favorire un approccio consapevole nell’acquisto del farmaco da parte dei pazienti e a fornire i contatti dei titolari AIC per ordini urgenti, alla pubblicazione di una nota informativa, indirizzata ai farmacisti; fino alla definizione di una strategia comunicativa con Regioni e associazioni dei pazienti.

Per Salazopyrin (la cui carenza si è conclusa il 30/03/2021) l’Agenzia ha condotto un dialogo costante per il monitoraggio e gli sviluppi della carenza con Pfizer Italia srl, con cui ha gestito una distribuzione contingentata delle confezioni disponibili; ha sensibilizzato pazienti, medici e farmacisti per evitare fenomeni di accaparramento e i grossisti/distributori a ripartire le confezioni ricevute a tutte le farmacie richiedenti, fornendo quantitativi in linea con le normali richieste; ha disposto il blocco delle esportazioni e gestito le richieste di importazione da parte delle strutture.

¹ Per le attività svolte per contrastare gli effetti della pandemia sulla disponibilità di alcuni farmaci, si veda il relativo paragrafo nella sezione dedicata al COVID-19.

Il consolidamento del ruolo internazionale

- AIFA è impegnata a consolidare e rafforzare la propria presenza nel contesto internazionale della disciplina dei farmaci, a partire da una partecipazione sempre più attiva al sistema delle agenzie del farmaco per attività regolatorie e di ricerca medico-scientifica.
- L'Agenzia si propone di aumentare la propria visibilità e il proprio contributo nel dibattito internazionale sulle politiche del farmaco.

Sebbene l'impatto della pandemia da SARS-CoV-2 abbia influenzato notevolmente le attività internazionali dell'Agenzia e creato la necessità di una repentina rivalutazione delle priorità e delle necessità di coordinamento con le altre agenzie regolatorie europee ed extra-europee, AIFA ha garantito la propria partecipazione da remoto ai tavoli tecnici nell'ambito dell'Unione Europea e di altre istituzioni/organismi internazionali e rafforzato la collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Nel biennio 2020-21 si è confermato il ruolo dell'Italia negli organismi consultivi dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e nei gruppi di lavoro nazionali e internazionali.

In ambito EMA, AIFA è presente con propri esperti nel Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), nel Committee for Advanced Therapies (CAT), nel Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), nel Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), nel Paediatric Committee (PDCO), nel Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).

A dicembre 2021, il direttore del Settore Innovazione e Strategia del Farmaco di AIFA è stato eletto a larga maggioranza chair dello Scientific Advice Working Party (SAWP) dai membri del CHMP dell'EMA (con effetto da marzo 2022).

L'AIFA è presente inoltre in diversi gruppi di lavoro EMA: Name Review Group (NRG), Modelling and Simulation Working Party (MSWP), Quality Review of Documents Working Group (QRDWG), Biologics Working Party (BWP), Safety Working Party (SWP), Oncology Working Party (ONCWP) e la COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF).

Riunioni di gruppi EMA

| | 2020 | 2021 |
|-----------|------|------|
| CHMP | 11 | 11 |
| CAT | 10 | 10 |
| COMP | 11 | 11 |
| PRAC | 13 | 75 |
| PDCO | 11 | 11 |
| HMPC | 7 | 8 |
| COVID-ETF | 105 | 140 |
| NRG | 5 | 6 |
| MSWP | 11 | 11 |
| QRDWG | 11 | 11 |
| BWP | 11 | 11 |
| SWP | 4 | 12 |
| ONCWP | 11 | 11 |

Di seguito alcune delle partecipazioni AIFA ad altri comitati e tavoli tecnici:

- Contact point nazionale per l'EMA expert database per la qualificazione di esperti AIFA e nazionali presso l'EMA
- Riunioni Management Board EMA e HMA Network (Heads of Medicines Agencies)
- European Medicines Regulatory Network (EMRN)
- Network EUNETHA 2021 e Heads of Agencies Group (HAG) in materia di HTA
- Segretariato permanente del network HMA
- Gruppo di lavoro AMR nell'ambito del G7
- Comitato Farmaceutico della Commissione Europea e coordinamento del coinvolgimento degli esperti tecnici alle riunioni
- Segreteria scientifica del comitato di sorveglianza Vaccini COVID-19
- MAWP (Multi Annual Working Plan) EMA-HMA su incentivi AMR
- Gruppo di lavoro per l'ottimizzazione delle prescrizioni degli antibiotici
- Tavolo tecnico in tema di malattie rare del Ministero della Salute
- Tavolo Piano Nazionale Malattie Rare 2020-2022
- EU-Innovation Network (EU-IN)
- Big Data Steering Committee (BDSG)
- Progetto STARS (Strengthening Training of Academia in Regulatory Science)
- International Coalition of Medicines Regulatory Authorities Informal network for innovation (ICMRA-INI)

Accordi istituzionali

Tra le attività e gli accordi istituzionali sanciti dall'Agenzia dal 2020, si ricordano:

- Convenzione per il finanziamento di tre borse di studio per il Corso Di Dottorato Di Ricerca In "DRUG INNOVATION" XXXVII CICLO - A.A. 2021/2022 tra l'AIFA e Università del Piemonte Orientale (UPO) per lo svolgimento di dottorati di ricerca a supporto delle attività CHMP e del COMP
- Collaborazione alla stesura di Memorandum of Understanding in ambito sanitario con Paesi extra UE
- Partecipazione alle attività di Joint Procurement per medicinali per COVID-19

I Seminari scientifici internazionali (AIFA International Seminars)

I Seminari Scientifici AIFA avviati nel 2021 hanno inaugurato un nuovo spazio di discussione tra l'ambito regolatorio e quello più ampio e articolato della comunità scientifica, degli operatori sanitari, delle associazioni dei malati e del mondo delle imprese, al fine di condividere aspetti metodologici, etici e di governance di alcune tematiche rilevanti che riguardano il mondo del farmaco.

Nel corso del 2021 si sono tenuti 4 seminari scientifici internazionali, che hanno visto la partecipazione di un numeroso pubblico:

- La resistenza antimicrobica (AMR): pensare l'impensabile - 11 marzo 2021, Relatore: Prof. Mike Sharland (UK)
- Causalità e casualità nei recenti segnali di farmacovigilanza dei vaccini COVID-19: quali evidenze per le decisioni di salute pubblica? - 15 aprile 2021, Relatore: Prof. Bernard Bégaud (FR)
- Il Sistema regolatorio oltre l'autorizzazione dei medicinali - 19 maggio 2021, Relatore: Prof. Bert Leufkens (NL)
- Il consenso informato nelle sperimentazioni dei vaccini COVID-19: la soluzione è il problema? - 24 giugno 2021, Relatore: Prof. Ezekiel J. Emanuel (US)

| | Utenti iscritti | Visualizzazioni su YouTube (dati aggiornati a ottobre 2022) |
|---|-----------------|--|
| “La resistenza antimicrobica (AMR): pensare l’impensabile” (11/03/2021) | 1.607 | 1.338 |
| “Causalità e casualità nei recenti segnali di farmacovigilanza dei vaccini COVID-19: quali evidenze per le decisioni di salute pubblica?” (15/04/2021) | 2.648 | 7.134 |
| “Il sistema regolatorio oltre l’autorizzazione dei medicinali” (19/05/2021) | 1.442 | 2.029 |
| “Il consenso informato nelle sperimentazioni dei vaccini COVID-19: la soluzione è il problema?” (24/06/2021) | 902 | 16.901 |



<https://www.aifa.gov.it/seminari-scientifici>

L'informazione indipendente per una nuova cultura del farmaco

- L'informazione scientifica indipendente sui farmaci è un obiettivo strategico di AIFA.
- L'emergenza COVID-19 ha confermato quanto sia fondamentale un'informazione corretta, puntuale e basata sulle evidenze, sia per garantire una conoscenza diffusa sui temi di salute per i cittadini e gli operatori sanitari, sia per fornire solide basi per le decisioni in materia di politica sanitaria e farmaceutica.
- L'Agenzia è impegnata a condurre campagne di "cultura del farmaco" rivolte ai cittadini, anche condivise con altri soggetti istituzionali (in primo luogo, il Ministero della Salute), per sensibilizzare l'opinione pubblica sia su temi consolidati che sulle emergenze di volta in volta rilevanti, ricorrendo a una comunicazione multicanale che ruota attorno al consolidamento e alla valorizzazione del sito internet istituzionale.
- Nel 2021 AIFA ha avviato il percorso per la realizzazione di un bando per la promozione di iniziative di informazione scientifica indipendente sui farmaci da condurre a livello nazionale.

Lo sforzo dell'Agenzia è stato mirato a fornire un'informazione costante, trasparente e accessibile sui temi legati ai farmaci e ai vaccini per il COVID-19, avendo come perno il rinnovato portale istituzionale e valorizzando il ruolo e la presenza istituzionale di AIFA sui media tradizionali e sui canali social.

Altre attività di informazione e comunicazione sono state condotte su temi specifici, in particolare sull'uso degli antibiotici e sull'antibiotico-resistenza.

L'esigenza di promuovere l'informazione indipendente sui farmaci anche attraverso progetti mirati, diffusi sul territorio e coordinati dall'Agenzia, ha portato all'avvio di un'attività propedeutica al lancio di un apposito bando AIFA per il finanziamento di un progetto di portata nazionale, pubblicato a maggio 2022 e in fase di valutazione al momento della chiusura del presente Rapporto.

Il Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia ha autorizzato infatti l'utilizzo di 5 milioni di euro nell'ambito dei fondi previsti dall'Accordo Stato-Regioni del 6 giugno 2019 (per gli anni 2015, 2016 e 2017), che definisce gli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni.

L'obiettivo del bando è appunto quello di favorire la creazione di un network tra istituzioni centrali, regionali e operatori del settore dell'informazione scientifica che permetta la realizzazione di progetti condivisi di sensibilizzazione e informazione su efficacia, sicurezza e appropriatezza d'uso di farmaci e vaccini. Gli ambiti individuati dall'Agenzia come prioritari sono la pediatria, l'oncologia, le malattie croniche e l'antibiotico-resistenza.

Il portale AIFA, punto di riferimento informativo nell'emergenza COVID-19

Il portale AIFA è stato un punto di riferimento per le informazioni sui farmaci e i vaccini anti-COVID-19, con aggiornamenti costanti dei contenuti, dei rapporti e delle FAQ e con la pubblicazione di dati in formato aperto e interattivo. Nel 2021 le visite al portale hanno superato i 19 milioni, con oltre 36 milioni di pagine viste, a dimostrazione del grande rilievo che i contenuti pubblicati su farmaci e vaccini per il COVID-19 hanno avuto nell'ambito dell'emergenza pandemica.

Per rispondere ai bisogni informativi di una platea sempre più ampia di utenti, con informazioni complete e accessibili, l’Agenzia ha inaugurato nel 2020 anche la versione in lingua inglese del portale istituzionale, grazie alla quale offre uno strumento in più agli stakeholder e agli utenti internazionali che desiderano aggiornarsi sulle attività dell’AIFA. Nel biennio 2020-21 sono state oltre 6.200 le pubblicazioni (e gli aggiornamenti) di contenuti e per tutti i più rilevanti l’Agenzia ha reso disponibile anche la versione in lingua inglese.

Nel corso del 2021 l’Agenzia ha inoltre sviluppato nuove funzionalità del portale per una maggiore trasparenza e facilità di accesso alle informazioni. Il sito rinnovato offre contenuti in modo più coerente ed efficace e con la tecnologia responsive è migliorata la consultazione attraverso i dispositivi mobili.

Un’intera area del sito è dedicata ai “Dati AIFA”, accessibili gratuitamente e disponibili con licenza di distribuzione, che permette a terzi di distribuire, modificare e utilizzare i dati citando la fonte.

Il sito AIFA è progettato e realizzato nel pieno rispetto dei requisiti tecnici e delle disposizioni normative volte a favorire l’accesso dei soggetti che utilizzano tecnologie assistive.

| | 2020 | 2021 |
|----------------|---------------------------------------|--|
| Visite portale | 5.867.698 (+96% rispetto al 2019) | 19.218.754 (+227% rispetto al 2020) |
| Pagine viste | 13.077.805 (+88% rispetto al 2019) | 36.112.842 (+176% rispetto al 2020) |



<https://www.aifa.gov.it>
<https://www.aifa.gov.it/en>

Le iniziative di promozione del corretto uso dei farmaci: il programma OPERA

“Meno antibiotici, più efficaci” è il tema della campagna social sull’antibiotico-resistenza condotta da AIFA nel 2020 per promuovere un uso consapevole di questi medicinali nella popolazione generale. Materiali informativi con consigli e messaggi utili sono stati condivisi dall’Agenzia sui canali social, attraverso spot su YouTube, FAQ e cartoline su Facebook, Twitter e LinkedIn che hanno diffuso il messaggio chiave della campagna: usare meno antibiotici oggi vuol dire avere antibiotici più efficaci domani.

Sull’antibiotico-resistenza l’Agenzia ha attivato un gruppo di lavoro (denominato AIFA-OPERA, Ottimizzazione della PrEscRizione Antibiotica) che si avvale di alcuni tra i maggiori esperti nazionali di antibiotici e resistenze e che ha il compito di supportare l’AIFA nel favorire gli usi ottimali e specifici degli antibiotici per preservarne l’efficacia e ridurre l’insorgenza di resistenze. Un tema quanto mai urgente nel corso della pandemia da SARS-CoV-2.

Il programma di attività del gruppo di lavoro si articola in differenti iniziative con obiettivi raggiungibili nel breve (6-12 mesi) e nel lungo periodo (prossimi 3-5 anni).

Obiettivi a breve termine sono lo sviluppo di raccomandazioni basate sulle migliori evidenze scientifiche di terapia antibiotica delle infezioni, sia per le strutture ospedaliere che per i medici di medicina generale, e il rafforzamento dei sistemi di monitoraggio degli antibiotici.

Obiettivi a lungo termine sono lo sviluppo di una serie di azioni coerenti, dalle campagne di sensibilizzazione all'organizzazione di un network di centri di eccellenza per supportare le attività di AIFA-OPERA in termini di formazione e ricerca.

Consapevole dell'importante sfida che questi interventi rappresentano, l'Agenzia intende fornire il massimo supporto scientifico a prescrittori, operatori sanitari, cittadini e decisori politici, per diffondere la cultura dell'uso ottimale e responsabile degli antibiotici.

La promozione della ricerca clinica indipendente

- Fin dal 2005 i bandi AIFA per la ricerca clinica indipendente hanno avuto l'obiettivo di promuovere e finanziare progetti di ricerca, sperimentali e osservazionali, su strategie di intervento - terapeutiche e preventive, mirate a popolazioni "poco studiate", o con caratteristiche di grande prevalenza e rilevanti carichi assistenziali - nelle quali i farmaci giocano un ruolo da protagonista.
- AIFA effettua un periodico monitoraggio dei progetti finanziati.
- L'Agenzia è impegnata a rafforzare il sostegno alla ricerca indipendente, in primo luogo attraverso la predisposizione di nuovi bandi e una rapida aggiudicazione/erogazione dei relativi contributi di ricerca.

I bandi di ricerca AIFA nascono con l'intento di studiare popolazioni/patologie meno studiate dalle aziende farmaceutiche, in modo da fornire alla classe medica le necessarie informazioni per prendere delle decisioni cliniche basate su dati di confronto tra farmaci o regimi terapeutici.

Con un simile approccio, AIFA ha voluto dare un'interpretazione più ampia alla sua funzione di "organismo regolatorio", inserendo anche la produzione della conoscenza scientifica tra gli strumenti a disposizione della politica del farmaco. Infatti, il percorso regolatorio non consiste unicamente né principalmente nella registrazione e nella definizione della rimborsabilità dei farmaci sulla base di quanto già noto e fornito dalle aziende farmaceutiche, ma deve necessariamente confrontarsi con domande ancora aperte e con aree critiche relative alle strategie assistenziali.

Durante la pandemia la situazione di grande criticità e l'incertezza determinata sia dalla rapida evoluzione delle conoscenze scientifiche (in termini di beneficio/rischio) sui vari anticorpi monoclonali disponibili e sui recenti antivirali, sia sul mutevole contesto epidemiologico che ha visto la variante Omicron (B.1.1.529) responsabile della quasi totalità delle nuove infezioni da SARS-Cov-2, è diventata per AIFA una opportunità per stimolare la ricerca clinica e arrivare nei tempi più rapidi a individuare (attraverso studi comparativi) i trattamenti più efficaci. Questa esperienza ha rafforzato la credibilità di AIFA nel promuovere studi clinici indipendenti su alcuni settori strategici dove il farmaco è il candidato elettivo. Tutto ciò è testimoniato dal fatto che nel momento emergenziale, attingendo alle somme residue della ricerca indipendente e relative agli anni precedenti, sono stati finanziati (attraverso uno specifico bando) 4 studi clinici i cui obiettivi sono quelli di valutare, su differenti popolazioni, l'efficacia comparativa degli anticorpi monoclonali per COVID-19 e identificarne il place in therapy ottimale.

Oltre alla promozione di studi nell'ambito dell'emergenza COVID-19 (informazioni più dettagliate sono presenti nella parte del Report dedicata all'impegno di AIFA nella pandemia), l'Agenzia ha effettuato il periodico monitoraggio dei progetti finanziati per verificare lo stato di avanzamento degli studi clinici e individuare precocemente eventuali problematiche e criticità.

L'obiettivo principale del monitoraggio è quello di collaborare con i Principal Investigator nella individuazione tempestiva delle criticità e nella ricerca congiunta di strategie atte a superarle. Alla conclusione di ogni progetto il Principal Investigator è tenuto a presentare all'AIFA un Final Study Report e/o una scheda di sintesi finale e a trasmettere eventuali articoli scientifici pubblicati relativi allo studio.

AIFA rende disponibili sul portale istituzionale elenchi aggiornati con i link alle pubblicazioni e valuta i risultati pubblicati, ponendo particolare attenzione a:

- a) qualità e completezza dei dati;
- b) utilità e rilevanza per il Sistema Sanitario Nazionale.

Da una recente analisi sui dati relativi ai progetti di ricerca finanziati nel periodo 2005-2018, risulta che AIFA:

- a) ha messo a disposizione circa 150 milioni di euro per studi indipendenti (per 282 progetti finanziati), condotti nell'ambito delle patologie croniche e delle malattie rare;
- b) ha consentito a ricercatori/clinici di proporre e condurre studi sulle aree ritenute rilevanti senza alcun condizionamento da parte del finanziatore;
- c) ha permesso di porre la sperimentazione clinica indipendente al centro dell'attenzione di tutti gli attori coinvolti nel SSN.

Nella maggior parte dei casi sono stati finanziati trial clinici interventistici (82%), seguiti da studi osservazionali (11%) e da revisioni sistematiche/meta-analisi (7%).

Per quanto riguarda gli studi interventistici, questi erano prevalentemente di fase III o di fase IV. Gli studi osservazionali erano rappresentati, nella maggior parte dei casi, da studi di coorte retrospettiva, prospettica o retrospettiva-prospettica.

L'elevato numero di studi di fase I e II finanziati da AIFA può essere spiegato con la forte presenza di studi sulle malattie rare o sui tumori rari che, nella maggior parte dei casi, richiedono dimostrazioni preliminari di efficacia e sicurezza. Per quanto riguarda gli interventi non farmacologici, sono stati studi condotti, prevalentemente, nell'ambito dell'appropriatezza prescrittiva e sull'aderenza terapeutica.

Nella promozione della ricerca indipendente, AIFA ha sempre rivolto un'attenzione particolare alle popolazioni fragili, spesso escluse dai trial regolatori (anziani, bambini, donne in gravidanza) e per le quali non sempre sono presenti dati sufficienti a definire il rapporto beneficio/rischio di un medicinale o di una strategia terapeutica. Oltre un quarto degli studi (77/282; 27,3%) ha interessato popolazioni fragili.

Al dicembre 2021 il 22% circa degli studi finanziati era ancora ongoing. Questi fanno riferimento prevalentemente a studi finanziati negli ultimi anni. La percentuale maggiore di completamento si è osservata per le meta-analisi/revisioni sistematiche (100%), seguite dagli studi osservazionali (77,8%) e dagli studi interventistici (52,9%).

Considerando i 282 progetti finanziati da AIFA, per 142 di essi è disponibile almeno una pubblicazione scientifica su riviste nazionali e internazionali, per un totale di 257 pubblicazioni, avvenute nell'intervallo che va dal 2006 al 2021.

Il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali e l'istituzione dei Comitati Etici Nazionali

- Nel 2021 è stato istituito presso AIFA il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, con decreto del Ministro della Salute del 27 maggio 2021 e coerentemente a quanto previsto dalla legge 11 gennaio 2018, n. 3.
- Nel 2022 sono stati istituiti presso AIFA due Comitati Etici a valenza Nazionale.

La legge n.3 dell'11 gennaio 2018 delegava il Governo ad adottare uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, introducendo uno specifico riferimento alla medicina di genere e all'età pediatrica.

I decreti legislativi sono stati adottati per realizzare il necessario coordinamento con le disposizioni vigenti e con il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano.

Tra questi la legge delega prevedeva di individuare: a) il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali (CCNCE); b) i Comitati Etici a Valenza Nazionale.

a. Il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali (CCNCE)

Compito del Centro di coordinamento è garantire l'omogeneità delle procedure e il rispetto dei termini temporali, attraverso il coordinamento, l'indirizzo e il monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici condotte dai Comitati etici territoriali.

b. I Comitati Etici a valenza Nazionale (CEN)

Con due Decreti del Ministro della salute (entrambi del 2 marzo 2022) sono stati nominati i componenti di due Comitati Etici a valenza Nazionale (CEN) istituiti presso l'AIFA: il Comitato etico per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate ("ATMP") e il Comitato Etico per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico.

Per le attività di supporto e per le funzioni di segreteria tecnico-scientifica, l'AIFA ha costituito un Gruppo di coordinamento per entrambi i Comitati Etici Nazionali e due Segreterie tecnico-scientifiche, incardinate presso la Direzione Generale, una nell'ambito del CEN pediatrico e l'altra nell'ambito del CEN Terapie avanzate/geniche.

Gruppi di lavoro per l'Oncologia e l'Onco-ematologia

- Per ottimizzare l'uso dei farmaci oncologici e onco-ematologici nella pratica clinica l'Agenzia ha previsto la costituzione di gruppi di lavoro dedicati in grado di supportare l'Agenzia nelle valutazioni e nelle decisioni regolatorie.

I farmaci oncologici e onco-ematologici rappresentano indiscutibilmente una importante priorità in termini di salute pubblica. Il rapporto OsMed "L'uso dei farmaci in Italia – anno 2021" ha fornito dati di consumo e spesa di questi farmaci a livello nazionale e regionale e ha documentato che, negli ultimi otto anni, la spesa relativa ai farmaci oncologici è quasi raddoppiata (+96%).

AIFA ha istituito due gruppi di lavoro specifici (Oncologia e Onco-ematologia) che avranno il compito di essere a supporto delle attività specifiche dell'Agenzia e, dove necessario, avvieranno iniziative a medio e lungo termine volte a favorire l'uso ottimale e responsabile dei farmaci oncologici al fine di incentivare l'appropriatezza prescrittiva e la miglior "place in therapy" dei pazienti.

Solitamente i farmaci oncologici e onco-ematologici ottengono la registrazione da parte delle agenzie regolatorie, ovvero l'autorizzazione all'uso in una determinata indicazione, attraverso degli studi clinici il cui obiettivo è quello di documentare i benefici ed i rischi nello specifico contesto.

Tuttavia, le informazioni minime necessarie per ottenere la registrazione dei nuovi farmaci non consentono in alcuni casi di valutarne compiutamente il valore e di definire come ottimizzarne l'uso nella pratica clinica. Problemi in questo senso derivano, ad esempio, dalla scelta del braccio di controllo (a volte subottimale e sempre più spesso non corrispondente allo standard terapeutico in uso nella pratica clinica nel momento della registrazione) e dall'uso prevalente di endpoint surrogati spesso non validati.

Appare evidente che una simile condizione determina, di fatto, la coesistenza di dinamiche parzialmente contrastanti. Da una parte, infatti, per molte malattie neoplastiche aumentano significativamente le opzioni terapeutiche grazie alla disponibilità di nuovi farmaci con meccanismi d'azione molto diversi, spesso innovativi, utilizzati come agenti singoli o in varie modalità di combinazione. Dall'altra parte, tuttavia, aumentano nel tempo alcune criticità, che vanno affrontate per garantire un reale miglioramento della pratica clinica.

Da queste valutazioni è derivata l'opportunità di costituire gruppi di lavoro dedicati a supporto del lavoro dell'Agenzia.

AIFA E L'EMERGENZA PANDEMICA

Il 31 dicembre 2019 le autorità cinesi comunicano ufficialmente all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) alcuni casi anomali di polmonite bilaterale interstiziale. Un mese dopo la stessa OMS dichiara l'"emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale" e l'Italia blocca i voli da e per la Cina. È il 30 gennaio 2020.

Solo 22 giorni dopo emergono casi di coronavirus in Lombardia: si tratta di persone non provenienti dalla Cina: un nuovo focolaio. Alcuni dei Paesi colpiti chiudono e l'Italia diviene "zona protetta". Tra la fine di febbraio e i primi giorni di marzo 2020, dopo l'Italia anche nel resto d'Europa e del mondo viene rilevato un numero crescente di casi.

L'8 marzo un decreto del Presidente del Consiglio dei ministri (DPCM) stabilisce l'isolamento della Lombardia, in assoluto la regione più colpita, e di altre 14 province, che diventano "zona rossa". Il 10 marzo entra in vigore il DPCM che sancisce l'inizio del lockdown. Il giorno seguente l'OMS dichiara la pandemia e si appella a tutte le nazioni per contrastare la diffusione del COVID-19.

Già dal 22 gennaio in Italia è attiva presso il Ministero della Salute una task-force che ha il compito di coordinare ogni iniziativa sull'emergenza. Il 5 febbraio il Ministro della Salute Roberto Speranza nomina i componenti del Comitato tecnico scientifico, il gruppo di tecnici che ha il compito di suggerire al Governo le misure da adottare per contenere l'epidemia.

L'AIFA prende parte fin dall'inizio alle riunioni della task force ministeriale con le sue competenze specifiche e assume una centralità nella gestione di alcuni aspetti fondamentali dell'emergenza.

All'Agenzia viene infatti affidato il compito di valutare tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali per il trattamento di pazienti con COVID-19. Con il supporto della sua Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), cui nell'emergenza vengono assegnate nuove funzioni, l'AIFA attiva una procedura semplificata per favorire, regolamentare e vigilare l'accesso alle terapie potenzialmente utili a contrastare la pandemia.

L'Agenzia si trova a dover gestire l'improvvisa carenza di alcuni farmaci negli ospedali e sul territorio, i problemi connessi alle possibili interazioni tra medicinali e a garantire, in pieno lockdown, la continuità terapeutica per i pazienti sottoposti a piani terapeutici o le cui terapie sono legate a registri di monitoraggio.

Sempre in tema di accesso ai farmaci, l'AIFA si trova anche a fornire una complessa collaborazione tecnica su richiesta delle strutture ministeriali e del Commissario Straordinario rispetto alla partecipazione dell'Italia ai programmi di acquisto congiunto di farmaci e vaccini avviati dalla Commissione UE per conto degli Stati interessati.

Inizia così una fase di impegno straordinario ed eccezionale che vede l'AIFA coinvolta pienamente, insieme alle altre istituzioni sanitarie nazionali, europee e internazionali, nella gestione dell'emergenza sanitaria.

La “spinta gentile” verso studi clinici controllati randomizzati per favorire la ricerca e l’accesso a nuovi farmaci e vaccini

Nell’ambito dell’emergenza pandemica all’AIFA e alla sua Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) è stato affidato il nuovo compito di valutare tutti i protocolli degli studi clinici sui medicinali da utilizzare per i pazienti affetti da COVID-19 (art. 17 del decreto legge 17 marzo 2020, n. 18, cosiddetto “Cura Italia”).

La prima sperimentazione clinica su COVID-19 è stata autorizzata da AIFA già a marzo 2020, e da allora fino a dicembre 2021 l’Agenzia ha valutato 286 domande di sperimentazione clinica, delle quali 97 sono state autorizzate, e 152 studi osservazionali di cui 98 hanno ricevuto il parere favorevole dalla CTS.

La CTS si è riunita a lungo in seduta permanente per valutare gli studi proposti e affrontare i principali temi dell’emergenza sanitaria. Da marzo 2020 a dicembre 2021 la CTS ha valutato 249 protocolli di studi clinici (comprese le ripresentazioni), 107 emendamenti, 73 studi osservazionali (incluse le ripresentazioni), 35 emendamenti di studi osservazionali, 18 usi compassionevoli oltre a numerose ripresentazioni di protocolli di studio.

Il numero degli studi valutati dalla CTS non coincide con quello delle domande complessivamente pervenute e valutate dall’AIFA perché alcuni studi clinici diniegati sono stati presentati più volte (anche 3 o 4) e le prime 2 sperimentazioni cliniche sono state autorizzate prima che fosse deciso il passaggio in CTS.

| CTS permanente COVID-19 | 2020 | 2021 | 2022 (1 gen -31 mar) |
|--------------------------------------|------|------|-------------------------|
| Riunioni (gg) | 144 | 57 | 18 |
| Studi Clinici | 181 | 52 | 10 |
| Emendamenti Studi Clinici | 64 | 43 | 8 |
| Ripresentazioni Studi Clinici | - | 16 | - |
| Studi Osservazionali | 37 | 32 | 11 |
| Emendamenti studi Osservazionali | - | 35 | 4 |
| Ripresentazione Studi Osservazionali | - | 4 | 1 |
| Usi Compassionevoli | 16 | 2 | - |

Avvalendosi della CTS e dei suoi uffici, l’AIFA ha attivato da subito una procedura semplificata per favorire, regolamentare e vigilare l’accesso alle terapie potenzialmente utili a contrastare il COVID-19.

L’obiettivo è stato definire rapidamente gli standard minimi per il disegno degli studi clinici e indirizzare la comunità di ricerca, con un’attività di *nudging* (una *spinta gentile* in direzione dell’obiettivo auspicato), verso trial ampi, informativi e di alta qualità, promuovendo preferibilmente studi controllati randomizzati pragmatici e intervenendo anche in seguito con indicazioni specifiche, in considerazione dello stato di avanzamento degli studi già approvati, delle sperimentazioni in corso in ambito internazionale e della progressiva disponibilità di alcune opzioni terapeutiche.

Per far fronte agli effetti della pandemia sulla conduzione delle sperimentazioni cliniche, rese più difficoltose dalle misure di contenimento del contagio, l’Agenzia si è impegnata a snellire le procedure e consentire la prosecuzione degli studi in corso e l’avvio dei nuovi, preservando la sicurezza dei partecipanti, anche mediante apposite istruzioni pubblicate sul portale istituzionale.

L’Italia è stata tra i primi Paesi a testare l’efficacia di alcuni farmaci utilizzati nelle fasi iniziali della pandemia, partecipando a due studi di fase 3 sull’uso dell’antivirale remdesivir, promossi dall’azienda titolare del farmaco (GS-US-540-5773 Study: *Remdesivir in Participants with Severe COVID-19* e GS-US-540-5774 Study: *Remdesivir in Participants*

with Severe COVID-19), e avviando altri studi ad hoc, come quello promosso con l'Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Napoli, avviato ad aprile 2020, sull'utilizzo di tocilizumab nella polmonite da COVID-19 (TOCIVID-19) e lo studio clinico randomizzato e controllato TSUNAMI (autorizzato a maggio 2020), promosso con l'Istituto Superiore di Sanità, sul ruolo terapeutico del plasma di convalescenti nei pazienti che hanno sviluppato la malattia COVID-19.

I risultati degli studi sono stati pubblicati e condivisi con la comunità scientifica e hanno contribuito ad accrescere le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza di questi medicinali in una fase in cui non erano ancora disponibili farmaci specificamente autorizzati per il trattamento del COVID-19.

In dettaglio, lo studio TOCIVID-19 non ha fornito una prova definitiva di efficacia del tocilizumab in pazienti con polmonite da COVID-19, trattandosi di uno studio non comparativo (di fase II). Tuttavia, l'analisi congiunta di questo e degli altri studi randomizzati, ha consentito di ottenere una stima affidabile dell'entità del possibile beneficio.

Lo studio TSUNAMI, nel complesso, non ha evidenziato un beneficio del plasma in termini di riduzione del rischio di peggioramento respiratorio o morte nei primi trenta giorni. Ha comunque rappresentato un modello virtuoso di piattaforma di ricerca (che ha coinvolto una rete di centri trasfusionali, laboratori di virologia e centri clinici a livello nazionale), a conferma della capacità del Paese di produrre evidenze scientifiche di alto livello, anche in situazioni di emergenza. Queste evidenze sono indispensabili per migliorare la qualità dell'assistenza clinica ai malati.

L'Agenzia ha inoltre finanziato uno studio interventistico il cui obiettivo primario era quello di verificare l'efficacia dell'aggiunta di remdesivir o baricitinib 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.

Le prime autorizzazioni all'uso terapeutico di farmaci per COVID-19

Nelle prime fasi della pandemia, i trattamenti per il COVID-19 sono stati accessibili mediante sperimentazioni cliniche, usi compassionevoli o usi off label.

L'AIFA ha adottato procedure semplificate per la presentazione e l'approvazione degli usi compassionevoli di farmaci in studio per altre indicazioni terapeutiche ma utilizzati, in assenza di terapie specifiche, in pazienti COVID-19, fornendo successivi aggiornamenti alla luce delle modifiche intervenute nello scenario epidemiologico.

L'Agenzia ha autorizzato, nel mese di aprile 2020, 5 programmi di uso compassionevole (uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) su un totale di 12 programmi presentati da parte delle aziende farmaceutiche:

- 24/04/2020 - Ribavirina per soluzione inalatoria - Bausch Health in adulti ospedalizzati con distress respiratorio causato da COVID-19 (*in corso*)
- 15/04/2020 - Solnatide - APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH - per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta (*in corso*)
- 11/04/2020 - Remdesivir – Gilead - nei soggetti con polmonite da COVID-19, attivo in 10 centri clinici italiani (*chiuso a partire dal 10/08/2020 a seguito dell'autorizzazione all'immissione in commercio dell'EMA*)
- 07/04/2020 - Canakinumab – Novartis - nei soggetti con polmonite da COVID-19 (*chiuso a partire dal 10/12/2020 a seguito dei risultati preliminari dello studio clinico che hanno mostrato il non raggiungimento dell'endpoint primario e secondario*)
- 02/04/2020 - Ruxolitinib - Novartis - nei soggetti con polmonite severa o molto severa (*chiuso a partire dal 14/12/2020 a seguito dell'analisi ad interim della sperimentazione clinica che ha confermato il non raggiungimento degli endpoints primari e secondari dello studio*)

L'accesso al remdesivir, primo farmaco autorizzato da EMA per il COVID-19

Dall'estate 2020, l'AIFA ha gestito anche l'accesso al medicinale Veklury (remdesivir), primo farmaco autorizzato dall'EMA per il trattamento della malattia COVID-19. Il farmaco inizialmente è stato reso disponibile direttamente dalla Commissione Europea, che lo aveva acquistato e fornito agli Stati Membri mediante l'*Emergency Support Instrument* (ESI). Ciò ha consentito la tempestiva disponibilità di un quantitativo contingentato di confezioni di Veklury, necessario a coprire il fabbisogno europeo in base all'andamento della pandemia, in attesa della disponibilità commerciale del farmaco.

In considerazione delle scorte estremamente ridotte e per evitare squilibri nella distribuzione o potenziali carenze, nell'ambito dell'ESI l'accesso al farmaco è stato gestito mediante richiesta nominale per singolo paziente con verifica della rispondenza della condizione clinica rispetto all'indicazione autorizzata.

L'Agenzia ha gestito con procedura d'urgenza 6.374 richieste relative a tutti i pazienti trattati, dal 13 agosto fino alla disponibilità commerciale del farmaco in Italia avvenuta il 29 ottobre 2020, coordinandosi per la distribuzione con il Ministero della Salute, i centri di riferimento regionali e le farmacie ospedaliere del centro richiedente. Tutte le richieste, in quanto caratterizzate da estrema urgenza, sono state valutate e autorizzate in media entro 48 ore.

Sul portale AIFA i protocolli degli studi clinici, i pareri delle Commissioni e documenti sullo standard of care

Per favorire la massima conoscenza e partecipazione, l'AIFA ha pubblicato e aggiornato costantemente sul proprio sito istituzionale, nella sezione dedicata all'emergenza pandemica, l'elenco di tutte le sperimentazioni cliniche autorizzate con parere favorevole del Comitato etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani (IRCCS), nominato Comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19.

Per ogni studio, indicato con titolo, promotore e data di autorizzazione, sono stati messi a disposizione il protocollo, la sinossi, il parere del Comitato etico e, laddove ritenuto utile, una breve nota con le informazioni per l'eventuale adesione alla sperimentazione da parte delle strutture cliniche interessate.

Tutti i dati possono essere scaricati in formato aperto e testuale (.csv) e importati sotto forma di tabelle (con software open o proprietari), con editor testuali, o in database, per agevolarne ricerca e riutilizzo a beneficio dell'intera comunità scientifica.

A maggio 2020, dopo aver valutato circa 100 protocolli di studio, la CTS ha proposto una serie di considerazioni in merito alla definizione dello standard di cura ("standard of care", SOC) negli studi clinici in pazienti con COVID-19 e richiamato i proponenti a una valutazione attenta del trattamento di controllo che tenesse anche in considerazione le raccomandazioni riportate nelle schede AIFA sui farmaci.

Con la conclusione dello stato di emergenza, a partire dal 1° aprile 2022, i protocolli degli studi clinici sperimentali, osservazionali e dei programmi di uso terapeutico compassionevole, in ambito COVID-19, non sono più oggetto di valutazione preliminare da parte della CTS di AIFA e del Comitato etico Spallanzani, che ha cessato, pertanto, di operare quale Comitato etico unico nazionale.

Per le nuove domande di autorizzazione di studi clinici sui medicinali per uso umano, degli studi osservazionali sui farmaci e dei programmi di uso terapeutico compassionevole su COVID-19, presentate dal 1° aprile 2022, la relativa valutazione è tornata alla competenza dei comitati etici.

Il Comitato etico Spallanzani ha mantenuto la propria competenza per la valutazione degli emendamenti sostanziali riguardanti le sperimentazioni cliniche e gli studi osservazionali COVID-19, sui quali aveva già espresso inizialmente il proprio parere.



<https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>

<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>

Le schede informative sui farmaci e le indicazioni sui trattamenti ospedalieri e domiciliari per i pazienti COVID-19

A partire dalle prime fasi della pandemia, l’Agenzia e la sua CTS hanno riscontrato un gap nelle informazioni disponibili per i medici e per il pubblico non specializzato sui farmaci da utilizzare per contrastare la malattia. Hanno così deciso di realizzare schede informative sui medicinali impiegati al di fuori delle sperimentazioni cliniche, come quelli commercializzati per altre indicazioni e resi disponibili ai pazienti, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica, sulla base di evidenze scientifiche spesso piuttosto limitate.

Le schede rendevano espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui fosse possibile prevedere un uso controllato e sicuro dei farmaci utilizzati nell’ambito dell’emergenza, riportando le prove di efficacia e sicurezza disponibili, le interazioni e le modalità d’uso raccomandabili nei pazienti COVID-19, oltre a individuare quelli per cui si riteneva raccomandabile l’utilizzo all’interno di studi clinici controllati.

A partire da aprile 2020 (fino a dicembre 2021) sono state realizzate schede su 11 farmaci o combinazioni di farmaci utilizzati per il COVID-19, con successivi aggiornamenti all’emergere di nuove evidenze di studi e letteratura scientifica (3 sul remdesivir, 6 sull’idrossiclorochina, 2 su lopinavir/ritonavir, 2 su darunavir/cobicistat, 2 su azitromicina, 2 per le eparine a basso peso molecolare, 1 su anakinra, baricitinib, sarilumab, tocilizumab, corticosteroidi).

L’Agenzia ha anche fornito il proprio contributo alla definizione delle modalità per la gestione domiciliare dei pazienti con COVID-19 (pubblicando a dicembre 2020 alcune raccomandazioni sull’uso dei farmaci, successivamente aggiornate ad aprile, ottobre, dicembre 2021 e infine a febbraio, aprile e maggio 2022) e dei trattamenti utilizzabili nel setting ospedaliero (rendendo disponibili a dicembre 2020 gli standard di cura per i pazienti ospedalizzati, poi aggiornati a ottobre 2021 e a giugno 2022).



www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19

I vaccini anti-COVID-19: rassegna delle autorizzazioni

I vaccini finora disponibili in Italia sono stati autorizzati all’immissione in commercio con una procedura centralizzata dall’Unione Europea (UE), dopo aver ottenuto dall’EMA il parere positivo al rilascio di una autorizzazione condizionata.

L’EMA ha fatto ricorso allo strumento della revisione ciclica (*rolling review*), che ha permesso di valutare i dati contestualmente alla loro raccolta, con la conseguente compressione dei tempi di autorizzazione. Analogamente, l’AIFA, che direttamente partecipa alle valutazioni di procedure centralizzate europee, ha accelerato il processo di

ratifica dell'approvazione EMA per rendere questi vaccini velocemente disponibili nel nostro Paese (entro 24 ore dalla autorizzazione dell'EMA).

Per tutti quelli attualmente a disposizione, l'indicazione terapeutica è l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), causata dal virus SARS-CoV-2. I vaccini si differenziano invece per la popolazione autorizzata, che varia dai >5 anni ai ≥18 anni, con formulazioni specifiche per la popolazione al di sotto dei 12 anni e con dosaggio diverso a seconda del richiamo vaccinale.

Il primo vaccino anti-COVID-19 è stato autorizzato in Italia dall'AIFA il 22 dicembre 2020. Si tratta di un vaccino a m-RNA, Comirnaty, prodotto da BioNTech e Pfizer. Da allora altri 4 vaccini anti-COVID-19 sono stati autorizzati nell'Unione Europea e in Italia: il vaccino prodotto da Moderna (poi denominato Spikevax), anch'esso a m-RNA, due vaccini a vettore virale, di AstraZeneca (successivamente denominato Vaxzevria) e di Johnson&Johnson (Jcovden, in precedenza COVID-19 Vaccine Janssen) e, per ultimo, il vaccino proteico Nuvaxovid di Novavax.

L'AIFA ha inoltre fornito, tramite la sua CTS, i pareri tecnico-scientifici richiesti dal Ministero della Salute per definire la strategia e gli indirizzi della campagna vaccinale, alla luce delle evidenze scientifiche via via emergenti.

Di seguito le principali tappe del percorso di autorizzazione dei vaccini anti-COVID-19 e dei relativi pareri della CTS fino a settembre 2022:

- **22 dicembre 2020** - AIFA autorizza il vaccino BioNTech e Pfizer, **Comirnaty**
- **7 gennaio 2021** - AIFA autorizza il vaccino **Moderna** (poi Spikevax)
- **30 gennaio 2021** - AIFA autorizza il vaccino **AstraZeneca** (poi Vaxzevria)
- **12 marzo 2021** - AIFA approva il vaccino **Janssen** (poi Jcovden)
- **31 maggio 2021** - AIFA approva l'utilizzo del vaccino **Comirnaty per la fascia di età 12-15 anni**
- **14 giugno 2021** - AIFA approva la **vaccinazione mista per i soggetti under 60** che abbiano ricevuto una prima dose di Vaxzevria
- **28 luglio 2021** - AIFA approva l'utilizzo del vaccino **Spikevax per la fascia di età 12-17 anni**
- **25 agosto 2021** - Dopo reazioni avverse gravi a carico della sfera coagulativa con prima dose Vaxzevria **AIFA approva il richiamo con vaccino a m-RNA anche negli ultra sessantenni**
- **9 settembre 2021** - AIFA si pronuncia, in attesa dell'autorizzazione di EMA, sulla possibilità di rendere disponibili i vaccini Comirnaty e Spikevax come dose addizionale e come dose di richiamo (booster). Il CdA approva l'inserimento della dose addizionale dei vaccini Comirnaty (Pfizer) e Spikevax (Moderna) nell'elenco dei farmaci previsto dalla legge 648/96
- **22 settembre 2021** - AIFA pubblica l'**elenco dei principali farmaci ad attività immunosoppressiva** da considerare ai fini della selezione dei soggetti per i quali può essere indicata la dose addizionale di vaccino anti COVID-19
- **28 ottobre 2021** - Parere della CTS di AIFA sulla somministrazione di una **dose booster del vaccino Spikevax contro il COVID-19**
- **3 novembre 2021** - Parere della CTS di AIFA sulla somministrazione di una **dose booster eterologa con vaccino a mRNA per i soggetti vaccinati con COVID-19 Janssen**
- **1 dicembre 2021** - AIFA approva il vaccino **Comirnaty** per la fascia di età **5-11 anni**
- **22 dicembre 2021** - AIFA approva il vaccino **Nuvaxovid (Novavax)**
- **5 gennaio 2022** - AIFA approva la dose booster con il vaccino **Comirnaty** per la fascia di età **12-15 anni**
- **11 luglio 2022** - Parere della CTS di AIFA su **secondo booster di vaccino anti-COVID-19 per soggetti di età pari o superiore a 60 anni e per soggetti fragili di qualunque età**

- **5 settembre 2022** - Via libera della CTS di AIFA all'utilizzo dei **vaccini bivalenti Comirnaty e Spikevax come dosi booster per tutti i soggetti al di sopra dei dodici anni di età**
- **14 settembre 2022** - AIFA autorizza il **vaccino bivalente Comirnaty Original per le varianti Omicron BA.4-5**



<https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19>

La sorveglianza sui vaccini anti-COVID-19

Fin dall'avvio della campagna vaccinale, l'AIFA ha monitorato e analizzato le segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per raccogliere informazioni di sicurezza sul campo ai fini di un aggiornamento continuo del profilo beneficio-rischio dei singoli vaccini.

Nella situazione pandemica il monitoraggio delle segnalazioni spontanee è stato rafforzato, sia in termini di qualità delle informazioni, con la richiesta quotidiana di dati al segnalatore, soprattutto per le reazioni definite gravi e gli eventi di speciale interesse, sia in termini di valutazione complessiva dei dati e analisi del segnale. L'insieme delle informazioni provenienti dalla RNF e dagli altri strumenti posti in essere a livello nazionale permette un costante e sensibile monitoraggio della sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.

Nella prima fase dell'emergenza il Gruppo di lavoro per la vaccinovigilanza, coordinato dall'AIFA e costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e della Prevenzione, con la partecipazione ad hoc di esperti nazionali, si è riunito mensilmente per garantire una valutazione collegiale delle segnalazioni a intervalli ravvicinati. Successivamente le funzioni del Gruppo di lavoro sono state ricomprese nelle attività ordinarie di AIFA e della CTS.

Con cadenza mensile, e successivamente trimestrale, l'Agenzia ha illustrato nei Rapporti di sorveglianza sui vaccini COVID-19 i risultati delle analisi di associazione degli eventi segnalati con la vaccinazione e, ove possibile, riportato valori di riferimento e valori attesi che agevolassero il giudizio sulla sicurezza dei diversi vaccini, dandone massimo risalto a livello mediatico anche attraverso eventi dedicati e la condivisione delle informazioni sul portale e sui canali social istituzionali.

Sul sito AIFA sono stati inoltre pubblicati mensilmente grafici interattivi, filtrabili per tipologia di vaccino, relativi al tasso di segnalazione, con distribuzione per sesso e fascia di età. I dati sono scaricabili in formato aperto e testuale (.csv).

L'AIFA ha anche garantito l'accessibilità del pubblico ai dati di sorveglianza attraverso il sistema delle reazioni avverse ai medicinali (RAM). In aggiunta, per chiarire dubbi e incertezze sul tema, l'Agenzia ha pubblicato una serie di domande e risposte frequenti (FAQ) sulla farmacovigilanza.

Rappresentanti AIFA hanno fornito il loro contributo alle valutazioni condotte a livello europeo dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'EMA sui principali segnali emersi durante la campagna vaccinale e sulla conseguente ridefinizione del rapporto beneficio/rischio dei vaccini utilizzati.

Da queste valutazioni sono derivate le raccomandazioni e le decisioni dell'EMA e delle agenzie nazionali sulle informazioni di sicurezza da divulgare e inserire nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nei Fogli illustrativi (FI) dei vaccini, e su eventuali rimodulazioni della campagna vaccinale, in considerazione del particolare scenario epidemiologico e del diverso impatto dei vaccini su persone fragili o per determinate fasce di età e genere.



<https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza-vaccini-covid-19>

Il supporto a studi sulla vaccinazione anti-COVID-19

Dopo l'avvio della campagna vaccinale, AIFA ha supportato alcuni studi sulla vaccinazione per favorire l'acquisizione di evidenze non ancora in possesso della comunità scientifica.

Il primo (GeroVAX), è stato condotto dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), per valutare efficacia, sicurezza e durata delle vaccinazioni anti-COVID-19 sugli anziani più fragili nel contesto delle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA).

Il secondo, uno studio di coorte nei pazienti dializzati in Italia, promosso dalla Società italiana di nefrologia in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, è stato indirizzato a valutare l'efficacia clinica (protezione dall'infezione) e la sicurezza dei diversi vaccini utilizzati, ma anche la risposta immunologica di questi pazienti alle dosi standard di vaccino.

Un terzo studio ha riguardato l'impatto della vaccinazione anti-COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia. Lo studio, avviato a dicembre 2020 e coordinato dall'ISS e dal Ministero della Salute, ha consentito la valutazione combinata dei dati dell'anagrafe nazionale vaccini e del sistema di sorveglianza integrata COVID-19 per mezzo di un applicativo open source sviluppato ad hoc (The ShinISS).

I primi risultati, disponibili a febbraio 2022, hanno permesso di quantificare alcuni rischi emersi dalla farmacovigilanza passiva (es. miocarditi e pericarditi).

Gli anticorpi monoclonali per il COVID-19: studi clinici, uso in emergenza e monitoraggio fino alle prime autorizzazioni

L'Agenzia ha valutato fin dall'inizio tutte le possibili opzioni terapeutiche per il COVID-19, compreso l'uso di anticorpi monoclonali o associazioni di anticorpi.

A febbraio 2021, pur considerando l'imaturità dei dati e la conseguente incertezza rispetto all'entità del beneficio offerto da tali farmaci, la CTS ha ritenuto, in via straordinaria e in considerazione della situazione di emergenza, che potesse essere opportuno offrire comunque l'opzione terapeutica degli anticorpi monoclonali ai soggetti non ospedalizzati che, pur avendo una malattia lieve/moderata, risultassero ad alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19, con conseguente aumento delle probabilità di ospedalizzazione e/o morte (setting a rischio per il quale non era disponibile alcun trattamento standard di provata efficacia).

Nello stesso periodo AIFA ha promosso uno specifico bando di ricerca indipendente per il finanziamento di studi clinici con anticorpi monoclonali in fase avanzata di sviluppo clinico, per verificarne le reali potenzialità nella prevenzione della progressione del COVID-19 nei pazienti in fase precoce di malattia.

Dei 14 protocolli di studio presentati, tutti ammessi alle successive fasi di valutazione, l'Agenzia ha stabilito di finanziarne 4, per un importo di circa 2,8 milioni di euro (la graduatoria è stata pubblicata a maggio 2021), privilegiando i progetti che si sono distinti per la potenzialità di trasferimento dei risultati nella pratica clinica reale in un'ottica strategica per il Servizio Sanitario Nazionale.

I 4 protocolli di studio vincitori del bando hanno infatti l'obiettivo di valutare, su differenti popolazioni, l'efficacia comparativa degli anticorpi monoclonali e identificarne il place in therapy ottimale sulla base delle più recenti evidenze derivanti da studi osservazionali che hanno indicato una differenza in termini di efficacia. L'ulteriore valore di tali studi è nella loro natura adattativa, che ha permesso di effettuare comparazioni tra i vari anticorpi che via via si sono resi disponibili.

Al momento della chiusura del presente Rapporto tutti gli studi finanziati da AIFA risultano avviati e alcuni hanno già effettuato le prime analisi ad interim.

Successivamente, con l'autorizzazione del Ministero della Salute alla temporanea e straordinaria distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali ancora privi di autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale (decreto 6 febbraio 2021), l'Agenzia è stata chiamata a definirne modalità e condizioni d'impiego in coerenza con la scheda informativa dei prodotti e con le condizioni d'uso rilasciate dall'EMA.

Hanno così ottenuto l'autorizzazione temporanea all'uso:

- 9 marzo 2021 – bamlanivimab dell'azienda Eli Lilly – *sospeso a maggio a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU Serie Generale n. 108 del 07-05-2021*
- 17 marzo 2021 – associazione bamlanivimab-etesevimab dell'azienda Eli Lilly - *Determina AIFA nella GU n. 66 del 17-03-2021*
- 23 marzo 2021 – associazione casirivimab-imdevimab dell'azienda farmaceutica Regeneron/Roche – *Determina AIFA nella GU n. 71 del 23-03-2021*
- 6 agosto 2021 – sotrovimab prodotto da GSK – *Determinazione AIFA n. 911 nella GU n. 187 del 06-08-2021*
- 26 novembre 2021 – associazione Ronapreve®/Roche – *Determina AIFA nella GU n. 282 del 26-11-2021*

L'Agenzia ha progressivamente aggiornato le modalità di utilizzo degli anticorpi monoclonali in relazione alle emergenti evidenze di letteratura sia riguardo al rapporto beneficio/rischio sia nei confronti delle principali varianti circolanti di SARS-CoV-2.

La Commissione Europea ha autorizzato in seguito alcuni medicinali contenenti anticorpi monoclonali, da soli o in associazione, contro la proteina spike del virus:

- associazione casirivimab-imdevimab denominata Ronapreve (dell'azienda farmaceutica Regeneron/Roche) per il trattamento e la prevenzione di COVID-19;
- regdanvimab denominato Regkirona (dell'azienda farmaceutica Celltrion Healthcare Hungary Kft) per il trattamento di COVID-19;
- sotrovimab denominato Xevudy (dell'azienda GSK) per il trattamento di COVID-19;
- associazione tixagevimab-cilgavimab denominata Evusheld (dell'azienda farmaceutica AstraZeneca) per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 e nel trattamento precoce di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 a rischio di una forma grave di COVID-19.

L'Italia ha recepito le autorizzazioni europee con le Determine n. 155 e n. 156 del 25 novembre 2021 pubblicate nella Gazzetta Ufficiale n. 282 del 26 novembre 2021, per Ronapreve e Regkirona, rispettivamente, n. 169 del 23 dicembre 2021 (pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 305 del 24 dicembre 2021) per Xevudy e n. 53 del 13 aprile 2022 (Gazzetta Ufficiale n. 88 del 14 aprile 2022) per Evusheld, classificando i medicinali ai fini del rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale in "C non negoziata [C(nn)]" con il seguente regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri individuati dalle Regioni (RNRL).

Rispetto all'uso in via temporanea precedentemente autorizzato dall'Italia, sono stati modificati il dosaggio e la modalità di somministrazione di Ronapreve (vedi "FAQ sulla posologia e il modo di somministrazione di Ronapreve").

Con la Determina n. 1414 del 25 novembre 2021, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 282 del 26 novembre 2021, Ronapreve è stato anche inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge n. 648 del 23 dicembre 1996 per l'indicazione terapeutica relativa al trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2, ai soli fini del razionale scientifico.

L'associazione di anticorpi monoclonali bamlanivimab-etesevimbab (dell'azienda farmaceutica Eli Lilly) per il trattamento di COVID-19 non ha ancora ricevuto l'approvazione della Commissione Europea. In Italia è stata autorizzata in via temporanea con decreto del Ministro della Salute del 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 32 dell'8 febbraio 2021, e con decreto del Ministro della Salute del 12 luglio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 180 del 29 luglio 2021 (proroga del decreto del 6 febbraio 2021). Con la Determina n. 318 del 17 marzo 2021, pubblicata nella Gazzetta ufficiale n. 66 del 17 marzo 2021, AIFA ne ha definito le modalità e le condizioni di impiego.

L'autorizzazione all'uso in via temporanea dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab in monoterapia (Determina n. 274 del 6 febbraio 2021, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 58 del 9 marzo 2021) è stata revocata con Determina n. 557 del 9 marzo 2021, pubblicata in Gazzetta ufficiale n. 108 del 7 maggio 2021. Resta ammesso l'uso di bamlanivimab in associazione estemporanea con etesevimbab. Con la determina AIFA n. 85 del 11 febbraio 2022, pubblicata nella Gazzetta ufficiale n. 38 del 15 febbraio 2022, la validità dei flaconcini di bamlanivimab conservati a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C è stata estesa a 18 mesi.

Tutti gli anticorpi monoclonali autorizzati anche oltre il 2021 (l'associazione tixagevimab-cilgavimab, denominata Evusheld, è stata autorizzata per la profilassi pre-esposizione dell'infezione in via temporanea con decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2022. Con la Determina AIFA n. 87 del 15 febbraio 2022, ne sono state definite modalità e condizioni di impiego) sono sottoposti a monitoraggio aggiuntivo dell'AIFA per permettere di identificare rapidamente nuove informazioni sulla sicurezza.

L'Agenzia pubblica ogni settimana i report con i risultati del monitoraggio attraverso il registro AIFA sviluppato in attuazione del decreto del Ministero della Salute e rende disponibile l'elenco dei centri abilitati in ogni Regione alla prescrizione degli anticorpi monoclonali per il COVID-19 soggetti al registro di monitoraggio.



<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>

Gli antivirali per il COVID-19

Nella seduta del 22 dicembre 2021, la CTS di AIFA ha autorizzato due antivirali – molnupiravir e remdesivir – per il trattamento di pazienti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave.

Le modalità e le condizioni di impiego dell'antivirale per uso orale Lagevrio (molnupiravir) – non ancora autorizzato dalla Commissione Europea – sono state definite con Determina n.1644 del 28 dicembre 2021.

Con la determina n. 1644 del 28 dicembre 2021, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 308 del 29 dicembre 2021, l'AIFA, su parere della Commissione Tecnico-Scientifica, ha definito le modalità e le condizioni di impiego di molnupiravir.

Veklury (remdesivir) è il primo farmaco ad azione antivirale autorizzato, con decisione della Commissione Europea del 3 luglio 2020, per il "trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), in pazienti adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare".

Tale autorizzazione è stata recepita in Italia con la determina 92/2020, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 250 del 09 ottobre 2020, recante la classificazione della specialità medicinale in classe [C(n)], con il seguente regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Dal 30 dicembre 2021, in seguito all'autorizzazione europea di un'estensione di indicazione, Veklury è indicato anche per il trattamento di COVID-19 negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave.

Con la determina n.15 del 31 gennaio 2022, l'AIFA ha poi recepito l'autorizzazione europea per un terzo antivirale, Paxlovid (PF-07321332/ritonavir), indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a malattia severa.

Con la determina AIFA n. 160/2022 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.92 del 20-04-2022 la classificazione ai fini della fornitura del medicinale Paxlovid è stata modificata da "Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa da rinnovare volta per volta (RNRL)" a "Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (RNR)".

Per tutti gli antivirali anti-COVID-19 sono stati attivati i registri di monitoraggio per permettere la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Inoltre, tutti gli antivirali sono sottoposti a monitoraggio aggiuntivo.



<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19>

Le iniziative per garantire la disponibilità dei farmaci e la proroga dei piani terapeutici

L'Agenzia ha fronteggiato la carenza di farmaci prodotta dall'epidemia (anche per via della limitata disponibilità di alcuni medicinali, utilizzati off label per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19) grazie alla stretta collaborazione con Regioni e aziende.

Il costante contatto con titolari di AIC e gli importatori ha facilitato l'importazione dei farmaci utilizzati a livello ospedaliero rispetto ai quali erano sorte criticità nella regolarità delle forniture, come propofol, midazolam e curari, utilizzati per i pazienti in terapia intensiva, e altri farmaci, alcuni dei quali utilizzati nella fase iniziale dell'emergenza in accordo alle linee guida, come lopinavir/ritonavir, cloroquina e idrossicloroquina.

Per tutti questi medicinali sono stati fondamentali i numerosi interventi per calmierare distorsioni distributive ed evitare fenomeni di accaparramento, così da garantirne la disponibilità omogenea e continuativa su tutto il territorio nazionale.

Per migliorare il flusso e la gestione delle comunicazioni sugli stati di carenza, da novembre 2020 l'AIFA ha inoltre implementato il sistema informatizzato Front End Carenze, che semplifica la notifica delle informazioni da parte dei titolari AIC all'Agenzia.

Tenuto conto della necessità di assicurare la tempestiva disponibilità di medicinali ai pazienti affetti da COVID-19 e, più in generale, facilitare la risoluzione di problematiche che hanno avuto impatto sulla *supply chain* dei medicinali, con conseguente rischio di carenza, l'AIFA ha adottato inoltre delle modalità di autorizzazione di urgenza, comunque tracciate e monitorate, in deroga alla prassi standard. Ad esempio, ha rilasciato specifiche deroghe per l'uso di contenitori addizionali di ossigeno medicinale per la terapia domiciliare od ospedaliera.

Inoltre, poiché l'Italia è stato il primo Paese europeo interessato dalla pandemia, è stato possibile contribuire attivamente alle discussioni dei tavoli di lavoro europei per la produzione di linee guida sui criteri di flessibilità regolatoria da adottare per i processi autorizzativi (AIC e variazioni) di medicinali per il COVID-19.

Per garantire l'immediata disponibilità di medicinali già autorizzati in altri Paesi europei, sono state promosse a livello europeo procedure accelerate, cosiddette "Day 0". Nelle procedure di AIC è stata data priorità alla valutazione dei medicinali essenziali per pazienti affetti dal COVID-19.

L'AIFA ha inoltre coordinato la distribuzione dei farmaci per l'emergenza donati dalle aziende farmaceutiche, indicando le modalità di ripartizione sulla base dei dati della Protezione Civile (al primo del mese della donazione) relativi alla percentuale di pazienti in terapia intensiva, ospedalizzati, positivi totali o in terapia domiciliare nelle diverse Regioni e Province Autonome.

Tra le iniziative che l'Agenzia ha intrapreso per limitare l'impatto della pandemia sui cittadini, possono essere citate la proroga dei piani terapeutici di medicinali soggetti a monitoraggio già sottoscritti dai medici specialisti e la decisione di eliminare autorizzazioni preventive da parte dello specialista nella prescrizione di farmaci di rilevante importanza nella popolazione, come nel caso degli anticoagulanti orali, prescrivibili adesso anche dal medico di medicina generale, riducendo così inutili spostamenti dei cittadini e il conseguente incremento dei rischi sanitari.

Il contrasto alle fake-news: la sezione informativa del portale, i comunicati stampa e le FAQ sui vaccini

Dall'inizio della pandemia l'Agenzia ha fronteggiato l'infodemia alimentata dall'incertezza sulle terapie da adottare nel trattamento della malattia da COVID-19. AIFA è intervenuta costantemente, con interviste, partecipazioni a programmi TV, comunicazioni e aggiornamenti sul portale istituzionale, creando rapidamente una sezione del sito dedicata all'emergenza sanitaria, divenuta presto un punto di riferimento per clinici, ricercatori, professionisti dell'informazione e cittadini interessati a informazioni qualificate, validate e aggiornate. L'avvio del portale in lingua inglese, con la traduzione dei principali contenuti pubblicati, ha consentito una più ampia condivisione dei dati e delle informazioni a livello internazionale.

Diversi sono stati i casi che hanno richiesto l'intervento di AIFA per restituire fondamento scientifico alle notizie che circolavano sui media mainstream e in Rete: le presunte interferenze tra farmaci di uso comune utilizzati per malattie acute o croniche (anti-infiammatori come l'ibuprofene e anti-ipertensivi come i sartani) e l'evoluzione dell'infezione da COVID-19; il presunto effetto dei farmaci anti-ipertensivi (ACE inibitori e sartani) sulla trasmissione e l'evoluzione della malattia; le prime informazioni sull'efficacia di alcuni farmaci impiegati al di fuori delle indicazioni terapeutiche (tocilizumab, idrossiclorochina, plasma iperimmune).

Con l'avvio degli studi clinici e l'approvazione dei primi vaccini e farmaci, tutte le informazioni disponibili sono state pubblicate sul portale e sono state realizzate FAQ tematiche sui vaccini, ampliate in seguito e aggiornate alla luce delle nuove evidenze e delle decisioni assunte dalle autorità sanitarie nazionali.



www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-covid-19

Il monitoraggio sull'uso dei farmaci durante la pandemia

Un'attività centrale per l'Agenzia è stata monitorare l'uso dei farmaci nel corso della pandemia per analizzare la tipologia di medicinali utilizzati per il COVID-19, a livello ospedaliero e a livello territoriale, anche in considerazione delle decisioni regolatorie. I dati del monitoraggio sono stati raccolti in un Rapporto dell'Osservatorio OsMed (luglio 2020) e successivamente forniti con aggiornamenti periodici in modalità interattiva sul portale.

Il Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia ha analizzato la tipologia e i consumi dei farmaci impiegati nei primi mesi del 2020 per trattare l'infezione da COVID-19, ma anche quelli utilizzati nelle strutture sanitarie pubbliche, con differenze evidenziate tra il periodo pre-COVID-19, individuato nel trimestre dicembre 2019-febbraio 2020, e quello successivo, da marzo a maggio 2020.

L'analisi ha riguardato il canale degli acquisti diretti, cioè dei medicinali direttamente acquistati e dispensati presso le strutture del SSN; gli acquisti presso le farmacie territoriali pubbliche e private rimborsati dal SSN tramite ricetta; quelli privati a carico dei cittadini, prevalentemente per i farmaci di classe C.

Il report e i monitoraggi periodici hanno consentito anche in seguito di inquadrare in modo tempestivo l'utilizzo dei farmaci sul territorio nazionale e individuare possibili interventi di promozione dell'uso ottimale dei medicinali.



<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-uso-farmaci-durante-epidemia-covid-19>

I Gruppi di lavoro dedicati all'emergenza

I compiti straordinari affidati ad AIFA e l'esigenza di gestire le evidenze emergenti e le incertezze legate a una situazione in continua evoluzione hanno spinto l'Agenzia a costituire gruppi di lavoro dedicati con obiettivi specifici, le cui funzioni sono poi gradualmente state assorbite all'interno degli uffici. Tra questi, l'Unità di crisi, il Comitato Scientifico per la sorveglianza post-marketing dei Vaccini COVID-19 (CSV-Covid19), chiamati a fornire supporto tecnico e organizzativo specie nelle prime fasi della pandemia, e il Gruppo di Lavoro Emostasi e Trombosi.

A quest'ultimo è stato affidato l'incarico di approfondire la plausibilità biologica dei rarissimi e inusuali eventi trombotici verificatisi a seguito di vaccinazione con Vaxzevria (il vaccino per il COVID-19 di AstraZeneca), identificare le eventuali strategie di minimizzazione del rischio e indicare le modalità più corrette per la gestione clinica dei casi. Le conclusioni del Gruppo sono state presentate nel Documento di approfondimento pubblicato il 26 maggio 2021.



<https://bit.ly/doc-Gdl-Emostasi-Trombosi>

Regolarità ed eccezionalità delle attività di AIFA durante la pandemia

Nonostante il contesto emergenziale, l'AIFA ha fatto fronte alle scadenze previste, secondo le indicazioni contenute nelle Linee guida del Documento in materia di governance farmaceutica del Ministero della Salute, garantendo la regolarità delle attività ordinarie e facendo fronte a esigenze specifiche legate alla pandemia.

Solo a titolo esplicativo, si pensi al caso del payback 2019/2020, per il quale AIFA ha predisposto, in linea con i tempi previsti, la gestione della documentazione necessaria per dare seguito a quanto stabilito dalle norme in vigore e ha chiuso con rapidità e successo il versamento della quasi totalità delle somme dovute già nel febbraio 2022.

Infine, sono state garantite con regolarità le attività ordinarie dell'Agenzia, che ha continuato ad assicurare, tra l'altro, le valutazioni della rimborsabilità e dei prezzi condotte da CTS e CPR.

AIFA ha portato avanti i processi autorizzativi e ispettivi, le valutazioni della rimborsabilità e dei prezzi (condotte con i suoi organi consultivi), la farmacovigilanza, le verifiche su

sicurezza e qualità dei medicinali, il monitoraggio dei consumi e della spesa farmaceutica, il controllo e la gestione delle carenze, l'accesso precoce ai farmaci, il contrasto al crimine farmaceutico, il governo della spesa mediante il ripiano e il pay-back, l'informazione agli addetti ai lavori e alla popolazione generale, le procedure concorsuali previste, fornendo sempre il proprio supporto tecnico-scientifico alle Regioni, al Ministero della Salute e al Parlamento e gestendo una mole sempre più gravosa di contenziosi, pareri e accessi agli atti.

Le attività ispettive nazionali e internazionali in loco sono state interrotte all'inizio del mese di marzo 2020 per poi riprendere da remoto (*remote inspection o distant assessment*) da maggio 2020, con priorità ridefinite alla luce delle nuove esigenze derivate dalla pandemia.

L'analisi dei dati di prescrizione ha rappresentato con i numerosi rapporti OsMed (uso dei farmaci, antibiotici, farmaci in gravidanza, Regioni in piano di rientro, importazioni parallele), una modalità di rafforzamento, sia a livello nazionale che regionale, della valutazione dei dati disponibili ai fini di una migliore governance complessiva del sistema farmaceutico e della sostenibilità del SSN.

La pandemia ha rafforzato il ruolo dell'EMA e intensificato la partecipazione di AIFA ai Comitati dell'Agenzia europea che si occupano di farmacovigilanza, approvazione dei nuovi farmaci e valutazione dei programmi di ricerca. L'Italia partecipa anche attivamente ai lavori della Task Force istituita contro la pandemia (COVID-ETF) per assistere gli Stati membri e la Commissione Europea nella gestione dei piani di sviluppo e delle procedure di autorizzazione e monitoraggio della sicurezza delle terapie e dei vaccini.

Nell'ambito del COVID-ETF, l'Agenzia ha partecipato alle attività di "Rapid Scientific Advice" per supportare lo sviluppo di trattamenti e vaccini anti-COVID-19 con una tempistica di valutazione ridotta a 20 giorni. L'emergenza pandemica ha imposto una contrazione dei tempi anche per altre attività, quali le revisioni linguistiche (ridotte a solo 48 ore compreso il contraddittorio con l'azienda farmaceutica).

L'Agenzia ha contribuito a predisporre atti per il Governo e per il Ministero della Salute e ha fornito il proprio contributo alla revisione o implementazione dei regolamenti europei in risposta alla pandemia, per un ruolo rafforzato dell'EMA nella preparazione alle crisi e nella loro gestione in relazione ai medicinali e ai dispositivi medici (Reg. UE 2022/123), per la creazione di un centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie e sulle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero.

Sul fronte delle infrastrutture tecnologiche sono stati condotti i progetti di digitalizzazione dei procedimenti amministrativi e sviluppate nuove soluzioni informatiche (nuova Rete di farmacovigilanza, nuovo sistema per l'Autorizzazione Convegni e Congressi, Front End Carenze (FEC), Portale e-Dossier per le negoziazioni con le aziende, gestione documentale digitale per i provvedimenti di autorizzazione/registrazione per la produzione/importazione di sostanze attive e della relativa archiviazione). La transizione al digitale è stata facilitata anche dalla diffusione, all'interno dell'amministrazione, del sistema di protocollo informatico integrato con i sistemi di identità digitale (SPID, CNS, CIE e Login eIDAS), la posta elettronica certificata e la firma digitale.

Sono state così snellite e semplificate una serie di procedure a carico degli utenti: la presentazione delle istanze da parte di cittadini e imprese e la notifica dei provvedimenti dell'Agenzia durante l'emergenza sono avvenute con modalità telematiche e tramite domicili digitali. Il 100% dei servizi a pagamento è stato integrato con il sistema PagoPa e sono state rafforzate le misure per la *cyber security*.

Di particolare rilievo, poi, è stato il ricorso alla modalità di svolgimento del lavoro agile per il personale AIFA, in ragione dell'emergenza sanitaria. Al 31 dicembre 2021 gli accordi di lavoro agile stipulati hanno riguardato oltre il 90% del personale. Il Piano organizzativo del lavoro agile (POLA) adottato a gennaio 2021 con Delibera del Consiglio di Amministrazione n. 9/2021 è stato successivamente aggiornato a settembre 2021 (Delibera CdA n. 52/2021).

Prevenzione e trattamento del COVID-19: il ventaglio di opzioni disponibili

Medicinali autorizzati nell'Unione Europea (UE) e in Italia o resi disponibili all'uso nel nostro Paese

| Trattamento COVID-19 e prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 | | | |
|---|---|---------------------------|---|
| Medicinale | Indicazione terapeutica | Status Regulatorio EMA | Disponibilità per il trattamento su decisione AIFA |
| Anticorpi monoclonali | | | |
| Regkirona (regdanvimab) | Regdanvimab è indicato per il trattamento di adulti con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione a COVID-19 severa. | Autorizzato 11/11/2021 | Autorizzato Det. AIFA n. 156/2021, 21A07019 (GU n.282 del 26-11-2021) |
| Ronapreve (casirivimab/ imdevimab) | Ronapreve è indicato per: il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19; la profilassi di COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg. | Autorizzato 11/11/2021 | Autorizzato Det. AIFA n. 155/2021, 21A07018, (GU n.282 del 26-11-2021) |
| RoActemra (tocilizumab) | RoActemra è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica. | Autorizzato 06/12/2021 | Autorizzato Det. AIFA n. 73543/2021, 21A03738 (GU n.143 del 17-06-2021) |
| Xevudy (sotrovimab) | Xevudy è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a elevato rischio di progressione a COVID-19 severa. | Autorizzato 16/12/2021 | Autorizzato Det. AIFA n. 169 del 23/12/ 2021 (GU n. 305 del 24/12/2021) |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Evusheld (tixagevimab /cilgavimab) | L'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (tixagevimab-cilgavimab), è impiegata per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni che pesano almeno 40 kg. | Autorizzato 25/03/2022 | Autorizzato Det. AIFA n. 53 del 13 aprile 2022 (GU n. 88 del 14 aprile 2022) |
| Bamlanivimab/ etesevimab | Bamlanivimab ed etesevimab in associazione sono indicati per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa. | Inizio valutazione (rolling review) 11/03/2021; Ritirato dalla valutazione dall'azienda il 02/11/2021 | Reso disponibile all'uso dalla Det. n. DG/697/2021 del 14/6/2021 (GU n.142 del 16-6-2021) |
| Antivirali | | | |
| Veklury (remdesivir) | Veklury è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli: adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 grave. adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento). | Autorizzato 25/06/2020 | Autorizzato Det. AIFA 8/10/2020, n. 92/2020), 20A05479 (GU n.250 del 09-10-2020) |
| Paxlovid (PF-07321332/ ritonavir) | Paxlovid è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa. | Autorizzato 27/01/2022 | Autorizzato Det. AIFA 3/2/2022, ai sensi del decreto 26/11/2021. Det. n. DG/35/2022, 22A00962 (GU n.31 del 7-2-2022) |
| Lagevrio (molnupiravir) | Il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nei pazienti adulti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave. | Domanda di AIC presentata il 23/11/2021 | Reso disponibile all'uso dalla Det. AIFA DG/1644/2021 del 28/12/2021 (GU n.308 del 29-12-2021) |

| Immunomodulatori | | | |
|---------------------------|---|--|--|
| Kineret (anakinra) | Kineret è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nei pazienti adulti affetti da polmonite che necessitano di ossigeno supplementare (ossigeno a basso o alto flusso) e che sono a rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria severa determinata da una concentrazione plasmatica del recettore solubile dell'attivatore del plasminogeno dell'urochinasi (suPAR) ≥ 6 ng/mL. | Autorizzato 16/12/2021 | Autorizzato Det. AIFA, 30 /09/2021, n. 114586 (GU n. 237 del 04.10.21) |
| Olumiant (baricitinib) | Trattamento di pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab. | Domanda di estensione di indicazione presentata il 29/04/2021 | Reso disponibile all'uso dalla Det. AIFA 114587 del 30 settembre 2021 (GU Serie Generale n.237 del 04-10-2021) |

| FARMACI SINTOMATICI | |
|---|---|
| Terapia sintomatica | <p>Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.</p> |
| FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA | |
| <p>Antivirali</p> <p>Remdesivir – Veklury® informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p> <p>Nirmatrelvir/ritonavir – Paxlovid® Informazioni per gli operatori sanitari https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/paxlovid</p> <p>Molnupiravir – Lagevrio® informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19</p> | <p>Recentemente sono stati resi disponibili tre antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) per il trattamento di soggetti adulti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.</p> <p>Il paziente non deve essere ospedalizzato a causa di COVID-19, deve presentare una forma di grado lieve-moderato e almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva • Insufficienza renale cronica • Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2) • Immunodeficienza primaria o acquisita • Obesità (BMI ≥ 30) • Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus) • Diabete mellito non compensato (HbA1c > 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche • Età > 65 anni • Epatopatia cronica • Emoglobinopatie • Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative <p>Il remdesivir è un farmaco antivirale (profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina), già autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 negli "adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e</p> |

presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa”.

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa
- dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.

I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir.

La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale.

L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

Paxlovid® (**nirmatrelvir-ritonavir**) è il primo farmaco antivirale orale ad essere stato autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 in soggetti adulti, non ospedalizzati e ad alto rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19. Il medicinale contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, presenti in due compresse distinte: nirmatrelvir agisce riducendo la capacità del SARS-CoV-2 di replicarsi nell'organismo, mentre ritonavir (farmaco già da tempo utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV) non ha attività antivirale ma funziona da booster farmacologico prolungando l'azione di nirmatrelvir.

Paxlovid® deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento consiste nell'assunzione di due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni. Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si veda il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto - RCP

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf).

Si richiama l'attenzione dei prescrittori sulla necessità di indagare in maniera accurata l'anamnesi farmacologica del paziente in quanto il ritonavir ha importanti interazioni farmacologiche con molti farmaci, in relazione alle quali nelle informazioni sul prodotto di Paxlovid sono state incluse avvertenze e raccomandazioni. Per un

| | |
|---|---|
| | <p>ulteriore supporto nella valutazione delle possibili interazioni farmacologiche si consiglia di consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/</p> <p>Il molnupiravir è un farmaco antivirale (profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina), non ancora autorizzato da EMA, ma reso disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021). Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.</p> <p>La dose raccomandata di molnupiravir è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.</p> <p>Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19). Si richiama l'attenzione sulla necessità di seguire appropriate misure contraccettive.</p> <p><u>Nelle donne potenzialmente fertili</u> utilizzare un metodo di contraccezione efficace (che includa necessariamente un metodo di barriera), per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento stesso.</p> <p><u>Negli uomini, partner di donna potenzialmente fertile</u>, la contraccezione deve avvenire per l'intera durata del trattamento e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con molnupiravir.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA, inoltre, non essendo il farmaco autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.</p> |
| <p>Anticorpi Monoclonali</p> <p>bamlanivimab/etesevimab informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>casirivimab/imdevimab – Ronapreve® (600/600 mg) informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>sotrovimab – Xevudy® informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> | <p>Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab.</p> <p>Gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e il sotrovimab sono stati autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab, è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).</p> <p>La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patologia oncologica/oncoematologica in |

fase attiva

- Insufficienza renale cronica
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (BMI \geq 30)
- Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)
- Diabete mellito non compensato (HbA1c >9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- Età >65 anni
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Per tutti i tre trattamenti è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV; l'associazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, qualora la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento.
- sotrovimab (500 mg) per via EV

Per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA. Per l'associazione bamlanivimab/etesevimab, non ancora autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è inoltre prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.

| | |
|--|--|
| | <p>L'efficacia degli anticorpi monoclonali potrebbe essere ridotta nei confronti di alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale. In particolare, tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivimab/etesevimab, differentemente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è assente nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1).</p> <p>I dati relativi all'efficacia sulla variante omicron indicano una sostanziale inefficacia delle combinazioni bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab nei confronti della sottovariante BA.1, rispetto alla quale invece sotrovimab sembra mantenere un'adeguata efficacia. Per contro, anche sotrovimab ha una ridotta capacità neutralizzante nei confronti della sottovariante BA.2, rispetto alla quale invece stanno emergendo dati di una seppur residuale attività di casirivimab/imdevimab.</p> <p>In generale, in base all'avanzamento delle conoscenze, delle disponibilità diagnostiche, delle eventuali difficoltà logistico-organizzative e della situazione epidemiologica potrà essere considerata l'opportunità di determinare la variante virale implicata nell'infezione prima di decidere su quale anticorpo o combinazione di anticorpi monoclonali orientare la scelta terapeutica.</p> <p>Si sottolinea che questi dati sono in costante evoluzione e che pertanto l'indicazione all'uso di specifici anticorpi monoclonali potrà variare nel tempo in funzione della variante di SARS-CoV-2 prevalente nel Paese e della sua sensibilità ai diversi prodotti disponibili.</p> |
| <p>Corticosteroidi</p> | <p>L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno.</p> <p>Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un benefico clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone</p> |
| <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p> | |







| | |
|--|--|
| | <p>potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.</p> <p>L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.</p> <p>Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg). È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.</p> |
| <p>Eparine</p> | <p>L'uso delle eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.</p> <p>L'utilizzo routinario delle eparine non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un beneficio clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.</p> <p>È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.</p> |
| <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p> | |
| <p>FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19</p> | |
| <p>Antibiotici</p> | <p>L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>Recenti studi clinici randomizzati ben condotti (che nella maggior parte dei casi valutavano l'efficacia dell'azitromicina) hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia.</p> |





| | |
|---|--|
| <p>Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p> | <p>L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente.</p> <p>Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.</p> |
| <p>Idrossiclorochina</p> | <p>L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.</p> |
| <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p> | <p>L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.</p> |
| <p>Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat</p> | <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.</p> |
| <p>Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p> <p>Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a tali raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.</p> | |



<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Linee di indirizzo AIFA sulle principali categorie di farmaci da utilizzare in ambito ospedaliero

| Farmaco | | Note |
|--|---|---|
| Desametasone |  | Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica). |
| Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico |  | <p>Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità.</p> <p>Nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica le più recenti evidenze di letteratura indicano che l'uso di dosi profilattici potrebbe essere preferito rispetto a dosi intermedie/terapeutiche.</p> |
| Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto |  | Uso raccomandato nel trattamento di fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate. |
| Casirivimab e imdevimab (al dosaggio 4000/4000 mg) |  | <p>Pur non rappresentando uno standard di cura consolidato, l'uso di tali farmaci è raccomandato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.</p> <p>L'efficacia di casirivimab e imdevimab, come di tutti gli anticorpi monoclonali, potrebbe essere ridotta nei confronti di alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica del momento.</p> |
| Remdesivir |  | Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni. |
| Tocilizumab |  | <p>Uso da considerare solo in pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L). |

| | | |
|--|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). |
| Anakinra |  | <p>Uso da considerare per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO₂/FiO₂>150, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) \geq 6ng/ml.</p> |
| Baricitinib |  | <p>Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, in pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L).</p> |
| Sarilumab |  | <p>Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). |
| Idrossiclorochina/cloroquina +/- antibiotico-terapia |  | Non raccomandato nella pratica clinica** |

| | | |
|--|---|---|
| Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir | ● | Non raccomandato nella pratica clinica*** |
| Uso routinario di antibiotici | ● | Non raccomandato |
| <p><i>Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso= non raccomandato nella pratica clinica</i></p> <p><i>* l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici</i></p> <p><i>** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici sul territorio</i></p> <p><i>*** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i></p> | | |



*Estratto dal documento "Trattamenti utilizzabili nei pazienti COVID-19 nel setting ospedaliero" (Vers. 3 – Agg. 06/06/2022), disponibile al link:

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

| Vaccini anti-COVID-19 | | |
|---|--|-------------------------------|
| Vaccino | Indicazione terapeutica | Data Parere positivo dell'EMA |
| Comirnaty (vaccino a mRNA, Pfizer) | Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni. | 21/12/2020 |
| | Dose <i>booster</i> per i pazienti fragili di età ≥ 12 anni e per i soggetti di età ≥ 18 anni. | 04/10/2021 |
| | Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. | 25/11/2021 |
| | Dose <i>booster</i> per i soggetti di età ≥ 12 anni. | 24/02/2022 |
| Spikevax (vaccino a mRNA, Moderna) | Spikevax è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni. | 06/01/2021 |
| | Dose <i>booster</i> per i pazienti fragili di età ≥ 12 anni. | 04/10/2021 |
| | Dose <i>booster</i> per i soggetti di età ≥ 18 anni. | 25/10/2021 |
| | Estensione di indicazione per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni. | 24/02/2022 |
| Vaxzevria (vaccino a vettore adenovirale, ChAdOx1-S [ricombinante], AstraZeneca) | Vaxzevria è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. | 29/01/2021 |
| COVID-19 vaccine Janssen (vaccino a vettore adenovirale, Ad26.COVS-2 [ricombinante], Janssen) | COVID-19 Vaccine Janssen è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. | 11/03/2021 |
| | Dose <i>booster</i> per i soggetti di età ≥ 18 anni. | 14/12/2021 |
| Nuvaxovid (vaccino proteico ricombinante, adiuvato, Novavax) | Nuvaxovid è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19 da virus SARS-CoV-2 in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. | 20/12/2021 |
| | Estensione di indicazione per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, nei bambini di età compresa tra i 12 e i 17 anni. | 23/06/2022 |
| Valneva (vaccino inattivato, adiuvato, adsorbito) | Valneva è indicato per la protezione dalla malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nelle persone di età compresa tra 18 e 50 anni. | 23/06/2022 |

LA TUTELA DELLA SALUTE ATTRAVERSO I FARMACI

L'AIFA contribuisce alla promozione e alla tutela della salute attraverso la regolamentazione dell'immissione in commercio, della sorveglianza e dell'uso dei medicinali

L'autorizzazione e la rimborsabilità dei farmaci

Da aprile 2020, a seguito dell'adozione delle nuove linee guida per l'approvazione e il rimborso dei farmaci, l'Agenzia ha adottato un nuovo processo di notifica delle autorizzazioni in modalità digitale per garantire la tempestività e l'efficienza dei procedimenti anche durante il lockdown.

Autorizzazioni centralizzate

Nel biennio 2020-21 l'Italia ha contribuito alle attività dell'EMA nei diversi ruoli previsti dalle procedure autorizzative e post-autorizzative dei nuovi medicinali (Rapporteur, Co-Rapporteur, Peer Reviewer, Multinational Team o nella forma di commenti alle valutazioni di richieste iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio, AIC). La procedura di autorizzazione centralizzata, coordinata dall'EMA, è obbligatoria per i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici (anticorpi monoclonali, ormoni polipeptidici, emoderivati ricombinanti), le terapie avanzate (genica, cellulare somatica, di ingegnerizzazione tissutale), i farmaci designati orfani (utilizzati per patologie rare) e quelli contenenti nuove sostanze attive per il trattamento di specifiche patologie quali sindrome da immunodeficienza acquisita, cancro, malattie neurodegenerative, diabete, patologie autoimmuni, altre disfunzioni immunitarie e malattie di origine virale.

Nel biennio 2020-21, una parte rilevante delle attività ha riguardato l'AIC di vaccini per la prevenzione della malattia COVID-19.

Valutazione di procedure di richieste iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali

| | 2020 | 2021 |
|-----------------------------|------|------|
| Italia come Rapporteur | 2 | 1 |
| Italia come (Co-)Rapporteur | 8 | 9 |
| Italia come Peer Reviewer | 1 | - |
| Multinational team | - | 1 |

Valutazione di procedure post-autorizzative

| | 2020 | 2021 |
|-----------------------------|------|------|
| Italia come Rapporteur | 115 | 102 |
| Italia come (Co-)Rapporteur | 4 | 2 |

Commenti a valutazioni di richieste iniziali di AIC per cui l'Italia non agisce come (Co-)Rapporteur

| | 2020 | 2021 |
|----------|------|------|
| Totale | 97 | 82 |
| COVID-19 | 2 | 22 |



<https://www.aifa.gov.it/procedura-di-autorizzazione-centralizzata>

Autorizzazioni nazionali

L'Agenzia gestisce inoltre le domande di AIC presentate ad AIFA come singola autorità competente per procedure nazionali o come Stato Membro di Riferimento (Reference Member State, RMS) o Stato Membro Interessato (Concerned Member State, CMS), le procedure di Mutuo Riconoscimento (MR) o Decentrate (DC) e le successive richieste di estensione di linea (line extension - LE) per ottenere l'autorizzazione di un nuovo dosaggio, forma farmaceutica o via di somministrazione.

| | 2020 | 2021 |
|--|---|---|
| Nuove AIC/line extension medicinali di natura chimica e biologica - procedure di MR e DC con IT CMS | 319 | 315 |
| Nuove AIC/line extension relative a medicinali di natura chimica e biologica - procedure di MR e DC avviate con IT RMS | 7 | 9 |
| Nuova AIC/line extension relative a medicinali di natura chimica e biologica - procedura nazionale | 50 | 79 |
| Stampati (RCP e FI) Procedure Nazionali, MR e DC | 328 | 340 |
| Relazioni pubbliche di valutazione (PAR) | 61 (55 per procedure nazionali e 6 per procedure MR/DC IT-RMS) | 65 (64 per procedure nazionali e 1 per procedure MR/DC IT-RMS) |



<https://www.aifa.gov.it/procedura-di-autorizzazione-nazionale>

Valutazioni sulla rimborsabilità dei medicinali autorizzati

All'autorizzazione del farmaco segue la fase dell'attribuzione del regime di fornitura da parte della Commissione Tecnico-Scientifica. Inoltre, se l'azienda titolare intende richiedere la rimborsabilità del medicinale a carico del Servizio Sanitario Nazionale, deve presentare un'apposita istanza all'AIFA.

Seguono i dati sui medicinali/confezioni valutati da AIFA per l'inserimento in classe C non negoziata, C(nn), la sezione cui vengono assegnati i farmaci autorizzati ma non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (art. 12, comma 5 della Legge 189/2012).

| Valutati per inserimento in Classe C(nn) | 2020 | 2021 |
|--|------|------|
| Medicinali | 152 | 175 |
| Confezioni | 688 | 624 |
| COVID-19 | | |
| Medicinali | 2 | 9 |
| Confezioni | 3 | 15 |

Dossier omeopatici e allergeni

L'AIFA ha avviato il processo di valutazione dei medicinali **omeopatici** già in commercio ope legis, per i quali le aziende abbiano presentato la domanda di rinnovo dell'autorizzazione nei termini previsti dalla legge (30 giugno 2017, in accordo alla legge 190/2014, art. 1, comma 590).

L'Agenzia sta inoltre valutando i medicinali **allergeni** commercializzati in Italia ope legis ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991, per i quali i titolari abbiano deciso di depositare il dossier di registrazione. Il procedimento è stato avviato con Determina AIFA n. 2130/2017. A completamento del lavoro in corso, i medicinali che verranno valutati positivamente potranno ottenere un'AIC.

Entrambi i progetti consentiranno di avere in commercio solo medicinali che siano stati valutati per la loro rispondenza ai requisiti normativi e alle linee guida di riferimento nazionali e internazionali.

Dossier valutati

| | 2020 | 2021 |
|------------|------|------|
| Omeopatici | 651 | 134 |
| Allergeni | 32 | 23 |



<https://www.aifa.gov.it/medicinali-omeopatici>
<https://www.aifa.gov.it/medicinali-allergeni>

Procedure post-autorizzative: aggiornamenti delle informazioni amministrative, di qualità e di sicurezza relative ai medicinali di natura chimica e biologica autorizzati, revoche e decadenze

| | 2020 | 2021 |
|--|--|---|
| Variations AIC di tipo I | | |
| Nazionali | 2.704 | 3.414 |
| IT RMS | 644 | 870 |
| IT CMS | 4.736 | 4.724 |
| Variations AIC di tipo II | | |
| Nazionali | 287 | 298 |
| IT RMS | 37 | 54 |
| IT CMS | 576 | 554 |
| Rinnovi AIC (Nazionali, IT-RMS e IT-CMS) | 323 | 266 |
| Modifiche stampati per variazioni e rinnovi | 2.375 | 2.713 |
| Trasferimenti di Titolarità | 223 | 205 |
| Batch release <i>autorizzazioni per la commercializzazione di prodotti plasma derivati e vaccini</i> | 1.793 (di cui 492 procedure d'urgenza) | 1.853 (di cui 605 procedure d'urgenza; 81 di queste per i vaccini anti-influenzali e 219 per i vaccini anti-COVID-19) |
| Revoche su richiesta titolari AIC | 181 | 197 |
| Sunset clause AIC decadute per mancata commercializzazione | 124 | 85 (da aggiornare per l'ultimo trimestre 2021) |



<https://www.aifa.gov.it/modifiche-rinnovi-e-decadenze-delle-aic>

Autorizzazioni all'importazione parallela (AIP) e distribuzione dei medicinali registrati e in commercio in uno Stato dell'Unione Europea o dello Spazio economico Europeo, per i quali esista un medicinale analogo sul mercato italiano

| | 2020 | 2021 |
|--|-------|-------|
| Nuove AIP | 200 | 286 |
| Variazioni ai termini dell'AIP | 638 | 951 |
| Rinnovi AIP | 300 | 281 |
| Certificati di Prodotto Farmaceutico (CPP) | 2.501 | 2.341 |
| Nomina, modifica e revoca dei concessionari di vendita | 160 | 185 |
| Richieste dati per Parallel import | 240 | 195 |



<https://www.aifa.gov.it/importazione-e-distribuzione-parallela>

Gestione dell'attività di importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti destinati alla produzione di medicinali emoderivati (DM 06/12/2006 e smi.)

| | 2020 | 2021 |
|---|------|------|
| Tipologia di Procedura finalizzate | | |
| Notifiche di importazione | 371 | 417 |
| Istanze di autorizzazione all'importazione | 1 | 5 |
| Rendiconti annuali delle notifiche depositate | 4 | 5 |
| Aggiornamenti relativi ai rendiconti annuali | 1 | 1 |



<https://www.aifa.gov.it/emoderivati>

Le autorizzazioni e le ispezioni alle officine produttive

Autorizzazioni e ispezioni GMP

L'attività ispettiva in loco dell'Agenzia si è interrotta a marzo 2020 a causa della pandemia. I certificati di Good Manufacturing Practice (GMP) in scadenza nel 2020 sono stati automaticamente prorogati al 31 dicembre 2021 secondo quanto concordato a livello europeo.

Grazie al lavoro condotto in sinergia con l'EMA e con altre le Agenzie regolatorie dell'UE, è stato possibile creare le condizioni affinché la produzione farmaceutica non subisse alcuna contrazione, garantendo al contempo la sicurezza e il rispetto delle GMP, anche attraverso l'avvio delle ispezioni tramite *distant assessment*.

La valutazione documentale delle modifiche essenziali e non essenziali per le officine autorizzate alla produzione è regolarmente proseguita, così come la predisposizione e il rilascio delle certificazioni che hanno permesso alle aziende farmaceutiche italiane di non subire rallentamenti delle attività dal punto di vista regolatorio.

Massima priorità è stata data a tutte le attività connesse alla pandemia, garantendo ove necessario ispezioni in loco per siti di interesse nazionale in relazione alla produzione di terapie e vaccini anti-COVID-19, in Italia e all'estero, anche su richiesta dell'EMA.

Nel 2021 è stato possibile riprendere le attività ispettive in loco per tutte le officine farmaceutiche così come le attività di conferma dell'autorizzazione e di rilascio della certificazione GMP.

Ispezioni GMP materie prime

| | 2020 | 2021 |
|---|---|---|
| Ispezioni presso officine di produzione/importazione di sostanze attive | 22 in officine stabilite in Italia (14 in loco, 8 da remoto) | 49 in officine stabilite in Italia (39 in loco 8 da remoto) |
| | 2 in loco presso Officine stabilite in Paesi extra UE | 9 da remoto in Officine stabilite in Paesi extra UE (6 relative a vaccini/anticorpi monoclonali anti-COVID-19) |



<https://www.aifa.gov.it/ispezioni-autorizzazioni-gmp-materie-primе>

Ispezioni GMP medicinali

| | 2020 | 2021 |
|---|-----------|-----------|
| Autorizzazione nuove linee produttive e modifiche relative a Officine di produzione di medicinali e di gas medicinali | 318 | 321 |
| Modifiche non essenziali certificati GMP | 369 | 440 |
| Ispezioni di revisione periodica ON SITE | 894 | 824 |
| Ispezioni a distanza** di nuovi reparti/nuovi siti produttivi di particolare complessità e/o di interesse nazionale | 26* | 44 |
| | 16 | 13 |
| Ispezioni totali ON SITE | 32 | 64 |

* effettuate prima della sospensione delle ispezioni per pandemia COVID-19

** modalità ispettiva ammessa in particolari casi durante la pandemia COVID-19



<https://www.aifa.gov.it/ispezioni-su-fabbricazione-di-prodotto-finito>

I controlli di qualità sui farmaci

La gestione dei difetti di qualità

L'attività di vigilanza dell'AIFA per garantire la qualità dei medicinali presenti sul mercato viene svolta anche attraverso la gestione delle segnalazioni riguardanti la presenza di difetti in uno o più lotti di medicinali o materie prime, trasmesse da farmacie private o comunali, territoriali (ASL) o ospedaliere, medici, operatori sanitari, aziende produttrici o titolari di AIC, dall'Istituto Superiore di Sanità, dagli stessi uffici AIFA nonché dall'EMA e da altre autorità nazionali dei Paesi UE o con cui sussistano accordi di mutuo riconoscimento.

Se il difetto accertato rappresenta un serio rischio per la salute, l’Agenzia dispone provvedimenti restrittivi e, laddove opportuno, diffonde comunicazioni sia attraverso il portale AIFA che attraverso i media.

Segnalazioni su difetti di qualità

| | 2020 | 2021 |
|--|--|-----------------------------|
| | 996 valutate (con 239 comunicazioni, 48 provvedimenti restrittivi a tutela della salute pubblica) | 1.099 segnalazioni valutate |



<https://www.aifa.gov.it/difetti-di-qualità>
<https://www.aifa.gov.it/contrasto-al-crimine-farmaceutico>

Il contrasto alla vendita online di farmaci falsificati o illegali

Nel biennio 2020-21 l’AIFA ha gestito numerose segnalazioni di prodotti falsificati o non autorizzati, ritrovati sul territorio o in dogana (202 segnalazioni nel 2020 e 236 nel 2021).

Tra i casi più rilevanti quello di un farmaco cinese (denominato Lianhua Qingwen) oggetto di molteplici segnalazioni ricevute da parte di diverse forze di polizia e Uffici dell’Agenzia delle Dogane. Ulteriori casistiche riguardano le segnalazioni pervenute per sospetta falsificazione dei bollini a lettura ottica.

L’Agenzia ha inoltre garantito la partecipazione all’operazione internazionale PANGAEA, finalizzata a contrastare la commercializzazione di medicinali e dispositivi medici illegali o falsificati venduti online.

Nell’ambito dell’operazione, che si è svolta dal 18 al 25 maggio 2021, coordinata da Interpol e per l’Italia dal Servizio per la Cooperazione Internazionale di Polizia della Direzione Centrale di Polizia Criminale, sono state effettuate attività di controllo presso i maggiori hub aeroportuali dei Corrieri Espresso e delle Poste da “squadre miste” composte da personale dell’Agenzia delle Dogane e dei Monopoli (ADM) e militari dei Nuclei dei Carabinieri NAS, coadiuvati dall’Ufficio Investigazioni della Direzione Antifrode ADM e dal Nucleo Carabinieri-NAS AIFA, con il supporto dell’AIFA. Grazie all’intensificazione dei controlli sulle spedizioni dirette in Italia, sono state individuate e sequestrate nel corso della *week of action* circa 30.000 unità di farmaci illegali e falsificati, per un valore stimato di circa 100.000 euro.

L’attività di controllo si è focalizzata in modo particolare sui farmaci correlati alla cura del COVID-19 e ha consentito di intercettare e sottrarre alla circolazione medicinali che potevano rappresentare seri rischi per la salute.

La sorveglianza su farmaci e vaccini

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l’analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR). Tutte le segnalazioni raccolte nella RNF sono regolarmente inviate a Eudravigilance, la banca dati europea, e viceversa, ovvero da Eudravigilance alla RNF, per le sole segnalazioni italiane che non rientrano nell’ambito delle sperimentazioni cliniche. Da Eudravigilance tutte le segnalazioni sono poi trasmesse anche al database mondiale dell’OMS Vigibase.

Nel 2021 le segnalazioni di ADR inserite nelle RNF si sono quadruplicate rispetto al 2020 e il rapporto tra le segnalazioni riguardanti i farmaci e quelle concernenti i vaccini si è invertito, a seguito dell'avvio della campagna di vaccinazione di massa per COVID-19 a fine dicembre 2020.

Inoltre, è proseguito lo sviluppo del sistema gestionale della nuova RNF ed è stato garantito il monitoraggio costante e continuo delle segnalazioni di sospette ADR.

Segnalazioni nella RNF

| | 2020 | 2021 |
|--|----------------------------|----------------------------|
| | 41.703 | 165.747 |
| | (87% farmaci, 13% vaccini) | (17% farmaci, 83% vaccini) |



<https://www.aifa.gov.it/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>

Valutazioni beneficio/rischio e comunicazioni di sicurezza

| | 2020 | 2021 |
|--|---|--|
| PSUR | 25 con IT come RMS | 39 |
| PASS/DUS | 12 procedure richieste da EMA | |
| PAS | | |
| RINNOVO CAP/ANNUAL REASSESSMENT | 11 procedure richieste da EMA con IT come Rapporteur | 13 |
| MEA | | 4 |
| Comunicazioni sulla sicurezza dei medicinali | 32 NII 33 comunicati EMA | 31 NII 38 Comunicati EMA |
| Non Urgent Information (NUI) | 20 | 12 |
| Rapid Alert System (RAS) | | 1 |
| Segnali | 4 segnali identificati e valutati dall'Italia e 53 commenti a Assessment Report (AR) degli altri Stati Membri | 9 segnali identificati e valutati da IT (tra cui 2 su vaccini anti-COVID-19) 61 commenti a AR degli altri Stati Membri |
| Risk Management Plan (RMP) | 323 | 268 |
| Materiali Educazionali | 157 | 185 |

Leggenda:

PSUR: Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza

PASS: Studio sulla sicurezza post-autorizzazione

DUS: Studio di farmacoutilizzazione

MEA: Attività aggiuntiva di farmacovigilanza nell'ambito di un RMP

NII: Nota informativa Importante



<https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza1>

<https://www.aifa.gov.it/segnali-di-farmacovigilanza>

<https://www.aifa.gov.it/misure-di-gestione-del-rischio>

Ispezioni di farmacovigilanza (GVP)

Dal 13 marzo 2020 le ispezioni in loco presso le sedi dei titolari AIC sono state interrotte a seguito delle misure di contenimento alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Le ispezioni sono riprese a ottobre 2020 in modalità da remoto per assicurare la continuità dell'attività ispettiva di controllo in materia di farmacovigilanza, secondo una specifica procedura adottata in conformità alla linea guida EMA sulle ispezioni da remoto in situazioni di emergenza.

Ispezioni GVP

| | 2020 | 2021 |
|----------------------------------|--------------------------------|--|
| Ispezioni da programma EMA | 3 (2 in loco e 1 da remoto) | 5 (1 in loco CHMP Vaccino COVID-19 e 4 da remoto) |
| Ispezioni da programma nazionale | 4 (2 in loco e 2 da remoto) | 11 (3 in loco e 8 da remoto) |
| Totale | 7 | 16 |



<https://www.aifa.gov.it/ispezioni-di-farmacovigilanza>

La gestione delle carenze e delle indisponibilità dei farmaci

L'Agenzia ha continuato a monitorare, attraverso apposite procedure, la temporanea irreperibilità sul mercato nazionale di medicinali, in particolare di quelli indispensabili per la cura di determinate patologie.

Il 5 novembre 2020 l'AIFA ha attivato sul portale il **Front End Carenze (FEC)**, tramite il quale i titolari di AIC possono gestire le comunicazioni di carenza/cessata commercializzazione dei medicinali commercializzati in Italia.

Sono inoltre proseguite le attività del **Tavolo Tecnico Indisponibilità (TTI)**, la cui istituzione, nel 2015, è stata il punto di partenza per la realizzazione di iniziative condivise sulle problematiche che determinano difficoltà o criticità di accesso ai medicinali sul territorio nazionale. Tali iniziative hanno coinvolto le istituzioni, gli enti locali e le associazioni rappresentative delle categorie di operatori che, a diverso titolo, svolgono una funzione chiave nel settore del farmaco.

| | 2020 | 2021 |
|---|-------|--|
| Aggiornamenti del registro dei medicinali temporaneamente carenti | 65 | 100 |
| Comunicazioni su casi di carenza critici | 19 | 26 (di cui 20 comunicati e 6 determine per blocco export) |
| Riscontri a richieste di pazienti (o associazioni di pazienti) | 510 | 176 |
| Autorizzazioni all'importazione alle strutture sanitarie ai sensi del DM 11 maggio 2001 "Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale" | 4.573 | 3.304 |
| Autorizzazioni rilasciate per vaccini e medicinali emo o plasma derivati ai sensi del DM 2 dicembre 2016 "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti" | 619 | 275 |
| Autorizzazioni rilasciate ai Titolari AIC per l'importazione di medicinali esteri analoghi dei medicinali carenti in Italia | 289 | 205 |



<https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>

SOSTENIBILITÀ E UNITARIETÀ DEL SISTEMA FARMACEUTICO

L'AIFA monitora il consumo e la spesa farmaceutica per garantire l'accesso uniforme ai medicinali e il mantenimento del livello di spesa

Il monitoraggio della spesa farmaceutica

Il monitoraggio della spesa farmaceutica rappresenta un presupposto essenziale delle attività di programmazione dell'assistenza farmaceutica in Italia.

Il monitoraggio, pubblicato mensilmente sul portale AIFA, è condotto sulla base dei dati di spesa convenzionata e delle Distinte Contabili Riepilogative (DCR) acquisite dalle Regioni, oltre che dei dati acquisiti dal Nuovo Sistema Informativo Nazionale (NIS) del Ministero della Salute, relativi alla tracciabilità del farmaco (DM 15 luglio 2004).

Al 31 maggio, al 30 ottobre e al 31 dicembre di ogni anno l'Agenzia verifica l'eventuale superamento a livello nazionale dei tetti della spesa farmaceutica convenzionata (7,96% del fabbisogno sanitario nazionale nel 2020 e 7% nel 2021) e di quella relativa agli acquisti diretti (6,89% del fabbisogno sanitario nazionale nel 2020 e 7,85% nel 2021).

L'AIFA pubblica inoltre il monitoraggio mensile su consumi e spesa dei farmaci biosimilari (trend dei consumi, variabilità regionale e trend del prezzo medio per categoria terapeutica); report su consumi e spesa del Fattore VIII della coagulazione del sangue; report su consumi relativi ai farmaci sottoposti a Nota AIFA.



<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-spesa-farmaceutica>

<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-consumi-e-spesa-biosimilari>

<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-consumi-e-spesa-fattore-viii>

<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-note-aifa>

Le Note AIFA: appropriatezza d'uso e rimborsabilità dei farmaci

Le Note AIFA, come già evidenziato, sono lo strumento regolatorio attraverso il quale l'Agenzia individua, tra tutte le indicazioni per le quali il farmaco è autorizzato, quelle per cui il SSN si fa carico di rimborsare la spesa, in un'ottica di sanità pubblica, orientando in questo modo le scelte terapeutiche verso una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d'uso.

Quattro sono le Note introdotte dal 2020:

- Nota 97 su prescrizione della terapia anticoagulante orale nei pazienti con Fibrillazione atriale non valvolare (FANV);
- Nota 98 su prescrizione e somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella degenerazione maculare legata all'età (Age-related Macular Degeneration, AMD) e nell'edema maculare diabetico (DME);
- Nota 99 su prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con BPCO;
- Nota 100 per la prescrivibilità e rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato.

Attualmente le Note oggetto di monitoraggio sono la Nota 97 e la Nota 96, relativa alla prescrizione, a carico del SSN, dei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento della carenza di Vitamina D nell'adulto (>18 anni).

Note AIFA

| | 2020 | 2021 |
|-------------------------|--|--|
| Nuove Note | Nota 97 | Nota 98 Nota 99 Nota 100 |
| Modifiche a Note | Nota 13 Nota 90 Nota 95 | Nota 39 Nota 51 Nota 35 Nota 96 |
| Monitoraggio delle Note | Nota 96: 3 Report Nota 97: 3 Report | Nota 96: 2 Report |



<https://www.aifa.gov.it/note-aifa>

Il ripiano della spesa farmaceutica e i pay-back (1,83% e 5%)

I procedimenti di ripiano sono avviati dall'AIFA in applicazione della legge, in presenza dello sfondamento del tetto della spesa farmaceutica territoriale e/o del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, a livello nazionale.

Nel 2020 l'Agenzia ha definito il ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti relativamente agli anni 2018 e 2019; nello stesso anno è stato avviato il procedimento ed è stata aperta la piattaforma per il pay-back 5% per il 2020; relativamente al pay-back dell'1,83% sulla spesa convenzionata, sono stati pubblicati gli importi spettanti alle Regioni e Province Autonome ed è stato avviato il procedimento per il 1° semestre del 2020.

Nel 2021 è stato definito il ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti relativamente al 2020; è stato avviato il procedimento e aperta la piattaforma per il pay-back 5% del 2021 (importo di 117.913.107 euro); relativamente al pay-back dell'1,83% sulla spesa convenzionata, sono stati pubblicati gli importi spettanti alle Regioni e Province Autonome ed è stato avviato il procedimento per il 2° semestre 2020 e per il 1° semestre 2021.

| | 2020 | 2021 |
|----------------------------------|------------------------------|--|
| Ripiano della spesa farmaceutica | Definizione anni 2018 e 2019 | Definizione anno 2020 |
| Importo pay-back 5% | 111.833.837 euro | 117.913.107 euro |
| Importo pay-back 1,83% | 82.999.048 euro | 79.021.101 euro (2° semestre 2020) 81.365.254 euro (1° semestre 2021) |



<https://www.aifa.gov.it/budget-e-ripiano-della-spesa-farmaceutica>
<https://www.aifa.gov.it/payback>

Scientific Advice e supporto all'innovazione

L'Italia partecipa con tre membri afferenti all'AIFA al Scientific Advice Working Party (SAWP), il gruppo di lavoro responsabile di fornire pareri scientifici (*scientific advice*) sullo sviluppo di nuovi prodotti, sulle nuove metodologie applicate allo sviluppo di farmaci

(*qualification advice*), sulla valutazione delle richieste di eleggibilità di un medicinale allo schema PRIME (*PRiority MEDicines*). Attraverso tali attività è possibile incidere sullo sviluppo clinico dei farmaci affinché rispondano in maniera adeguata ai bisogni di salute.

L'Agenzia inoltre è coinvolta attivamente nelle attività europee di supporto all'innovazione in ambito farmaceutico.

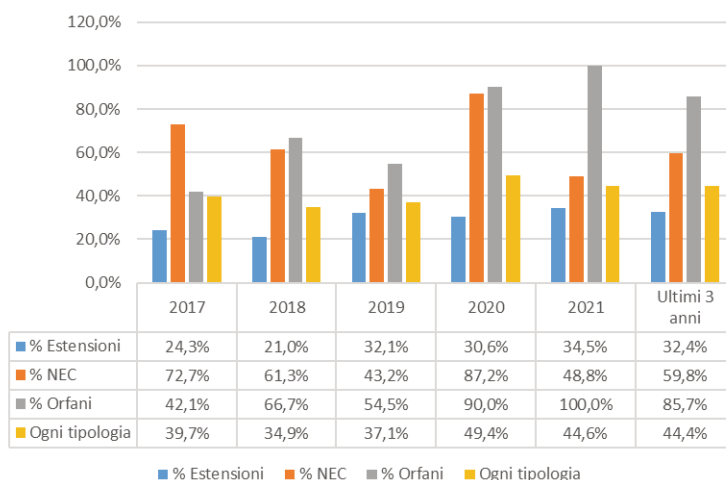
| | 2020 | 2021 |
|--|---|--|
| Scientific Advice EMA valutati da AIFA | 83 (inclusi i Rapid COVID-19 SA) | 64 |
| Partecipazione alle attività europee di supporto all'innovazione | Riunioni: <ul style="list-style-type: none"> 14 EU-IN e suoi sottogruppi 12 BDSG e suoi sottogruppi 8 ITF meetings 8 Progetto STARS Attività svolte: <ul style="list-style-type: none"> ICMRA Avvio report di Horizon Scanning (Intelligenza Artificiale, IA) | Riunioni: <ul style="list-style-type: none"> 4 EU-IN e suoi sottogruppi 25 BDSG e suoi sottogruppi 27 ITF meetings 10 Progetto STARS Attività svolte: <ul style="list-style-type: none"> ICMRA Conclusione e pubblicazione report di Horizon Scanning (IA) |

Le valutazioni economiche

L'attività di valutazione economica in AIFA consiste nel valutare il profilo di costo-efficacia e di sostenibilità dei medicinali nell'ambito del processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo a carico del SSN.

Nel 2021 sono stati prodotti complessivamente 90 pareri istruttori (18 relativi a medicinali orfani, 20 relativi a nuovi principi attivi mai precedentemente commercializzati, 40 relativi ad estensioni delle indicazioni terapeutiche di medicinali coperti da brevetto e, infine, 12 relativi ad altre tipologie negoziali), con un incremento del numero di pareri prodotti, che è salito da una media di 59 all'anno (periodo 2017-2019) ad una media di 98 all'anno nel periodo 2020-2021 (+66%), nonostante le implicazioni operative derivanti dalla pandemia da COVID-19.

Rispetto al totale dei dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità sottoposti ad AIFA dalle aziende farmaceutiche per le diverse tipologie di medicinali, si è evidenziato un maggior uso delle valutazioni economiche e di impatto sul budget in particolare per i farmaci orfani.



Percentuale di Dossier P&R con presenza di analisi farmacoeconomiche e/o di impatto sul budget sul totale dei Dossier sottoposti ad AIFA nel periodo 2017-2021, per tipologia negoziale.

Inoltre, nel 2021 sono stati pubblicati un nuovo report tecnico-scientifico su terapie avanzate ed innovative (Zolgensma - onasemnogene abeparvovec) e i report con dati aggiornati di altre terapie avanzate rimborsate dal SSN prodotti nell'anno 2020 (Kymriah, Yescarta).



<https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>
<https://www.aifa.gov.it/report-tecnico-scientifici>

Definizione e valutazione dell'innovatività

L'AIFA, con la sua Commissione Tecnico Scientifica, individua i farmaci che possiedono il requisito dell'innovatività terapeutica piena o condizionata, e che quindi devono essere resi immediatamente disponibili agli assistiti, anche senza il formale inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali. L'Agenzia pubblica l'elenco aggiornato di tali farmaci, che include anche il dettaglio di quelli che hanno accesso al Fondo farmaci innovativi oncologici e non oncologici (art. 1, commi 402, 403 e 404, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e ss.mm.ii), e i report di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività, per indicazione terapeutica.

| | 2020 | 2021 |
|--|------|------|
| Report di valutazione dell'innovatività per indicazione terapeutica | 35 | 32 |
| Farmaci innovativi che devono essere resi immediatamente disponibili agli assistiti (per anno di inizio efficacia dell'innovatività) | 12 | 22 |
| Farmaci innovativi che accedono ai Fondi (legge di bilancio 2017) | 8 | 11 |



<https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>

I registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio

La prescrizione e la dispensazione di trattamenti innovativi o ad alto costo, in linea con le indicazioni autorizzate dall'EMA e nei limiti individuati e fissati dalle Commissioni consultive dell'Agenzia, è gestita nell'ambito dei registri di monitoraggio AIFA.

I registri di monitoraggio garantiscono il controllo dell'appropriatezza d'uso, incidono sul monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e sono utili nella valutazione dell'impatto clinico-terapeutico dei farmaci nel contesto assistenziale. I dati raccolti vengono analizzati per istruire le decisioni degli organismi consultivi di AIFA e sono oggetto di pubblicazioni tecnico-scientifiche a carattere divulgativo.

Nonostante l'emergenza pandemica, nel 2021 si è registrato un incremento delle attività di monitoraggio dei medicinali, sia in termini di numero di registri (+5%), sia in termini di pazienti il cui trattamento è soggetto a monitoraggio AIFA (+16%). Inoltre, questa attività ha avuto un ruolo strategico nel corso della pandemia, in quanto tutti i farmaci per la cura del COVID-19, messi a disposizione dei pazienti in seguito all'acquisto da parte della Struttura Commissariale per l'emergenza, sono stati oggetto di monitoraggio nell'ambito della piattaforma AIFA. Ciò ha consentito di restituire alle Regioni e al Ministero della Salute dati giornalieri sull'andamento dei trattamenti, utili a determinare le giacenze/esigenze di approvvigionamento in funzione dell'evoluzione epidemiologica della pandemia nel contesto locale.

| | 2020 | 2021 | Var% |
|--|-----------|-----------|------|
| Numero complessivo di registri di monitoraggio (ogni tipologia: registri propriamente detti, piani terapeutici e registri multifarmaco semplificati) | 179 | 188 | +5% |
| Numero di direttori sanitari abilitati | 761 | 1.113 | +46% |
| Numero di medici abilitati alla prescrizione | 28.426 | 37.184 | +31% |
| Numero di farmacisti abilitati alla dispensazione | 1.884 | 2.124 | +13% |
| Numero di indicazioni oggetto di monitoraggio | 87 | 87 | 0% |
| Numero medicinali oggetto di monitoraggio | 126 | 131 | +4% |
| Numero di nuove indicazioni avviate a monitoraggio | 11 | 8 | -27% |
| Numero di nuovi medicinali avviati a monitoraggio | 15 | 17 | +13% |
| Numero di pazienti oggetto di monitoraggio | 2.656.963 | 3.091.561 | +16% |
| Numero di trattamenti oggetto di monitoraggio | 3.216.026 | 3.783.652 | +18% |



<https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>

Gli organismi consultivi: la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) si occupa delle attività connesse alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi medicinali - sia per procedura nazionale, sia comunitaria - dei quali determina il rapporto costo-efficacia. Valuta ed esprime parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità. Nell'ambito dell'emergenza pandemica, il decreto legge 17 marzo 2020, n. 18, convertito con modificazioni dalla legge 24 aprile 2020, n. 27, ha affidato alla CTS il compito di valutare i protocolli degli studi clinici relativi ai farmaci da utilizzare per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19. A tal fine, come già riportato nella prima parte del Rapporto, la CTS si è riunita a lungo in seduta permanente per valutare gli studi COVID-19 e affrontare i principali temi dell'emergenza sanitaria. L'impegno straordinario si è affiancato alle attività e agli appuntamenti ordinari (cui fa riferimento la tabella in calce).

Il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) svolge funzioni di supporto tecnico-consultivo all'Agenzia ai fini della contrattazione dei prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN.

Riunioni Commissioni AIFA

| | 2020 | 2021 |
|---------------------------------------|-------|-------|
| Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) | 46 gg | 56 gg |
| Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) | 49 gg | 46 gg |
| Riunioni congiunte CTS-CPR | 6 gg | 5 gg |

STUDI CLINICI, ACCESSO PRECOCE E PROMOZIONE DELLA RICERCA INDIPENDENTE

Sperimentazioni cliniche

L'AIFA cura l'applicazione delle direttive europee e delle normative nazionali sulla sperimentazione clinica, favorisce la ricerca internazionale, promuove la rete informatica e culturale dei Comitati Etici locali, garantisce il funzionamento dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC).

L'Agenzia autorizza gli studi e gli emendamenti di ogni fase, ne monitora la sicurezza e verifica l'aderenza alle norme di buona pratica clinica (GCP) anche attraverso l'attività ispettiva.

Dall'inizio della pandemia, l'AIFA si è coordinata con la CTS e con il Comitato etico unico Spallanzani, fornendo continuo supporto ai promotori accademici e no profit.

Ha gestito inoltre tutti gli studi osservazionali prospettici sui trattamenti COVID-19 e sul monitoraggio post-marketing dei vaccini che, in base dell'art. 40 del D.L. 23/2020, necessitavano del parere preliminare della CTS prima del passaggio autorizzativo al CE Spallanzani.

Sperimentazione clinica

| | 2020 | 2021 |
|--|--|---|
| Studi clinici autorizzati | 683 (75 di Fase I, 256 di fase II, 314 di fase III e 37 di fase IV + 1 studio di bioequivalenza/biodisponibilità) 63 studi clinici COVID-19 | 818 (110 di fase I, 315 di fase II, 342 di fase III, 50 di fase IV, 1 di bioequivalenza) 32 studi clinici COVID-19 82 studi osservazionali COVID-19 (con parere favorevole CTS) |
| Emendamenti sostanziali (ES) valutati | 3.062 (50 ES riguardano studi COVID-19) | 2.839* |
| Voluntary Harmonisation Procedure, VHP (sperimentazioni cliniche valutate in modalità coordinata con gli altri Stati membri) | 145, delle quali 4 relative a studi clinici, valutati anche in modalità accelerata, per il trattamento del COVID-19 | 70, delle quali 3 relative a studi clinici, valutati anche in modalità accelerata, per il trattamento del COVID-19 |
| Misure Urgenti di Sicurezza valutate (MUS) | 288 | 550 MUS |
| Report di sicurezza (Development Updated Safety Report - DSUR) monitorati | 1.384 | 1.551 |
| Nuovi promotori registrati nell'Osservatorio OsSC | | 134 |



<https://www.aifa.gov.it/ricerca-e-sperimentazione-clinica>

Accesso precoce

Nel corso della prima ondata pandemica AIFA ha valutato, congiuntamente alla CTS, 15 programmi di uso compassionevole, dei quali 5 sono stati approvati e attivati in Italia e 2 sono stati autorizzati successivamente come sperimentazione clinica, e 18 programmi di uso compassionevole su base nominale attivati in singoli centri ospedalieri. Ha valutato inoltre 68 richieste relative alla legge 648/96 nel 2020 e 66 nel 2021 di cui 3 per il trattamento del COVID-19.

Dall'estate 2020 fino alla disponibilità commerciale del farmaco a fine ottobre 2020, l'Agenzia ha gestito anche l'accesso al medicinale Veklury (remdesivir), primo farmaco autorizzato dall'EMA per il trattamento del COVID-19.

Nel biennio 2020-2021, 11 delle 80 richieste di accesso a medicinali di terapia avanzata secondo l'"uso non ripetitivo" o "hospital exemption" hanno riguardato Cellule Stromali Mesenchimali (MSC) per il trattamento della componente immuno-infiammatoria nei pazienti affetti da Sindrome da Distress Respiratorio Acuto grave (ARDS) insorta dopo infezione da SARS-CoV-2. Questa modalità di accesso a farmaci innovativi è specifica per situazioni di assenza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute e prevede un'autorizzazione preventiva sia per la produzione in qualità dei medicinali, sia per l'impiego in una specifica condizione clinica.

Tutte le richieste di uso non ripetitivo sono caratterizzate da estrema urgenza, di conseguenza necessitano una gestione e valutazione piuttosto rapide; in particolare quelle per il trattamento della patologia polmonare correlata a COVID-19 sono state valutate ed autorizzate in media entro quattro giorni dalla richiesta.

Accesso precoce ai farmaci

| | 2020 | 2021 |
|--|---|---|
| Legge 648/1996 | 68 richieste (57 di inserimento di cui 3 per COVID-19, 1 di proroga, 4 di modifica, 3 di esclusione, 3 di rivalutazione/permanenza), 26 con parere favorevole e 42 non favorevole | 67 richieste (51 di inserimento di cui 6 per COVID-19, 8 di rivalutazioni di cui 2 per COVID-19, 5 di modifica, 2 di esclusione) di cui 3 per il trattamento del COVID-19, 34 con parere favorevole, 31 non favorevole e 2 in approfondimento |
| Usi compassionevoli | 12 nuovi programmi di cui 5 per COVID-19)* | 22 inserimenti |
| Fondo nazionale AIFA (Legge 326/2003 – "fondo 5%") | 2.214 richieste gestite (nessuna COVID-19) | 2.125 richieste gestite (nessuna COVID-19) |
| Usi non ripetitivi di terapie avanzate | 45 richieste di accesso a terapie avanzate per situazioni di urgenza ed emergenza, delle quali 5 per COVID-19 | 35 richieste di accesso a terapie avanzate per situazioni di urgenza ed emergenza, delle quali 6 per COVID-19 |
| Accesso al medicinale Veklury® (remdesivir), nell'ambito dell'Emergency support instrument della Commissione Europea | 6.374 richieste con procedura d'urgenza, gestite in tempo reale e relative a tutti i pazienti italiani trattati dal 13 agosto fino alla disponibilità commerciale in Italia (29 ottobre 2020) | |

*18 protocolli su base nominale per COVID-19



<https://www.aifa.gov.it/accesso-precoce-uso-off-label>

Promozione della ricerca indipendente nel momento emergenziale

Nell'ambito dell'emergenza COVID-19, come descritto più approfonditamente nella sezione dedicata, l'AIFA ha promosso, attraverso uno specifico bando, il finanziamento di studi sugli anticorpi monoclonali (MAb) e ha finanziato due studi osservazionali per misurare la risposta immunologica alla dose standard di vaccini nei pazienti dializzati e residenti nelle RSA e uno studio interventistico su remdesivir o baricitinib in aggiunta alla terapia standard con desametasone.

Monitoraggio degli studi già finanziati negli anni precedenti

L'Agenzia ha mantenuto il suo ruolo di responsabile scientifico di tutti gli studi di ricerca indipendente già finanziati negli anni precedenti (nel periodo 2005-2018, l'Agenzia ha messo a disposizione circa 150 milioni di euro per finanziare protocolli di studi indipendenti, condotti nell'ambito delle patologie croniche e delle malattie rare), supportando i responsabili scientifici degli studi in corso, circa le interruzioni/sospensioni/limitazioni delle attività di ricerca nei centri (indotte dalla pandemia), e ha garantito, attraverso azioni mirate e specifiche ognuno dei protocolli in corso, la continuazione degli studi. Il tutto per una adeguata tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei partecipanti alle sperimentazioni e nel rispetto della sicurezza del personale coinvolto durante questa crisi totale di salute pubblica.

Ispezioni di Good Clinical Practice (GCP)

L'AIFA garantisce l'attività ispettiva di Buona Pratica Clinica (GCP) sulle sperimentazioni dei medicinali, il follow-up delle ispezioni, la promozione di norme e linee guida di Buona Pratica Clinica. Anche per le ispezioni GCP si è reso necessario il ricorso temporaneo alle ispezioni da remoto nella fase dell'emergenza in cui non era possibile realizzarle in situ.

| | 2020 | 2021 |
|--|--|---|
| Ispezioni Good Clinical Practice (GCP) | 15 in situ: <ul style="list-style-type: none"> • 6 Centri sperimentali (3 nazionali di cui 1 di Fase I e 3 EMA); • 3 Farmacie di cui 1 di Fase I; • 2 Comitati Etici; • 2 Promotori (EMA); • 2 Laboratori (1 nazionale ed 1 EMA) 17 da remoto presso le CRO (maggio/dicembre) | 57 ispezioni GCP, di cui 24 da remoto: <ul style="list-style-type: none"> • 6 presso CRO • 1 presso lo Sponsor • 17 presso Centri Clinici di Fase I 33 in situ: <ul style="list-style-type: none"> • 13 presso i Centri Sperimentali (di cui 5 di Fase I) • 12 presso la Farmacia • 8 presso i Comitati Etici |



<https://www.aifa.gov.it/ispezioni-di-buona-pratica-clinica>

INFORMAZIONE INDIPENDENTE E COMUNICAZIONE ISTITUZIONALE

I rapporti con i media e i canali social

Nel biennio 2020-21 è proseguito l'impegno dell'AIFA per promuovere la cultura sanitaria mediante la diffusione tempestiva di informazioni di pubblico interesse e utilità, anche sui principali social network dove l'AIFA è presente con profili ufficiali (Facebook, Youtube, Twitter e LinkedIn). In questa stessa ottica di trasparenza e condivisione rientrano le iniziative di informazione e comunicazione istituzionale, gli eventi e le conferenze realizzate dall'Agenzia assicurando il coinvolgimento dei principali stakeholders.

Gran parte dell'attenzione dei media e dell'opinione pubblica si è naturalmente concentrata sul COVID-19 e l'Agenzia ha fatto fronte alle richieste di informazioni, interviste, chiarimenti e approfondimenti pervenute sul tema mediante notizie diffuse sul portale, comunicati stampa e canali social, ma anche fornendo risposte e supporto ai giornalisti e intervenendo con i suoi rappresentanti mediante interviste alla stampa e partecipazioni a programmi televisivi e radiofonici.

| | 2020 | 2021 |
|---|---|--|
| Comunicati stampa pubblicati | 29 | 58 |
| Eventi istituzionali nazionali e/o internazionali (presentazioni di Rapporti AIFA, convegni, conferenze stampa) | 9 | 6 |
| Social | 80 post su Facebook, 192 su Twitter, 85 su LinkedIn e 15 video su YouTube | 82 post su Facebook, 170 su Twitter, 104 su LinkedIn e 22 video su YouTube |



<https://www.aifa.gov.it/informazione-e-comunicazione>
<https://www.aifa.gov.it/comunicati-stampa>

Di seguito un elenco delle principali iniziative di comunicazione istituzionale sul corretto uso dei farmaci nel biennio 2020/2021:

- European Antibiotic Awareness Day 2020 - World Antibiotic Awareness Week 2020
- Campagna informativa sui rischi dell'antibiotico resistenza Menoantibiotici.it
- Vaccine Hesitancy ICMRA
- "Medicines for EU" HMA su COVID-19
- European Campaign ADR - #MedSafetyWeek 2020 Uppsala Monitoring Centre
- Campagna EMA sull'acquisto sicuro dei farmaci online
- European Antibiotic Awareness Day 2021 - World Antibiotic Awareness Week 2021
- European Campaign ADR - #MedSafetyWeek 2021 Uppsala Monitoring Centre

ABC della ricerca clinica a cura del Direttore Generale, Nicola Magrini

In quattro video pillole il Direttore Generale Nicola Magrini illustra l'ABC della ricerca clinica. L'iniziativa, promossa sui canali social dell'Agenzia ad agosto del 2021, costituisce una riflessione su temi quali l'essenzialità della randomizzazione, l'importanza della

dimensione del campione di studio, il ruolo degli studi osservazionali e della farmacovigilanza e le ragioni per cui nel tempo le indicazioni all'uso dei farmaci possono mutare.



https://www.youtube.com/playlist?list=PL5_GT4uemfv8-_r4yNGJd0qfQ4Us1k9t

Le pubblicazioni AIFA 2020-21

- 12/02/2020 – Orizzonte Farmaci - Scenario dei medicinali in arrivo - 2020
- 29/07/2020 – Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 Anno 2020
- 07/07/2020 – Primo Rapporto sulle politiche di assistenza farmaceutica attuate dalle Regioni in Piano di Rientro
- 04/08/2020 – L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2019
- 30/09/2020 – L'uso dei Farmaci in gravidanza - Rapporto nazionale
- 03/12/2020 – Theft of medicines (Trend of the phenomenon over the years) (update 2019)
- 03/12/2020 – The Italian Drug Traceability System
- 17/12/2020 – Rapporto Vaccini 2019
- 29/12/2020 – L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2019
- 30/12/2020 – 19° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2020
- 12/01/2021 – Medicrime VS Volcano 2019
- 21/01/2021 – Orizzonte Farmaci - Scenario dei medicinali in arrivo - 2021
- 30/03/2021 – Importazione parallela ed esportazione dei medicinali per uso umano
- 23/07/2021 – L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2020
- 15/09/2021 – Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci
- 30/10/2021 – L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia - 2019
- Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 (#1 - #9)



<https://www.aifa.gov.it/pubblicazioni>

Farmaci-line

L'AIFA mette a disposizione dei pazienti, degli operatori sanitari e del pubblico in genere, il servizio d'informazione indipendente Farmaci-line (numero verde: 800-571661; e-mail: farmaciline@aifa.gov.it) che risponde ai quesiti riguardanti efficacia, sicurezza e disponibilità dei medicinali autorizzati.

Nel 2020 sono pervenuti a Farmaci-line 5.082 quesiti. Le richieste più rappresentative sono state quelle legate alla "Disponibilità in commercio" (n. 1.530), seguite da "Normativa" (n. 1.035) e da "Altro" (n. 446), mentre le richieste di informazione sulla pandemia da SARS-Cov-2, classificate in "Patologie", sono state 407.

Nel 2021 i quesiti totali pervenuti al Centro Informazione Indipendente sul Farmaco sono 7.780. Le richieste più numerose hanno riguardato le problematiche legate alla pandemia COVID-19 (n. 3.626), seguite da quesiti sulla normativa (n. 1.210), sulle reazioni avverse (n. 921) e sull'indisponibilità dei farmaci (n. 860).

| | 2020 | 2021 |
|---------------------|-------|-------|
| Quesiti pervenuti | 5.082 | 7.780 |
| Quesiti su COVID-19 | 407 | 3.626 |



<https://www.aifa.gov.it/farmaciline>

La vigilanza sull'informazione delle aziende farmaceutiche

L'AIFA svolge un'attività di verifica e monitoraggio sui Materiali Promozionali depositati presso l'Agenzia dalle aziende farmaceutiche, in conformità a quanto previsto dal D.Lgs. 219/2006 in merito all'informazione medico scientifica.

| | 2020 | 2021 |
|---|--------|--------|
| Sorveglianza del materiale promozionale: documentazione valutata | 14.355 | 15.478 |
| Segnalazioni di presunte deviazioni dalle norme che disciplinano la pubblicità dei medicinali | 8 | 6 |

ATTIVITÀ ECONOMICA, AMMINISTRATIVA E LEGALE

Equilibrio economico/ finanziario e performance economica

La politica di bilancio dell’Agenzia è orientata al mantenimento di una Gestione economica e finanziaria che garantisca una stretta correlazione tra le entrate stanziare nei documenti di programmazione e le corrispondenti spese di gestione e per investimenti.

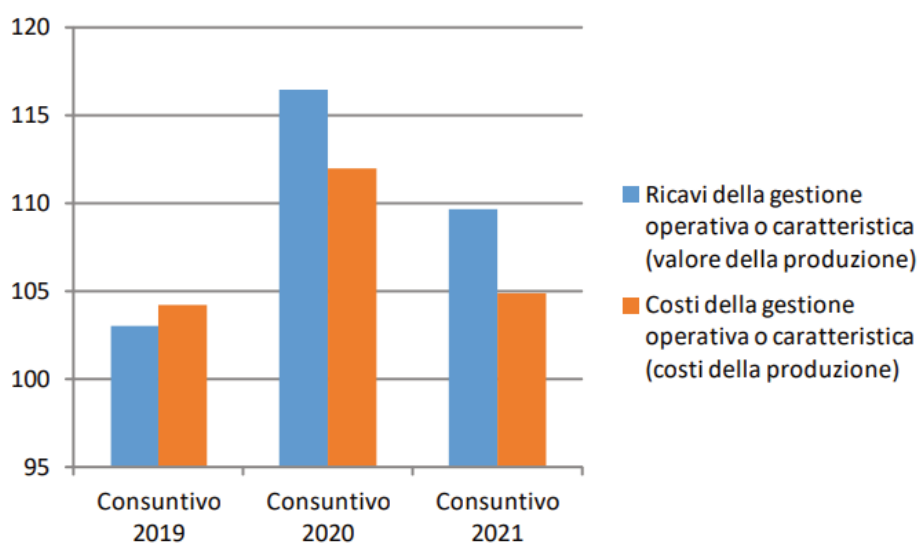
Il risultato operativo 2020 è pari ad euro 4,477 Mln di euro, mentre la gestione economica nel suo complesso ha prodotto un utile d’esercizio pari ad 3,817 Mln di euro, in incremento rispetto al biennio precedente.

Il risultato operativo 2021 è pari ad euro 4,761 Mln di euro, mentre la gestione economica nel suo complesso ha prodotto un utile d’esercizio pari a 1,647 Mln di euro, in decremento rispetto all’esercizio precedente.

La tabella evidenzia il trend dei risultati economici AIFA dal 2019 al 2021, focalizzando l’attenzione in particolare sulla gestione operativa o caratteristica, al netto quindi della gestione finanziaria.

Trend sintetico gestione economica dal 2019 al 2021

| (valori in milioni di euro) | Consuntivo 2019 | Consuntivo 2020 | Consuntivo 2021 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ricavi della gestione operativa o caratteristica (valore della produzione) | 103,015 | 116,405 | 109,636 |
| Costi della gestione operativa o caratteristica (costi della produzione) | 104,176 | 111,928 | 104,875 |
| Risultato della gestione operativa o caratteristica | -1,161 | 4,477 | 4,761 |
| Margine operativo % | -1,1% | 3,8% | 4,3% |
| Risultato economico (compresa gestione finanziaria e straordinaria) | 0,805 | 3,817 | 1,647 |



Il risultato economico complessivo evidenzia un margine stabilmente positivo, come conseguenza di un’attenta gestione finalizzata al consapevole ed efficiente impiego delle risorse a disposizione. Il risultato di gestione dell’esercizio 2021 risulta sensibilmente inferiore rispetto a quello dell’esercizio 2020 per oltre 2 milioni di euro.

Proventi

I proventi di cui l'AIFA usufruisce per finanziare la propria attività sono per la maggior parte costituiti da entrate istituzionali derivanti dall'applicazione dell'art. 48 del D.L. 269/03, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/03 e dell'art. 158, co. 11, del D.Lgs. 219/06 e da contributi statali, mentre in misura residuale da altre entrate di carattere istituzionale o commerciale.

Nel corso dell'anno 2021 si evidenzia un decremento del valore della produzione rispetto all'anno precedente.

Si registra, in particolare, un forte decremento della voce "Ricavi art. 48, c.18 legge 326/03", dove confluiscono le entrate riferibili al contributo pari al 5 per cento delle spese promozionali autocertificate dalle aziende farmaceutiche. Questa tipologia di introiti è stata pesantemente influenzata dagli effetti negativi della pandemia che nell'anno 2020, periodo a cui il contributo 2021 fa riferimento, hanno imposto un generalizzato ripensamento dei metodi di svolgimento degli eventi promozionali da parte delle aziende farmaceutiche. Fortunatamente, già a partire dall'anno 2021 sono visibili segnali di positivo miglioramento che potranno materialmente essere riscontrati in fase di rilevazione del contributo 5% per l'esercizio 2022.

Costi

I costi di produzione sono diminuiti rispetto all'esercizio precedente, in linea con l'andamento dei ricavi. Le voci maggiormente rappresentative del costo della produzione sono costituite dal costo per servizi, dal costo per il personale e dagli accantonamenti che, assieme, costituiscono circa l'86% di tutti i costi di produzione.

Dal confronto tra le voci di costo B6, B7 e B8 del conto economico del bilancio d'esercizio 2021 e le stesse voci riferibili alla media del triennio 2016-2018, si evince il rispetto del limite di spesa previsto dalla legge n. 160/2019, commi 591 e seguenti.

Tempestività dei pagamenti

L'indicatore dei tempi medi di pagamento per l'anno 2021 è pari a giorni 21, ciò significa che l'Agenzia procede all'effettuazione dei pagamenti dovuti mediamente con 9 giorni di anticipo rispetto alle scadenze previste.

Servizi resi nei confronti di terzi

L'Agenzia può generare entrate proprie tramite l'erogazione a terzi dei servizi di seguito indicati:

- a) attività nazionali di consulenza scientifica;
- b) attività di formazione continua agli operatori del settore;
- c) analisi di ricerche e studi di settore;
- d) attività editoriali.

Le modalità sono individuate nel "Regolamento per la disciplina dei servizi resi nei confronti dei terzi" approvato con delibera del CdA n. 5 del 13 febbraio 2013.

Tali servizi costituiscono un investimento da parte dell'Agenzia diretto a favorire l'innovazione organizzativa e la realizzazione di maggiori economie, nonché una migliore qualità di servizi prestati. In tale contesto, si segnala per il 2020/2021 un forte impegno dell'AIFA nell'attività riguardante i registri di monitoraggio, con l'obiettivo di promuovere e migliorare l'utilizzo e la fruibilità di registri, quali strumenti avanzati di governo dell'appropriatezza prescrittiva e di controllo della spesa farmaceutica.

Contenziosi e ricorsi

Nel biennio 2020-21 l’Agenzia ha gestito numerosi contenziosi davanti alle autorità giudiziarie competenti (amministrativa, civile, penale, fallimentare, europea). Le materie oggetto dei procedimenti coprono diversi ambiti: amministrativo (impugnazione di provvedimenti AIFA in materia di autorizzazione dei medicinali, negoziazione del prezzo, pay-back, liste di trasparenza, opposizioni a sanzioni amministrative); civile (in materia di danni da vaccinazione ex Lege n. 210/1992, per ingiunzione di pagamento); ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ricorsi paragiurisdizionali (ANAC); penale (vendita o importazione di medicinali non autorizzati o contraffatti); fallimentare (Titolari AIC in stato di fallimento); diffide risarcitorie.

| | 2020 | 2021 |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Contenziosi | 120 (il 5% inerenti COVID-19) | 196 (il 5% inerenti COVID-19) |
| Provvedimenti giudiziali emessi (sentenze, ordinanze, decreti, ecc.) | 150 | 189 |

Istanze di accesso agli atti

Le istanze di accesso agli atti (documentali ex lege n. 241/1990 e generalizzati ex d.lgs. n. 33/2013) nel biennio 2020-21 hanno riguardato: vaccini e protocolli di cura, anticorpi monoclonali, green pass, tamponi e test salivari per COVID-19; ripiano della spesa farmaceutica; procedure concorsuali bandite da AIFA; procedure di rilascio di AIC.

Gran parte delle istanze di accesso (documentale, civico, generalizzato) relative all'emergenza COVID-19 è stata gestita da un team dedicato ("Team vaccini").

L’Agenzia pubblica sul portale il registro degli accessi con aggiornamenti semestrali.

| | 2020 | 2021 |
|--|------|-------------------------------|
| Accessi agli atti | 46 | 64 |
| Accessi agli atti su COVID-19 gestiti dal Team Vaccini | 30 | 400 (di cui 100 riscontrate)* |

*Molte delle istanze sono state predisposte attraverso modulistica relativa a diffide o a richieste di risarcimento per eventi dannosi anche solo ipotetici



<https://www.aifa.gov.it/accesso-civico>

Interrogazioni parlamentari

Nel biennio 2020-21 i riscontri alle interrogazioni parlamentari su richiesta del Ministero della Salute sono stati 233.

| | 2020 | 2021 |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Interrogazioni parlamentari | 48 (di cui 21 su COVID-19) | 185 (di cui 100 su COVID-19) |

L’Agenzia ha predisposto i contributi normativi e regolatori sulla materia farmaceutica di propria competenza, poi recepiti nei numerosi provvedimenti legislativi e governativi finalizzati a fronteggiare l'emergenza sanitaria internazionale.

Ha, inoltre, fornito pareri giuridici e predisposto le relative determine, derogatorie della disciplina ordinaria, per garantire la continuità dell’accesso alle cure da parte dei pazienti, a seguito dell’insorgere della pandemia.

I quesiti su argomenti regolatori generali cui l’Agenzia ha fornito riscontro hanno riguardato i seguenti argomenti:

- autorizzazioni e proroghe dello smaltimento delle scorte dei farmaci
- Blue Box
- esenzione dalla traduzione in lingua italiana di foglio illustrativo e/o etichette
- valutazione delle informazioni sui farmaci veicolate tramite QRcode/App
- trasferimenti di titolarità
- autorizzazione di variazioni in deroga alla legge Balduzzi
- concessionari di vendita

Relativamente ai medicinali anti-COVID-19, i quesiti hanno riguardato:

- presupposti per l’AIC di vaccini e farmaci anti-COVID-19
- regime di fornitura e modalità di somministrazione di vaccini e farmaci anti-COVID-19
- etichettatura e foglio illustrativo di vaccini e farmaci anti-COVID-19
- richieste di chiarimento in merito a procedure di AIC e di parere tecnico-scientifico relativo a richieste di accesso agli atti

Accreditamento e revoca dei procuratori farmaceutici e Registrazione dei domicili digitali

| | 2020 | 2021 |
|---|------|------|
| Accreditamento e revoca dei procuratori farmaceutici* | 600 | 500 |
| Registrazione dei domicili digitali** | 400 | 200 |

*L’attività consiste nel verificare la congruità giuridica della documentazione prodotta dalle ditte farmaceutiche al fine di accreditare o revocare, presso il database AIFA, uno o più procuratori delegati a rappresentare la società (procuratore speciale) ovvero, semplicemente, a ottenere informazioni e ritirare la documentazione in notifica (procuratore semplice).

**L’attività consiste nel verificare la congruità giuridica della documentazione prodotta dalle ditte farmaceutiche al fine di eleggere domicilio digitale per la notifica di atti e provvedimenti AIFA.



<https://www.aifa.gov.it/area-amministrativa>
<https://www.aifa.gov.it/area-legale>

Convegni e congressi

Ogni azienda farmaceutica italiana o estera in possesso di AIC che intende organizzare o contribuire a realizzare un congresso, un convegno o una riunione su tematiche attinenti l’impiego di medicinali deve trasmettere all’AIFA una richiesta di autorizzazione degli incontri formativi proposti, per consentire all’Agenzia la verifica della loro stretta natura tecnica, in base a quanto previsto dall’articolo 124 del decreto legislativo 219/2006.

I dati 2020/2021 si riferiscono alle richieste valutate dall’Agenzia e autorizzate/non autorizzate nel biennio.

| | 2020 | 2021 |
|-------------------------------|--------|--------|
| Provvedimenti finali adottati | 28.398 | 30.791 |



<https://www.aifa.gov.it/acc>

Bandi di concorso

| | 2020 | 2021 |
|-------------------------|------|--------|
| Bandi pubblicati | 1 | 10 |
| Numero posti a concorso | 11 | 40 |
| Istanze | 938 | 12.186 |



<https://www.aifa.gov.it/bandi-di-concorso>

Provvedimenti del Consiglio di Amministrazione

| | 2020 | 2021 |
|----------|------|------|
| Delibere | 50 | 69 |



<https://www.aifa.gov.it/provvedimenti-organ-indirizzo-politico>

Qualità e controllo di gestione

| | 2020 | 2021 |
|---|---|---|
| Audit presso le strutture di AIFA | 4 (8 giornate) | 8 (11 giornate) |
| Report a seguito di Audit | Maintenance Programme Annual report for Mutual Recognition Agreements (MRA) | Pharmacovigilance Audit Report da inviare alla Commissione Europea Maintenance Programme Annual report for Mutual Recognition Agreements (MRA) |
| Procedure Operative Standard (POS) | 34 (di cui 2 nuove emissioni e 32 revisioni) | 40 (di cui 15 nuove emissioni e 25 revisioni) |
| Manuali della Qualità e Documenti sulla Qualità (DSQ) | 5 DSQ aggiornati ed emissione primo Manuale di gestione documentale | 10 DSQ aggiornati, tra cui 7 revisioni e 3 nuovi DSQ |
| | Revisione del Manuale della qualità di Farmacovigilanza | |



<https://www.aifa.gov.it/qualità-delle-procedure>

Formazione del personale

| | 2020 | 2021 |
|---------------------------------------|-------------|-------------|
| Corsi svolti | 64 | 67 |
| Dipendenti coinvolti nella formazione | 287 | 243 |
| Risorse | € 44.940,58 | € 49.246,27 |

APPENDICE:

L'ORGANIZZAZIONE DI AIFA

In base al Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale adottato l'8 aprile 2016, l'AIFA è strutturata in 6 Aree gestionali e una serie di 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.

In ogni Area sono incardinate più Strutture. Le Aree tecnico-scientifiche previste dall'assetto organizzativo dell'Agenzia sono:

Area Strategia ed Economia del Farmaco (ASEF)

L'area si occupa di strategie e politiche economiche dei farmaci. In particolare, l'ASEF coordina le attività di valutazione scientifica e delle implicazioni economiche relative alla disponibilità dei medicinali; prepara l'istruttoria a supporto delle attività di valutazione della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR); coordina le attività derivanti dall'attuazione delle norme in tema di governance e della spesa farmaceutica nazionale; coordina le attività di sviluppo dei rapporti sull'uso dei farmaci curati dall'OsMed; coordina le attività di scientific advice e di supporto tecnico-scientifico e regolatorio all'innovazione, in fase precoce di sviluppo pre-autorizzativo; coordina la partecipazione AIFA ai gruppi europei sulle materie di competenza dell'Area; partecipa ai processi di recepimento della normativa comunitaria e ai processi di normazione nazionale, in collaborazione con le strutture interessate e con il Ministero della Salute.

È parte dell'Area opera l'Ufficio Segreteria organismi collegiali, per le attività di raccordo con le Commissioni dell'Agenzia, del Settore HTA ed Economia del Farmaco per le attività di produzione documentale e istruttoria a supporto delle Commissioni stesse, e del Settore Innovazione e Strategia del Farmaco per le attività di supporto tecnico-scientifico dei medicinali in valutazione.

L'Area si articola in Settori e Uffici:

- Settore HTA ed economia del farmaco
 - Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le Regioni
 - Ufficio Valutazioni economiche
 - Ufficio Registri di monitoraggio
- Settore Innovazione e Strategia del farmaco
 - Ufficio Procedure centralizzate
 - Ufficio Innovazione e scientific advice EMA
 - Ufficio Attività di analisi e previsione

Area Autorizzazione Medicinali (AAM)

L'area si occupa del processo registrativo e autorizzativo dei medicinali. In particolare, l'AAM si occupa dei processi tecnici di valutazione e dei procedimenti amministrativi in materia di autorizzazione al commercio dei medicinali; partecipa al processo di normazione nazionale, redige le linee guida e fornisce supporto regolatorio per le attività di competenza dell'area; partecipa ai processi di recepimento della normativa comunitaria, in collaborazione con le strutture interessate e con il Ministero della Salute; si raccorda con gli organismi istituzionali esterni per le attività di competenza dell'area; si occupa del coordinamento per la partecipazione ai gruppi europei di competenza

dell'area; gestisce le attività di coordinamento e supporto dell'area; coordina le attività di competenza dell'area a supporto della CTS.

L'Area si articola in quattro Uffici:

- Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio
- Ufficio Procedure post autorizzative
- Ufficio Valutazioni medicinali biologici
- Ufficio Certificazioni e Importazioni Parallele

Area Pre-Autorizzazione – ricerca, sperimentazione clinica e usi off-label (APA)

L'area si occupa dei processi autorizzativi per le sperimentazioni cliniche e dei controlli pre-autorizzativi sui farmaci sperimentali, sulla ricerca indipendente e sulla sperimentazione clinica dei farmaci. In particolare, l'APA fornisce le linee guida e supervisiona le attività afferenti ai medicinali sperimentali ed alla ricerca clinica e si interfaccia con le altre Aree dell'AIFA e le altre istituzioni partecipanti al sistema della ricerca clinica, nonché con le associazioni dei pazienti; si occupa dei processi tecnici di valutazione delle sperimentazioni cliniche, della normazione, delle linee guida e del supporto regolatorio sulla sperimentazione e ricerca clinica; partecipa ai processi di recepimento della normativa comunitaria e ai processi di normazione nazionale, in collaborazione con le strutture interessate e con il Ministero della Salute; favorisce la formazione in materia di farmaci sperimentali e sperimentazione clinica; promuove e supporta gli investimenti in ricerca e sviluppo in Italia; coordina la sezione del portale dell'AIFA sulla sperimentazione clinica; redige i rapporti annuali sulle sperimentazioni cliniche; gestisce e monitora l'accesso a farmaci sperimentali o off label incluso quelli per uso nominale; coordina la partecipazione AIFA ai gruppi europei sulle sperimentazioni cliniche.

L'Area si articola in due Uffici:

- Ufficio Sperimentazione Clinica
- Ufficio Ricerca Indipendente

Area Vigilanza Post-Marketing (AVPM)

L'area si occupa della vigilanza sui farmaci in commercio. In particolare, l'AVPM svolge attività di coordinamento nell'ambito della vigilanza post-marketing; partecipa ai gruppi di lavoro della Commissione Europea e del Consiglio UE inerenti la farmacovigilanza; coordina il gruppo di supporto per la farmacovigilanza; partecipa ai processi di recepimento della normativa comunitaria e ai processi di normazione nazionale, in collaborazione con le strutture interessate e con il Ministero della Salute; gestisce l'attività relativa ai progetti finanziati con i Fondi di Farmacovigilanza e verifica la qualità e il funzionamento dei Centri Regionali di Farmacovigilanza.

L'Area si articola in quattro Uffici:

- Ufficio Farmacovigilanza
- Ufficio Gestione dei Segnali
- Ufficio Misure di Gestione del Rischio
- Ufficio Informazione Scientifica

Area Ispezioni e certificazioni (ISP)

L'area si occupa delle attività ispettive e di certificazione per la produzione di principi attivi e farmaci. In particolare, l'ISP gestisce le attività ispettive relative a GMP, GCP, GVP, nonché alle certificazioni delle officine produzione medicinali e API; partecipa ai processi di recepimento della normativa comunitaria e ai processi di normazione nazionale, in collaborazione con le strutture interessate e con il Ministero della Salute; si raccorda con gli organismi istituzionali esterni per ciò che concerne le attività di competenza delle strutture dell'area; si occupa delle sanzioni amministrative applicabili a seguito delle attività di controllo esercitate.

Alle Aree tecnico-scientifiche sopra indicate è da aggiungere l'Area Amministrativa, la quale ha l'obiettivo di sviluppare e implementare l'autonomia organizzativa-gestionale dell'Agenzia, curando sia la gestione delle risorse umane che le risorse strumentali e finanziarie, nel perseguimento dell'equilibrio economico dell'ente.

L'Area si articola in cinque Uffici di livello dirigenziale non generale, ciascuno con funzioni specifiche:

- Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali
- Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP materie prime
- Ufficio Qualità dei prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico
- Ufficio Ispezioni GCP Ufficio Ispezioni GVP

Area Amministrativa

L'Area Amministrativa svolge le seguenti funzioni:

- funzioni di indirizzo, controllo e coordinamento delle attività svolte all'interno dei Settori Risorse strumentali e finanziarie e Risorse umane;
- programmazione del fabbisogno finanziario;
- monitoraggio economico dei programmi di attività e spesa;
- monitoraggio della corretta correlazione tra costi e ricavi dell'esercizio;
- attività di raccordo con il controllo di gestione;
- rapporti con il Collegio dei revisori dei conti;
- attività di prevenzione e protezione dei rischi ai sensi della normativa vigente in materia di igiene e sicurezza degli ambienti di lavoro.

L'Area si articola in Settori e uffici:

- Settore Risorse strumentali e finanziarie
 - Ufficio Affari amministrativi generali
 - Ufficio Contabilità e bilancio
 - Ufficio Attività negoziale e gestione patrimonio
- Settore Risorse umane
 - Ufficio Gestione e trattamento giuridico
 - Ufficio Trattamento economico
 - Ufficio Reclutamento e formazione, incarichi e rapporti di lavoro flessibile

Area Relazioni Esterne

L'Area Relazioni Esterne svolge le seguenti funzioni:

- monitoraggio dell'attività legislativa a livello nazionale, europeo e regionale;
- cura dei rapporti con il Parlamento dietro indirizzo del Direttore Generale;

- supporto al Direttore Generale nei rapporti istituzionali con i Ministeri e gli Uffici Pubblici nell'espletamento delle proprie attività, come previste dall'articolo 10 del decreto ministeriale n. 245/2004;
- supporto al Presidente nei rapporti con gli Istituti di ricerca pubblici e privati, le società scientifiche, le Associazioni industriali e le Associazioni dei consumatori e dei pazienti e con le Organizzazioni internazionali, ferme restando le competenze del Direttore Generale come previsto dal comma 2 dell'articolo 7 del decreto ministeriale n. 245/2004; valutazione dell'opportunità di partecipazione dell'Agenzia a programmi di collaborazione istituzionale con altri Enti, stimolando l'apporto delle altre strutture dell'Agenzia seguendone l'iter successivo, sotto impulso del Direttore Generale.

L'Area si articola in due Uffici:

- Ufficio Stampa e della Comunicazione
- Segreteria tecnica istituzionale della Direzione Generale

Area Legale

L'Area Legale svolge le seguenti funzioni:

- consulenza e supporto legale agli Organi dell'Agenzia;
- coordinamento dell'attività regolamentare dell'Agenzia;
- predisposizione di proposte a carattere normativo e supporto al Ministero della Salute nelle attività normative afferenti le materie di competenza dell'Agenzia; partecipazione ai processi di recepimento della normativa comunitaria e ai processi di normazione nazionale, in collaborazione con gli Uffici interessati e con il Ministero della Salute;
- coordinamento delle risposte agli atti parlamentari di indirizzo e di controllo;
- coordinamento della partecipazione di rappresentanti dell'Area legale alle Commissioni consultive (CTS e CPR), e ai loro rispettivi gruppi di supporto, gruppi di lavoro istituzionali, tavoli tecnici, convegni - nazionali e internazionali e simili.

L'Area si articola in due Uffici:

- Ufficio Affari Giuridici
- Ufficio Affari Contenziosi

Settore Affari Internazionali

Il Settore Affari Internazionali svolge le seguenti funzioni:

- gestione e promozione dei rapporti internazionali dell'Agenzia, in particolare con l'EMA, con la UE e le altre istituzioni ed Agenzie regolatorie europee, nonché con le Autorità regolatorie e gli Organismi internazionali operanti nel settore del farmaco e della salute, anche attraverso la stipula di Accordi bilaterali e la gestione delle attività ad essi afferenti;
- coordinamento delle attività con gli organismi e le iniziative dell'EMA e delle altre Agenzie regolatorie, anche attraverso la Rete dei Capi Agenzia (HMA) e la Coalizione Internazionale delle Autorità regolatorie dei medicinali (ICMRA);
- gestione della partecipazione qualificata di personale dell'AIFA presso gli organismi dell'EMA, delle altre Agenzie regolatorie, delle Istituzioni europee e delle Iniziative ed Organismi internazionali operanti nel settore del farmaco e della salute;
- promozione della partecipazione del personale AIFA agli eventi di formazione internazionale sviluppati in particolare sotto l'egida dell'EU Network Training Center afferente all'EMA ed all'HMA;
- coordinamento delle attività svolte dagli Uffici del Settore.

Il Settore si articola in due Uffici:

- Ufficio Relazioni istituzionali internazionali
- Ufficio Diritti Umani, Farmaci e Salute

Settore Information Communication Technology

Il Settore ICT svolge le seguenti funzioni:

- gestione delle infrastrutture tecnologiche afferenti le attività dell'Agenzia, in forma diretta e/o indiretta, attraverso fornitori esterni;
- indicazione delle linee guida di carattere tecnico, tattico e strategico nello sviluppo e mantenimento del Sistema Informativo di Agenzia;
- promozione di iniziative di carattere tecnico, tese all'evoluzione dei sistemi dell'Agenzia, in accordo all'evoluzione dei sistemi ICT nel mercato;
- gestione del rapporto con i fornitori ICT dell'Agenzia e regolazione dell'erogazione dei servizi;
- raccolta e gestione delle istanze delle strutture organizzative dell'Agenzia per lo sviluppo e l'integrazione di nuovi sistemi e/o processi;
- supporto alle funzioni istituzionali dell'Agenzia, nel rispetto delle prescrizioni relative alla trasparenza in conformità alla normativa vigente;
- assicurazione, nell'ambito dello sviluppo del sistema informativo dell'Agenzia, di specifiche funzioni di analisi dei dati ai fini di governo e del supporto alle decisioni.

Il Settore si articola in tre Uffici:

- Ufficio Database & Analisi
- Ufficio Technology & Communication
- Ufficio Gestione IT & Net Security



Per l'organigramma completo consultare il sito AIFA:

<https://www.aifa.gov.it/organizzazione1>

