

AIFA: 10 TEMI PER TORNARE A

UNA LEADERSHIP REGOLATORIA IN EUROPA

Esperti di settore, rappresentanti istituzionali, politici e aziende del farmaco formulano i più importanti quesiti a cui è necessario rispondere per avere un ente forte, competitivo e al passo con i tempi, cogliendo l'occasione della riforma in corso.

Rendere **l'Agenzia italiana del farmaco** più efficiente e meno burocratica: questo l'obiettivo generale che il progetto di riforma dell'ente regolatorio italiano, attualmente in corso, intende perseguire, secondo quanto evidenziato dallo stesso ministro della Salute, Orazio Schillaci: "l'interesse primario è che l'innovazione sia alla portata di tutti". E' questa l'idea di base su cui si sta costruendo la nuova AIFA.

Il **Think Tank ITHACA** - *The Travel Journey to Healthcare Innovation* ha affrontato questo tema nel corso dei suoi incontri con esperti di settore e rappresentanti politico-istituzionali, oltre che con le aziende di settore, per arrivare a stilare un elenco di domande alle quali, secondo il gruppo di lavoro, è necessario rispondere tutti insieme per arrivare ad avere un'AIFA che possa primeggiare in Europa.

Punto di partenza imprescindibile sarà un confronto sulla **mission dell'AIFA** e sulla necessità di un eventuale rinnovamento dei suoi obiettivi e del suo valore. Secondo quanto fissato nei principi fondanti dell'Agenzia, la sua attività dovrebbe infatti includere, oltre al controllo sulla spesa farmaceutica, anche l'aspetto dello sviluppo della ricerca scientifica e dell'innovazione/competitività internazionale del settore farmaceutico italiano, andando ben oltre un approccio puramente ragionieristico. Pertanto, è prima di tutto necessaria una chiara ridefinizione della *mission&vision*

della nostra Agenzia, per l'elaborazione di strategie e azioni future che possano garantire coerenza e chiarezza nel perseguire gli obiettivi prioritari nell'attuale contesto nazionale ed europeo.

In questo quadro, il documento elaborato punta a sollevare proposte concrete per una reale innovazione dei meccanismi regolatori e di accesso del farmaco in Italia, per garantire cure a tutti i pazienti, su tutto il territorio italiano, dando un esempio di fattiva collaborazione fra **pubblico e privato** a vantaggio in primis del Sistema Salute, ma anche del Sistema Paese nel suo complesso, dato che il settore farmaceutico è oggi trainante per l'economia italiana, detenendo il record di produzione ed *export* industriale e che garantire un accesso equo e precoce (tempestivo) a cure efficaci rappresenta un vantaggio importante in termini di riduzione delle disabilità con conseguente riduzione della perdita di produttività.

Partendo dal dato di fatto che vede oggi l'AIFA fra gli enti regolatori sui farmaci con la più scarsa pianta organica in Europa (circa 670 unità contro le 1.300 della **Germania**, la cui agenzia regolatoria sta oggi giocando un ruolo di primo piano nel coordinamento dei lavori sul nuovo regolamento HTA e non solo, in Europa, o le 1.000 della **Francia**), pur avendo un sistema di auto-finanziamento efficiente ma non ottimizzato al massimo, e individuando quindi nella **carenza di personale** la prima problematica su cui focalizzarsi per far ripartire le attività dell'Agenzia, che ha diverse migliaia di pratiche in sospenso (circa **16.000**), il gruppo di lavoro di Ithaca ha stilato un elenco di 10 domande come base per stimolare il dibattito e i lavori previsti per la costruzione della nuova AIFA. Eccole nel dettaglio:

- 1. Considerando la complessità delle attività AIFA, è prevedibile una equa distribuzione dei compiti, delle attività e degli uffici fra Presidente, Direttore Scientifico e Direttore Amministrativo per ottemperare alla necessità di efficacia ed indipendenza dell'Agenzia?***

- 2. Come già assicurato dal ministro Schillaci, la CSE avrà al suo interno professionalità di prestigio per garantire un'analisi equilibrata e accurata dei farmaci. In che modo strutturare il coinvolgimento anche di esperti competenti nelle valutazioni (es: Scientific Advisory Group o sottocommissioni), ma anche di società scientifiche e/o associazioni di pazienti?**

- 3. Per migliorare l'efficienza dell'AIFA, è immaginabile prevedere una semplificazione dell'approvazione di pratiche 'agevoli', concentrando risorse e sforzi per le pratiche più complesse (anche alla luce di quanto accadrà a partire dal 2025 a seguito del Regolamento EU di HTA)? Ad esempio, definire procedure per cui possano essere individuati automatismi e iter semplificati (ad esempio cambi di confezione), la cui responsabilità possa essere ricondotta agli uffici dell'Agenzia senza formale passaggio dalla CTS/CPR futura CSE.**

- 4. E' possibile migliorare il dialogo e rendere strutturale l'interazione tra le aziende farmaceutiche e l'AIFA, ridefinendone le modalità e consentendo un confronto costante, stabilendo modalità di incontro attraverso procedure chiare e condivise, nel rispetto dei ruoli e del conflitto di interesse (come già avviene in seno a EMA, ma anche NICE e GBA)?**

- 5. Gestione dei farmaci e delle tecnologie sanitarie avanzate (ATMP): sarà possibile semplificare alcuni aspetti procedurali e rafforzare la collaborazione tra i comitati scientifici dell'EMA, integrando le novità del Regolamento Europeo di HTA nella valutazione/autorizzazione dei farmaci e delle tecnologie sanitarie, con l'obiettivo di uniformare l'approccio (anche metodologico) e accelerare i tempi di valutazione?**

- 6. Real World Evidence: come recentemente certificato dall'EMA attraverso la pubblicazione del primo report sul tema, è necessario un rafforzamento dell'area post-autorizzativa per la parte relativa a questi dati. Come attuarlo?**
- 7. MEA (Managed Entry Agreement), accordi tra un produttore e un pagatore/fornitore che consentono l'accesso a (copertura/rimborso di) una tecnologia sanitaria soggetta a condizioni specifiche (utilizzati solitamente per farmaci innovativi): come poterli re-introdurre, anche attraverso una loro modifica, a beneficio di un accesso precoce alle nuove terapie?**
- 8. Come si prevede di strutturare l'attività di Horizon Scanning per identificare tecnologie sanitarie emergenti che potrebbero avere un impatto rilevante sui pazienti e sistemi sanitari?**
- 9. Joint Clinical Assessment (JCA): valutazione di tutti i farmaci e terapie avanzate a livello europeo. Dal 2025 questa valutazione HTA assegnerà un valore clinico/scientifico al farmaco, definendo il o i comparator più adeguati attraverso metodologia Pico. Le agenzie nazionali si continueranno ad occupare delle valutazioni del prezzo e rimborso: come si sta strutturando AIFA per affrontare questo importante cambiamento?**
- 10. Sperimentazioni cliniche: come strutturare un lavoro utile ad armonizzare le regole e i processi di valutazione, semplificare gli iter burocratici e istituire standard più elevati per la sicurezza dei partecipanti? Ma anche ad assicurare la trasparenza attraverso la pubblicazione di tutte le informazioni che riguardano l'autorizzazione, lo svolgimento e i risultati di ciascuna sperimentazione condotta in Europa?**

La parola ai medici e pazienti sulla nuova AIFA

DOMANDE:

1. *Quali sono le vostre aspettative riguardo al coinvolgimento dei pazienti/società scientifiche nell'intero processo di regolamentazione dei farmaci, incluso il processo decisionale dell'agenzia regolatoria?*
2. *Quali miglioramenti suggerireste per rendere il processo di approvazione dei farmaci più rapido ed efficiente, senza compromettere la sicurezza dei pazienti?*
3. *Sotto quali aspetti l'AIFA non è al momento efficiente?*

RISPOSTE:

SIE (Società italiana Ematologia)

1. Le aspettative sono alte e riteniamo che il giudizio scientifico sul valore di un farmaco passi anche da una valutazione attenta fatta da esperti all'interno della società scientifica e non dall'attuale commissione di ematologi nominata da AIFA in base a presunti conflitti di interesse.
2. Seguire il modello francese approvare subito e nel frattempo negoziare con i dati anche di efficacia del primo anno di uso del farmaco. Distinguere tra farmaci salva vita e gli altri.
3. Lunga durata della negoziazione

SIDEMAST (Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e di Malattie Sessualmente Trasmesse)

1. Credo sia essenziale al fine di rappresentare le esigenze sia dei medici che dei pazienti.
2. Io credo che il processo dovrebbe essere senz'altro più veloce visto che l'EMA ha il compito di approvazione per i paesi europei.
3. AIFA è molto efficiente ma dovrebbe concentrarsi principalmente sugli aspetti economici piuttosto che quelli di safety ed efficacia che vengono appunto valutati da EMA.

FAND (Associazione italiana diabetici)

1. I pazienti e di essi, le associazioni maggiormente rappresentative, sono oramai organizzazioni in grado di supportare tecnicamente, ma anche dal punto di vista scientifico e soprattutto sociale, tutti gli enti e quindi anche AIFA sulle scelte che riguardano l'utenza, rappresentata proprio dai loro soci e in ogni caso, dai pazienti di cui esse si occupano. Chi meglio dei pazienti e quindi dei loro rappresentanti potrebbe apportare contributi di vita proprio sulle scelte relative a tutto ciò, farmaci compresi, che li riguardano direttamente? Nessun'altro, se non i pazienti stessi rappresentati appunto, dalle associazioni.
2. Non possiamo non riconoscere all'AIFA la competenza che ha e soprattutto in regime di sicurezza che adopera per i pazienti, proprio grazie alla grande conoscenza scientifica e farmacologica intrapresa dai suoi componenti. Sugeriamo maggiore celerità nell'esame dei farmaci innovativi perché l'esigenza terapeutica molto spesso non coincide con i tempi burocratici dell'organizzazione AIFA.
3. L'AIFA andrebbe migliorata sotto l'aspetto della tempistica nell'esame dei farmaci innovativi e bisognerebbe favorire l'ingresso delle associazioni che rappresentano i pazienti affinché l'aspetto sociale possa essere un valido elemento del percorso decisionale esercitato da AIFA. Inoltre, la burocrazia rallenta spesso l'approvazione di nuovi farmaci, in particolare a livello regionale, dove le diverse commissioni finiscono spesso per creare ulteriori disuguaglianze tra regioni e regioni.

ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici)

1. Questa è una questione della massima importanza di cui si dovrebbero occupare le associazioni di pazienti e le società con i loro esperti. Ritengo che oltre alla individuazione dei problemi occorre essere abbastanza bravi da suggerire soluzioni.
2. Ad esempio, uno dei limiti dei comitati AIFA, che peraltro è in dismissione, è quello della mancanza assoluta della componente medica a livello delle discussioni e soprattutto delle decisioni. Quando come Osservatorio ANMAR sollevammo il problema fu risposto che i MEDICI, che fanno attività clinica o di ricerca con aziende farmaceutiche, soffrono una condizione di conflitto di interessi (e quindi anche le Associazioni) che non consente loro di essere coinvolti. La domanda, quindi, è come fanno le analoghe istituzioni in altre nazioni? In ogni caso l'assenza di medici esperti nell'uso di farmaci e nel trattamento delle patologie croniche infiammatorie dovrebbe essere assolutamente consultata nelle fasi della discussione e dell'approvazione di nuovi farmaci.
3. Uno dei problemi più rilevanti, quindi, è quello della assenza, nelle varie sedi AIFA, di medici esperti nella diagnosi e cura dei malati reumatologici e della assenza di rappresentanti delle associazioni. In passato sono stati, in alcuni casi, convocati "esperti" scelti su basi puramente "amichevoli" e non indicati, come la trasparenza avrebbe voluto che fosse, dalle società scientifiche opportunamente informate. Questo vale anche per le rappresentanze dei malati che debbono essere convocate in quelle che saranno le nuove (nuova) commissioni (e).

FAVO (Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in. Oncologia)

1. Il piano oncologico europeo contiene al suo interno una pharmaceutical strategy che già prevede un cambiamento della direttiva Ema per accelerare la procedura di approvazione dei farmaci arrivando a 180 giorni, con particolare riferimento all'Early Access per quanto riguarda i medicinali oncologici innovativi. Inoltre, si parla esplicitamente della necessità di partecipazione attiva al processo di approvazione da parte delle maggiori associazioni di pazienti, in tutti i passaggi che possano in qualche modo riguardarli. L'AIFA non può trascurare di tener conto di questi elementi, tanto più che il coinvolgimento di una rappresentanza formale delle associazioni di pazienti nel processo

autorizzativo è stato anche recentemente previsto da una mozione approvata alla Camera dei Deputati in occasione della Giornata per le malattie rare, che in particolare impegna a: coinvolgere e ascoltare continuamente i rappresentanti delle associazioni dei pazienti maggiormente rappresentative sin dalle prime fasi dei processi decisionali: dalle sperimentazioni alle gare, ai comitati etici, alla programmazione sanitaria (così come previsto anche dalla riforma del terzo settore e ribadito anche dalle linee guida recentemente emanate dal Ministero della salute); a favorire il coinvolgimento da parte di AIFA delle associazioni dei pazienti maggiormente rappresentative ai fini dell'articolo 5 della legge 10 novembre 2021, n. 175.

I TEMI DA AFFRONTARE: APPROFONDIMENTO TECNICO

Vi proponiamo gli spunti di riflessione posti in evidenza da Ithaca in maniera schematica ma tecnicamente dettagliata, con una cronologia di previsione dei lavori necessari.

RIFORMA AIFA:

Il Decreto attuativo della RIFORMA AIFA, attualmente al MEF non è ancora stato trasmesso in Conferenza Stato-Regioni per l'intesa e la sua finalizzazione è prevista a settembre/ottobre 2023. La nuova Commissione Unica e Scientifica ed Economica (CSE) entrerà in forza al decadere delle attuali CTS e CPR, ulteriormente prorogate fino al 1 ottobre 2023 ("Disposizioni urgenti in materia di amministrazione di enti pubblici e termini legislativi" - pubblicazione in GU del D.L. 10 maggio 2023, n. 51).

Con il nuovo assetto, cruciale sarà il compito dell'AIFA stessa di rappresentare non solo uno snodo fondamentale per la realizzazione del diritto alla salute nel nostro paese ma anche di lavorare in sinergia con l'EMA, con le associazioni di categoria al fine di istituire una **governance** che sia **sostenibile, efficiente ed efficace nel lungo periodo**.

A tal fine sarà necessario ridefinire e rimodulare la **Vision** e **Mission** dell'Agenzia con lo scopo di costruire degli **obiettivi** non solo **tattici** ma anche **strategici di medio-lungo periodo** che siano in grado di rispondere alle sfide non solo nazionali, ma anche europee (per un ruolo cruciale in EU), non solo attuali ma anche future.

Pertanto si prevede un necessario approfondimento:

Nel breve periodo:

Proposte
Chiara <u>distinzione dei ruoli</u> del Presidente dall'AIFA, del Direttore Scientifico, del Direttore Amministrativo e del Presidente della Commissione Scientifica ed Economica (CSE).

<p>Una <u>CSE</u> di prestigio con componenti riconosciuti a livello internazionale, capaci di valutare i farmaci da un punto di vista scientifico ed economico garantendo continuità rispetto all'operato svolto dalle precedenti CTS e CPR e sostenibilità del SSN, <u>che sia supportata da advisory group specifici (con mandato a termine) quali oncologia, neurologia, malattie rare, ATMP, device (gruppo permanente con competenze miste AIFA/Min Sal).</u></p>
<p>una Mission dell'Agenzia che <u>chiarisca il ruolo di sviluppo e promozione della ricerca</u> in Italia, che <u>favorisca una cultura incentrata sul dialogo trasparente</u> tra tutti gli attori della salute e che <u>definisca delle procedure di accesso virtuose</u>, volte a garantire ai pazienti del nostro Paese i farmaci più innovativi.</p>

Nel medio-lungo periodo:

Proposte:
<p>Organizzazione snella e lean (senza entrare nel merito dell'organico in termini di risorse) in grado di essere in linea con l'environment, con il progresso scientifico e con i vari cambiamenti delle normative regolatorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. rafforzamento dell'area post-autorizzativa con un ufficio dedicato alla RWE e ai dati (in considerazione della nascente regolamentazione sull'EU Health Data Space) in stretta sinergia quello dei registri di monitoraggio; b. Area ATMP; c. Ufficio HTA in grado di abbracciare le logiche value based e di rispondere non solo al recepimento dell'HTA Regulation ma che si organizzi in funzione delle diverse procedure prevedendo distinte unità funzionali dedicate; d. Area Digitalizzazione, Terapie Avanzate, Artificial Intelligence <p>Un'organizzazione che porti a termine le 3 mission istituzionali previste dal PIANO 2023-2025, garantendo la continuità operativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica; 2) Garantire l'accesso universale ai farmaci sul territorio nazionale; 3) Favorire in Italia la ricerca clinica e gli investimenti in ricerca e sviluppo
<p>Collaborazioni con diversi stakeholders:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Ministero della Salute, ISS (es. per medical device e i test in vitro, sempre più spesso abbinati ai farmaci di nuova registrazione) b. EMA → competenza tecnica e scientifica come Rapporteur/Co-rapporteur c. Società scientifiche → supporto nella valutazione e riconoscimento di nuove terapie innovative d. Aziende Farmaceutiche → per un confronto strutturato e sostanziale: <p><u>Prima dell'AIC: Scientific Advice, Early dialogue</u> (in parallelo all'attività di Horizon scanning). <u>Per l'early dialogue sarà necessario stabilire le modalità di incontro attraverso procedure chiare e condivise, nel rispetto dei ruoli e del conflitto di interesse.</u></p> <p><u>Nella fase istruttoria e prime della valutazione della CSE: HTA Scoping meeting</u></p> <p><u>Confronto durante la negoziazione:</u> interazioni anche in presenza e non solo in forma scritta</p> <p><u>Confronto sui temi generali con Aziende, Società Scientifiche, Associazioni: Open AIFA e Innovation Meetings</u></p>

- e. Associazioni di Categoria → adottare il codice deontologico per IMS, rendere IMS più allargata possibile (cioè destinata a prescrittore e non prescrittore) per abbracciare un approccio di percorso e di team multidisciplinare.

Per i punti d) ed e) sarà necessaria una maggior trasparenza e condivisione con le associazioni di categorie e le aziende farmaceutiche per una governance che sia sostenibile ma che sia anche all'avanguardia e che riesca a vedere in anticipo le sfide e le opportunità del futuro.

- f. Università

Capacità di affrontare le **nuove sfide della EU Pharma Legislation** e del **nuovo regolamento EU sull'HTA**, investendo in competenze e visibilità internazionale.

Rimodulare DECRETO 2 agosto 2019 (Dossier prezzo e rimborso) in funzione del nuovo contesto normativo e della nuova governance:

- a. Riconoscendo il ruolo della RWE nei processi negoziali, reintroducendo i MEA per le terapie avanzate in una logica di payment per performance. Ripensare diversamente ai registri AIFA, non solo per temi di accordi di prezzo ma anche come effettiva fonte dati, elemento chiave per generare evidenze utili e permettere scelte data-drive.
- b. Definire un processo valutativo che, nel quadro della procedura unica, consenta il riconoscimento del valore scientifico e clinico dei farmaci e non sia concentrato solo sulla valutazione economica, adottando da subito le opportune forme di coordinamento dell'iter di valutazione con il nuovo regolamento europeo HTA e con le attività di Joint Clinical Assessment, condividendo con le Aziende assessment report strutturati della valutazione scientifica e di quella farmacoeconomica che potranno esser pubblicati (definendo la struttura e metodologia), ottimizzando i tempi di rilascio dei pareri della CSE, chiarendo le procedure di valutazione ed assicurando che la CSE sia impegnata solo in procedure a maggiore complessità

In ambito **ricerca clinica**, l'auspicio è che AIFA giochi un ruolo di primo piano, non solo nel monitorare i trend (cosa che fa, anche se le tempestività di pubblicazione dei dati potrebbe essere migliore), ma anche nell'influenzare maggiormente a monte le scelte strategiche, il contesto locale, le competenze a supporto di modalità di evidence generation innovative ed efficaci per informare le scelte cliniche ed economiche. Potrebbe così contribuire a creare le condizioni per un contesto locale più competitivo, maggiori investimenti delle aziende, ricerca indipendente di maggiore qualità (non è solo un tema di finanziamento) e di conseguenza favorire maggiore disponibilità di terapie innovative, ma anche maggiore sviluppo di competenze scientifiche e metodologiche

Riscrivere le leggi e il framework per gli accessi precoci dei farmaci prendendo ispirazioni da Paesi virtuosi (es. Francia), inclusa l'opportunità di raccolta dati tramite registri.

Al Think Tank ITHACA partecipa un team di esperti nelle scienze regolatorie e un selezionato gruppo di professionisti esperti in politiche di market Access che operano nelle aziende che sostengono l'iniziativa (AstraZeneca, Beigene, BMS, Boehringer Ingelheim, Csl Vifor, Gsk, Lundbeck, MSD, Roche, Takeda, Vertex).