

Dal quadro normativo alla pratica: il regolamento UE HTA 2021/2282, il ruolo dell'AIFA e le interazioni con gli sviluppatori: processi, interfacce, aspettative

Patrizia Popoli¹, Walter Marrocco², Anna Ponzianelli³, Francesco Damele⁴, Massimo Medaglia⁵

¹Istituto Superiore della Sanità, Roma - Italy

²Federazione Italiana Medici di Famiglia (F.I.M.M.G), Roma - Italy

³Moderna Italia, Roma - Italy

⁴Sanofi, Milano - Italy

⁵Dephaforum S.r.l., Milano - Italy

From Regulatory framework to practice: the EU HTA Regulation 2021/2282, AIFA role and interactions with developers: processes, interfaces, expectations.

Introduction: The European regulatory landscape is undergoing a profound transformation with the entry into force of the new EU Regulation 2021/2282 on Health Technology Assessment (HTA), designed to harmonize HTA assessments and ensure equity of access to health technologies in different Member States. Joint Clinical Assessment (JCA) and Joint Scientific Consultation (JCS), which allow developers to engage in prior discussion with the bodies responsible for HTA assessments, are key elements in this context where the need for collaborative and structured dialogue between companies and regulatory agencies is growing. The objective of the following work was to identify areas of improvement related to the dialogue between stakeholders and to find solutions for a more effective interaction.

Methods: In the context of the Seventh Edition of “The Mogliano Veneto Seminars” held in Mogliano Veneto on September 26 and 27, 2024, a multidisciplinary Working Group composed of about 30 experts in different disciplines, including institutional and stakeholder subjects from different fields (Companies, clinicians, health economists, patients’ associations) discussed the interactions between AIFA and Companies.

Conclusions: The key elements to be considered for a more effective interaction between the parties are timing, processes, and the tools to be used. According to what emerged during the discussion, three moments of interaction were identified (pre-submission to EMA, pre-submission to AIFA, and post-submission to AIFA), during which an active dialogue between Companies and AIFA should accelerate and streamline negotiations. The solutions proposed by the experts would bring tangible opportunities of improvement.

Keywords: Health Technology Assessment, Joint Clinical Assessment, Joint Scientific Consultation

Introduzione

L'entrata in vigore del nuovo Regolamento UE 2021/2282 sull'Health Technology Assessment (HTA) (1) sta determinando una profonda trasformazione del panorama regolatorio europeo. Questo quadro normativo, concepito per armonizzare le valutazioni HTA tra gli Stati Membri, mira a garantire che le tecnologie sanitarie siano valutate in modo coerente, migliorando l'accesso dei pazienti e riducendo le duplicazioni di sforzi valutativi.

Le valutazioni cliniche congiunte (Joint Clinical Assessments, JCA) condotte a livello UE forniranno analisi

scientifiche condivise sull'efficacia relativa dei nuovi farmaci, focalizzandosi esclusivamente sugli esiti clinici e lasciando agli Stati Membri ogni giudizio sul valore aggiunto e sulle decisioni di rimborso, mentre le consultazioni scientifiche congiunte (Joint Scientific Consultations, JSC) consentono agli sviluppatori di tecnologie sanitarie (industria farmaceutica e Aziende produttrici di dispositivi medici) di confrontarsi precocemente con le agenzie di HTA sulle proprie strategie di sviluppo clinico, ottenendo indicazioni sulle evidenze necessarie per le future valutazioni congiunte.

Questi strumenti rafforzano la collaborazione tra Aziende e organismi valutatori sin dalle fasi pre-regolatorie, con l'obiettivo di favorire un dialogo più strutturato e continuo tra sviluppatori e agenzie regolatorie/HTA, di allineare le evidenze ai requisiti HTA fin dalle prime fasi e quindi di facilitare decisioni nazionali più rapide e informate.

Ciò riconosce il ruolo centrale degli Stati Membri, che, da un lato, partecipano attivamente alla produzione dei Rapporti congiunti e, dall'altro, mantengono la responsabilità

Received: July 10, 2025

Accepted: October 22, 2025

Published online: November 14, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Patrizia Popoli

email: patri.popoli@gmail.com



di integrarli nei propri processi decisionali nazionali, aggiungendo valutazioni locali (p. es., analisi economiche, impatto organizzativo) e garantendo coerenza con il contesto sanitario e le risorse di ciascun Paese.

Si tratta di una grande opportunità, che richiede però agli stakeholder di prepararsi per tempo alle novità in arrivo, anche considerando i Regolamenti implementati e i chiarimenti che verranno forniti sulla metodologia lungo il percorso. In particolare, l'industria è chiamata a riallineare le proprie strategie di sviluppo e di accesso al mercato, assicurando conformità ai nuovi requisiti e cogliendo le opportunità offerte da un sistema HTA sempre più unificato.

Il Seminario di Mogliano Veneto, giunto nel 2024 alla sua VII edizione, ha dedicato diverse edizioni all'analisi delle implicazioni del Regolamento HTA europeo, elaborando proposte per facilitare la transizione e massimizzarne i benefici in Italia. Dai lavori precedenti sono emersi alcuni punti chiave, che orientano anche la presente edizione:

- network nazionale per il PICO condiviso: è stata evidenziata la necessità di istituzionalizzare un confronto preliminare e periodico a livello nazionale tra i diversi stakeholder che permetterebbe all'AIFA di portare nella discussione europea prospettive e bisogni specifici del contesto italiano, contribuendo a costruire *Joint Clinical Assessments* "ideali" e maggiormente allineate alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In sintesi, uno *Stakeholder Network* italiano che potrebbe interagire con gli uffici dell'AIFA preposti alle JCA;
- integrazione delle JCA nel processo AIFA: è stata analizzata l'interazione tra le valutazioni cliniche congiunte europee e la valutazione nazionale condotta dall'AIFA ai fini dell'accesso (Prezzo e Rimborso). Si è rilevato l'impatto potenziale dei Rapporti JCA sui tempi e sulle modalità di valutazione/appraisal a livello nazionale, sottolineando l'importanza di coordinare le tempistiche (p. es., la sottomissione del Dossier nazionale rispetto all'uscita del Report europeo) e di prevedere momenti di confronto aggiuntivi, come lo *Scoping Meeting* dopo la finalizzazione e l'*endorsement* del Report JCA da parte dell'HTACG, per integrare nel Dossier italiano eventuali informazioni rilevanti a livello nazionale e complementari al report JCA.
- valorizzazione dei domini "non clinici" e istituzione di un tavolo metodologico multi-stakeholder presso l'AIFA.

Questi elementi, emersi dai panel precedenti, delineano un percorso di adattamento nazionale al nuovo scenario: dall'attivazione di reti collaborative per definire le evidenze rilevanti prima della valutazione fino alla revisione dei processi interni e delle metodologie per colmare le aree non coperte a livello comunitario. Mogliano VII si è collocato in piena continuità con tali indicazioni, passando dalla fase di analisi di sistema alla formulazione di proposte operative incentrate sul ruolo degli attori industriali e sulle interazioni concrete con l'agenzia regolatoria (2).

Durante Mogliano VII ci si è infatti focalizzati maggiormente sul ruolo degli sviluppatori e sull'identificazione di strumenti per un accesso tempestivo e appropriato alle tecnologie sanitarie in Italia e i lavori sono stati orientati su aspetti

pragmatici e operativi, concentrandosi in particolare sul contributo attivo delle Aziende nello scenario HTA emergente. L'obiettivo è stato approfondire come gli sviluppatori di tecnologie sanitarie possano interagire efficacemente con l'AIFA e con il nascente sistema europeo di valutazione congiunta, massimizzando le opportunità di un accesso rapido e sostenibile alle innovazioni, in particolare analizzando la necessità per gli sviluppatori di attivare un dialogo precoce con i valutatori prima dell'avvio delle valutazioni cliniche congiunte europee e dopo.

In primo luogo, i lavori di Mogliano VII hanno consentito di effettuare una ricognizione dei processi e degli strumenti di interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche già attivati nel recente passato, tra il 2020 e il 2024, e qui di seguito elencati:

- il *National Scientific Advice*;
- lo *Scoping Meeting*, previsto dal **Decreto 2 agosto 2019** "Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale", in una fase successiva alla sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso (3);
- "AIFA incontra", attivato nel 2023 per attuare "forme dirette di dialogo e ascolto, in trasparenza, con i soggetti portatori di interessi costituiti in forma associata che ne presentino richiesta motivata" (<https://www.aifa.gov.it/aifa-incontra>);
- il Regolamento recante norme sull'organizzazione e sul funzionamento della CSE dell'AIFA;
- la pubblicazione degli esiti del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA;
- il nuovo sistema di "ticketing" Rexpondo nell'ambito del *Customer Portal* dell'AIFA, attivo da ottobre 2024;
- le Linee Guida per la compilazione del Dossier a supporto della Domanda di Prezzo e Rimborso, con il relativo formato elettronico (*e-Dossier*);
- i documenti informativi sull'attività dell'AIFA, i Rapporti di *Horizon Scanning* (Scenari dei Medicinali in arrivo), i Rapporti sull'uso dei farmaci in Italia e i Rapporti sul monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale, aggiornati a giugno 2024, al momento della redazione del presente Rapporto.

A partire dagli strumenti descritti sopra, l'obiettivo condiviso dal Gruppo di Lavoro (GDL) è stato quello di identificare le possibili aree di miglioramento nel modello di interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche. In quest'ottica, è stato condiviso dal GDL che tale obiettivo ha come finalità quelle di supportare ed eventualmente accelerare il processo di valutazione (*assessment*) e decisionale (finalizzazione del contratto di Prezzo e Rimborso), di rendere tale processo più programmabile e riproducibile e di rilanciare conseguentemente il ruolo dell'AIFA e dell'Italia in Europa, rendendo l'Italia un Paese attrattivo per le Aziende e di riferimento per la gestione dei processi di valutazione comparativa dei farmaci.

Metodo

Durante la VII Edizione dei "Seminari di Mogliano Veneto" dal titolo "Idee e proposte di Mogliano 7 nel nuovo panorama

regolatorio”, svoltasi a Mogliano Veneto il 26 e il 27 settembre 2024, una comunità di esperti di vari settori, inclusi rappresentanti istituzionali e stakeholder (Aziende, professionisti della salute, economisti del settore sanitario, associazioni di pazienti), si è riunita per discutere tematiche attuali e rilevanti legate al panorama regolatorio nazionale. Il Seminario segue il consueto format dei Gruppi di Lavoro multidisciplinari, all’interno dei quali, in seguito a relazioni introduttive tenutesi in plenaria, i professionisti valutano ed elaborano idee e proposte innovative in merito ai temi prescelti.

Il Gruppo di Lavoro “Interazioni tra AIFA e Aziende Farmaceutiche” si è confrontato in merito alle opportunità e alle modalità di interazione tra l’Agenzia e le Aziende sviluppatrici di tecnologie sanitarie alla luce del nuovo Regolamento UE 2021/2282 sull’HTA.

Risultati

Prima di entrare negli aspetti specifici del modello di interazione, il GDL ha ritenuto utile richiamare alcuni principi di fondo utili a guidare la raccolta e la discussione delle proposte. In primo luogo, è stato ritenuto importante disporre di raccomandazioni che definiscano procedure e regole chiare che possano rendere il processo sostenibile, senza causare un aggravio di lavoro per gli uffici dell’AIFA e per la CSE. In secondo luogo, è stato evidenziato come sia opportuno cercare di massimizzare l’utilizzo degli strumenti già a disposizione, in accordo con le normative esistenti. Da ultimo, il GDL ha richiamato due temi chiave per il modello di interazione: da un lato, la possibilità di sfruttare il progetto di semplificazione delle procedure in corso presso l’AIFA e, dall’altro, l’impegno a garantire maggiore dettaglio nella codifica delle modalità di interazione tra AIFA e sviluppatori.

Durante la discussione tra i partecipanti, sono state identificate tre dimensioni dell’interazione tra le parti da declinare in termini operativi:

- le tempistiche: quando interagire, in senso bi-direzionale tra le parti in causa, per una condivisione delle aspettative e per il conseguente arricchimento reciproco;
- i processi: con chi interagire, in modo esaustivo e trasparente, potenziando il modo di fare comunicazione;
- gli strumenti: avendo tra gli obiettivi sia le procedure specifiche sui prodotti sia il confronto su tematiche trasversali non limitate a una singola procedura, quali, per esempio, le metodologie utilizzate per la valutazione del valore aggiunto, del prezzo e del rimborso di un farmaco.

Si è ritenuto utile inquadrare il processo di interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche considerando due momenti importanti: la sottomissione del Dossier all’*European Medicines Agency* (EMA) e la sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso all’AIFA. All’interno dell’orizzonte temporale citato sopra sono state identificate tre fasi: la prima riguarda il periodo prima della sottomissione all’EMA (*Early dialogue*), la seconda comprende il lasso temporale tra la sottomissione all’EMA e la sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso presso l’AIFA e la terza e ultima riguarda il periodo post-sottomissione del Dossier all’AIFA.

Di seguito vengono dettagliate le riflessioni condivise dal Gruppo per ciascuna delle fasi identificate.

Fase pre-sottomissione all’EMA

Nella fase definita di “*early dialogue*”, le Aziende dovrebbero avere la possibilità di richiedere all’AIFA un “*HTA Advice*” nazionale in fase precoce al fine di potersi preparare per il successivo processo JCA.

Fase pre-sottomissione all’AIFA

Anche l’interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche nella fase pre-sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso dovrebbe partire, secondo il GDL, da una richiesta delle Aziende all’AIFA, con l’obiettivo di realizzare preventivamente una discussione su specifici temi che saranno contenuti nel Dossier da presentare.

Fase post-sottomissione all’AIFA

In linea con quanto previsto dal Decreto 2 agosto 2019, nella fase post-sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso all’AIFA, il modello di interazione potrebbe essere attivato tanto dalle Aziende quanto dall’AIFA. L’obiettivo è di strutturare l’interazione tra le parti in fase istruttoria (*Scoping Meeting* e successivamente con CSE in fase negoziale (audizione)).

L’AIFA potrebbe definire e condividere i criteri per l’accesso all’audizione, utilizzando per le interlocuzioni (pre- e post-audizione) le piattaforme “*Front End AIFA*” ed “*E-DOSSIER*” già esistenti.

Tali interazioni avrebbero l’obiettivo di chiudere in modo efficace e tempestivo la negoziazione, favorendo una maggiore comunicazione tra le parti ed evitando i rischi di incomprensioni o di errate interpretazioni delle argomentazioni condivise tra le parti.

Ulteriori momenti di confronto

Per quanto riguarda il modello di interazione tra AIFA e Aziende su tematiche di carattere più generale e trasversali, non legate a singole procedure, la discussione ha identificato diversi momenti e argomenti sui quali un approfondimento sarebbe utile:

- la discussione su forme e criteri di accesso precoce;
- il confronto circa la revisione dei criteri di Innovatività;
- la possibilità di istituire dei “*Pipeline Meeting*” finalizzati alla presentazione e alla discussione dei *pipeline*, anche in integrazione all’attività di *Horizon Scanning*;
- il monitoraggio e il governo della spesa;
- le azioni di governo delle condizioni di rimborsabilità e del comportamento prescrittivo (p. es., Note AIFA, Piani terapeutici, Registri);
- la revisione delle politiche relative a specifiche categorie di farmaci o aree terapeutiche.

Ogni singolo elemento meriterebbe un approfondimento circa le modalità operative di interazione.

Conclusioni

In conclusione, dai lavori del Gruppo di Mogliano VII è emerso un quadro ricco di sfide ma anche di significative opportunità. Da un lato, la necessità di adattarsi a processi nuovi e più complessi, come coordinare valutazioni multilivello, sviluppare nuove competenze e gestire interlocuzioni più frequenti, pone interrogativi importanti agli attori del sistema. Vi sono rischi di disallineamento tra valutazioni europee e nazionali e inevitabili incrementi del carico di lavoro (con la conseguente necessità di disporre di risorse dedicate e la sfida di mantenere elevata la qualità delle decisioni in tempi più stretti). D'altro canto, le opportunità di miglioramento sono tangibili: un processo HTA più coordinato e trasparente può evitare duplicazioni inutili, accelerare l'accesso dei pazienti alle terapie innovative e favorire una maggiore prevedibilità per tutti i soggetti coinvolti. L'Italia, in particolare, può cogliere l'occasione per rafforzare la propria autorevolezza scientifica nel contesto europeo, diventando un modello di implementazione efficace del Regolamento e di collaborazione virtuosa tra ente regolatorio e industria.

Acknowledgements

Gli Autori ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro per il loro contributo: Alquati Giovanni (Gilead), Braucci Edoardo (Boehringer Ingelheim), De Spirito Danilo (Bayer), Dentali Francesco (Asst dei Sette Laghi, FADOI), Drago Filippo (Università di Catania), Ianna Paola (Daiichi Sankyo), La Greca Antonio (Settore HTA ed Economia del Farmaco, AIFA), Lanzillotta Giuseppe (Alexion), Lombardozzi Lorella (AO San Camillo Forlanini, Roma), Mangrella Mario (Italfarmaco), Pala Roberto (Menarini), Panzeri Nicola (Roche), Paoles Luca (Farmindustria), Pavone Francesco (Biogen), Perrone

Leonardo (Abbvie), Pippo Lara (CSL Behring), Pompilio Giuseppe (Janssen), Riccaboni Massimo (IMT School for Advanced Studies, Lucca), Rondena Roberta (Novartis), Ruffini Luca (Amarin), Samele Riccardo (Regeneron), Sammak Susan (Amgen), Santacroce Roberto (GSK), Sinibaldi Alessandra (Alfasigma), Siviero Paolo Daniele (Farmindustria), Tropea Maurizio (MSD), Valenzano Gianfranco (AstraZeneca).

Disclosures

Conflict of interest: WM and MM have no conflict of interest to declare. FD is an employee and holds stock options of Sanofi. AP is an employee and holds stock options of Moderna Italy s.r.l., she gives paid lessons at ALTEMS (Università Cattolica del Sacro Cuore) and is a board member of SIHTA, board member and vice-president of SIARV and responsible of the study group HTA & Market Access of AFI. PP participated to an advisory board held by More Than Access and she is in the Scientific Council of SIF (Italian Society of Pharmacology), ATMP Forum and Explorare (Cencora).

Financial support: This study received no grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 458/1 del 22-12-2021. REGOLAMENTO (UE) 2021/2282 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2021 [Online](#) (Accessed July 2025)
2. Dephaforum. Quaderni di Mogliano Veneto. Edizione 2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
3. GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020. DECRETO 2 agosto 2019 Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (20A03810) [Online](#) (Accessed July 2025)