

ACCESSO TEMPESTIVO AI FARMACI NEL QUADRO DI UNA GESTIONE PIU' STRUTTURATA DEL PROCESSO NEGOZIALE: DATI E RIFLESSIONI

Claudio Jommi,^{1,4} Carmine Pinto,^{2,4} Giovanni Ravasio^{3,4}

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

²Direttore Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio-Emilia

³Direttore Economia Sanitaria

⁴Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI)

La valutazione dei farmaci ai fini delle decisioni di accesso e rimborsabilità a carico del SSN è una attività complessa che richiede risorse qualificate e tempo. In un momento di grandi cambiamenti e di implementazione della riforma dell'AIFA, la presente analisi vuole rappresentare un contributo a supporto di riflessioni finalizzate a una gestione più strutturata del processo negoziale e di allocazione più razionale delle relative risorse.

Nello specifico, sono stati analizzati e/o elaborati i dati relativi a: (i) tempi necessari per ottenere il rimborso dei farmaci nei Paesi europei; (ii) tempi di valutazione e negoziazione di alcune categorie di medicinali per i quali la normativa italiana prevede un processo accelerato (100 giorni); (iii) tempistiche e numerosità delle procedure di prezzo e rimborso suddivise per tipologie negoziali in Italia. Sono state inoltre approfondite le evidenze sui programmi di accesso precoce ai medicinali a carico del sistema sanitario pubblico in Francia e in Italia.

1. NUOVI FARMACI: RIMBORSO E TEMPI DI ACCESSO A LIVELLO EUROPEO

L'analisi "EFPIA Patients WAIT (Waiting to Access Innovative Therapies) Indicator Survey" (di seguito report WAIT), a cura di IQVIA, fornisce una overview a livello europeo sull'accesso dei nuovi farmaci approvati con procedura centralizzata (esclusi biosimilari e, eventualmente, generici), approfondendo: (i) il tasso di rimborso (farmaci rimborsati per l'indicazione approvata a livello europeo; farmaci rimborsati per un'indicazione / popolazione più ristretta; farmaci non rimborsati); (ii) i tempi di accesso al rimborso, ovvero i tempi tra approvazione UE e completamento dei processi di valutazione e negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso a livello nazionale. Il report WAIT 2022¹ (pubblicato ad aprile 2023) e riferito a tutte le nuove autorizzazioni tra il 2018 e il 2021, riporta i dati relativi a 168 farmaci per 37 paesi europei (27 EU e 10 non EU). Considerando le 5 nazioni più popolose in Europa, 147 (88%) sono rimborsati in Germania, 135 (80%) in Italia, 112 (67%) in Francia, 111 (66%) in Inghilterra e 98 (58%) in Spagna. Secondo lo stesso report esiste una quota di tali farmaci per i quali il rimborso è limitato a indicazioni più restrittive rispetto a quella approvata: pari al 12% in Italia, 17% in Francia, 45% in Inghilterra e 51% in Spagna.

Per quanto riguarda i tempi di accesso al rimborso di questi medicinali, la tempistica media è pari a 128 giorni in Germania (si tratta di tempi necessari ad approvare la commercializzazione, in quanto i farmaci vengono rimborsati al prezzo liberamente determinato dalle imprese, con negoziazione successiva degli sconti e conferma della rimborsabilità attraverso il sistema AMNOG), 329 in Inghilterra, 436 in Italia, 508 in Francia, 629 in Spagna, 517 in media nelle 37 nazioni considerate (tabella 1 a pagina 2).

Per una lettura più consapevole dei confronti internazionali, è importante sottolineare due elementi. In primo luogo l'identificazione dei casi di rimborso ristretto a sottopopolazioni si basa

NUOVI FARMACI: RIMBORSO E TEMPI DI ACCESSO A LIVELLO EUROPEO (Report WAIT)							
Tutti i nuovi farmaci (2018-2021). Report WAIT 2022 ¹	Farmaci	EU Approvals 168	Germania 147	Italia 135	Francia 112	Inghilterra 111	Spagna 98
	Tempistiche	EU Average 517 gg	Germania 128 gg	Inghilterra 329 gg	Italia 436 gg	Francia 508 gg	Spagna 629 gg
Tutti i nuovi farmaci (2017-2020). Report WAIT 2021 ²	Farmaci	EU Approvals 160	Germania 147	Italia 127	Inghilterra 108	Francia 105	Spagna 85
	Tempistiche	EU Average 511 gg	Germania 133 gg	Inghilterra 340 gg	Italia 429 gg	Francia 497 gg	Spagna 517 gg
Francia: Il report WAIT 2021 riporta la seguente annotazione: "Se si considera che i 44 farmaci inseriti nel programma ATU (Autorisations d'accès précoce) - per i quali il processo di negoziazione del prezzo è solitamente più lungo - sono direttamente disponibili (time to availability = 0), la tempistica media per i 105 farmaci disponibili in Francia periodo 2017-2020 è pari a 240 giorni, anziché 497 giorni". Annotazione non riportata nel report WAIT 2022 (19 farmaci nel programma ATU nel periodo 2018-2021).							

Tabella 1

su documenti pubblici e non è detto che per l'Italia siano stati tracciati i farmaci soggetti a registro e per i quali la scheda di eleggibilità al rimborso specifichi condizioni più restrittive rispetto a quella approvata. Se così fosse i casi di rimborso pieno sarebbero sovrastimati.

Inoltre, l'analisi WAIT non include i tempi per i farmaci inseriti in programmi di accesso precoce (ovvero antecedenti alla loro approvazione). Ad esempio, in Inghilterra, l'Early Access to Medicines Scheme della MHRA - Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, oltre al fatto che interessa un piccolo sottogruppo di medicinali con ridotta incidenza sulle tempistiche medie complessive, l'accesso precoce è coperto in gran parte dall'industria e, quindi, non si tratta di un rimborso anticipato. In altri paesi, invece, l'accesso precoce è rimborsato dal sistema sanitario. Questo avviene per i farmaci inseriti in Lista 648 (come accesso precoce) in Italia e, soprattutto, in Francia con il programma ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation).

Il report WAIT 2021² indica che "la tempistica media in Francia nel periodo 2017-2020 è pari a 497 giorni per 105 farmaci disponibili, che include i 44 medicinali inseriti nel programma ATU, per i quali la negoziazione del prezzo è solitamente più lunga. Se si considera però che tali farmaci sono già disponibili al momento dell'approvazione EMA, il tempo medio nel periodo per tutti i 105 medicinali risulta pari a 240 giorni". Il dato specifico non è riportato nel Report WAIT 2022, che indica 19 farmaci inseriti nel programma ATU nel periodo 2018-2021.

Lo scenario europeo 2017-2020 – che evidenzia un tempo medio in Italia pari a 429 giorni per i 127 farmaci disponibili nel periodo – è sovrapponibile a quello del 2018-2021 (tabella 1).

Approfondendo l'analisi relativamente al periodo 2018-2021 (Report WAIT 2022) per tutte le tipologie dei farmaci analizzate (alcuni medicinali vengono considerati in più tipologie) nelle 5 nazioni più popolate si evidenzia (tabella 2 a pagina 3):

- che l'Italia è il secondo paese, in termini di numero di farmaci resi accessibili ai pazienti e il terzo per il tempo medio di accesso (ad eccezione delle terapie di combinazione);
- in Germania tempistiche molto più ridotte per tutte le tipologie rispetto agli altri paesi, a seguito di scelte di politica farmaceutica sopra menzionate;
- che l'Inghilterra è il secondo paese per tempistiche di accesso per tutte le tipologie, nonostante il processo di HTA presenti un'elevata strutturazione;
- tempi inferiori rispetto alla media "tutti i farmaci" per oncologici e terapie di combinazione (pari, rispettivamente a 419 e 415 giorni in Italia);

NUOVI FARMACI: RIMBORSO E TEMPI DI ACCESSO A LIVELLO EUROPEO							
Suddivisi per tipologie analizzate da Report WAIT 2022 ¹							
Tutti i nuovi farmaci	Farmaci	EU Approvals 168	Germania 147	Italia 135	Francia 112	Inghilterra 111	Spagna 98
	Tempistiche	EU Average 517 gg	Germania 128 gg	Inghilterra 329 gg	Italia 436 gg	Francia 508 gg	Spagna 629 gg
Farmaci Oncologici	Farmaci	EU Approvals 46	Germania 45	Italia 38	Francia 35	Inghilterra 33	Spagna 26
	Tempistiche	EU Average 526 gg	Germania 102 gg	Inghilterra 241 gg	Italia 419 gg	Francia 485 gg	Spagna 611 gg
Farmaci Orfani	Farmaci	EU Approvals 61	Germania 55	Italia 50	Francia 48	Inghilterra 36	Spagna 31
	Tempistiche	EU Average 625 gg	Germania 89 gg	Inghilterra 362 gg	Italia 477 gg	Francia 653 gg	Spagna 786 gg
Farmaci Orfani Non Oncologici	Farmaci	EU Approvals 44	Germania 38	Italia 36	Francia 34	Inghilterra 26	Spagna 23
	Tempistiche	EU Average 626 gg	Germania 78 gg	Inghilterra 398 gg	Italia 513 gg	Francia 695 gg	Spagna 814 gg
Combo Terapie	Farmaci	EU Approvals 22	Germania 18	Italia 18	Francia 14	Inghilterra 14	Spagna 12
	Tempistiche	EU Average 426 gg	Germania 129 gg	Inghilterra 262 gg	Francia 357 gg	Italia 415 gg	Spagna 541 gg

Alcuni farmaci vengono considerati in più tipologie analizzate

Tabella 2

- tempistiche maggiori rispetto alla media "tutti i farmaci" per medicinali a designazione orfana e orfani non oncologici (pari rispettivamente a 477 e 513 giorni in Italia), ad eccezione della Germania nella quale risultano più ridotte.

2. SCHEMI DI ACCESSO PRECOCE AI FARMACI IN FRANCIA E IN ITALIA

Nel nostro Paese non esiste uno schema strutturato di accesso precoce come il programma AP francese³ che ha rimodulato il programma ATU dal 1° luglio 2021.

Tra le principali caratteristiche del programma AP si ricorda che:

- copre sia la fase pre-Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), sia la fase tra AIC e chiusura della negoziazione di Prezzo e Rimborso (P&R);
- riguarda farmaci per i quali esiste uno sviluppo clinico in corso (non include l'uso off-label, in senso stretto);
- ha una durata di un anno ed è rinnovabile;
- è finanziato dal sistema di assicurazioni sociali, ma non è previsto un fondo dedicato;
- può essere richiesto dalle imprese prima o dopo la sottomissione ad EMA del dossier per l'approvazione del farmaco;
- prevede come criteri di eleggibilità: (i) un target rappresentato da malattia grave, rara o invalidante; (ii) un rapporto rischio/beneficio assoluto favorevole; (iii) l'assenza di un trattamento alternativo appropriato tra i comparatori clinicamente rilevanti; (iv) l'impossibilità di ritardare l'inizio del trattamento, perché questo comporterebbe un rischio grave e immediato per la salute del paziente; (v) la presunzione di innovatività (sostanziale cambiamento in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità o impatto organizzativo; assenza di incertezze significative in relazione alla sicurezza);

- richiede un piano di raccolta dati, a carico delle imprese. I dati vengono raccolti in condizioni di routine assistenziale e non come parte di uno studio di ricerca, e si riferiscono a informazioni sulle caratteristiche del paziente, le condizioni d'uso, l'efficacia (inclusa la qualità della vita correlata allo stato di salute), e la sicurezza.

Un'analisi retrospettiva della valutazione delle richieste di AP aggiornata a maggio 2023 e presentata durante il 22° Convegno "Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie" (20 giugno 2023)⁴ evidenzia come su 106 richieste di AP, il 74% è stata accettata (tutte le 32 richieste di rinnovo sono state approvate). Poco più del 50% delle richieste riguarda farmaci onco-ematologici (con un tasso di accettazione del 78%). Delle 28 richieste non accettate: per 7 la motivazione è l'assenza di innovatività; per 6 la presenza di alternative terapeutiche; per 13 entrambi i fattori; per 2 la valutazione negativa del rapporto assoluto rischio/benefici.

In Italia i due principali schemi di accesso precoce, non confrontabili con il modello francese, sono stati introdotti con la Legge 648/96 e la Legge 326/03.

Il primo è un programma con obiettivo misto (uso off-label e accesso precoce), finanziato di fatto dalle regioni, che può essere attivato in caso di assenza di valide alternative terapeutiche e, con riferimento all'off-label in senso stretto, se le alternative sono meno costose (motivazione economica).

Il secondo è attivato su richiesta per il singolo paziente, ha criteri di eleggibilità specifici (bisogno terapeutico, malattia rara o grave), e disponibilità di risorse condizionata dall'entità del finanziamento, che attinge al contributo che le imprese farmaceutiche forniscono ogni anno sulle proprie spese di promozione (7%, di cui 2% vincolato ad altri obiettivi e 50% del restante 5% destinato appunto all'accesso precoce ai farmaci).

Nel nostro Paese altri percorsi, introdotti spesso per obiettivi diversi, permettono un accesso precoce che risulta frammentato: la Legge 94/98 (uso off-label), il DM 08/05/2003 (uso compassionevole), il DM 07/09/2017 (uso terapeutico), la Classe Cnn (farmaci fascia C, non negoziati).

3. TEMPISTICHE PROCEDURE DI VALUTAZIONE DEI FARMACI IN ITALIA

Il "Rapporto AIFA sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci" (di seguito rapporto AIFA) analizza il tempo che intercorre dal parere del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'EMA alla trasmissione alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (G.U.R.I.). Il rapporto – relativamente sovrapponibile al report WAIT – suddivide tali tempistiche in 5 fasi, di cui tre di competenza AIFA (figura 1):



Figura 1

- “Fase 3 - Verifica amministrativa”, intercorrente tra la presentazione della domanda di P&R in AIFA e il completamento della verifica amministrativa;
- **“Fase 4 - Durata intero procedimento” misura il tempo impiegato dal completamento della verifica amministrativa, l’iter valutativo – che comprende sia la valutazione tecnica da parte della Commissione Tecnico Scientifica-CTS sia la valutazione di prezzo e rimborso (P&R) da parte del Comitato Prezzo e Rimborso-CPR – fino alla data di conclusione di tale iter che corrisponde: (i) nel caso di procedura contrattata al momento in cui il Consiglio di Amministrazione (CDA) emana la propria delibera; (ii) nel caso di procedura non contrattata all’accordo non raggiunto.**
- “Fase 5 - Tempo per la trasmissione in G.U.R.I.” che intercorre tra il completamento dell’iter valutativo e la trasmissione in Gazzetta Ufficiale del provvedimento autorizzativo ai fini di P&R. Inoltre, nel rapporto AIFA sono state individuate due macro-categorie: “GENERICI” (farmaci equivalenti, biosimilari, copia e importazioni parallele) e “NON GENERICI”, per la quale sono disponibili dati suddivisi per le diverse tipologie negoziali: saranno qui presentati i dati relativi alle “nuove entità chimiche”, mentre quelli per le altre tipologie saranno approfondite al paragrafo 5.

Il rapporto AIFA 2018-2022 (pubblicato ad Aprile 2023)⁵ evidenzia per l’anno 2022 che l’83% delle procedure per i GENERICI si è conclusa, mentre per i NON GENERICI il dato 2022 non risulta consolidato (procedure concluse <40%): pertanto la presente analisi si focalizzerà sui dati del periodo 2018-2021 per entrambe le macro-categorie e sulla “Fase 4 - Durata intero procedimento”, quella più importante.

In particolare nel periodo 2018-2021 e per la Fase 4, risultano concluse per i GENERICI il 99% delle procedure, il 95% per i NON GENERICI, e tra questi il 92% delle “Nuove entità chimiche”, con tempistiche medie pari, rispettivamente, a 94, 286 e 361 giorni (tabella 3).

CONFRONTO (PROCEDURE E TEMPISTICHE) DI ALCUNE TIPOLOGIE DI FARMACI
Fase 4 - Durata intero procedimento (ANNO 2018-2021)*

TIPOLOGIE FARMACI	N° procedure ENTRATE	Procedure CONCLUSE		
		N°	%	Media GG
GENERICI	1902	1892	99%	94
NON GENERICI	1490	1414	95%	286
NUOVE ENTITA' CLINICHE	146	135	92%	361

*Rapporto AIFA: dati 2022 non consolidati (procedure concluse <40%)⁵

Tabella 3

4. ANALISI “PROCEDURA 100 GIORNI” RELATIVA A FARMACI NON ORFANI

Esiste in Italia un “programma di prioritizzazione”, al fine di permettere un accesso tempestivo dei pazienti a tre categorie di medicinali: “farmaci orfani; di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale; ospedalieri”. Si tratta della “**procedura 100 giorni**”, prevista dall’art. 12, comma 3 D.L. 158/2012 (convertito dalla L.189/2012), modificato dall’articolo 44, comma 5 bis D.L. 69/2013 (convertito dalla L. 98/2013”).⁶

Tale procedura prevede che:

- la domanda di classificazione e prezzo possa essere presentata anteriormente al rilascio dell’AIC, ma una volta ottenuto il parere positivo del CHMP di EMA;
- il termine di conclusione del procedimento sia di 100 giorni (anziché i 180 giorni previsti per tutti i farmaci), decorrente dalla data di presentazione della domanda, corredata della necessaria documentazione;
- **AIFA valuti in via prioritaria tali farmaci**, dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti

pendenti alla data di presentazione della domanda, anche attraverso la fissazione di sedute straordinarie delle competenti Commissioni.

Inoltre la procedura distingue tra “farmaci orfani”, la cui domanda di accesso non è sottoposta al preventivo parere della CTS, e “**farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, nonché ospedalieri**” (di seguito “farmaci non orfani 100 giorni”), **per i quali è previsto un preventivo parere circa l'ammissibilità da parte della CTS** (il cui risultato non è pubblico dal terzo trimestre 2017). La presente analisi ha approfondito le tempistiche per questi ultimi medicinali.

Come già evidenziato, per i farmaci orfani si riscontrano tempistiche più lunghe rispetto alla media di tutti i farmaci a livello europeo (Report WAIT 2022 - Periodo di analisi 2018-2021).¹

Nel periodo 2014-2023 la CTS ha espresso il parere preventivo per l'ammissibilità alla procedura relativamente a 39 domande per “farmaci non orfani 100 giorni”: 1 (2014), 8 (2015), 7 (2016), 5 (2017), 6 (2018), 4 (2019), 2 (2020), 2 (2021), 4 (2022) e nessuna nel 2023.

L'analisi, relativamente alla finestra temporale di valutazione, ha suddiviso questi farmaci in due gruppi prendendo come riferimento l'applicazione del “nuovo modello di valutazione dell'innovatività”, a seguito della determina AIFA 1535-2017 avvenuta nel mese di maggio 2017.

I dati sono stati desunti dalle Gazzette Ufficiali, tranne le date del parere preventivo CTS e dell'inizio valutazione da parte della CTS, tratti dai verbali della Commissione stessa.

Per quanto riguarda la “fase 4 - Durata intero procedimento”, che per la procedura 100 giorni è compresa tra la data del preventivo parere di accesso da parte CTS fino alla delibera del CDA, **l'analisi ha evidenziato che** (tabella 4A a pagina 7):

- **15 farmaci nel periodo 2014 - aprile 2017 hanno concluso l'iter valutativo con una tempistica media pari a 339 giorni** (mediana 283 giorni; min 192; max 647), in particolare
 - ✓ per gli 8 farmaci con parere preventivo favorevole il tempo medio è risultato di 261 giorni
 - ✓ per i 7 farmaci con parere preventivo non favorevole il tempo medio è risultato di 429 giorni
- **24 farmaci nel periodo maggio 2017 -2023 hanno concluso l'iter valutativo con una tempistica media pari a 345 giorni** (mediana 274 giorni; min 191; max 859).
- 4 farmaci, tra questi ventiquattro, non hanno chiesto la valutazione di Innovatività e la loro tempistica media è risultata pari a 323 giorni.
- Gli altri 20 farmaci hanno invece richiesto la valutazione di Innovatività (3 dei quali per due indicazioni diverse, con esiti finali talvolta differenti, quindi per un totale di 23 farmaci/indicazioni):
 - ✓ 8 farmaci/indicazioni hanno ricevuto l'innovatività Piena, con una tempistica media di 328 giorni
 - ✓ 5 farmaci/indicazioni hanno ricevuto l'innovatività Condizionata, con un tempo medio di 318 giorni
 - ✓ 10 farmaci/indicazioni non sono stati valutati innovativi, con una tempistica media di 380 giorni

L'analisi evidenzia quindi che non sono mai state rispettate le tempistiche 100 giorni indicate a livello normativo per questi farmaci.⁶

Sono state quindi confrontate per la “fase 4” e per il periodo 2018-2021 le tempistiche relative a 14 “farmaci non orfani 100 giorni” con quelle dei 1.414 farmaci NON GENERICI e 135 “nuove entità chimiche”. Pur essendo esiguo il numero dei “farmaci non orfani 100 giorni” confrontati, i relativi dati sono sovrapponibili a quelli della medesima tipologia: sia per i 15 medicinali valutati nel periodo 2014 - aprile 2017, sia per i 24 farmaci valutati nel periodo maggio 2017 -2023. La tempistica media dell'intero periodo 2014-2023 risulta pari a 343 giorni.

Il confronto 2018-2021 evidenzia relativamente al tempo medio per i “farmaci non orfani 100 giorni”: 346 gg. vs 286 gg. (+ 60 gg.) rispetto ai NON GENERICI, e 346 gg. vs 361 gg. (- 15 gg.) rispetto alle “nuove entità chimiche” (tabella 4B a pagina 7).

CONFRONTO TEMPISTICHE DI ALCUNE TIPOLOGIE DI FARMACI Fase 4 - Durata intero procedimento (ANNO 2018-2021)*				
	PERIODI VALUTAZIONE	NUMERO FARMACI	TIPOLOGIE FARMACI	TEMPISTICA MEDIA GG
Tabella 4A	2014 - aprile 2017	15	Farmaci non orfani procedura 100 giorni	339 gg
	maggio 2017-2023	24		345 gg
Tabella 4B	2018-2021	14	Farmaci non orfani procedura 100 giorni	346 gg
		1414	NON GENERICI	286 gg
		135	Nuove Entità Chimiche	361 gg

*Rapporto AIFA: dati 2022 non consolidati (procedure concluse <40%)⁵

Tabella 4A-4B

Si conferma che non è stata quindi di fatto attivata “una corsia preferenziale”, rispetto agli altri medicinali, per garantire un accesso tempestivo dei pazienti a questi farmaci, come previsto nella norma istitutiva.⁶

Al fine di individuare aree di miglioramento relative ai “farmaci non orfani 100 giorni” sono state approfondite, per i due diversi periodi di valutazione (2014 -aprile 2017 e maggio 2017-2023), le attività in cui si articola la “Fase 4” (tabella 5).

Le tempistiche medie sono rimaste sostanzialmente invariate nel tempo, tranne per il periodo tra parere preventivo e inizio fase di valutazione CTS (sottofase A), ridotta da 95 a 74 giorni, e il periodo intercorrente tra la fine della valutazione CTS e la chiusura di quella CPR (sottofase C), incrementata da 123 a 158 giorni. **La tempistica relativa all’attività CTS (sottofase B) – nonostante un maggior onere derivante dalla valutazione dell’innovatività terapeutica necessiti di adeguate tempistiche di approfondimento – è rimasta di fatto immutata.**

Ci sono quindi spazi di miglioramento nell’iter della procedura 100 giorni: le tempistiche delle varie sottofasi possono essere ridotte attraverso una razionalizzazione nell’ambito della nuova Commissione Scientifica ed Economica del farmaco (CSE).

Infine, per la "Fase 3 - Verifica amministrativa", che per questi farmaci misura il tempo dalla presentazione della domanda al preventivo parere circa l'ammissibilità da parte della CTS, devono essere rese pubbliche le tempistiche relative (come il parere stesso) per poter valutare il rispetto di quanto indicato a livello normativo per questi farmaci.

FARMACI NON ORFANI 100 GIORNI: ANALISI TEMPISTICHE 2014-2023 Fase 4 - Durata intero procedimento						
PERIODI VALUTATI	NUMERO FARMACI	Tempistica Media Fase 4 (Sottofasi A+B+C+D)	Sottofase A	Sottofase B	Sottofase C	Sottofase D
			Da parere preventivo a inizio CTS	Valutazione CTS	Da chiusura CTS a chiusura CPR	da chiusura CPR a Delibera
2014 - aprile 2017	15	339 gg	95 gg	71 gg	123 gg	50 gg
maggio 2017-2023	24	345 gg	74 gg	72 gg	158 gg	41 gg

Tabella 5

5. IMPATTO GESTIONALE DIVERSE TIPOLOGIE NEGOZIALI SULLE ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE AIFA

Nel Rapporto AIFA per le procedure relative ai NON GENERICI sono disponibili i dati suddivisi per le seguenti tipologie negoziali (in ordine decrescente di numerosità): (1) "confezioni in sostituzione/nuove", (2) "estensione delle indicazioni", (3) "rinegoziazione prezzo e/o condizioni", (4) "nuove entità chimiche", (5) "farmaci orfani per malattie rare", (6) "modifica del dosaggio unitario", (7) "variazioni del regime di rimborsabilità", (8) "associazione di principi attivi noti", (9) "altro", (10) "carenza di mercato".

Per determinare le tempistiche medie delle diverse tipologie negoziali, l'analisi si è focalizzata sui dati del periodo 2018-2021 (in quanto il dato 2022 per i NON GENERICI risulta non consolidato: procedure concluse < 40%). Uniche eccezioni, sono quelle relative alle tipologie 6-7-8-9-10, che rappresentano complessivamente il 6% del totale delle procedure e per le quali è disponibile il tempo medio solo del periodo 2018-2022.

In tabella 6 sono riportati – per quanto riguarda la Fase 4 "Durata intero procedimento" – i dati per tutti i farmaci suddivisi per le tipologie negoziali: il numero delle procedure entrate e la loro incidenza sul totale delle stesse, la percentuale delle procedure concluse e il relativo tempo medio.

L'analisi evidenzia che i GENERICI rappresentano il 56% delle procedure in entrata, mentre i NON GENERICI il 44%; tra questi le prime 5 tipologie negoziali sono:

- "confezioni in sostituzione/nuove": 12% procedure con un tempo medio di 216 giorni
- "estensione delle indicazioni": 12% procedure con un tempo medio di 309 giorni
- "rinegoziazione prezzo e/o condizioni": 8% procedure con un tempo medio di 317 giorni
- "nuove entità chimiche": 4% procedure con un tempo medio di 361 giorni
- "farmaci orfani per malattie rare": 2% procedure con un tempo medio di 397 giorni

DURATA INTERO PROCEDIMENTO AIFA (fase 4): SUDDIVISIONE PER TIPOLOGIE NEGOZIALI

TIPOLOGIA NEGOZIALE	PERIODO 2018-2021				PERIODO 2018-2022*			
	Procedure ENTRATE	Incidenza Procedure ENTRATE	% Procedure CONCLUSE	Tempistica Media GG CONCLUSE	Procedure ENTRATE	Incidenza Procedure ENTRATE	% Procedure CONCLUSE	Tempistica Media GG CONCLUSE
1 Confezioni in sostituzione/nuove	407	12%	99%	216	510	12%	90%	
2 Estensione delle indicazioni	399	12%	97%	309	502	12%	82%	
3 Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	292	8%	86%	317	350	8%	75%	
4 Nuove entità chimiche	146	4%	92%	361	179	4%	77%	
5 Farmaci Orfani per malattie rare	69	2%	94%	397	88	2%	74%	
6 Modifica del dosaggio unitario	67	2%	99%		73	2%	93%	280
7 Variazioni del regime di rimborsabilità	42	2%	98%		67	2%	85%	150
8 Associazione di principi attivi noti	35	1%	100%		45	1%	84%	350
9 Altro (Non Generici)	32	1%	100%		36	1%	89%	172
10 Carenza di mercato	1	0%	100%		1	0%	100%	241
Totale Non Generici	1490	44%	95%	286	1851	44%	83%	
Generici	1902	56%	99%	94	2271	56%	97%	
Non Generici + Generici	3392	100%	97%		4122	100%	90%	

*Rapporto AIFA: dati 2022 non consolidati (procedure concluse <40%)⁵

Tabella 6

in riferimento alle evidenze indicate, è stato stimato l'impatto gestionale (tempo dedicato) delle diverse tipologie negoziali sulle attività di valutazione AIFA. In particolare, è stato prima **determinato il numero totale di giorni di ogni tipologia: numero procedure (entrate) specifiche nel periodo 2018-2022** (l'incidenza percentuale delle diverse tipologie negoziali non varia sensibilmente negli anni: i dati relativi al periodo 2018-2022 sono sovrapponibili a quelli 2018-2021) **x tempistica relativa** (dato 2018-2021 per le tipologie 1-5, dato 2018-2022 per le tipologie 6-10).

E' stato quindi stimato l'impatto gestionale (in termini percentuali) sul totale delle tipologie negoziali (tabella 7). L'analisi ha evidenziato che:

- nonostante i farmaci **GENERICI** costituiscano il 56% del totale delle procedure, rappresentano il 29% della stima dell'impatto gestionale; mentre i farmaci **NON GENERICI**, pari al 44% delle procedure, rappresentano il 71% della stima del tempo dedicato;
- 3 tipologie negoziali **NON GENERICHE** rappresentano il 32% delle procedure con un impatto gestionale complessivo del 51% sulle attività di valutazione AIFA: **confezioni in sostituzione/nuove (12% procedure e 15% impatto)**, estensione indicazioni (12% e 21%), rinegoziazioni (8% e 15%); tra queste, **la tipologia confezioni in sostituzione/nuove è quella con minore rilevanza clinica ed economica, sulla quale si può quindi intervenire per ridurre le tempistiche;**
- **le tipologia "nuove entità chimiche" e "farmaci orfani per malattie rare" rappresentano rispettivamente il 4% e 2% delle procedure con un tempo dedicato pari al 9% e al 5%.**

STIMA IMPATTO GESTIONALE TIPOLOGIE NEGOZIALI AIFA (2018-2022)*						
Tipologia negoziale	Procedure ENTRATE 2018-2022	% Procedure su totale	Tempistica Media GG	Stima IMPATTO GESTIONALE	% PROCEDURE SU IMPATTO GESTIONALE	
1 Confezioni in sostituzione/nuove	510	12%	216 (1)	110.160	15%	
2 Estensione delle indicazioni	502	12%	309 (1)	155.118	21%	
3 Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	350	8%	317 (1)	110.950	15%	
4 Nuove entità chimiche	179	4%	361 (1)	64.619	9%	
5 Farmaci Orfani per malattie rare	88	2%	397 (1)	34.936	5%	
6 Modifica del dosaggio unitario	73	2%	280 (2)	20.440	3%	
7 Variazioni del regime di rimborsabilità	67	2%	150 (2)	10.050	1%	
8 Associazione di principi attivi noti	45	1%	350 (2)	15.750	2%	
9 Altro (Non Generici)	36	1%	172 (2)	6.192	1%	
10 Carenza di mercato	1	0%	241 (2)	241	0%	
Totale Non Generici	1851	44%	286 (1)	529.386	71%	
Generici	2271	56%	94 (1)	213.474	29%	
Non Generici + Generici	4122	100%		742.860	100%	

*Rapporto AIFA: dati 2022 non consolidati (procedure concluse <40%)
(1) Tempistica Media periodo 2018-2021 (2) Tempistica Media periodo 2018-2022

Tabella 7

CONCLUSIONI

In un momento di grandi cambiamenti e di implementazione della riforma dell'AIFA, la presente analisi vuole rappresentare un contributo, che da una parte riconosce la complessità e la necessità di tempo per la valutazione dei farmaci ai fini di negoziazione del prezzo e rimborso, dall'altra fornisce suggerimenti per rendere più razionali ed efficienti i processi di valutazione e decisione, implementando programmi di accesso tempestivo per i farmaci ritenuti altamente prioritari per il SSN.

In questa prospettiva, l'analisi ha evidenziato come:

- iniziative di prioritizzazione dell'accesso per i farmaci, come quella francese, possono essere adottate e producono un'accelerazione dei tempi di accesso;
- nel nostro Paese i percorsi che permettono un "accesso precoce" al farmaco sono frammentati e introdotti spesso per obiettivi diversi: Legge 648/96 (uso off-label e accesso precoce) e Legge 326/2003 (su richiesta per il singolo paziente). Legge 94/98 (uso off-label), il DM 08/05/2003 (uso compassionevole), il DM 07/09/2017 (uso terapeutico), la Classe Cnn (farmaci fascia C, non negoziati);
- il contesto regolatorio italiano, oltre a poter strutturare meglio un sistema di "accesso precoce", avrebbe poi delle modalità in essere per rendere più rapida la procedura di valutazione e negoziazione (100 giorni) per alcuni farmaci; tale opportunità di fatto non è stata sfruttata e sarebbe importante rivedere strutturalmente gli ambiti in cui tale valutazione "rapida" ha più senso (ad esempio, per i farmaci che hanno ottenuto un "accesso precoce", essendone stata verificata la priorità di copertura da parte del SSN).

Infine, l'analisi per tipologia di procedura negoziale di AIFA ha evidenziato, ad esempio, che la procedura "confezioni in sostituzione/nuove" (la quale ha un peso poco rilevante sotto il profilo del valore clinico e dell'impatto economico) rappresenta il 15% del tempo dedicato alle attività di valutazione, contro il 9% e 5% dedicato rispettivamente a "nuove entità chimiche" e "farmaci orfani per malattie rare". E' quindi importante che si rifletta, in un contesto valutativo sempre più complesso, su una razionalizzazione delle procedure in valutazione della nuova Commissione Scientifica ed Economica del farmaco (CSE), e che alcune di queste vengano di fatto gestite in via prevalente o esclusiva dagli Uffici di AIFA.

Disclosure: La presente analisi è stata presentata in un evento pubblico, supportato da un "unrestricted grant" di Amgen, Ipsen, Janssen-Cilag e Roche.

Provenienza: non commissionato, non sottoposto a peer-review.

Copyright: © 2023 Economia Sanitaria srl, Monza (Italy)

E-mail: g.ravasio@economiasanitaria.it

BIBLIOGRAFIA

1. “EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey” (Published April 2023) - IQVIA
https://www.efpia.eu/media/s4gf1ego/efpia_patient_wait_indicator_final_report.pdf
(Ultimo accesso: 20 dicembre 2023)
2. “EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey” (Updated July 2022) – IQVIA
https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf
(Ultimo accesso: 20 dicembre 2023)
3. Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C.
“Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case”. J Pharm Policy Pract 2023; 16(1):67
<https://joppp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40545-023-00570-z>
(Ultimo accesso: 20 dicembre 2023)
4. Jommi C. “Early access schemes per i farmaci: confronto internazionale ed ipotesi di riforma”.
Presentazione 22° Convegno di Economia e Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie.
Roma, 20 giugno 2023
http://www.economiasanitaria.it/EPF/JOMMI_Convegno_EPF_2023.pdf
(Ultimo accesso: 20 dicembre 2023)
5. “Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel periodo
gennaio 2018 – 2022” (Aprile 2023) - AIFA
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/2023.04.27_Rapporto_procedure_prezzi_rimborso_farmaci_2018-2022.pdf
(Ultimo accesso: 20 dicembre 2023)
6. Legge 9 agosto 2013, n. 98. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 21
giugno 2013, n. 69, recante disposizioni urgenti per il rilancio dell’economia.
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2013/08/20/194/so/63/sg/pdf>
(Ultimo accesso: 20 dicembre 2023)