


Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: Analisi delle tempistiche di valutazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco

Global & Regional Health Technology Assessment
Volume 2018: 1–9
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2284240318792449
journals.sagepub.com/home/grh


Dario Lidonnici¹, Virginia Ronco¹, Martina Isernia¹,
Elena Lanati¹, Claudio Jommi^{2,3}, Pier Luigi Canonico²
and Armando A. Genazzani²

Abstract

Objectives: To describe the length of time taken by the Italian Medicines Agency (AIFA) to formulate pricing and reimbursement decisions for drugs approved via centralized procedures and to evaluate possible differences between categories of drugs (innovative drugs, oncological and rare disease drugs, products negotiated with Managed Entry Agreements and/or managed via registry).

Methods: Monthly meeting reports of the Technical Scientific Committee (CTS) and the Price and Reimbursement Committee (CPR) as well European and Italian Official Journals were scrutinized from January 2015 to January 2018.

Results: In the scrutinized period, 85 out of 190 drugs obtained reimbursement and were included in the analysis. Overall, time-to-market (CTS assessment opening to Official Journal) was 258 days. About one third of the whole procedure was dedicated to administrative steps, without significant differences between drug categories.

Conclusions: Our analysis shows that transparency makes it possible to determine the length of time taken by AIFA to conclude the Price and Reimbursement (P&R) process. It also suggests that administrative procedures may still be optimized to allow faster access to treatments for patients and provides a starting point to determine future policies in this area.

Keywords

Price and Reimbursement, Innovative drugs, Time-to-market

Date received: 1 December 2017; revised: 1 June 2018; accepted: 12 July 2018

Introduzione

Un rapido accesso ai nuovi trattamenti efficaci rimane una priorità dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e un importante traguardo per le aziende farmaceutiche.¹ Poiché molti dei nuovi farmaci sono approvati a livello centralizzato dalla European Medicines Agency (EMA), l’accesso ai nuovi trattamenti riveste anche un carattere di equità comunitario. Proprio per questo, la Legge 189/2012 ha istituito la classe C_{NN}, in cui è previsto che i farmaci approvati con procedura centralizzata sono automaticamente classificati entro 60

giorni dall’ottenimento dell’AIC europea.² Questo ne consente la commercializzazione, nonostante non abbiano concluso la procedura negoziale con AIFA (“_{NN}” sta per

¹Market Access Provider, Milano (MI), Italy

²Università degli Studi del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Novara, Italy

³Cergas, SDA Bocconi, Milano, Italy

Corresponding author:

Virginia Ronco, Market Access Provider, Via Vincenzo Monti, 3, Milano 20123, Italy.

Email: ronco@maprovider.com



“non negoziato”). Malgrado questo approccio velocizzò formalmente l’arrivo delle nuove terapie, la classificazione in C_{NN} non prevede il rimborso dal SSN, anche se non esclude acquisti a livello regionale o locale. Si tratta quindi di una situazione diversa da altri paesi in cui la rimborsabilità è immediata, salvo successiva negoziazione del prezzo definitivo di accesso al sistema pubblico (sistema AMNOG in Germania), formalmente immediata, anche se soggetta a successiva raccomandazione da parte di soggetti che effettuano valutazioni HTA del farmaco (per es., Inghilterra e Scozia).³ Per i farmaci orfani, quelli di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale e ad uso esclusivo ospedaliero, le imprese possono chiedere una riunificazione delle procedure di Autorizzazione all’Immissione in Commercio e di Prezzo e Rimborso, rinunciando quindi all’inserimento in C_{NN} . La Legge 93/2013 ha previsto il termine di 100 giorni per la conclusione della procedura negoziale.

La procedura negoziale per legge prevede diversi passaggi, di tipo amministrativo o strettamente legati al processo di valutazione. Nello specifico, una volta ricevuta la domanda di rimborso da parte dell’azienda farmaceutica, il Settore HTA ed Economia del Farmaco predispone tutta la documentazione utile alla valutazione da parte della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ai fini della classificazione e rimborsabilità. Dopo l’approvazione della CTS, la pratica passa al Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) per la contrattazione vera e propria.⁴ Le decisioni della CPR possono essere sottoposte nuovamente alla CTS in caso di necessità di un ulteriore parere.⁴ Una volta raggiunto l’accordo su prezzo e rimborso e sulle eventuali ulteriori condizioni contrattuali di accesso (registri, piano terapeutico, accordi di rimborso condizionato), questo deve essere ratificato dal Consiglio d’Amministrazione (CdA). La conseguente determina diventa efficace una volta pubblicata in Gazzetta Ufficiale (GU).⁵

Ulteriore passaggio per ottenere l’accesso è l’introduzione del farmaco nei prontuari terapeutici regionali, per le Regioni che lo richiedono e nelle modalità definite da ciascuna Regione.^{6,7} Al fine di evitare difformità regionali, l’Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano il 18 novembre 2010, n. 197/CSR, confermata con la Legge 189/2012, ha stabilito che i farmaci innovativi o ad innovatività potenziale non necessitano di valutazioni regionali ed entrano di diritto nei prontuari regionali. Questo principio è stato poi confermato dalla legge di bilancio per il 2017.^{2,8,9}

La letteratura sui tempi necessari per l’accesso dei farmaci sul mercato si è arricchita nel tempo di contributi. Le prime evidenze sono state rese pubbliche da EFPIA (European Federation of the Pharmaceutical Industries and Associations). L’ultimo dato pubblico si riferisce al 2012 e mostra come l’Italia presenti, dopo Portogallo e Spagna, i tempi di accesso a livello nazionale più lunghi.¹⁰ Un

secondo contributo specifico sui farmaci oncologici ha integrato con riferimento all’Italia i dati di accesso nazionale con quelli regionali e ha evidenziato come: (i) al netto dei tempi di approvazione europea, il tempo di accesso ai mercati regionali per prodotti censiti tra il 2006 ed il 2008 sia in media pari a 561 giorni, di cui 159 generati dai tempi impiegati dalle imprese per la sottomissione del dossier, 242 per la gestione della negoziazione e 160 per l’accesso regionale, (ii) la presenza di prontuari vincolanti e, soprattutto, il prezzo e l’impatto sulla spesa farmaceutica previsto per i tre anni successivi all’ingresso sul mercato siano correlati a tempistiche più lunghe.¹¹ Un contributo più recente, sempre riferito ai farmaci oncologici, stima che il tempo medio della procedura di prezzo e rimborso per i farmaci approvati nel periodo 2013-2016 (luglio), dall’apertura della procedura CTS alla chiusura della procedura CPR, sia di 247.6 giorni (min 85; max 688; DS 130.6; n=19): 335.3 (min 202; max 688; DS 163.6; n=7) per i farmaci oncologici orfani e 196.5 (min 85; max 385; DS 74.5; n=12) per i farmaci oncologici non orfani.¹²

Obiettivi e metodi

Il presente lavoro intende aggiornare le evidenze sui tempi di accesso di tutti i farmaci a livello nazionale con riferimento al periodo gennaio 2015-gennaio 2018, identificando i tempi generati dalle componenti amministrative e di valutazione tecnica e analizzando i differenziali dei tempi per tipologia di farmaci.

È stato costruito un database, popolato con i farmaci di nuova registrazione (prima indicazione di nuove entità chimiche/biotecnologiche) riportati negli esiti dell’Ufficio Assessment Europeo (ora Ufficio Procedure Centralizzate) di AIFA per il periodo gennaio 2015-gennaio 2018.¹³ Sono stati inoltre inclusi i farmaci giudicati innovativi da AIFA che hanno ottenuto parere favorevole del CHMP da gennaio 2014, anche se riportati negli esiti dell’Ufficio Assessment Europeo precedentemente a gennaio 2015.

Sono stati definiti dei checkpoint standard, valutabili con certezza tramite analisi dei documenti pubblicati da AIFA e dalle Gazzette Ufficiali. In particolare, sono stati oggetto di analisi tutti gli esiti delle riunioni di CTS e CPR da gennaio 2015 a gennaio 2018.¹³ Il dettaglio delle tempistiche in esame è riportato in figura I. Le diverse fasi del processo sono state suddivise in STEP:

- lo STEP 1 rappresenta il tempo intercorso tra la pubblicazione dell’AIC europea in GUUE alla sottomissione del dossier da parte dell’azienda;
- lo STEP 2 rappresenta l’istruzione della pratica da parte degli uffici competenti, ovvero il tempo tra la sottomissione del dossier (START) e l’apertura della pratica in CTS;
- lo STEP 3 rappresenta il tempo necessario alla CTS per formulare un parere;

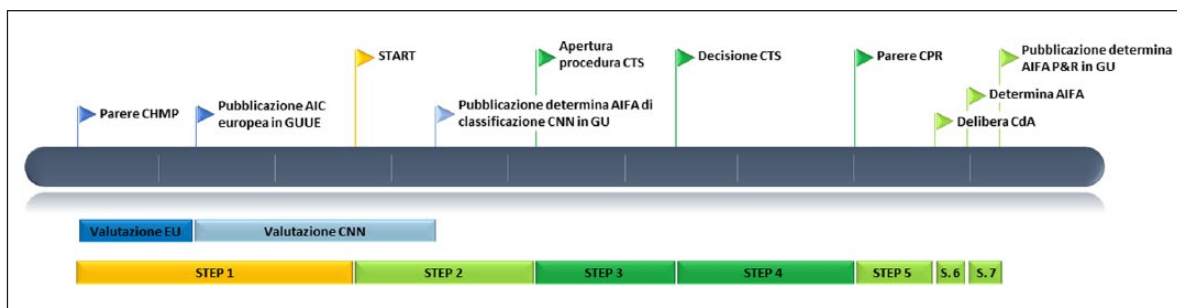


Figura I. Checkpoint tracciati per ciascun farmaco incluso nel database (alto) e fonti per ciascun checkpoint (basso). I valori in giorni per ciascuno STEP si riferiscono ai tempi medi del campione globale. AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; CdA: Consiglio d'Amministrazione; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; C_{NN}: classe C non negoziata; CPR: Comitato Prezzi e Rimborso; CTS: Commissione Tecnico Scientifica; EMA: European Medicines Agency; GU: Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; GUUE: Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea; P&R: prezzo e rimborso; Start: data di ricezione della documentazione cartacea da parte di AIFA.

- lo STEP 4 rappresenta il tempo necessario alla CPR per raggiungere un accordo;
- lo STEP 5 rappresenta il tempo necessario al CdA per ratificare l'accordo;
- lo STEP 6 rappresenta il tempo per istruire la determina da parte di AIFA;
- lo STEP 7 rappresenta il tempo per la pubblicazione in Gazzetta.

Gli STEP 3 e 4 costituiscono la fase di appraisal delle commissioni CTS e CPR, gli STEP 5, 6 e 7 sono stati considerati tempi amministrativi, anche se formalmente il CdA potrebbe entrare nel merito delle valutazioni delle Commissioni.

In caso di farmaci inseriti negli esiti dell'Ufficio Procedure Centralizzate nel periodo indicato, ma con apertura della procedura CTS antecedente a gennaio 2015, i checkpoint sono stati ricercati a ritroso negli esiti CTS e CPR precedenti.¹³ La verifica dei checkpoint regolatori a livello EMA è stata invece effettuata mediante ricerca online dei pareri del CHMP e della Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (GUUE) rispettivamente nei siti istituzionali di EMA e della Commissione Europea.^{14,15}

Per ogni farmaco incluso nel database sono stati inoltre riportati la designazione di farmaco orfano¹⁴ e il riconoscimento dell'innovatività (dall'elenco dei farmaci innovativi, aggiornato al 21 dicembre 2017 e dalle rispettive Gazzette Ufficiali).¹⁶

Dalla determina AIFA di rimborso e prezzo, riportata in Gazzetta Ufficiale, sono stati inoltre desunti:

- l'indicazione rimborsata;
- la classe di rimborsabilità;
- la presenza di registri;
- la negoziazione di accordi quali payment by result (pbr), capping (capp), cost sharing (cs) e price/volume (p/v).;
- la negoziazione di uno sconto negoziale

Nella sezione Risultati verranno presentate in quest'ordine:

- analisi dei tempi di pubblicazione dell'AIC europea e della classificazione C_{NN}
- analisi dei tempi della procedura di P&R, dall'apertura CTS alla pubblicazione della determina AIFA in GU
- analisi dei tempi di valutazione delle commissioni e dei tempi amministrativi post assessment
- analisi dei tempi di sottomissione della domanda di P&R e di assessment del segretariato HTA (se disponibile data START)
- analisi specifica dei tempi per STEP (Per il significato degli acronimi vedi Tabella 1)

Analisi statistica

Tra i farmaci che hanno concluso la procedura negoziale nel periodo gennaio 2015-gennaio 2018, sono stati analizzati solamente quelli che hanno ottenuto la rimborsabilità (classificazione A o H). La durata di ciascuno STEP è stata descritta in termini di tempo medio, minimo e massimo.

Ai fini della valutazione della significatività della differenza tra valori medi, per ciascuno STEP, è stato utilizzato il test Mann-Whitney (MedCalc Software; Mariakerke, Belgium, versione 13.3.3), con livello di significatività $p < 0,05$. Il confronto è stato effettuato tra:

- farmaci innovativi vs farmaci non innovativi;
- farmaci orfani vs farmaci non orfani;
- farmaci ematologici - oncoematologici vs farmaci con indicazioni su altre aree terapeutiche;
- farmaci per i quali la determina di P&R è stata pubblicata tra gennaio 2015 e gennaio 2016, febbraio 2016-gennaio 2017 e febbraio 2017-gennaio 2018;
- farmaci classificati H vs farmaci classificati A;
- farmaci che hanno negoziato sconti vs farmaci che non hanno negoziato sconti;

Tabella 1. Acronimi.

Acronimi	
A	Farmaci a carico dal Servizio Sanitario Nazionale
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
Capp	Budget Capp
CdA	Consiglio d'Amministrazione
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{NN}	Farmaci a carico del cittadino, non negoziati
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
Cs	Cost Sharing
CTS	Commissione Tecnico Scientifica
EMA	European Medicines Agency
GU	Gazzetta Ufficiale
GUUE	Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea
H	Farmaci carico dal Servizio Sanitario Nazionale solo in ambito ospedaliero
HTA	Health Technology Assessment
Pbr	Payment By Result
P&R	Prezzo e Rimborso
p/v	Prezzo/Volume
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

- farmaci sottoposti ad accordi negoziali del tipo pbr/capp/cs/p/v vs farmaci non sottoposti a questo tipo di accordi;
- farmaci sottoposti a registro di monitoraggio vs farmaci non sottoposti a registro di monitoraggio.

Risultati

In accordo con i criteri descritti nella sezione “metodi”, 190 farmaci hanno popolato il database. Di questi, 85 hanno soddisfatto i criteri di inclusione nell'analisi (rimborsabilità e pubblicazione in GU della determina AIFA di P&R): 42 sono farmaci rimborsati di classe A, 43 in classe H. Risultano pertanto esclusi dall'analisi i farmaci per i quali nel periodo considerato non è stata sottomessa la domanda di prezzo e rimborso (n=54), i farmaci con esito negativo di rimborsabilità (classe C, n=15) e i farmaci con procedura in corso (n=36). Degli 85 farmaci in analisi, 63 sono stati classificati in classe C_{NN} ed hanno poi concluso l'iter negoziale ottenendo la rimborsabilità (Tabella 2).

A 16 farmaci è stata riconosciuta l'innovatività e 21 sono i farmaci che hanno ottenuto la designazione di farmaci orfani. Tre di questi farmaci sono sia orfani che innovativi e sono stati considerati in entrambe le categorie (Tabella 2).

Suddividendo il campione per aree terapeutiche, l'area predominante è quella dei farmaci oncologici-oncoematologici (25,9%), seguita dai farmaci antifettivi-antibatterici (20%) (Tabella 2).

Considerando le condizioni negoziali riportate in GU, a 39 farmaci è stato applicato un registro di monitoraggio, 27 hanno negoziato almeno un accordo tra pbr/capp/cs/p/v e 59 hanno negoziato sconti confidenziali alle strutture pubbliche (Tabella 2).

Per gli 85 farmaci che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, il tempo medio dall'approvazione CHMP alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale Europea è stato di 62 giorni (min 40, max 133, n=85). Tra la pubblicazione in GUUE dell'AIC europea e la pubblicazione in GU della classificazione in C_{NN} sono decorsi in media 126 giorni (min 26, max 503, n=63) (Tabella 3).

La durata media della procedura negoziale di prezzo e rimborso, dall'apertura della procedura CTS alla data di pubblicazione della determina di P&R in GU, nel periodo in esame e sul campione di 85 farmaci è stata di 258 giorni (min 75, max 655, n=84) (Tabella 3). Considerando i differenti periodi temporali gennaio 2015-gennaio 2016, febbraio 2016-gennaio 2017 e febbraio 2017-gennaio 2018, tale procedura ha richiesto rispettivamente 219 (min 124, max 376, n=9), 226 (min 89, max 435, n=23) e 279 (min 75, max 655, n=52) giorni in media, tuttavia le differenze non sono statisticamente significative (2015 vs 2016 p=0,69; 2016 vs 2017 p=0,2). La durata media della procedura ha richiesto tempi minori per i farmaci innovativi rispetto ai farmaci non innovativi (196 vs 272 giorni, p=0,03) e tempi più lunghi per i farmaci oncologici-oncoematologici (326 vs 234 giorni per i farmaci appartenenti alle altre aree terapeutiche, p=0,0004). Anche per i farmaci orfani la durata media della procedura è maggiore rispetto ai farmaci non orfani, ma tale differenza non è statisticamente significativa (280 vs 251 giorni per i farmaci non orfani, p=0,66) (Tabella 4).

Considerando gli 85 farmaci in analisi, il periodo di valutazione delle commissioni, CTS e CPR, è stato in media 167 giorni: 73 (min 0, max 434, n=84) giorni per la valutazione della CTS e 94 giorni (min 6, max 250, n=83) dal parere della CTS al parere della CPR. In media, il periodo di post-appraisal è durato 92 giorni, rispettivamente 42 (min 6, max 171, n=83), 33 (min 1, max 86, n=83) e 17 giorni (min 2, max 55, n=85) dal parere CPR – notifica CdA, dalla notifica del CdA alla determina AIFA di P&R e per la pubblicazione della determina in GU (Tabella 3).

Per i farmaci per i quali è disponibile la data di ricezione della documentazione cartacea (START), il tempo medio dalla pubblicazione in GUUE dell'AIC europea alla ricezione in AIFA della documentazione cartacea con la richiesta di P&R, ovvero per la sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo, è stato di 85 giorni (min -86, max 504, n=53), mentre l'assessment da parte del segretariato HTA ha richiesto, in media, 94 giorni (min 23, max 237, n=53). I dati negativi nel periodo GUUE – START si riferiscono ai farmaci che hanno sottomesso la domanda di rimborsabilità e prezzo dopo il parere favorevole del CHMP, ma prima della pubblicazione dell'AIC europea in GUUE (Tabella 3).

Tabella 2. Composizione del campione in analisi e frequenze (%).

Tipologia	Classe	N	%
Innovatività, designazione farmaco orfano	Farmaci innovativi	16	18,8%
	Farmaci non innovativi	69	81,2%
	Farmaci innovativi/orfani	4	4,7%
	Farmaci orfani	21	24,7%
	Farmaci non orfani	64	75,3%
Area terapeutica	Farmaci oncologici - oncoematologici	22	25,9%
	Farmaci antinfettivi - antibatterici	17	20,0%
	Farmaci per l'apparato gastro-intestinale e disturbi metabolici	9	10,6%
	Farmaci per le affezioni pneumologiche	10	11,8%
	Farmaci ematologici	9	10,6%
	Farmaci per le patologie autoimmuni	5	5,9%
	Farmaci per il sistema nervoso centrale	5	5,9%
	Farmaci oftalmologici	3	3,5%
	Altro	5	5,9%
	Classe di rimborsabilità	A	42
H		43	50,6%
C _{NN}		63	74,1%
Accordi negoziati	Registro	39	45,9%
	N. registro	46	54,1%
	pbr/capp/cs/p/v	27	31,8%
	N. pbr/capp/cs/p/v	58	68,2%
	Sconto confidenziale	59	69,4%
	N. sconto confidenziale	26	30,6%

Pbr: payment by results; capp: budget cap; cs: cost sharing; p/ v: accordi prezzo/ volume.

Tabella 3. Analisi delle tempistiche di valutazione e approvazione di AIFA nella procedura di Prezzo e rimborso (P&R) sul campione in esame e dettaglio tempi medi (media), minimi (min) e massimi (max) per ciascuno STEP.

STEP	Dettaglio	Overall			
		media	min	max	n
EU	CHMP - GUUE	62	40	133	85
C _{NN}	GUUE- GU Cnn	126	26	503	63
1	GUUE - START	85	-86	504	53
2	START - apertura CTS	94	23	237	53
3	Apertura CTS - parere CTS	73	0	434	84
4	Parere CTS - ParereCPR	94	6	250	83
5	Parere CPR - CdA	42	6	171	83
6	CdA - determina AIFA	33	1	86	85
7	Determina AIFA P&R - GU	17	2	55	85
3-7	Apertura CTS-GU P&R	258	75	655	84

n: numero farmaci analizzati.

I tempi di ogni STEP sono stati confrontati per tre tipologie di farmaci: (i) farmaci classificati da AIFA come innovativi, farmaci orfani e farmaci oncoematologici; (ii) farmaci classificati in A o H; e (iii) presenza di condizioni di accesso negoziate (registro, pbr/capp/cs/p/v e sconti confidenziali). Confrontando i tempi medi per i farmaci innovativi, i farmaci orfani e i farmaci onco-ematologici, sono emerse differenze nei tempi di sottomissione del dossier (STEP 1) e nella valutazione da parte delle commissioni (STEP 3 e 4) (Tabella 4). Nello specifico, i farmaci innovativi sono più veloci nella sottomissione del dossier (-14 vs 93 giorni per i farmaci non innovativi, p=0,03) e richiedono tempi minori per la valutazione del CPR (65 vs 100 giorni per i farmaci non innovativi, p=0,04), mentre risulta più lunga la valutazione dei farmaci oncologici-oncoematologici da parte della CTS (126 vs 56 giorni per i farmaci di altre aree terapeutiche, p=0,0003). Mediamente i tempi di

Tabella 4. Analisi delle tempistiche di valutazione e approvazione di AIFA nella procedura di P&R e dettaglio tempi medi (media), minimi (min) e massimi (max) per ciascuno STEP: farmaci innovativi vs non innovativi (A), farmaci orfani vs non orfani (B) e farmaci oncologici – oncoematologici vs altre aree terapeutiche (C).

A.

Step	Dettaglio	Farmaci innovativi				Farmaci non innovativi				
		media	min	max	n	media	min	max	n	p*
EU	CHMP - GUUE	61	40	98	16	63	44	133	69	0,46
C _{NN}	GUUE- GU Cnn	109	96	121	6	128	26	503	57	0,68
1	GUUE - START	-14	-45	34	4	93	-86	504	49	0,03*
2	START - apertura CTS	57	23	103	4	97	29	237	49	0,11
3	Apertura CTS - parere CTS	47	0	215	16	79	0	434	68	0,29
4	Parere CTS - ParereCPR	65	7	170	15	100	6	250	68	0,04*
5	Parere CPR - CdA	42	8	171	15	42	6	120	68	0,27
6	CdA - determina AIFA	34	1	79	16	33	11	86	69	0,84
7	Determina AIFA P&R - GU	13	2	55	16	18	2	35	69	0,003*
3-7	Apertura CTS-GU P&R	196	75	409	16	272	97	655	68	0,03*

B.

		Farmaci orfani				Farmaci non orfani				
		media	min	max	n	media	min	max	n	p*
EU	CHMP - GUUE	65	44	133	21	61	40	110	64	0,91
C _{NN}	GUUE- GU Cnn	180	26	503	12	113	62	361	51	0,03*
1	GUUE - START	51	-45	370	11	94	-86	504	42	0,16
2	START - apertura CTS	60	23	91	11	103	28	237	42	0,005*
3	Apertura CTS - parere CTS	118	0	434	21	58	0	362	63	0,051
4	Parere CTS - ParereCPR	71	9	170	21	102	6	250	62	0,14
5	Parere CPR - CdA	38	6	120	21	44	8	171	62	0,16
6	CdA - determina AIFA	36	11	50	21	32	1	86	64	0,14
7	Determina AIFA P&R - GU	17	2	28	21	17	2	55	64	0,48
3-7	Apertura CTS-GU P&R	280	75	655	21	251	77	649	63	0,66

C.

		Farmaci oncologici-oncoematologici				Farmaci non oncologici-oncoematologici				
		media	min	max	n	media	min	max	n	p*
EU	CHMP - GUUE	61	46	104	22	63	40	133	63	0,32
C _{NN}	GUUE- GU Cnn	164	89	503	15	114	26	363	48	0,16
1	GUUE - START	64	-45	341	13	92	-86	504	40	0,37
2	START - apertura CTS	97	48	175	13	94	23	237	40	0,62
3	Apertura CTS - parere CTS	121	0	362	22	56	0	434	62	0,0003*
4	Parere CTS - ParereCPR	111	42	227	22	88	6	250	61	0,07
5	Parere CPR - CdA	36	8	86	22	44	6	171	61	0,2
6	CdA - determina AIFA	42	13	86	22	30	1	79	63	0,002*
7	Determina AIFA P&R - GU	16	6	28	22	17	2	55	63	0,45
3-7	Apertura CTS-GU P&R	326	190	649	22	234	75	655	62	0,0004*

n: numero farmaci analizzati. *Livello di significatività statistica a $p < 0,05$, Mann-Whitney U test.

valutazione della CTS sono più lunghi per i farmaci orfani, ma il dato non è significativo (118 vs 58 giorni per i farmaci non orfani, $p=0,051$). È interessante notare che

il tempo di assessment del segretariato HTA (STEP 2) è risultato minore per i farmaci orfani (60 vs 103 giorni, $p=0,005$) (Tabella 4).

Tabella 5. Analisi delle tempistiche di valutazione e approvazione di AIFA nella procedura di P&R farmaci a cui è stato applicato un registro di monitoraggio vs farmaci senza registro e dettaglio tempi medi (Med), minimi (Min) e massimi (Max) per ciascuno STEP.

		Registro				N. registro				p*
		media	min	max	n	media	min	max	n	
EU	CHMP - GUUE	62	40	133	39	63	53	110	46	0,12
C _{NN}	GUUE- GU C _{nn}	161	26	503	23	106	62	182	40	0,02*
1	GUUE - START	50	-45	370	21	108	-86	504	32	0,02*
2	START - apertura CTS	83	23	175	21	102	29	237	32	0,32
3	Apertura CTS - parere CTS	108	0	434	39	43	0	313	45	0,0007*
4	Parere CTS - ParereCPR	93	7	225	38	94	6	250	45	0,94
5	Parere CPR - CdA	40	6	171	38	44	9	98	45	0,1
6	CdA - determina AIFA	42	1	86	39	25	11	49	46	< 0,0001*
7	Determina AIFA P&R - GU	14	2	55	39	20	5	35	46	0,0001*
3-7	Apertura CTS-GU P&R	295	75	655	39	226	97	513	45	0,03*

DS: deviazione standard; N: numero farmaci analizzati. *Livello di significatività statistica a $p < 0.05$, Mann-Whitney U test.

Confrontando i farmaci classificati A vs i farmaci classificati H, per questi ultimi la procedura ha richiesto tempi più lunghi (287 vs 227 giorni, $p=0,007$). la differenza più rilevante è nello STEP 3: 91 giorni (min 0, max 399, $n=43$) per i farmaci classificati H vs 54 giorni in media per i farmaci classificati A (min 0, max 434, $n=41$). Tale differenza è statisticamente significativa ($p=0,047$).

La negoziazione di sconti o accordi non ha impattato significativamente sulla durata della procedura negoziale, mentre l'applicazione di registri di monitoraggio ha comportato tempi significativamente maggiori (295 vs 226 giorni per i farmaci senza registro, $p=0,03$). Nello specifico, la differenza più significativa ($p=0,0007$) è nella fase di valutazione da parte della CTS: 108 giorni in media per i farmaci sottoposti a registro (min 0, max 434, $n=39$) vs 43 giorni per i farmaci non sottoposti a registro (min 0, max 313, DS 52, $n=45$) (Tabella 5).

La classificazione H non ha influito significativamente sui tempi di valutazione della CTS per i farmaci sottoposti a registro. Al contrario, l'applicazione del registro ha comportato una valutazione della CTS significativamente più lunga per i farmaci in classe H a cui è stato applicato (128 giorni per i farmaci H sottoposti a registro vs 44 per i farmaci H senza registro, $p=0,005$).

È da notare che tutti i farmaci oncologico-oncoematologici in analisi sono stati sottoposti a registro ad esclusione di 3.

Discussione

Il presente lavoro presenta una descrizione delle tempistiche necessarie per la commercializzazione e per le procedure di P&R in Italia di farmaci da gennaio 2015 a gennaio 2018. Le analisi, oltre ad essere utili ad aziende farmaceutiche e pazienti per orientarsi sui tempi di accesso e disponibilità, portano ad alcune considerazioni generali per il sistema.

In primo luogo, per la classificazione di un farmaco in C_{NN} sono richiesti in media 126 giorni e non tutte le aziende perseguono questa strada. Nel nostro campione, solo 63/85 farmaci (74,1%) sono stati classificati in classe C_{NN} prima di essere rimborsati. Le ragioni per richiedere la non classificazione in classe C_{NN} sono molteplici ed includono scelte commerciali, la possibilità di continuare “usi compassionevoli”, che fino al Decreto del 7 settembre 2017 non erano di fatto consentiti in concomitanza con la C_{NN},¹⁷ o la richiesta di riunificazione delle procedure di AIC e di P&R. Di fatto la classificazione dei farmaci entro 4 mesi dalla GUUE allinea, almeno formalmente, l'Italia ai paesi Europei più avanzati in questo ambito, fornendo uno strumento di accesso rapido. Poiché l'inserimento in C_{NN} non è sinonimo di rimborsabilità, l'effettivo acquisto e utilizzo di questi farmaci rimane in ogni caso da valutare come lo sono le politiche di sconto associate a questa classificazione adottate da alcune aziende.

In secondo luogo, il tempo richiesto per la valutazione e la decisione di P&R da parte dell'AIFA tra il 2015 e gennaio 2018 è stato in media di 258 giorni (apertura procedura CTS – GU) che diventano 352 se a questi si somma il tempo necessario per l'assessment del segretariato HTA (START – apertura CTS). È da notare che la data di START è disponibile solamente per un numero limitato di farmaci ($n=53$) ed è stata resa pubblica dalla CTS per un periodo circoscritto (marzo 2016-giugno 2017). Ad ogni modo, i tempi della procedura di prezzo e rimborso sono superiori a quanto previsto dal decreto legislativo n. 69/2013 (Decreto del Fare), convertito in legge n. 98/2013, che prevede per i farmaci orfani o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale o ad uso esclusivo ospedaliero un percorso valutativo preferenziale della durata di 100 giorni, dalla ricezione della domanda alle determinazioni di AIFA. Degli 85 farmaci analizzati, solamente per 53 è disponibile la data di ricezione della domanda (START), di questi 14 sono farmaci orfani o farmaci che hanno ottenuto il

riconoscimento dell'innovatività. Solamente per un farmaco l'iter si è concluso in circa 100 giorni (START – parere CPR 42 giorni, START– CdA 71 giorni), per gli altri la durata della procedura è superiore. Anche considerando possibile efficienze in futuro, la durata massima di 100 giorni indicata dalla legge non appare quindi un traguardo raggiungibile nel breve, considerando la complessità del processo decisionale.

Malgrado il tempo per la valutazione di AIFA possa sembrare eccessivamente lungo, bisogna notare che l'AIFA (i) ha una funzione di valutazione comparativa della nuova tecnologia rispetto alle alternative disponibili, e quindi tale valutazione non è ridondante rispetto alla valutazione EMA; e (ii) ha una funzione di prezzo e rimborso, e quindi di responsabilità verso il SSN. La valutazione quindi del *place in therapy*, del valore aggiunto, del prezzo e della eventuale rimborsabilità di un farmaco non sono immediate dopo la valutazione EMA, ma richiedono sicuramente del tempo. Per valutare l'efficienza del processo AIFA, in futuro si dovrà analizzare, con una metodologia simile a questa, il tempo richiesto per la valutazione in altri paesi, ad esempio monitorando le raccomandazioni del NICE e dell'IQWiG o le decisioni della Commissione di trasparenza francese o del G-BA.

Dalla nostra analisi, inoltre, emergono elementi aggiuntivi di interesse. Mentre i farmaci ad elevato valore aggiunto (che in seguito saranno classificati come innovativi dall'AIFA) presentano il dossier di P&R relativamente presto dopo la decisione Europea, decorrono dai 2 ai 4 mesi per le altre categorie di farmaci. Tali scelte, commerciali o strategiche delle aziende farmaceutiche, rappresentano quindi ritardi di accesso non adducibili al processo italiano. Di contro, i farmaci oncologici e i farmaci orfani richiedono un periodo di valutazione più esteso da parte della Commissione Tecnico-Scientifica. Questo potrebbe essere imputabile alla decisione di sottoporre i farmaci a registro di monitoraggio web-based. Quest'ultimo elemento infatti sembrerebbe essere correlato a valutazioni più lunghe da parte della CTS.

Un ulteriore elemento di interesse dei nostri risultati risulta la suddivisione delle tempistiche in assessment del segretario HTA, appraisal delle Commissioni, e post-appraisal. È interessante notare come l'appraisal di CTS e CPR rappresenti meno del 50% dell'iter di negoziazione.

Il periodo di assessment del segretario HTA è dedicato alla verifica delle informazioni fornite dal richiedente e all'istruire la pratica per le Commissioni e ha una durata media di 94 giorni.

Il periodo di appraisal, complessivamente di 167 giorni, è distribuito tra la CTS (media 73 giorni) e la CPR (media 94). È evidente che parte di questo tempo è determinato dalla cadenza mensile delle riunioni delle Commissioni e dal breve periodo che intercorre tra la CTS e la CPR, che probabilmente fa slittare talune procedure.

D'altra parte, la complessità dei dati sui farmaci, la necessità di ricorrere a esperti esterni in taluni casi e le distanze talvolta importanti tra la richiesta di prezzo per il rimborso e il valore attribuito dall'Agenzia prolungano il tempo necessario a raggiungere un accordo. È in ogni caso interessante notare che secondo la nostra analisi dopo circa 167 giorni (pre-assessment e CTS) l'AIFA si è espressa sul *place in therapy* del farmaco e sull'opportunità di rimborsarlo. Se l'accesso di alcuni farmaci volesse essere garantito efficacemente e velocemente, questo periodo potrebbe essere quello richiesto per sviluppare un modello di early-access, quale ad esempio quello francese (Autorisations Temporaires d'Utilisation),¹⁸ in cui il farmaco viene ad essere messo a disposizione del SSN e il prezzo viene ad essere stabilito posteriormente.

Il periodo post-appraisal, che nella nostra analisi è in media di 92 giorni, è richiesto per il Consiglio d'Amministrazione, per la delibera dell'Agenzia e per la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale. Per quanto questi rappresentano importanti tempi tecnici e amministrativi, anche di verifica e monitoraggio, un rapido accesso dei farmaci al mercato richiederebbe un'ottimizzazione sostanziale di questo periodo, poiché rappresenta ad oggi circa il 36% del tempo richiesto dalla procedura (apertura CTS – GU).

Il nostro lavoro presenta degli ovvi limiti. In primo luogo, il valore aggiunto dei farmaci approvati e il prezzo richiesto non sono stati oggetto di valutazione. È possibile che uno, o entrambi, questi fattori siano rilevanti per determinare le tempistiche di accesso e che possano spiegare la variabilità osservata, come delineato da altri precedentemente.¹¹ In secondo luogo, il nostro studio potrebbe soffrire di un bias di selezione. Abbiamo infatti scelto un periodo limitato e quindi nella nostra valutazione sono entrati solo i farmaci che hanno concluso la procedura in tempo utile. Un follow-up più lungo potrebbe includere farmaci *outlier* per i quali il processo di valutazione è stato più lungo e di fatto allungare il tempo medio riportato. Terzo, la nostra analisi potrebbe essere stata influenzata da elementi straordinari. Ad esempio, durante il periodo di analisi vi è stata la vacatio del Presidente del CdA per un periodo di 4 mesi (17 novembre 2016-30 marzo 2017), con conseguenti slittamenti del consiglio d'amministrazione. Quarto, dai documenti pubblici non risultano i periodi di stop-clock, quei periodi in cui la valutazione è sospesa in attesa di informazioni dall'Azienda produttrice o a richiesta della stessa. I tempi in questa analisi sono quindi interamente attribuiti all'AIFA mentre potrebbero parzialmente essere attribuibili alle aziende. In ultimo, i tempi attribuiti ai singoli STEP sono stati dedotti dai dati disponibili. Alcuni tempi, ad esempio quelli richiesti all'ufficio registri per approntare le schede di monitoraggio, e i rimandi tra Commissioni (CPR-CTS), per quanto computati all'interno delle tempistiche generali, non sono facilmente identificabili negli STEP definiti.

In conclusione, il nostro contributo evidenzia che è possibile tracciare in maniera trasparente le tempistiche richieste dall’Agenzia Italiana del Farmaco per la valutazione del P&R dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata. Le stime da noi prodotte non si discostano significativamente da quelle prodotte recentemente da Prada e colleghi (2017),¹² che si sono focalizzati esclusivamente sui farmaci oncologici. Malgrado che dati assoluti non siano ad oggi direttamente rapportabili con i tempi richiesti in altri paesi Europei per la valutazione dei medicinali, rappresentano in ogni caso un punto di partenza per definire future iniziative per l’ottimizzazione del processo.

Acknowledgements

The authors would like to thank Doc. Salvatore Terrazzino for his valuable support in the statistical analysis.

Declaration of Conflicting Interest

Dario Lidonnici, Virginia Ronco, Martina Isernia and Elena Lanati are employees of MA provider, a company that provides services to the pharmaceutical industry. Claudio Jommi declares that he has received research grants from Abbvie, Amgen, Astrazeneca, Bayer, BMS, Boehringer I., GSK and Fondazione SK, Janssen C, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Sandoz, Takeda for his research activity in the last two years. Armando Genazzani and Pier Luigi Canonico declare that they have no conflicts of interest.

Data has been presented:

- Milan, 5 May 2017, Third Workshop on Drug Pricing;
- Glasgow, 7 November 2017, ISPOR 20th Annual European Congress (Poster Session)

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. DiMasi JA, Grabowski HG and Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016; 47: 20–33.
2. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Legge 8 novembre 2012, n. 189. <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/11/10/012G0212/sg> (accessed 17 July 2018).
3. Fischer KE, Heisser T and Stargardt T. Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia. *Health Policy* 2016; 120:1115–1122.
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Commissioni consultive e tecnico scientifiche, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/commissioni-consultive-e-tecnico-scientifiche>. (accessed 10 July 2018).
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DL_2006_219_0.pdf (accessed 17 July 2018).
6. Gori S, Di Maio M, Pinto C, et al. Disparity in the “time to patient access” to new anti-cancer drugs in Italian regions. Results of a survey conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2011; 97: 442-448.
7. Jommi C. Innovazione e regolazione del prezzo e del rimborso dei farmaci: un confronto tra Italia e gli altri principali Paesi europei. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015; 2: 117-124.
8. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Legge di bilancio 2017, <http://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2016;232> (accessed 17 July 2018).
9. Conferenze Stato Regioni ed Unificata. Accordo tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sull’accesso ai farmaci innovativi. Rep. Atti n. 197/CSR del 18 novembre 2010. <http://www.statoregioni.it/DettaglioDoc.asp?IDDoc=29569&IdProv=8911&tipodoc=2&CONF=CSR> (accessed 10 July 2018).
10. Pickaert M-C. The Value of Innovation: The “Patients W.A.I.T.” Indicator, [http://www.apifarma.pt/eventos/Documents/Lisbon%20-%20Apifarma%20Conference%20-%202013%2006%2028%20w-o%20\(2\).pdf](http://www.apifarma.pt/eventos/Documents/Lisbon%20-%20Apifarma%20Conference%20-%202013%2006%2028%20w-o%20(2).pdf) (accessed 17 July 2018).
11. Russo P, Mennini FS, Siviero PD, et al. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol* 2010; 21: 2081-2087.
12. Prada M, Carmen Sansone C, Dalila De Fazio D, et al. Timeline of authorization and reimbursement for oncology drugs in Italy in the last 3 years. *Med Access @ Point of Care* 2017; 1: e29 - e36.
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco riunioni ed ordini del giorno, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/commissioni> (accessed 17 July 2018).
14. European Medicines Agency (EMA). Medicines, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp (accessed 17 July 2018).
15. European Commission (EC). Pharmaceuticals - Community Register. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm, (accessed 17 July 2018).
16. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco aggiornato farmaci innovativi, <http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-elenchi-dei-farmaci-che-accedono-ai-fondi-dei-farmaci-innovativi-istituiti-a-1> (accessed 17 July 2018).
17. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Art. 1 comma 3 del Decreto 7 settembre 2017 Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. GU n. 256 del 02-11-2017, <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG> (accessed 17 July 2018).
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Autorisations Temporaires d’Utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques, <http://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Fichiers/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation> (accessed 17 July 2018).