

CAPITOLO 2A

L'OFFERTA

Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

Bernardini A.C.¹, Polistena B.¹, Spandonaro F.¹

2a.1 Premessa

In Italia la disponibilità dei farmaci orfani è regolata da normative di carattere europeo emanate dall' European Medicines Agency (EMA) e da normative nazionali applicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Tabella 2a.1
Normative europee e nazionali rilevanti per i Farmaci Orfani

Regolamento CE 141/2000	<ul style="list-style-type: none">• Stabilisce i criteri per la designazione dei medicinali orfani per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle affezioni rare• Prevede incentivi per l'attività di ricerca, sviluppo e commercializzazione degli stessi
Regolamento CE 726/2004	<ul style="list-style-type: none">• Dichiara l'obbligatorietà della procedura centralizzata per i medicinali orfani
L. 189/2012	<ul style="list-style-type: none">• Per i farmaci orfani, l'art. 12, comma 3 prevede un'eccezione alla regola per cui la domanda di contrattazione del prezzo può essere presentata dall'Azienda soltanto dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'Immissione in commercio (AIC): l'Azienda farmaceutica può, infatti, presentare la sua proposta di prezzo anche prima della conclusione dell'iter autorizzativo del medicinale, in modo tale che, le due procedure (autorizzativa e di contrattazione del prezzo) siano definite contemporaneamente. In particolare, per le procedure Centralizzate la presentazione della domanda di prezzo e rimborso può essere fatta dopo il parere favorevole del CHMP (Comitato per i Medicinali per Uso Umano), mentre per le procedure di Mutuo riconoscimento, Decentrate e Nazionali dopo l'esito della Commissione Tecnico Scientifica (CTS).
L. 98/2013	<ul style="list-style-type: none">• Istituisce, per i farmaci orfani, i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale e i farmaci ospedalieri un procedimento negoziale accelerato cd. "procedura 100 giorni".

¹ C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

La legislazione europea, e anche la legislazione italiana, si sono orientate, negli ultimi anni, a cercare di garantire l'immissione dei farmaci sul mercato nei tempi più brevi possibili, attraverso l'introduzione di vincoli alle tempistiche delle procedure amministrative; questo è particolarmente vero per i FO.

Per analizzare le effettive tempistiche dei processi, la seguente analisi, in continuità con quella contenuta nella seconda edizione dell'Osservatorio Farmaci Orfani, affronta le tempistiche nei diversi steps del percorso autorizzativo, dalla designazione orfana alla commercializzazione in Italia.

Fonte delle informazioni è una apposita banca dati sviluppata da OSSFOR, che raccoglie le informazioni rilevanti per tutti i 106 farmaci orfani attualmente rimborsati in Italia (11 farmaci in più rispetto all'edizione 2018).

In particolare, si è raccolta:

- la data di designazione di farmaco orfano
- la data di richiesta di accesso alla procedura centralizzata europea depositata dalle aziende
- la data del parere del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- la data di autorizzazione della European Medicines Agency (EMA)
- tutti i provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale (GU) relativi ai farmaci orfani autorizzati e in commercio a dicembre 2018 (secondo l'elenco dei medicinali orfani di classe A e H aggiornato al 31.12.2018 da AIFA)

2a.2 Dalla designazione di orfano alla autorizzazione

Il primo passo nello sviluppo del processo di market access dei farmaci orfani è la designazione come orfano del farmaco. Il Comitato per i medicinali orfani (Committee for Orphan Medical Products, COMP) istituito all'interno dell'EMA è incaricato di esaminare le richieste di designazione, a seguito del parere positivo; si noti che la decisione finale è della Commissione Europea. I farmaci che ottengono la designazione vengono quindi inseriti nel Registro dei Farmaci Orfani.

L'inserimento nel Registro non comporta l'autorizzazione in commercio da parte dell'EMA.

La richiesta di inserimento può essere avanzata dall'Azienda che detiene il brevetto del farmaco, in qualunque fase di sviluppo del farmaco, quindi anche prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (art. 3, Regolamento CE 141/2000), purché l'Azienda sia in grado di dimostrare:

- che esso sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda
- che sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario
- che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.

La designazione di medicinale orfano non implica, quindi, un'approvazione per l'uso del farmaco per la condizione designata, per la quale devono essere soddisfatti ulteriori criteri di efficacia, sicurezza e qualità.

La successiva autorizzazione è riferita esclusivamente alle indicazioni terapeutiche, per le quali è stata effettuata la richiesta, che soddisfano i criteri per l'assegnazione della qualifica (art. 3. Regolamento (CE) n. 141/2000). I farmaci orfani devono obbligatoriamente (ai sensi del Regolamento CE 726/2004) essere valutati e autorizzati tramite procedura centralizzata, quindi con la sottomissione del dossier scientifico del medicinale alla valutazione del CHMP dell'EMA; quest'ultimo, entro 210 giorni, deve esprimere un parere sulla base del quale la Commissione adotta la decisione in merito all'immissione (o meno) in commercio del medicinale.

L'autorizzazione viene pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (GUUE) e ha validità su tutto il territorio dell'EU/EEA.

Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA

I farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana e sono stati autorizzati dall'EMA dal 1997 al 2018. Il 46% appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica (ATC) "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 22% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed il 6% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi (Tabella 2a.3).

Il tempo medio che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione in commercio da parte di EMA, risulta essere di 54 mesi (valore mediano 49), con un valore massimo di 131 mesi ed un valore minimo di 3 mesi (Tabella 2a.2).

Tabella 2a.2

Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA

Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
54	49	131	3

Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci

I tempi medi risultano inferiori per le Classi Anatomico Terapeutiche G, H e L, rispettivamente 23, 36 e 48 mesi il valore medio (23, 27 e 44 il valore mediano), più elevata la tempistica per le Classi D, M e J dove il valore medio risulta essere di 126, 87 e 62 mesi (126, 87 e 76 il relativo valore mediano) pur tenendo conto della differente numerosità del campione (Tabella 2a.3).

Tabella 2a.3
Tempi medi da designazione orfana ad autorizzazione EMA per ATC

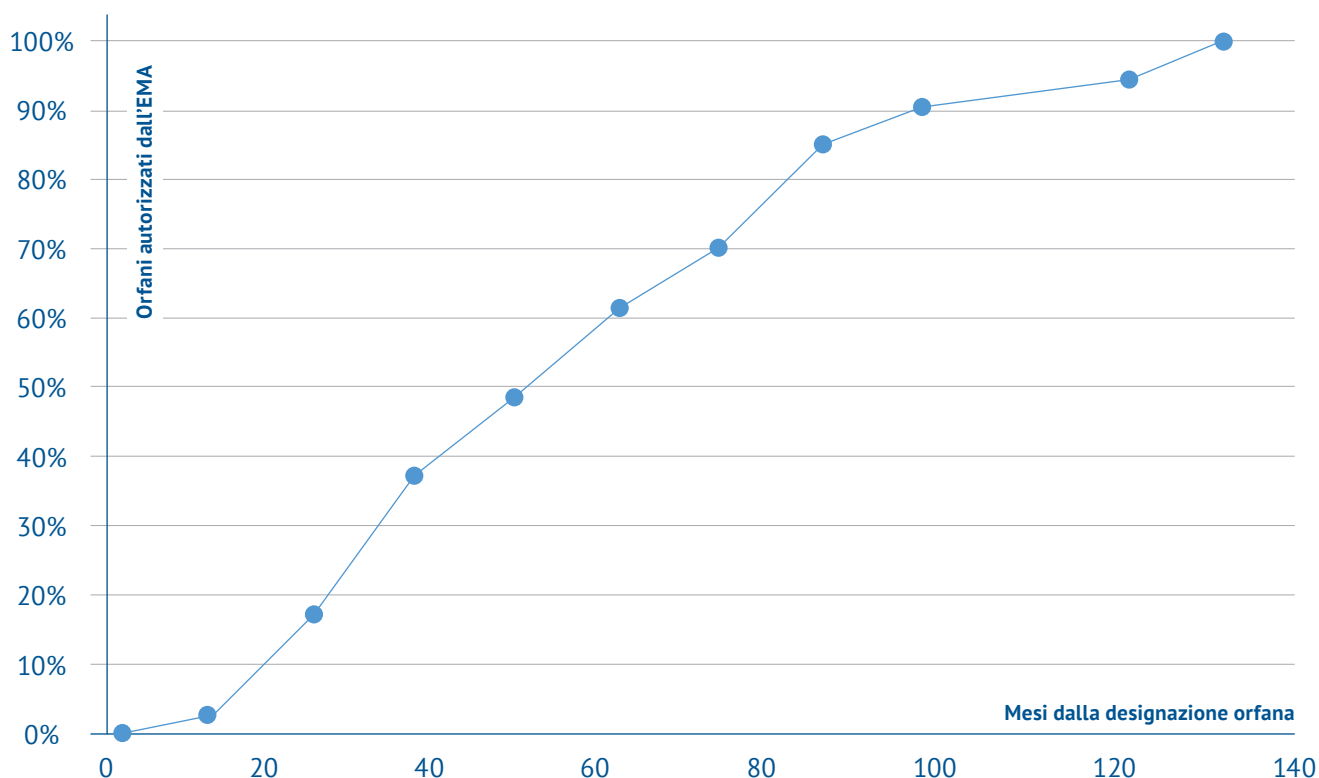
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	21	63	60	131	3
B	6	60	55	109	32
C	4	39	32	76	15
D	1	126	126	126	126
G	1	23	23	23	23
H	4	36	27	66	21
J	5	62	76	104	17
L	44	48	44	131	11
M	2	87	87	112	63
N	4	60	54	104	27
R	1	49	49	49	49
S	2	48	48	76	19
V	1	54	54	54	54

Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2a.1), si osserva come, solo il 2% dei farmaci è autorizzato dall'EMA entro il primo anno dal riconoscimento di farmaco orfano; entro i 2 anni si arriva al 18%, in 4 anni al 49%; il 91% dei farmaci risultano autorizzati entro il settimo anno.

Tabella 2a.3
Tempi medi da designazione orfana ad autorizzazione EMA per ATC

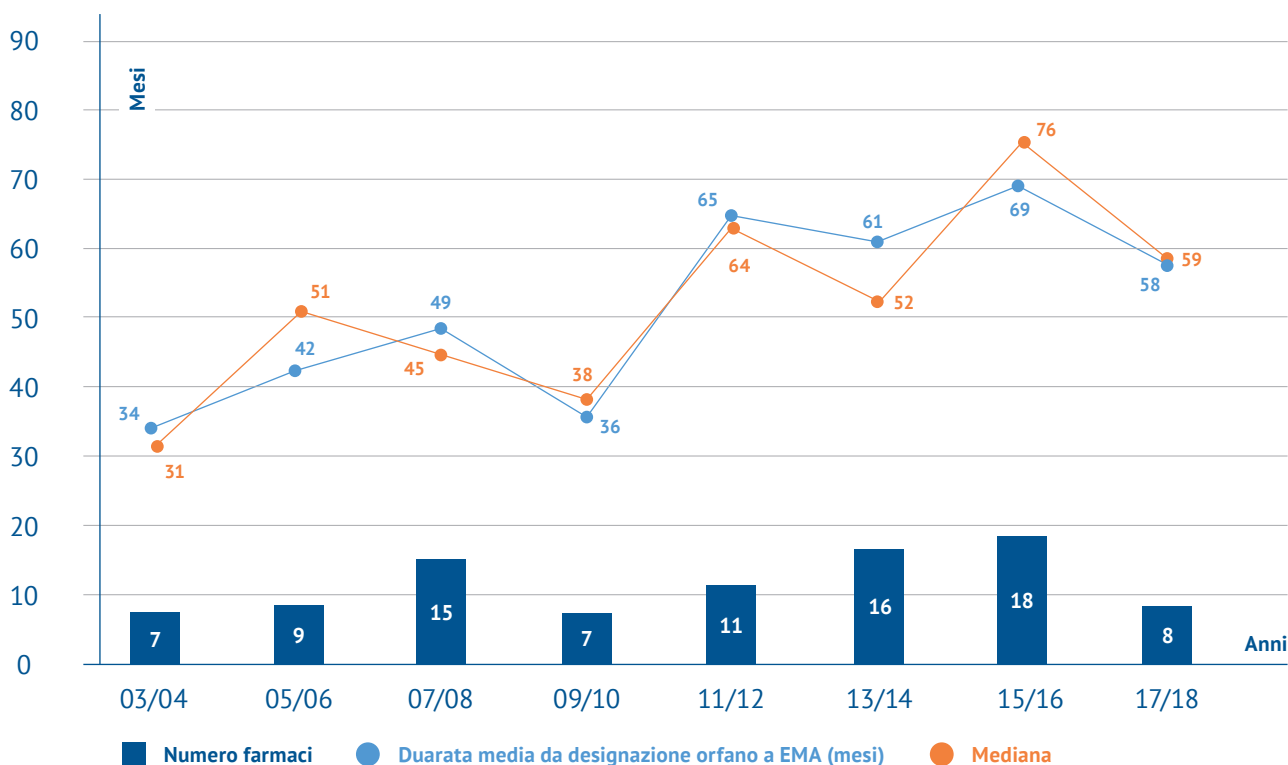


Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci

Esaminando l'evoluzione negli anni (Figura 2a.2) delle tempistiche analizzate, si osserva un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di orfano all'ottenimento dell'autorizzazione in commercio da parte dell'agenzia europea; si passa da 34 mesi (31 valore mediano), per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, 69 mesi (76 valore mediano) tra il 2015 ed il 2016, a 58 mesi (59 valore medio nel 2017/2018).

Figura 2a.2
Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA



Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci, l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA.

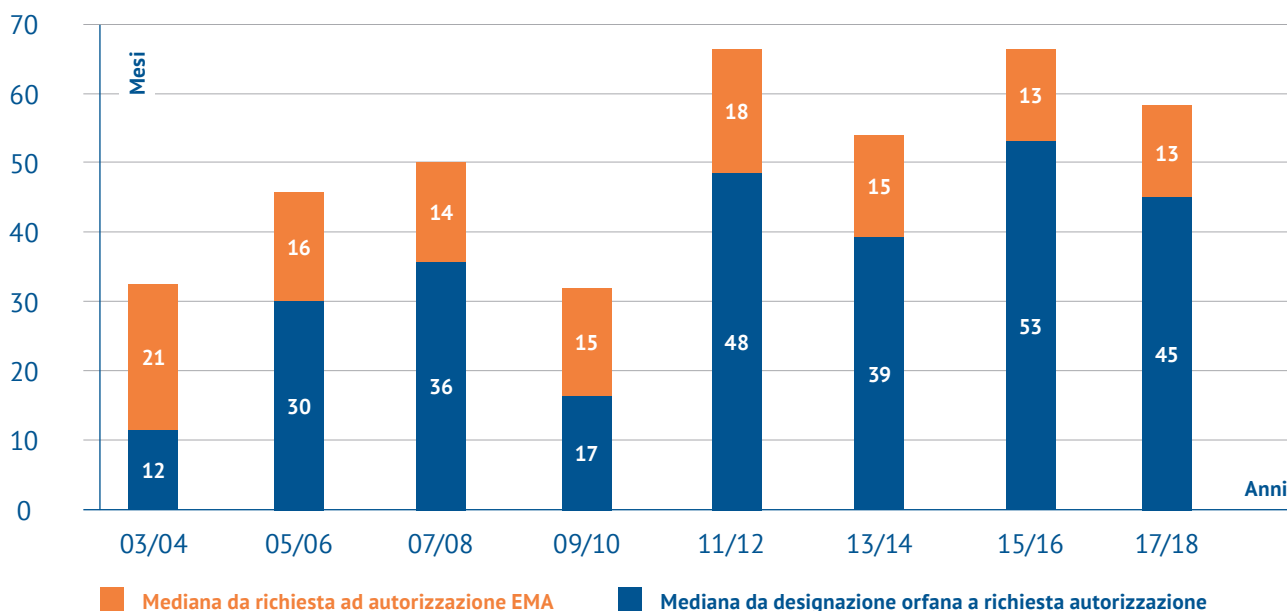
L'allungamento della tempistica può essere attribuito:

- alla precocità della fase di sviluppo durante la quale viene richiesta la designazione di farmaco orfano; ricordiamo che questa può essere avanzata in ogni momento, anche prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione.
- dall'allungamento della tempistica con la quale l'Azienda richiede l'autorizzazione dopo la designazione (valore medio 38 mesi, mediano 30)
- dall'allungamento della tempistica EMA per concedere l'autorizzazione (16 mesi valore medio, 15 valore mediano).

Osservando, per gli stessi anni, il dettaglio della tempistica che intercorre tra la designazione di orfano e la richiesta di autorizzazione da parte dell'Azienda e fra quest'ultima e l'autorizzazione EMA (Figura 2a.3), si può dedurre che la dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è imputabile all'aumento del tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle aziende, riducendosi di contro il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione:

- la richiesta, risulta successiva alla designazione orfana, mediamente di 13 mesi (valore mediano 12) nel 2003/2004, arriva a 54 mesi (valore mediano 53) nel 2015/2016 e a 45 mesi (valore medio e mediano) nel 2017/2018
- l'autorizzazione EMA, risulta successiva alla richiesta da parte dell'Azienda, di 21 mesi (valore medio e mediano) nel 2003/2004 e scende a 13 mesi nel 2015/2016 (valore medio e mediano), rimanendo sullo stesso valore nel 2017/2018.

Figura 2a.3
Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA



Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci, l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA.

I dati disponibili non permettono di apprezzare se e quanto il fenomeno sia anche da attribuirsi ad una maggiore precocità della richiesta di designazione come orfano.

2a.3 Dall'autorizzazione al rimborso

Il Regolamento CE n. 726/2004 istituendo le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, prevede l'obbligatorietà, della procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci orfani.

L'Autorizzazione EMA rappresenta solo il primo step del processo autorizzativo, non implica, infatti, l'immediata disponibilità del farmaco in tutti i Paesi dell'Unione Europea essendo questa largamente legata all'iter, specifico di ciascun Paese, di recepimento della decisione EMA, di pricing e accesso alla rimborsabilità del farmaco.

La definizione del prezzo e della classe di rimborso, in Italia, è gestito a livello centrale dall'AIFA attraverso un meccanismo di negoziazione tra Azienda e commissioni AIFA (CTS – Commissione Tecnico Scientifica e CPR – Commissione Prezzo Rimborso).

Il processo ha inizio al ricevimento della notizia dell'autorizzazione centralizzata all'immissione in commercio di un farmaco orfano e a seguito della richiesta dell'Azienda di poter commercializzare il farmaco sul territorio italiano.

Tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

Per quanto precede, è interessante analizzare le tempistiche che intercorrono tra l'autorizzazione EMA e la conclusione della negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci orfani.

Le informazioni sono state reperite dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana (gli atti analizzati sono raccolti in una banca dati OSSFOR). La data di Determina AIFA si riferisce alla prima definizione di prezzo e rimborso (sono inclusi nell'analisi anche i farmaci inseriti in precedenza in Classe Cnn, come anche nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648).

L'analisi è stata eseguita su 103 farmaci orfani autorizzati dall'EMA nel periodo 1997/2018; nello specifico si noti che, prima della determina di prezzo e rimborso:

- il 24% (25 farmaci) sono stati inseriti, in Classe Cnn
- il 9% (9 farmaci) nell'elenco dei farmaci erogati ai sensi della L. 648/1996

Tabella 2a.4
Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA

Periodo	Num. farmaci	Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
1997 - 2017	19	14	92	2	103
1997 - 2012	22	17	92	4	61
2012 - 2017	14	12	41	2	42

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 103 farmaci.

La durata media del processo, per i farmaci esaminati (Tabella 2a.4), risulta essere di 19 mesi (valore mediano 14) con un tempo massimo di 92 mesi ed un valore minimo di 2 mesi (considerando l'intero periodo 1997/2017). Esaminando distintamente il periodo 1997/2012 e 2012/2018 è possibile osservare una diminuzione; da 22 a 14 il tempo medio in mesi, da 17 a 12 il corrispondente valore mediano.

Il campione analizzato è composto per il 45% (46 farmaci) da farmaci appartenenti al Gruppo Anatomico Terapeutico "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 23% (24 farmaci) al Gruppo "A" (Apparato gastrointestinale e metabolismo); percentuali più ridotte s per le altre categorie ATC.

Anche se la numerosità dei farmaci per ATC del campione considerando non permette un confronto robusto, possiamo comunque osservare, per alcune categorie ATC, una sostanziale riduzione dei tempi fra quelli autorizzati prima e dopo il 2012 (Tabella 2a.5); in particolare per i farmaci antineoplastici ed immunosoppressori (L) si passa da un valore medio di 25 mesi (20 valore mediano) ad un valore medio di 13 mesi (12 valore mediano).

Tabella 2a.5

Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o DM per ATC

Fino al 2012					
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	17	23	14	92	6
B	5	14	11	23	11
C	2	7	7	9	4
D	1	42	42	42	42
G	1	9	9	9	9
H	4	22	25	29	9
J	0	0	0	0	0
L	25	25	20	92	4
M	0	0	0	0	0
N	3	22	21	27	17
R	1	34	34	34	34
S	0	0	0	0	0
V	2	8	8	9	7

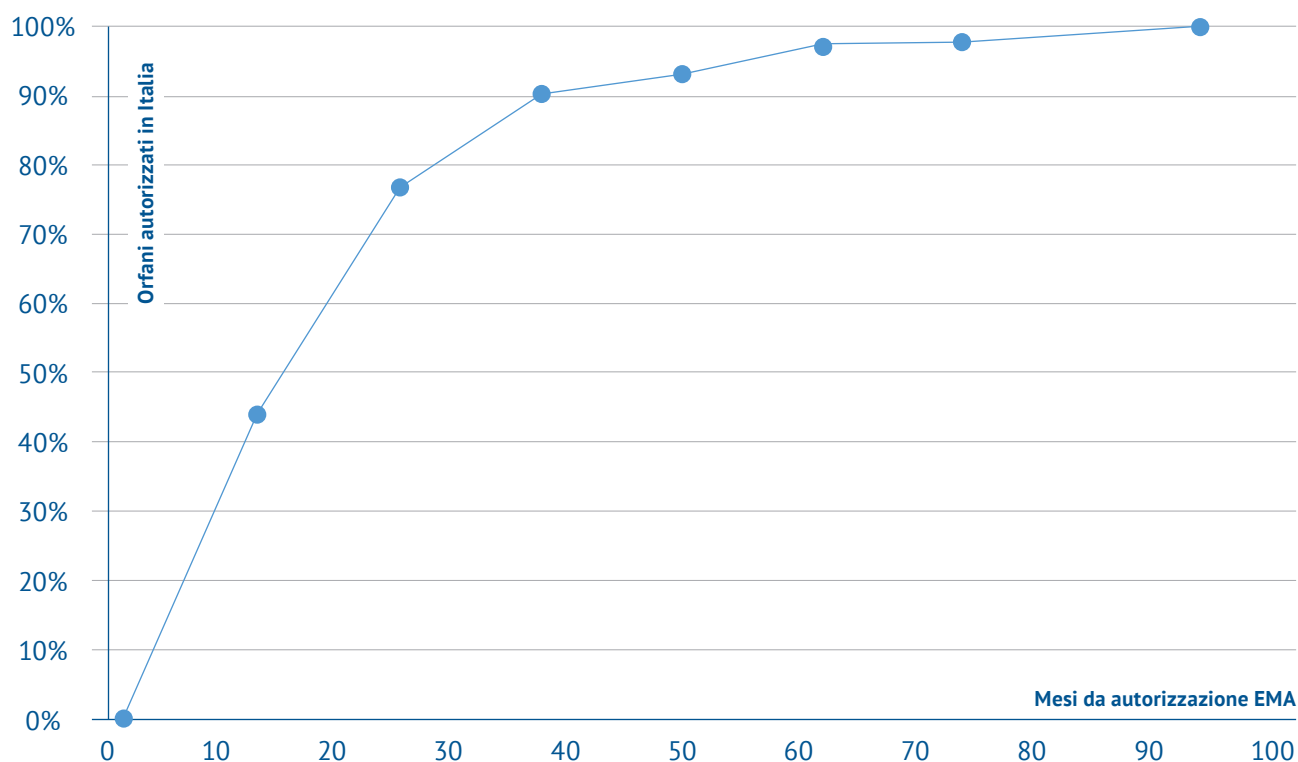
Dopo il 2012					
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	7	21	18	41	8
B	2	9	9	9	8
C	2	9	9	9	8
D	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0
J	5	14	8	33	5
L	21	13	12	26	2
M	2	17	17	30	4
N	1	23	23	23	23
R	0	0	0	0	0
S	2	15	15	24	7
V	0	0	0	0	0

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 103 farmaci orfani dal 1997 al 2018 (data AIC EMA)

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2a.4), si osserva come, per il 44% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 77% entro i 2 anni e il 90% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Figura 2a.4
Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o DM. Frequenza cumulata



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

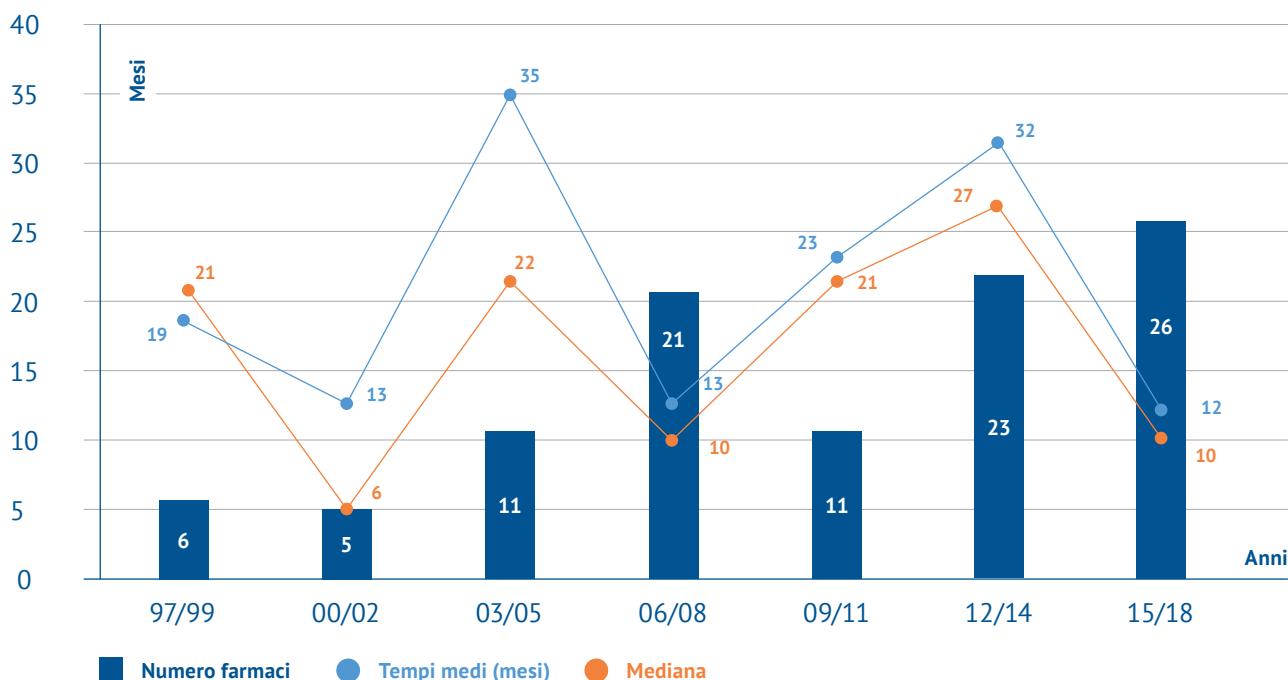
Note: La "data Det. AIFA o DM" si riferisce alla prima Determina con la quale viene definita il prezzo ed il regime di rimborso del farmaco, sono compresi i medicinali precedentemente inseriti in Cnn o nell'elenco L. 648/1996.

Esaminando l'andamento nel tempo (Figura 2a.5) si osserva un'evoluzione difforme della durata del processo che porta dall'autorizzazione EMA alla Determina di prezzo e rimborso da parte dell'AIFA: si passa, infatti, da 35 mesi (22 valore mediano) nel triennio 2003/2005², a 12 mesi (10 valore mediano) nel periodo 2015/2018. Un'osservazione più dettagliata evidenzia una tendenza in diminuzione fino al triennio 2006/2008 (13 mesi il valore medio, 10 valore mediano), un aumento consistente tra il 2009/2011 (23 mesi il valore medio e 21 il mediano), seguito da una drastica riduzione nel periodo 2015/2018³ (12 mesi il valore medio, 10 il valore mediano).

² Nel 2004 viene introdotto l'obbligo della procedura centralizzata.

³ Si prendono in considerazione 4 anni includendo il 2018 poiché risulta presente un solo farmaco con Autorizzazione EMA nell'anno

Figura 2a.5
Tempi medi da autorizzazione EMA a AIFA



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 103 farmaci orfani dal 1997 al 2018 (data AIC EMA)

La recente riduzione della tempistica può essere correlata ai cambiamenti introdotti con la L. N. 189/2012 (Decreto Balduzzi), successivamente modificata dalla L. N. 98/2013 (“Decreto del Fare”), nelle procedure riguardanti la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali orfani.

È, quindi, apparso opportuno analizzare le eventuali peculiarità ascrivibili ai farmaci inseriti in precedenza in Classe Cnn e nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Farmaci in Cnn: tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

Il Decreto Balduzzi (DL 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189), ha previsto, per i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione, la possibilità di essere inseriti in un’apposita sezione della classe C, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (definita dall’AIFA come classe Cnn, ovvero classe C non negoziata). La prima conseguenza di questa procedura è la possibilità di immediata immissione sul mercato del medicinale, al prezzo definito dall’Azienda.

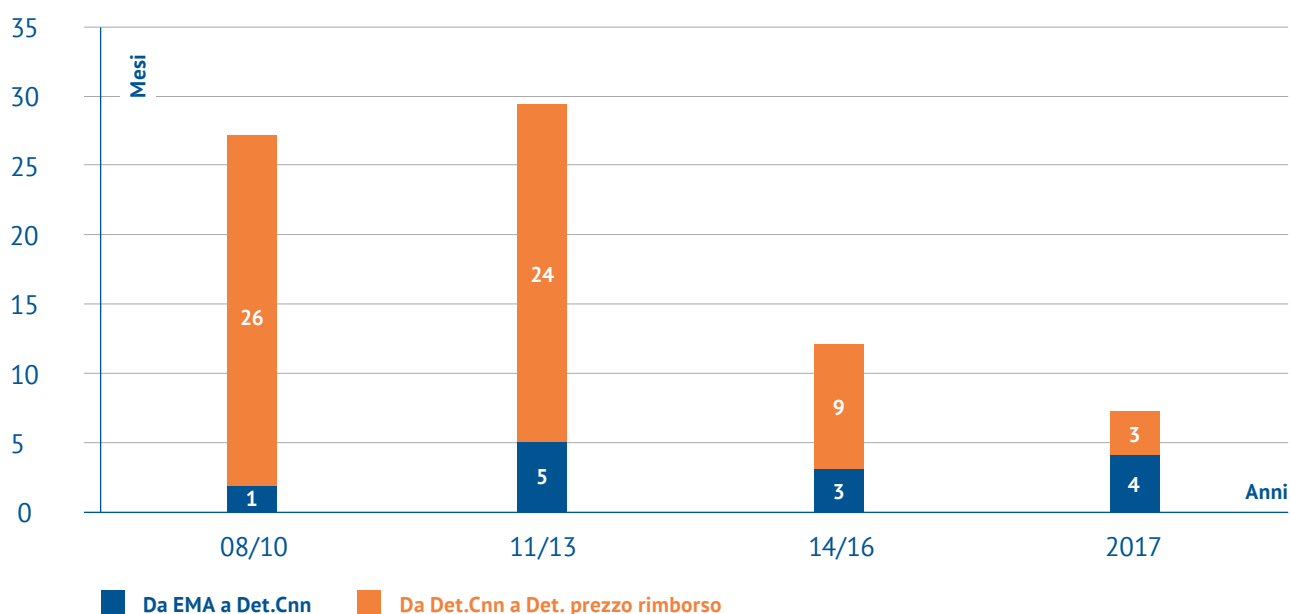
Il “Decreto del Fare” (DL n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con L. n. 98/2013) ha poi provveduto a stabilire che, per i farmaci orfani, nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di riclassificazione dalla classe Cnn e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell’AIC, l’AIFA concede un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nell’apposita sezione Cnn.

Come anticipato, nell’analisi delle tempistiche di autorizzazione AIFA, fra i 103 farmaci considerati, 25 erano stati inseriti in Cnn prima della loro classificazione ai fini della rimborsabilità. Per questi, la durata media del processo che porta dall’autorizzazione EMA alla Determina AIFA che ne definisce l’inserimento in classe Cnn, è di 5 mesi

(3 valore mediano) con un tempo massimo di 27 mesi ed uno minimo di 1 mese. Dopo l'inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della riclassificazione del medicinale è 14 mesi (13 valore mediano), con un valore massimo di 38 mesi ed minimo di 1.

Il periodo che intercorre dalla Determina con la quale si classifica il medicinale in Cnn e la Determina di definizione di prezzo e rimborso ha registrato una riduzione significativa (da 26 fra il 2008/2010 a 12 tra il 2014/2016 a 4 nel 2017 nei valori medi, e da 26 mesi a 9 fino a scendere a 3 nel medesimo periodo analizzando i valori mediani), portando una riduzione complessiva della tempistica (Figura 2a.6).

Figura 2a.6
Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione per farmaci inseriti in Cnn



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 25 farmaci orfani inseriti in Cnn, il periodo si riferisce agli anni di autorizzazione EMA

In definitiva per questo sottogruppo di farmaci si ha una tempistica media, considerando il periodo tra autorizzazione EMA e la prima determina di prezzo e rimborso, pari a 19 mesi (valore mediano 16) che risulta pari alla media, e maggiore di 2 mesi, considerando il valore mediano, rispetto alla totalità dei farmaci analizzati (103: di cui 25 in Cnn, 9 in lista L. 648/96, 57 direttamente negoziati).

Farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96: tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

La L. n. 648/96 ha istituito un elenco, periodicamente aggiornato, di farmaci che possono essere erogati a carico del SSN qualora non esista un'alternativa terapeutica valida:

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

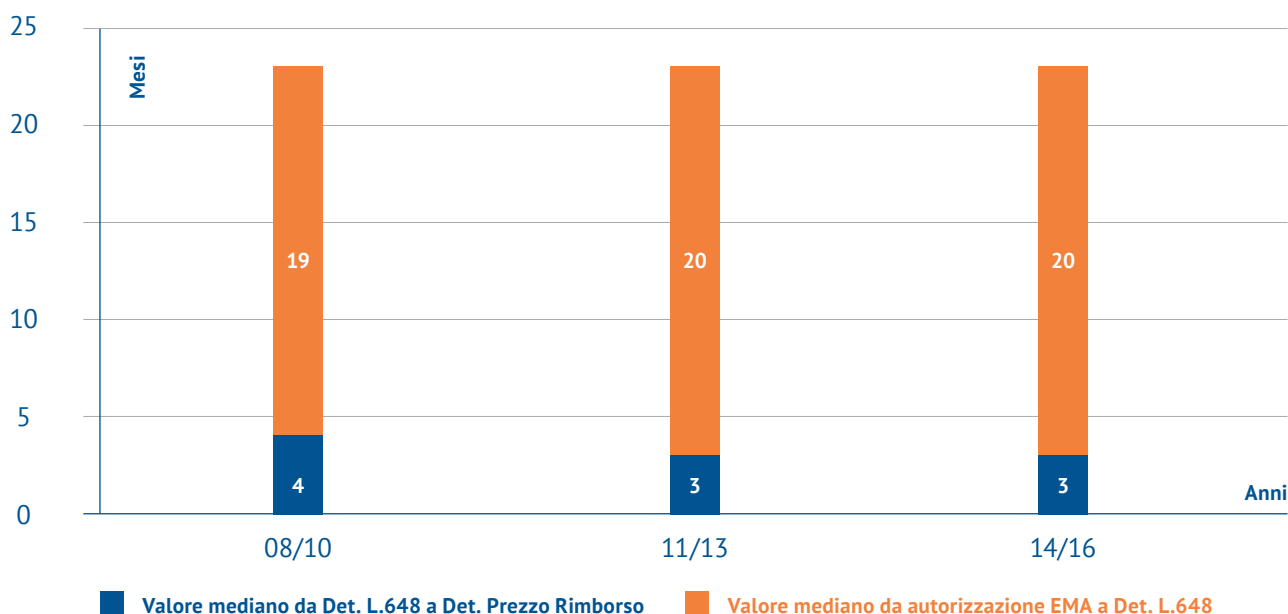
Nella casistica sopra analizzata erano 9 i farmaci già inseriti nel succitato elenco e, tra questi, 3 sono stati inseriti prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA (mediamente 18 mesi prima, ovvero 7 mesi in valore mediano), i restanti 6 farmaci sono stati inclusi nella lista della L. 648/96 4 mesi dopo l'autorizzazione (3 valore mediano)⁴. Il tempo medio che intercorre tra inserimento nella lista e Determina AIFA di rimborsabilità (inclusi i 3 farmaci che hanno ottenuto l'inserimento prima dell'autorizzazione EMA) è stato di 37 mesi (20 valore mediano) con un valore massimo di 138 mesi ed un tempo minimo di 13.

L'analisi per sotto periodi mostra una sostanziale stabilità negli ultimi 3 trienni disponibili (Figura 2a.7).

Nello specifico, per i farmaci "ex 648" si ha una durata media del processo, sempre considerando il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso, pari a 33 mesi (valore mediano 26), che risulta maggiore rispetto alla media della totalità dei farmaci analizzati di 14 mesi, e maggiore di 12 mesi, considerando il valore mediano.

Figura 2a.7

Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione per farmaci inseriti in Lista L 648/96



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 9 farmaci orfani inseriti in Lista L.648/96

Farmaci direttamente negoziati: tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

Se si considerano, quindi, solo i farmaci direttamente negoziati, escludendo dalle elaborazioni sia i farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96, sia quelli in Classe Cnn, i tempi medi dall'autorizzazione EMA alla prima determina AIFA di prezzo e rimborso risultano significativamente ridotti (Tabella 2a.6)

⁴ Il tempo medio complessivo risulta essere (-3) considerando i 3 farmaci inseriti prima dell'autorizzazione EMA.

Tabella 2a.6**Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione**

Media	Mediana	Val. max	Val. min
17	11	89	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 69 farmaci

Risultano 17 mesi (valore mediano 11) fra l'autorizzazione EMA e la determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso (con un tempo massimo di 89 mesi ed un valore minimo di 2 mesi).

Nella casistica esaminata, il 48% dei farmaci appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 30% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed l'8% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi (Tabella 2a.7).

Tabella 2a.7**Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione per ATC**

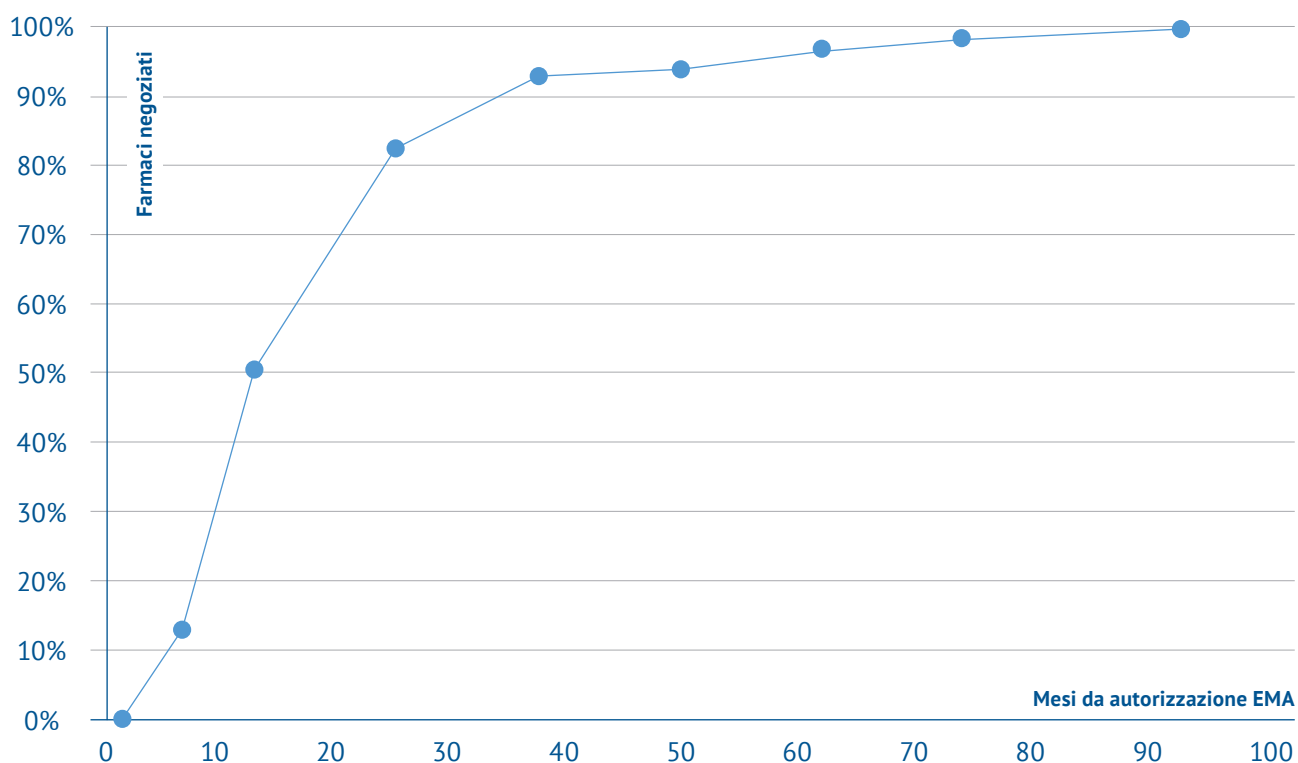
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana	Val. max	Val. min
A	19	21	14	89	6
B	5	14	11	23	11
C	3	6	6	9	4
D	0	ND	ND	ND	ND
G	1	9	9	9	9
H	2	16	16	24	9
J	2	6	6	8	5
L	30	17	12	60	2
M	1	4	4	4	4
N	3	22	21	27	17
R	1	34	34	34	34
S	0	ND	ND	ND	ND
V	2	8	8	9	7

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 62 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2a.8), si osserva come, per il 13% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi, il 51% entro il primo anno ed il 94% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Figura 2a.8
Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione. Frequenza cumulata

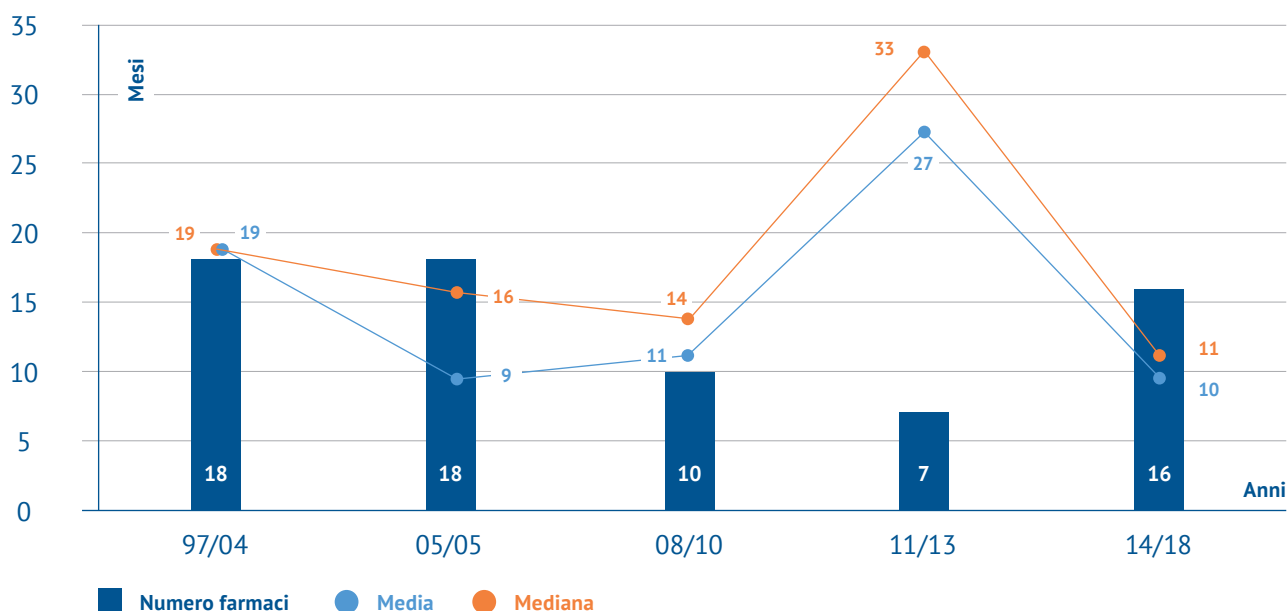


Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR
 Note: analisi effettuata su 69 farmaci

L'analisi per trienni dei 69 farmaci direttamente negoziati, mostra una diminuzione della durata del processo fino al triennio 2008/2010: si passa, infatti, da 19 mesi (valore medio e mediano) fino al 2004⁵ a 14 mesi (11 valore mediano) nel triennio 2008/2010. Nel triennio 2011/2013 si registra, invece, un visibile aumento, arrivando a 33 mesi (valore mediano 27) per poi scendere a 11 mesi (10 valore mediano) nel periodo 2014/2018 (Figura 2a.9).

⁵ Si prendono in considerazione i farmaci fino al 2004 (inserimento dell'obbligo della procedura centralizzata) e nei trienni successivi fino al 2017 (si considera anche il 2018 con la presenza di un solo farmaco con data AIC EMA).

Figura 2a.9
Tempi medi da autorizzazione EMA a Determinina AIFA di negoziazione



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

*nel 2018 risulta presente un solo farmaco

Note: analisi effettuata su 69 farmaci

In definitiva, considerando i farmaci direttamente negoziati, il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso, risulta minore di 2 mesi rispetto al campione completo, considerando la media, e di 3 mesi, considerando il valore mediano.

2a.4 Il processo di negoziazione presso le Commissioni AIFA

Nel processo autorizzativo che va dalla designazione orfana alla pubblicazione sulla GU del provvedimento che autorizza il commercio del farmaco nel nostro Paese definendone il regime di prezzo e rimborso, una fase rilevante è rappresentata dalle tempistiche di negoziazione presso le Commissioni AIFA (CTS e CPR).

Per analizzare tali tempistiche, le informazioni sono state desunte dagli ordini del giorno delle commissioni AIFA (disponibili dal 2009) e dai riferimenti presenti nelle determinine AIFA pubblicate sulla GU: in tal modo si possono analizzare 61 farmaci orfani autorizzati tra il 2009 ed il 2017.

Tempi tra apertura CTS e definizione da parte della CPR

Si analizzano, di seguito, le tempistiche che intercorrono tra apertura CTS e la conclusione della negoziazione di prezzo e rimborso rappresentata dalla definizione da parte della CPR. Nell'analisi sono compresi anche i farmaci inseriti in Classe Cnn e nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648: per questi le tempistiche si riferiscono alla successiva negoziazione. Il campione è composto per il 62% da farmaci appartenenti alla Classe Anatomica Terapeutica "L" (Farmaci

antineoplastici ed immunosoppressori), per il 20% alla Classe “A” (apparato gastrointestinale e metabolismo), mentre percentuali minori si registrano per le altre ATC (Tabella 2a.9).

Nello specifico dei 61 farmaci:

- il 41% (25 farmaci) sono stati inseriti in Cnn;
- il 11% (7 farmaci) sono stati inseriti nell’elenco dei farmaci ai sensi della L. 648/1996.

Tabella 2a.8
Tempi da apertura CTS a chiusura CPR

Farmaci	Tempi medi (giorni)	Mediana	Val. max	Val. min
61 farmaci del campione	225	169	806	12
Di cui 29 direttamente negoziati	189	165	806	12

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR

Note: analisi effettuata su 61 farmaci

I tempi medi dalla prima CTS alla chiusura della CPR, per il campione analizzato, risultano pari a 225 giorni (169 valore mediano). Escludendo i farmaci inseriti in Cnn e nell’elenco della L. 648/1996 (22 farmaci direttamente negoziati) i tempi si riducono: 189 giorni (165 valore mediano) tra apertura CTS e chiusura CPR (Tabella 2a.8).

Tabella 2a.9
Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR per ATC

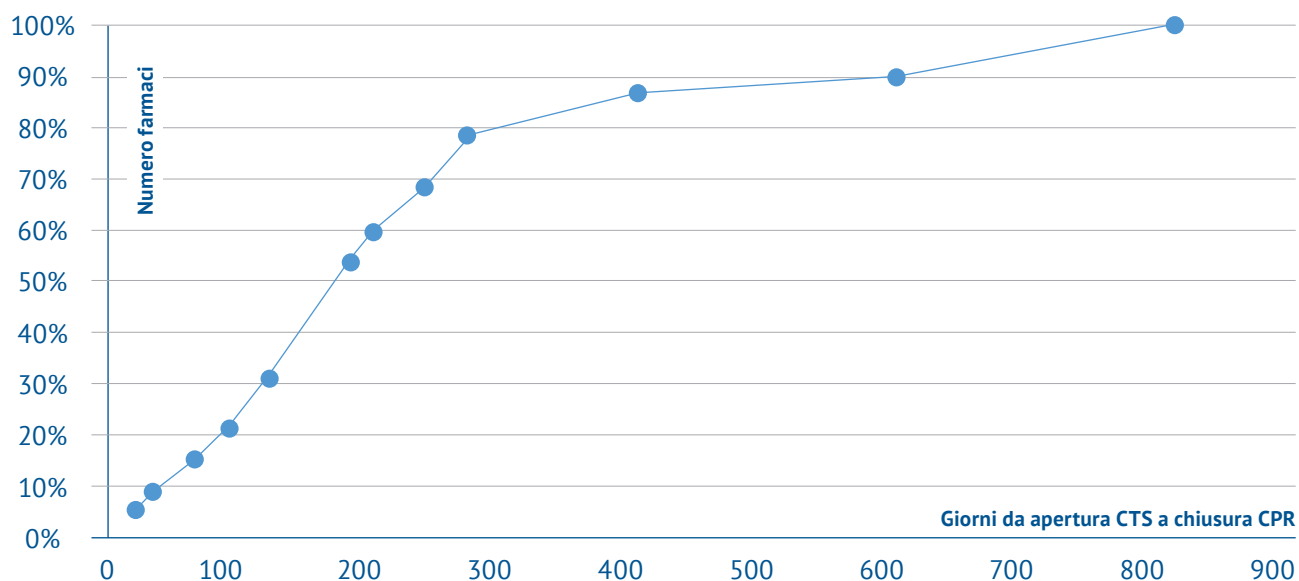
Fino al 2012					
ATC	Num. farmaci	Media giorni	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	2	29	29	42	15
B	2	16	16	16	15
C	0	0	0	0	0
D	1	12	12	12	12
G	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167
J	0	0	0	0	0
L	10	168	131	616	29
M	0	0	0	0	0
N	0	0	0	0	0
R	1	131	4	4	4
S	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0

Dopo il 2012					
ATC	Num. farmaci	Media giorni	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	8	292	179	806	134
B	2	125	125	142	108
C	2	122	122	210	34
D	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0
J	5	219	106	618	104
L	21	260	202	798	44
M	2	286	286	560	12
N	1	19	19	19	19
R	0	0	0	0	0
S	2	155	155	246	64
V	0	0	0	0	0

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR
 Note: analisi effettuata su 61 farmaci

Dall'andamento della distribuzione cumulata (Figura 2a.10), si osserva come, per il 21% dei farmaci in analisi, la durata del processo di negoziazione nelle Commissioni risulti concluso entro 90 giorni, per il 54% dei farmaci entro 180 giorni e per il 79% entro i 270 giorni.

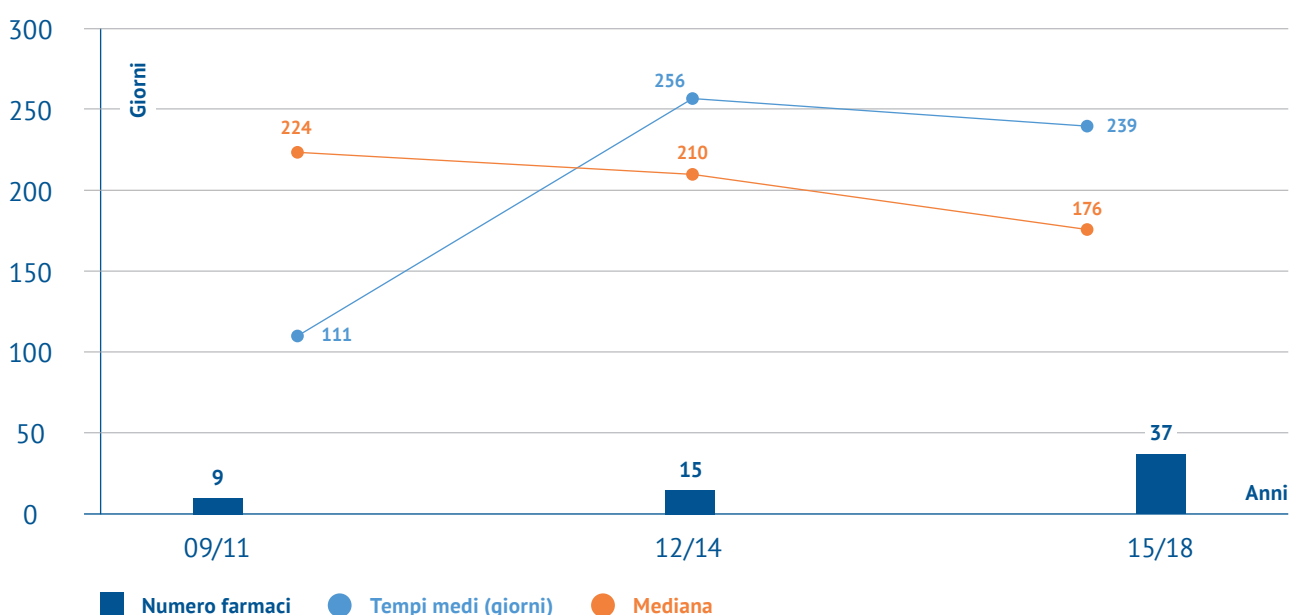
Figura 2a.10
Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR (giorni) - frequenza cumulata



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU @OSSFOR
 Note: analisi effettuata su 61 farmaci

Analizzando l'andamento temporale (pur avendo un numero di anni e di farmaci limitati per questa parte dell'analisi) si può osservare un aumento consistente delle tempistiche di negoziazione dal triennio 2009/2011 al 2012/2014 (Figura 2a.11), passando da 111 giorni (224 valore mediano) a 256 giorni (210 valore mediano), ed una successiva inversione di tendenza per il 2015/2018, con una durata media che risulta essere di 239 giorni (176 valore mediano).

Figura 2a.11
Tempistica da apertura CTS a chiusura CPR



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR
Note: analisi effettuata su 5 farmaci

Si consideri che l'analisi non tiene conto dalle interruzioni dei lavori delle commissioni. Con DM 7 agosto 2015, il Ministro della Salute ha formalizzato le nomine dei Componenti della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) operanti presso l'Agenzia, con mandato triennale. Le tempistiche osservate nel 2015 sono pertanto sovrastimate per effetto della sospensione dei lavori della Commissioni. Ricordiamo, inoltre, come già indicato in premessa, che il 52% dei farmaci risulta comunque disponibile (inseriti in Cnn o nella lista dei farmaci ex L. 648/1996); il periodo indicato, quindi, si riferisce all'apertura della CTS e alla chiusura della CPR con la conseguente definizione del prezzo e del rimborso del farmaco.

2a.5 Conclusioni

La legislazione europea e quella italiana si sono orientate, negli ultimi anni, a ridurre le tempistiche delle procedure amministrative per garantire una rapida immissione in commercio dei farmaci orfani e pertanto una tempestiva disponibilità dei farmaci per i pazienti.

L'analisi ha descritto i diversi steps del percorso autorizzativo, misurando le tempistiche associate al processo. A livello Europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di

autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA; da 34 mesi – 31 valore mediano – per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 69 mesi – 76 valore mediano, tra il 2015 ed il 2016, a 58 mesi (59 valore mediano) nel 2017/2018.

La dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è comunque imputabile all'aumento del tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle aziende, riducendosi di contro il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione.

A livello nazionale, si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo, che correla ai cambiamenti legislativi introdotti; tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso si passa, infatti, da 23 mesi (21 il valore mediano) tra il 2009/2011 a 12 mesi (10 il valore mediano) tra il 2015/2018.

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96 e quelli in Classe Cnn, si passa infatti da 33 mesi (valore mediano 27) nel triennio 2011/2013 a 11 mesi (valore mediano 10) nel triennio 2014/2017.

Si consideri che la L. 98/2013, ha ridotto i tempi consentiti per la conclusione della procedura negoziale in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda. Pur con i limiti del campione e con l'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle Commissioni, possiamo osservare come, il processo "interno", ovvero del tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA, mostri una inversione di tendenza; passando da 256 giorni (210 valore mediano) nel 2012/2014 a 239 giorni (176 valore mediano) nel periodo 2015/2018 (La tempistica si riferisce alla definizione del prezzo e rimborso del farmaco e non alla disponibilità del farmaco per i pazienti, considerando che il 56% dei farmaci del campione risulta inserito in Cnn o nella lista dei farmaci secondo la L. 648/1996 ancor prima della negoziazione).