

# Valutazione dei tempi di accesso per le nuove entità chimiche in Italia: un'analisi critica del periodo 2018-2024

Alessandro Tedesco<sup>1</sup>, Marzia Bonfanti<sup>1</sup>, Asia Barugolo<sup>1</sup>, Fulvio Luccini, Patrizia Berto<sup>1</sup>

PharmaLex Italy SpA, Milano - Italy

## Time to market evaluation for new chemical entities in Italy: a critical analysis of the period 2018-2024

**Objective:** This study aims to provide an up-to-date analysis, for new chemical entities on the market, on the timing of pricing and reimbursement (P&R) in Italy, covering the entire period of activity (from September 2018 to January 2024) of the last evaluation Commission (Technical Scientific Committee, CTS, and Price and Reimbursement Committee, CPR).

**Methods:** The data used in this analysis were obtained from public official websites. The information was systematically collected to investigate the days required to complete the P&R process. The analysis was stratified into indications for rare diseases, orphan designation, innovation assessment, and anatomical therapeutic chemical (ATC) class L. Mann-Whitney U test was used to study the significance of the difference. A p-value < 0.05 was considered significant.

**Results:** Overall, 180 procedures were included in the final analysis. The median duration of the entire process, from MAH submission to final Gazette publication, was of 439.5 days. The timelines varied among the analyzed drug classes. Rare disease drugs (n = 78) had a longer timeline than non-rare-disease drugs (n = 102) (462.0 days vs 419.5 days, respectively). Among rare disease procedures, orphan designation was a predictor for time prolongation (orphan drugs, n = 66, 462.0 days vs 443.0 days non-orphan drugs, n = 12). Innovativeness status was associated with a shorter timeframe (-14 days), as was the ATC L classification (-68 days).

**Conclusion:** The results indicate a methodological consistency with previous studies, suggesting a continuity of analysis, despite the increase in the complexity of evaluations and the number of drugs treated.

**Keywords:** Italy, Orphan drugs, Pricing, Rare diseases, Time-to-market

## Introduzione

In Italia, l'analisi relativa alle tempistiche di autorizzazione delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci rappresenta un argomento di acceso dibattito. La complessità delle procedure per il rimborso dei farmaci a livello nazionale e regionale si scontra con la pressione che i pazienti rivolgono a un accesso tempestivo alle nuove terapie (1).

A livello europeo, l'autorizzazione dei nuovi farmaci (inclusi generici e biosimilari) avviene attraverso una procedura centralizzata gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), culminante in una decisione della Commissione Europea (CE). Questa procedura garantisce un'autorizzazione

all'immissione in commercio valida in tutta l'UE e nello Spazio Economico Europeo (SEE) (2). Tuttavia, benché l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) permetta in linea teorica la commercializzazione del farmaco, l'accesso dei pazienti dipende dallo *status* di rimborsabilità in ciascun Paese membro. La determinazione di prezzo e rimborso (P&R) resta, infatti, una competenza nazionale, con processi e tempistiche di valutazione che variano significativamente tra i vari Stati membri divenendo pertanto spesso oggetto di studio e confronto (3,4).

Numerosi sono gli studi che hanno confrontato i tempi di accesso dei farmaci tra i Paesi europei. Un'analisi condotta dall'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) sui farmaci innovativi, pubblicata nel giugno 2024, ha rilevato che il tempo medio tra la decisione della CE e la disponibilità effettiva del farmaco per i pazienti è di 531 giorni (mediana 424 giorni), con variazioni sostanziali: da un minimo di 126 giorni (mediana 47) in Germania a un massimo di 804 giorni (mediana 770) in Polonia. In Italia, questo tempo medio è di 424 giorni (mediana 358), risultando inferiore alla media europea di 89 giorni (-17%) (5).

**Received:** December 6, 2024

**Accepted:** April 22, 2025

**Published online:** May 16, 2025

### Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Tedesco

email: [alessandro.tedesco@pharmalex.com](mailto:alessandro.tedesco@pharmalex.com)



Parallelamente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato analisi specifiche sui tempi delle procedure di P&R, con un *focus* particolare sul periodo 2018-2022. Nell'ultimo report di aprile 2023, si evidenzia che l'AIFA ha gestito oltre 4.122 procedure (relative sia a farmaci non generici comprensive di rinegoziazioni, estensioni e confezioni in sostituzione sia a farmaci generici) di cui 3.725 concluse evidenziando una durata media del processo di P&R pari a 164 giorni (mediana 99 giorni) (6).

Questi risultati sottolineano differenze nelle basi di dati utilizzabili che si riflettono certamente nella disamina di differenti campioni oggetto di analisi, ma che contribuiscono a rendere più complicata l'interpretazione comparativa dei risultati in termini di disponibilità e accessibilità dei farmaci (6).

Ciò premesso, focalizzando l'attenzione sull'Italia e provando a contestualizzare i campioni considerati nell'analisi delle tempistiche autorizzative, negli ultimi anni, diverse sono le analisi che possono essere prese in esame. Per esempio, risulta interessante provare a circoscrivere il campo di analisi alle nuove entità chimiche (NCE). Queste ultime rappresentano una categoria cruciale poiché offrono innovazioni terapeutiche che spesso rispondono a bisogni medici non ancora soddisfatti, ma la loro introduzione sul mercato può essere ostacolata da processi negoziali complessi e prolungati.

Negli ultimi anni sono state pubblicate numerose analisi riguardanti le tempistiche autorizzative delle nuove entità chimiche. Il report AIFA di aprile 2023 ha esaminato 179 procedure, di cui 137 concluse (76,5%), evidenziando una durata media di valutazione pari a 358 giorni, con una mediana di 341 giorni.

In ambito scientifico, un recente studio di Marcellusi et al. (2023) si è focalizzato sui tempi di accesso alla rimborsabilità delle nuove entità chimiche in Italia, con particolare attenzione ai farmaci destinati alle malattie rare. L'analisi ha riportato una durata media del processo autorizzativo di 468 giorni, con una mediana di 434 giorni, basandosi su 129 procedure esaminate (1). Nonostante queste evidenze, mancano analisi dettagliate e aggiornate che valutino le tempistiche di accesso per le nuove entità chimiche nel loro complesso e non solo focalizzate sulle malattie rare, capaci di evidenziare anche eventuali differenze nelle tempistiche di valutazione di sottocategorie (quali per esempio classe terapeutica, livello di innovatività, gruppo di patologia, ecc.).

Studi precedenti hanno analizzato le tempistiche di accesso, ma fino al 2020, stimando una durata media compresa tra 258 e 287 giorni (7,8).

Gli studi esistenti, anche se di grande utilità, inoltre necessitano di un costante aggiornamento per cogliere le dinamiche che influenzano i tempi di negoziazione dell'AIFA per le NCE per incrementare la comprensione delle variabili che determinano i tempi di accesso a queste molecole particolarmente innovative.

L'obiettivo dello studio è fornire un'analisi descrittiva aggiornata, per le NCE in commercio, sui tempi di accesso e rimborso in Italia, coprendo l'intero periodo di attività (settembre 2018 e gennaio 2024) dell'ultima Commissione

valutativa (CTS e CPR) in carica prima dell'entrata in vigore della nuova Commissione Scientifico-Economica (CSE).

## Materiali e metodi

La metodologia adottata per condurre l'analisi e le fonti dei dati impiegate si basano sull'articolo pubblicato da Marcellusi et al. nel 2023, non considerando però solo le malattie rare ma tutte le NCE (1).

L'analisi è stata effettuata analogamente utilizzando un *database* di PharmaLex S.p.A. contenente informazioni riguardanti farmaci di nuova registrazione (prima indicazione di nuove entità chimiche/biotechologiche) riportate negli esiti dell'Ufficio Procedure Centralizzate dell'AIFA. Nello specifico, sono stati considerati come NCE per l'analisi i farmaci che compaiono all'interno degli esiti HTA, pubblicati da AIFA mensilmente, come:

- 01: "Farmaci orfani per malattie rare"
- 02: "Nuove entità chimiche"

Il *database* è stato popolato da informazioni riguardanti:

- le caratteristiche della molecola: classe di appartenenza ATC, indicazione del farmaco con specifica, se indicato, per il trattamento di malattie rare (9), riconoscimento dello *status* di farmaco orfano EMA (10), riconoscimento dello *status* di farmaco innovativo AIFA;
- le tempistiche AIFA: data di sottomissione del *dossier*, data di apertura e di chiusura (parere) del processo valutativo di CTS e CPR, data di tutte le riunioni effettuate da CTS e CPR (11), data della ratifica dell'accordo da parte del CdA, data di pubblicazione in GU, data di efficacia e validità della GU, indicazione rimborsata e classe di rimborsabilità del farmaco, collocazione del farmaco in classe Cnn, regime di fornitura del farmaco (12).

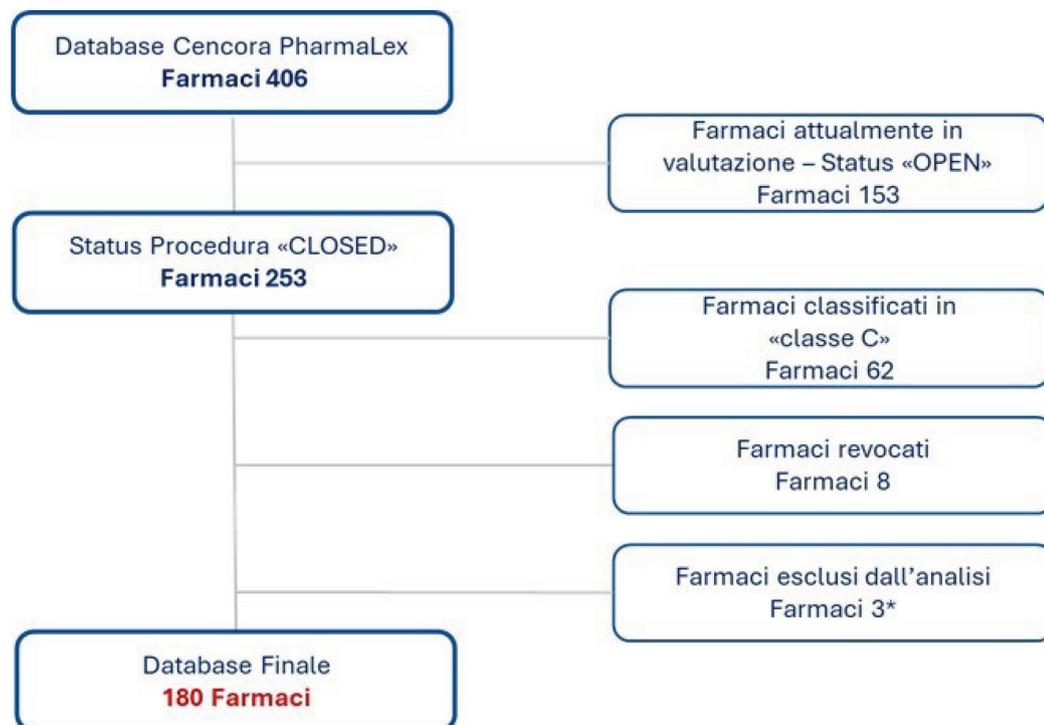
## Criteri di inclusione e stratificazione dei risultati

La selezione dei farmaci inclusi nell'analisi si è basata sulle procedure aperte dalla data del 28.09.2018 (data di insediamento dell'ultima Commissione valutativa, CTS e CPR) e chiuse entro l'ultima riunione del CPR del 12.01.2024.

Al fine di analizzare le sole procedure con esito positivo di rimborso in questo periodo temporale, sono stati esclusi dall'analisi i farmaci con procedura in corso (n = 153), i farmaci che sono stati classificati in C (n = 62), i farmaci che sono stati revocati (n = 38) e altri farmaci che sono stati ritenuti incompatibili con l'analisi (n = 3). Questi ultimi sono stati ritenuti incompatibili con l'analisi poiché, nella Gazzetta Ufficiale, viene riportata una data di sottomissione del *dossier* successiva all'apertura del CTS.

L'analisi relativa alle tempistiche dei vari *step* considerati è stata effettuata stratificando le procedure in relazione a:

- farmaci per Malattie non Rare (FMnR): include le molecole che non hanno un'indicazione per malattia rara come successivamente definito;



**FIGURA 1** - Flow-chart delle procedure incluse nell'analisi.

\*Esclusi vista l'assenza della data di sottomissione del P&R dossier in GU.

- farmaci per Malattie Rare (FMR): include tutti i farmaci che hanno un'indicazione per malattia rara definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10.000 individui (13);
- farmaci Orfani per Malattie Rare (FOMR): farmaci che rispettano i criteri per la definizione di farmaco orfano secondo Orphanet, il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani (Orphanet), e dunque presenti all'interno del database (Orphanet) (9);
- farmaci non Orfani per Malattie Rare (FnOMR): farmaci con indicazione per malattia rara ma senza la designazione di farmaco orfano;
- farmaci innovativi (FI): farmaci con conferma del requisito di innovatività terapeutica secondo AIFA. In questa classe di farmaci sono inclusi sia i farmaci che hanno ottenuto un'innovatività piena sia i farmaci con innovatività condizionata;
- farmaci non innovativi (FnI): farmaci ai quali non è stato riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica;
- farmaci con ATC L: farmaci classificati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) nel gruppo L "Farmaci antineoplastici e immunomodulatori";
- farmaci con ATC non L.

Per tutti i gruppi descritti sopra, sono stati confrontati i tempi mediani in giorni per i diversi *step* considerati, la durata complessiva della procedura di valutazione, il numero di rinvii, gli approfondimenti e le audizioni CTS e CPR.

Infine, per valutare la significatività delle differenze nei tempi mediani, è stato utilizzato il *test* non parametrico di *Mann-Whitney U test*, con un intervallo di confidenza (IC) al 95%.

## Risultati

L'analisi complessiva è stata condotta considerando 180 nuovi farmaci che hanno soddisfatto i criteri di inclusione nell'analisi (Fig. 1). Di questi, 78 (43,3%) erano farmaci per malattia rara di cui 66 (36,7%) hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano, 46 (25,6%) erano farmaci a cui è stata riconosciuta l'innovatività terapeutica e 72 (40,0%) appartenevano alla classe ATC L (Tab. 1).

I 180 farmaci rimborsati hanno impiegato una mediana di 439,5 giorni dalla sottomissione del *dossier* di P&R alla pubblicazione della GU.

La Figura 2 fornisce un'*overview* dettagliata dei tempi mediani di tutti gli *step* della procedura negoziale. Complessivamente, i giorni trascorsi dalla sottomissione del *dossier* di P&R all'apertura della procedura in CTS sono stati 116,5; i giorni impiegati dal CTS per esprimere il proprio parere sono stati 31,5, mentre i giorni intercorsi dal parere del CTS all'apertura dell'istruttoria in CPR sono stati 67,5. I giorni impiegati dal CPR per raggiungere l'accordo negoziale sono stati 91,0. Sia i giorni necessari alla ratifica dell'accordo da parte del CdA sia quelli intercorsi dalla ratifica dell'accordo alla pubblicazione in GU sono stati 37,0.

Per quanto concerne le tempistiche dei FMR *versus* FnMR, si osserva (Fig. 3) come il tempo mediano di valutazione complessiva dei FMR pari a 462,0 giorni (min 128,0; max 931,0) sia risultato superiore del 10% rispetto a quello dei FnMR, pari a 443,0 giorni (min 275,0; max 741,0). Tale differenza è imputabile a una permanenza maggiore dei farmaci sia in CTS (68,4 giorni vs 30,0 [+38,4 giorni]) che in CPR (128,3 vs 63,5 [+64,8 giorni]), tuttavia essa non risulta statisticamente

**TABELLA 1** - Descrizione dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione delle 180 nuove molecole incluse nelle analisi e nei sottogruppi di interesse (periodo di riferimento: settembre 2018 - gennaio 2024)

Nuove molecole	N	Durata processo complessivo in giorni Mediana (min; max)	Durata processo complessivo in giorni Media (Ds)	<i>p-value*</i>
<b>Totale</b>	180	439,5 (128,0; 1.439,0)	487,9 (188,8)	
<b>Farmaci con indicazione per malattia rara (N. Tot. = 180)</b>				
No (FMnR)	102 (56,7%)	419,5 (203,0; 1.439,0)	492,9 (208,2)	
Sì (FMR)	78 (43,3%)	462,0 (128,0; 931,0)	481,5 (161,1)	0,664
<b>Sottogruppo nelle sole malattie rare (N. Tot. = 78)</b>				
<b>Riconoscimento dello status di farmaco orfano</b>				
No (FnOMR)	12 (6,7%)	443,0 (275,0; 741,0)	468,8 (138,3)	
Sì (FOMR)	66 (36,7%)	462,0 (128,0; 931,0)	483,8 (173,4)	0,863
<b>Riconoscimento dell'innovatività (N. Tot. = 180)</b>				
No (FnI)	134 (74,4%)	445,5 (203,0; 1.439,0)	495,6 (200,0)	
Sì (FI)	46 (25,6%)	431,5 (128,0; 766,0)	465,7 (151,5)	0,739
<b>Classe ATC L (N. Tot. = 180)</b>				
No (FnATCL)	108 (60,0%)	473,5 (230,0; 1.439,0)	511,9 (200,6)	
Sì (FATCL)	72 (40,0%)	405,5 (128,0; 931,0)	452,0 (164,6)	0,037*

\*Non parametric *Mann-Whitney U test* ( $\alpha = 0,05$ ).

Ds = deviazione standard; FATCL = farmaci ATCL (antineoplastici e immunomodulanti); max = massimo; min = minimo; FI = farmaci innovativi; FMnR = farmaci per malattie non rare; FMR = farmaci per malattie rare; FnI = farmaci non innovativi; FnATCL = farmaci non ATCL; FnOMR = farmaci non orfani per malattie rare; FOMR = farmaci orfani per malattie rare.

significativa ( $p = 0,664$ ). Questo suggerisce che, nel contesto italiano, i farmaci per malattie rare non affrontano ritardi particolarmente rilevanti rispetto ai farmaci per altre indicazioni.

Declinando i FMR secondo la caratteristica di orfano/non orfano (FOMR vs FnOMR), la presenza o meno della designazione di farmaco orfano non sembra influenzare in modo significativo i tempi di accesso. Complessivamente il tempo totale dei FOMR risulta più lungo solo del 5% rispetto a quello dei FnOMR (463,0 vs 443,0 [+20,0 giorni]), con un *p-value* pari a 0,863, indicando l'assenza di una differenza statisticamente rilevante. Questo risultato suggerisce che, nel periodo considerato, l'ottenimento dello status di farmaco orfano non accelera significativamente il processo autorizzativo e negoziale. Si nota come quest'ultimo contribuisca solo a una riduzione dei tempi in permanenza in CTS: per i FOMR la permanenza in CTS risulta più lunga solo di 0,5 giorni rispetto alle tempistiche dei FnOMR (50,0 vs 45,5 giorni). Al contrario decisamente più lungo si rivela il momento valutativo in CPR: per i FOMR si osserva un tempo di permanenza in CPR pari a 113,5 giorni contro i 71,0 registrati per i FnOMR (+42,5 giorni). Ciò può essere spiegato dalla riduzione del periodo che intercorre tra il deposito del dossier e l'apertura in CTS (-7%) (93,0 vs 125,5 [-32,5 giorni]) e di quello tra l'esito CdA e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (-4%) (36,0 vs 54,0 [-18,0 giorni]) (Fig. 3).

Ulteriori sotto-analisi del campione complessivo hanno riguardato:

- l'attribuzione dell'innovatività terapeutica;
- l'afferenza alla classe ATC L.

L'attribuzione dell'innovatività terapeutica riduce leggermente il tempo totale rispetto alla mediana complessiva dei farmaci ai quali non viene riconosciuta: 431,5 giorni vs 445,5 (-14 giorni). Tale differenza non risulta comunque statisticamente significativa (*p-value* pari a 0,739) indicando come, pur essendo riconosciuti come innovativi, tali farmaci non ottengono necessariamente una priorità nelle fasi negoziali e di approvazione. Fermo restando ciò, la concessione dell'innovatività determina un allungamento delle tempistiche di valutazione in CTS di circa un mese (57,0 vs 30,5 [+26,5]), al contrario dei restanti momenti valutativi che presentano invece una durata quasi sovrapponibile (Fig. 3).

L'afferenza alla classe ATC L può essere considerata un fattore che impatta sulla riduzione delle tempistiche di valutazione. I farmaci inclusi nella classe ATC L sono risultati 72, mentre i restanti 102 appartengono alle altre classi ATC.

Dei 72 farmaci con ATC L, la maggior parte, vale a dire 51, appartengono alla classe ATC L01 definita dall'OMS come "Antineoplastic Agents", 3 farmaci appartengono alla classe ATC L02 "Endocrine Therapy", 1 farmaco appartiene alla classe ATC L03 "Immunostimulants" e 17 farmaci appartengono alla classe ATC L04 "Immunosuppressants".

Ciò premesso, esaminando il dato mediano complessivo, è osservabile come l'afferenza alla classe ATC L determini una riduzione complessiva dei tempi di valutazione pari a 68 giorni (405,5 vs 473,5), suggerendo una riduzione statisticamente significativa (*p-value* di 0,037) dei tempi di approvazione per questo tipo di farmaci. Questo potrebbe riflettere un'attenzione e una priorità maggiori nei confronti di farmaci

oncologici e immunomodulatori, che spesso rispondono a bisogni medici urgenti e con un elevato impatto clinico. La riduzione che si evidenzia nella tempistica complessiva è principalmente imputabile alla permanenza del farmaco in

CPR: nel caso di afferenza alla classe ATC L, la permanenza in CPR risulta complessivamente inferiore di più di un mese rispetto a quella dei farmaci di altre classi (63,5 vs 99,5 [-36 giorni] (Fig. 3).

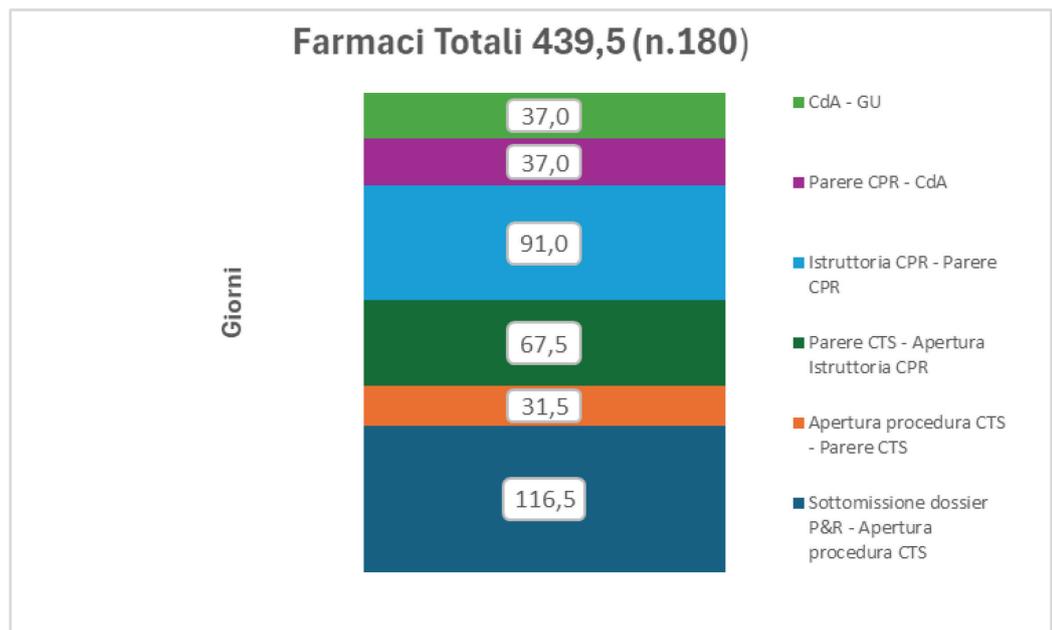


FIGURA 2 - Valori mediани dei giorni per step di analisi per tutti i farmaci (n = 180).



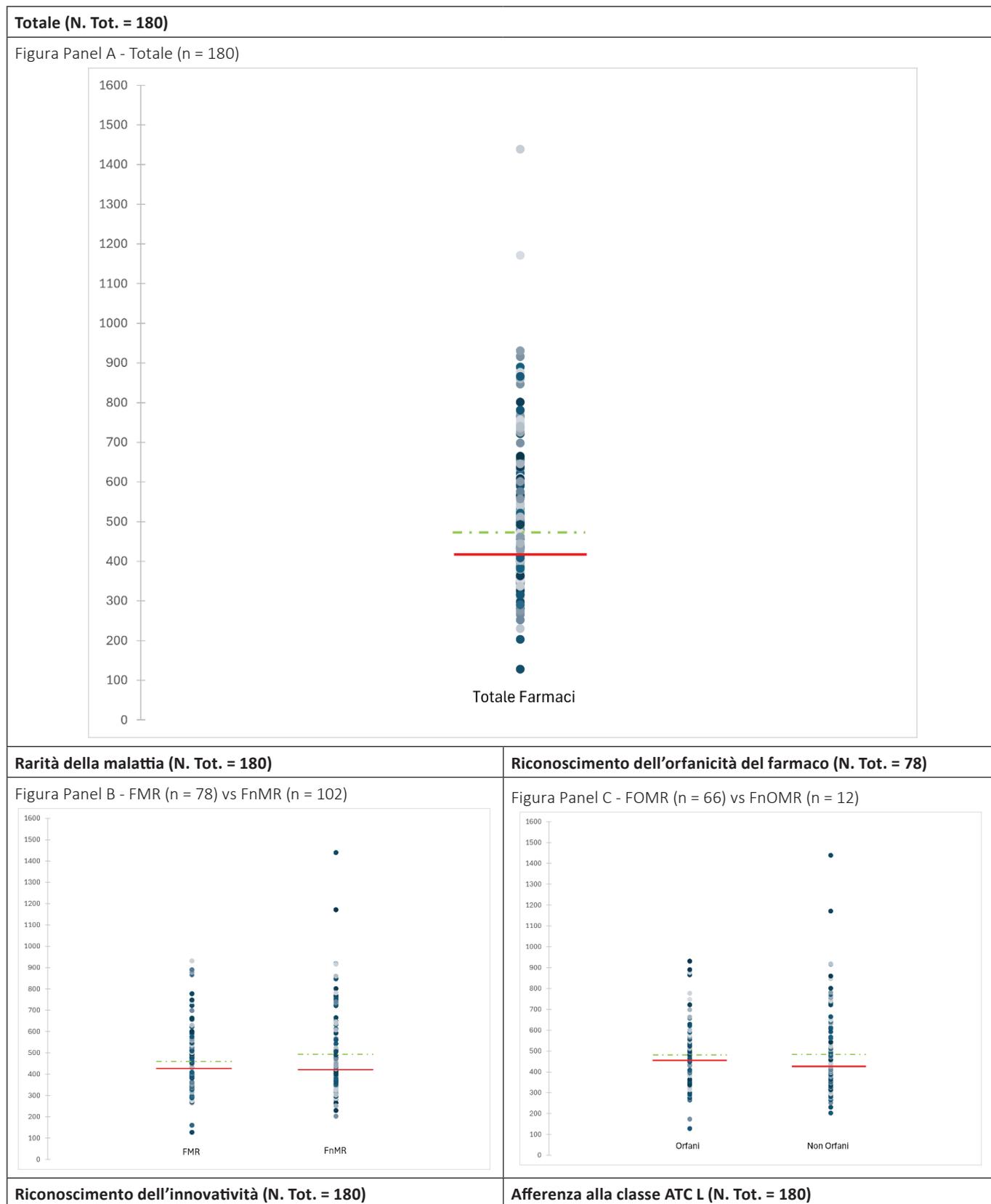
FIGURA 3 - Valori mediани dei giorni per step di analisi per: a) malattie rare (n = 53) e sottogruppo farmaci per malattie rare orfani (FOMR, n = 66) e non orfani (FnOMR, n = 12); b) farmaci innovativi (FI, n = 46) e non innovativi (Fnl, n = 134); c) farmaci con ATC L (FATCL, n = 72) e altri farmaci (FnATCL, n = 108). CdA = Consiglio di Amministrazione; FATCL = farmaci ATCL (antineoplastic and immunomodulating agents); FI = farmaci innovativi; FMNR = farmaci per malattie non rare; FMR = farmaci per malattie rare; FNI = farmaci non innovativi; FNATCL = farmaci non ATCL; FNOMR = farmaci non orfani per malattie rare; FOMR = farmaci orfani per malattie rare.

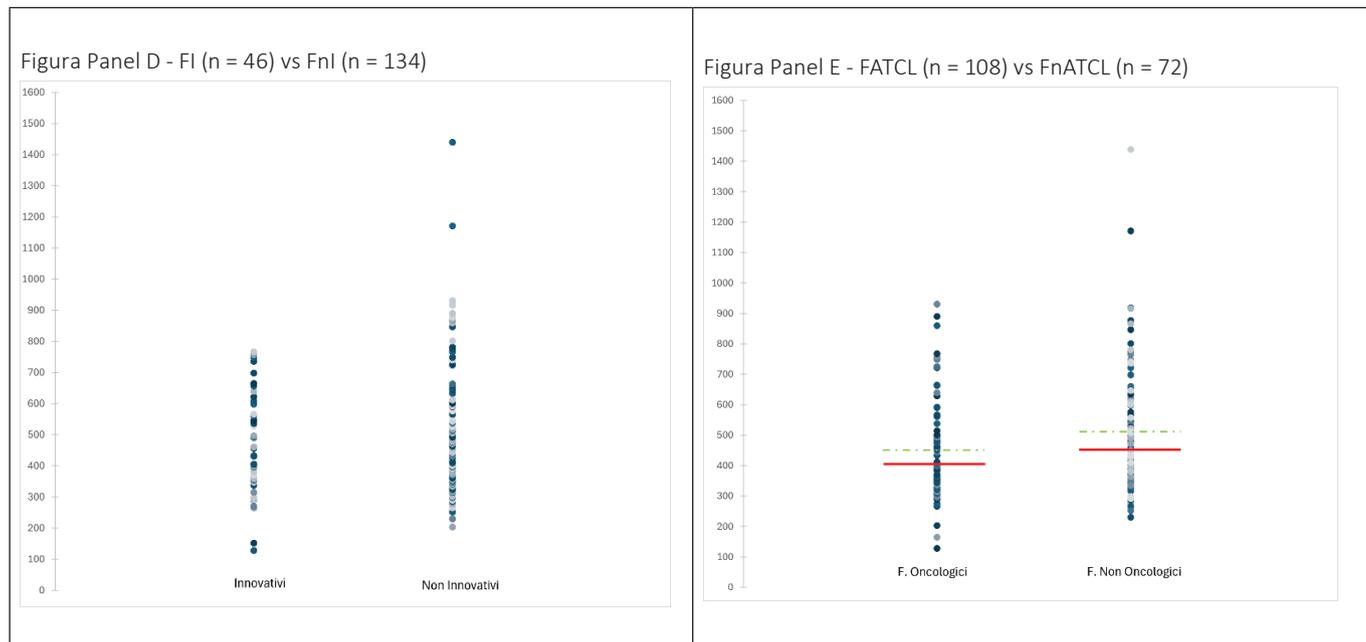
La Tabella 2 mostra la densità delle distribuzioni dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione dei farmaci. Come si evince, nessuno dei farmaci considerati ha chiuso il processo regolatorio di P&R

sotto i 200 giorni complessivi. Unica eccezione è rappresentata da ABECMA®, la cui tempistica di valutazione, tuttavia, tiene conto solo della seconda domanda di rimborsabilità.



**TABELLA 2** - Densità delle distribuzioni dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione delle 180 nuove molecole incluse nelle analisi e nei sottogruppi di interesse (periodo di riferimento: settembre 2018 – gennaio 2024)





FATCL = farmaci ATCL (antineoplastic and immunomodulating agents); FI = farmaci innovativi; FMNR = farmaci per malattie non rare; FMR = farmaci per malattie rare; FNI = farmaci non innovativi; FNATCL = farmaci non ATCL; FNOMR = farmaci non orfani per malattie rare; FOMR = farmaci orfani per malattie rare.

Infine, la Tabella 3 oltre a riproporre la mediana dei giorni totali del processo valutativo e dei giorni di permanenza in CTS e CPR dei farmaci presi in esame, mostra anche il numero mediano di rinvii, approfondimenti e audizioni avvenuti in CTS, nonché di rinvii, approfondimenti e convocazioni avvenuti in CPR. Dall’analisi si evince come i FMR richiedano più passaggi in CTS rispetto ai FMnR, evidenziando al contempo come il *driver* principale sia lo *status* di “farmaco orfano”.

Il non riconoscimento dell’innovatività terapeutica dei farmaci orfani, nonostante sembri allungare di molto i

tempi di valutazione, soprattutto in CTS, pare non essere collegato a un numero maggiore di rinvii, approfondimenti o audizioni.

L’afferenza alla classe ATC L è associata a una tempistica mediana di valutazione complessiva inferiore rispetto alle altre classi farmaceutiche. Questa riduzione della tempistica mediana è imputabile ai tempi di valutazione in CPR più brevi sebbene, anche per questo gruppo, non sembra esserci una correlazione ad un numero minore di rinvii, approfondimenti e convocazioni.

**TABELLA 3** - Stratificazione delle tempistiche per *step* del processo di valutazione

	Numero di giorni				CTS			CPR		
	Tot.	Mediana (min; max)	CTS	CPR	Mediana (min; max)	Approfondimenti	Audizioni	Rinvii	Approfondimenti	Convocazioni
<b>Totale (N. Tot. = 180)</b>	439,5 (128; 1.439)	31,5 (1; 577)	91 (0; 542)	0 (0; 3)	2 (0; 8)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 5)	
<b>Malattie rare</b>										
FMnR (n = 102)	419,5 (203; 1.439)	30,0 (1; 577)	63,5 (0; 542)	0 (0; 3)	1 (0; 8)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 2)	
FMR (n = 78)	462,0 (128; 931)	68,5 (1; 371)	128,3 (1; 479)	0 (0; 3)	2 (0; 6)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 5)	
<i>p-value*</i>	0,664	0,246	0,026*	0,166	0,910	0,716	0,220	0,905	0,403	



<b>Sottogruppo nelle sole malattie rare (N. Tot. = 78)</b>									
<b>Riconoscimento dell'orfanicità del farmaco</b>									
F <sub>n</sub> OMR (n = 12)	443,0 (275; 741)	45,5 (1; 244)	71,0 (1; 287)	0 (0; 2)	1 (0; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 1)
F <sub>o</sub> MR (n = 66)	462,0 (128; 931)	50,0 (1; 371)	112,5 (1; 479)	0 (0; 3)	2 (0; 6)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 5)
<i>p-value*</i>	0,863	0,868	0,053	0,961	0,090	0,708	0,286	0,561	0,372
<b>Riconoscimento dell'innovatività (N. Tot. = 180)</b>									
F <sub>n</sub> I (n = 134)	445,5 (203; 1.439)	30,5 (1; 577)	88,5 (0; 542)	0 (0; 3)	1 (0; 7)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 5)
F <sub>i</sub> (n = 46)	431,5 (128; 766)	57,0 (1; 440)	94,0 (1; 373)	0 (0; 3)	2 (1; 8)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 3)
<i>p-value*</i>	0,739	0,263	0,267	0,534	0,003*	0,734	0,995	0,529	0,983
<b>Classe ATC L (N. Tot. = 180)</b>									
F <sub>n</sub> ATCL (n = 108)	473,5 (230; 1.439)	32,5 (1; 371)	99,5 (0; 542)	0 (0; 3)	2 (0; 7)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 5)
F <sub>A</sub> TCL (n = 72)	405,5 (128; 931)	29,0 (1; 577)	63,5 (1; 336)	0 (0; 3)	1 (0; 8)	0 (0; 2)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 3)
<i>p-value*</i>	0,037*	0,206	0,021*	0,867	0,965	0,566	0,026*	0,439	0,847

\*Non parametric Mann-Whitney U test ( $\alpha = 0,05$ ).

## Discussione

La presente analisi rappresenta un ampliamento e un aggiornamento di precedenti studi sulle tempistiche autorizzative dei farmaci in Italia, con un *focus* sulle attività valutative delle Commissioni AIFA (CTS e CPR) prima dell'introduzione della nuova CSE (1,7,8). L'obiettivo è stato quello di fornire una *benchmark* per future analisi, che potrà essere utile per confrontare le *performance* valutative della nuova CSE, in un contesto regolatorio in continua evoluzione.

I risultati ottenuti si inseriscono in continuità con le precedenti ricerche sullo stesso argomento, rafforzandone la validità attraverso l'applicazione coerente della stessa metodologia. Questo approccio consente non solo di confrontare in modo diretto i dati raccolti in diverse fasi temporali, ma anche di consolidare un quadro robusto e comparabile delle tempistiche autorizzative, offrendo così una base affidabile per valutazioni future e per l'identificazione di *trend* evolutivi nel processo di approvazione dei farmaci.

Dai dati emerge che i FMR e i FOMR richiedono una durata maggiore nelle fasi di *assessment* delle Commissioni, soprattutto nella fase di revisione da parte del CTS. Questo potrebbe essere dovuto a richieste di approfondimenti supplementari o alla maggiore incertezza associata a queste classi di farmaci, che richiedono una valutazione dettagliata della loro efficacia e del loro valore economico.

In particolare, i dati mostrano che la fase di negoziazione in CPR è significativamente più lunga per i FMR che per i farmaci non destinati a malattie rare (FMnR), con una durata mediana di 128,3 giorni contro 63,5 giorni. Anche i farmaci orfani (FOMR) richiedono più tempo rispetto ai non orfani (FnOMR), sia in CTS che in CPR, il che sottolinea le complessità aggiuntive legate alla maggiore incertezza valutativa

che comportano questi farmaci. Diversi fattori possono contribuire a questo allungamento dei tempi. Per esempio, la mancanza di comparatori diretti o di valide alternative terapeutiche, una situazione che si verifica frequentemente per i farmaci orfani, può aumentare l'incertezza e rendere il processo di valutazione più complesso. In assenza di dati comparativi solidi, le autorità regolatorie e gli enti pagatori devono spesso basarsi su evidenze indirette, su dati di *real world* o su *endpoint* surrogati, che richiedono un'analisi più approfondita e discussioni più articolate. Inoltre, il fatto che i farmaci per le malattie rare siano destinati a popolazioni di pazienti ristrette comporta spesso l'analisi di studi clinici con dimensioni del campione ridotte e una disponibilità limitata di dati a lungo termine su efficacia e sicurezza, rendendo il processo decisionale ancora più complesso. Tutti questi elementi richiedono un approccio più cauto e dettagliato in fase di negoziazione, con un possibile impatto sulla tempistica complessiva dell'*iter* di approvazione.

Lo stesso fenomeno si osserva per i farmaci innovativi (FI), che, benché non presentino una differenza statisticamente significativa rispetto ai farmaci non innovativi (FnI), richiedono anch'essi fasi di *assessment* più lunghe. In particolare, in CTS si osserva come i FI abbiano una tempistica mediana più lunga rispetto ai FnI (57,0 giorni contro 30,5 giorni,  $p = 0,263$ ).

Questo allungamento delle tempistiche può essere spiegato dal fatto che la valutazione dell'innovatività è una delle attività svolte dal CTS e tale processo potrebbe incidere sui tempi complessivi di analisi. La necessità di esaminare il grado di innovazione di un farmaco, valutandone il valore aggiunto rispetto alle terapie esistenti in termini di beneficio clinico, meccanismo d'azione e impatto sulla pratica clinica, potrebbe giustificare una maggiore durata del processo decisionale. Inoltre, questa tendenza potrebbe essere legata alla crescente

complessità dei trattamenti innovativi, che spesso introducono nuove tecnologie, approcci terapeutici avanzati o modalità di somministrazione non convenzionali. La valutazione di questi aspetti richiede un'analisi più approfondita, nonché una discussione più articolata sugli impatti economici e di sostenibilità del sistema sanitario. Di conseguenza, il processo di *assessment* per i farmaci innovativi può risultare più articolato e, di riflesso, più lungo rispetto a quello dei farmaci non innovativi.

Un aspetto particolarmente interessante riguarda i farmaci appartenenti alla classe ATC L, che rappresentano il 40% delle nuove molecole incluse nell'analisi. Questi farmaci hanno mostrato tempi di valutazione significativamente più rapidi rispetto a quelli di altre classi terapeutiche (452,0 giorni vs 511,9 giorni,  $p = 0,037$ ). Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i farmaci antineoplastici e immunomodulatori sono spesso prioritari per via della gravità delle patologie che trattano, nonché delle pressioni sociali e politiche per accelerare l'accesso a terapie salvavita.

Ciò premesso, provando a comparare i risultati ottenuti con quelli disponibili in letteratura su campioni parzialmente sovrapponibili, si osserva un incremento delle tempistiche complessive. Lidonnici et al. (2017) hanno riportato una media di 258 giorni per 85 procedure rimborsate come tempo che intercorre tra l'apertura della procedura in CTS e la pubblicazione in GU. Considerazione analoga può essere fatta per lo studio di Raimondo et al. (2020) che riporta un dato medio di 287 giorni (39 procedure) per il periodo 2018-2020 (8). Entrambi gli studi evidenziano quindi tempistiche inferiori rispetto a quelle ivi indagate: ricalcolando la tempistica complessiva sul medesimo periodo temporale degli Autori precedentemente citati (apertura della procedura in CTS - pubblicazione in GU), risulta infatti una tempistica media complessiva di 341 giorni per un numero maggiore di procedure (180) (7). Questo incremento potrebbe essere attribuibile a diversi fattori, tra cui:

- cambio delle Commissioni e dei membri: le differenze nelle tempistiche tra i due periodi potrebbero riflettere approcci valutativi differenti tra le Commissioni, così come un cambio nei membri delle stesse, che può aver introdotto nuove dinamiche e modalità operative;
- aumento dei farmaci per malattie rare e orfani: il numero crescente di farmaci per malattie rare (FMR) e di farmaci orfani (FOMR) potrebbe aver contribuito all'allungamento dei tempi di valutazione. Nello specifico, confrontando il numero di FMR emerso da questa analisi con i dati riportati da Marcellusi et al. (2023), si osserva un incremento del 32% (da 53 FMR a febbraio 2023 a 78 FMR a gennaio 2024), accompagnato da un aumento del 33% nel numero di FOMR (da 43 a 66 nello stesso periodo).

Questo aumento potrebbe aver inciso sulle tempistiche complessive, considerando che i tempi medi di valutazione per queste categorie di farmaci risultano simili tra le due analisi: per i FMR Marcellusi et al. (2023) riportano una tempistica media di 474,2 giorni ( $n = 53$ ) a fronte dei 481,5 giorni ( $n = 78$ ) registrati dalla presente analisi; per i FOMR il dato medio riportato da Marcellusi et al. (2023) (484,3 giorni [ $n = 43$ ]) risulta allineato a quello dell'analisi ivi presentata (483,8 giorni [ $n = 66$ ]).

Questi dati suggeriscono che l'aumento del numero di FMR e FOMR potrebbe aver contribuito all'allungamento complessivo delle tempistiche di valutazione, in linea con la maggiore complessità clinica ed economica di questi farmaci. Tuttavia, pur essendo plausibile che l'incremento delle procedure relative ai FMR e ai FOMR abbia avuto un impatto sulle tempistiche globali, una stima più precisa di tale contributo richiederebbe un'analisi quantitativa più approfondita, che potrebbe essere sviluppata in studi futuri. Pur considerando tali differenze, la presente analisi si distingue per la sua ampiezza, includendo un numero maggiore di nuove entità chimiche (180 farmaci) e un *focus* su sottogruppi di grande rilevanza, come i farmaci innovativi e oncologici. Questo approccio permette una comprensione più articolata delle dinamiche valutative e delle tempistiche di accesso alle cure, in particolare per classi terapeutiche emergenti e strategiche come gli immunomodulatori e i trattamenti oncologici.

Nonostante il valore aggiunto dell'analisi, sono presenti alcuni limiti. *In primis* l'analisi si è concentrata esclusivamente sulle NCE, escludendo i farmaci generici e biosimilari o le estensioni di indicazione. Ciò potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati rispetto alle tempistiche complessive di approvazione e rimborso, che includono una più ampia gamma di tipologie di farmaci.

Secondariamente l'analisi non ha incluso dati sull'uso dei *Managed Entry Agreements* (MEA), che possono influenzare significativamente i tempi di negoziazione. Il MEA è uno strumento importante per la gestione dell'incertezza sui farmaci, in particolare per quelli ad alto costo o con dati limitati, e potrebbe aver influenzato i tempi di approvazione e di rimborso in modo non quantificato, anche se si deve sottolineare che l'utilizzo di questi strumenti è sempre meno frequente (14). Infine, sebbene il numero di farmaci inclusi nell'analisi sia maggiore che negli studi precedenti (1,7,8), la natura descrittiva del presente studio e la mancanza di una stratificazione statistica approfondita rendono difficile individuare con precisione i predittori delle tempistiche di valutazione. Un'analisi più approfondita dei fattori predittivi richiederebbe campioni più ampi e una metodologia statistica avanzata.

## Conclusioni

L'analisi presentata amplia e aggiorna il panorama delle valutazioni precedenti, offrendo una visione approfondita delle tempistiche autorizzative dell'AIFA per le nuove entità chimiche. I risultati indicano una coerenza metodologica con studi pregressi, suggerendo una continuità di analisi, nonostante l'aumento della complessità delle valutazioni e del numero di farmaci trattati.

Tuttavia, si osserva un allungamento complessivo dei tempi rispetto ai periodi precedenti, che potrebbe essere spiegato da una maggiore presenza di NCE destinate a malattie rare e di farmaci orfani. Questi farmaci, caratterizzati da incertezze legate all'efficacia clinica e all'impatto economico, richiedono valutazioni più dettagliate, contribuendo potenzialmente a dilatare i tempi necessari per l'approvazione e la negoziazione.

Un ulteriore aspetto emerso riguarda la crescente importanza dei farmaci innovativi e delle terapie per patologie complesse, che rappresentano una quota sempre più significativa delle procedure valutative. Questi farmaci richiedono approfondimenti continui, dal punto di vista sia scientifico che regolatorio, per bilanciare l'innovazione terapeutica con la sostenibilità economica.

In una prospettiva futura, sarà fondamentale monitorare l'efficacia operativa della nuova CSE, confrontando i dati con quelli delle precedenti Commissioni, per valutare eventuali miglioramenti in termini di efficienza e di rapidità delle valutazioni. L'uso di strumenti innovativi, come il ricorso a nuove tecnologie e a nuovi modelli di valutazione, potrebbe costituire una leva fondamentale per ottimizzare i processi decisionali e per ridurre i tempi di accesso alle terapie più avanzate.

Infine, pur fornendo un quadro dettagliato delle tempistiche, lo studio presenta alcune limitazioni legate all'inclusione esclusiva delle nuove entità chimiche e alla natura descrittiva dell'analisi.

L'obiettivo di questa analisi era descrivere le tempistiche di rimborsabilità e le eventuali differenze tra categorie di farmaci (per esempio, farmaci innovativi vs non innovativi), senza tuttavia analizzare il nesso causale tra le variabili e la durata del processo di valutazione. Per esempio, sebbene i risultati mostrino che i farmaci appartenenti alla classe ATC L tendono ad avere tempi di rimborsabilità inferiori rispetto ai farmaci non ATC L, ciò non implica necessariamente che l'appartenenza a questa classe sia un fattore determinante per una procedura più rapida.

Inoltre, non avendo accesso ai *dossier* di Prezzo & Rimborso (P&R) dei farmaci analizzati né ai pareri espressi da AIFA, non è stato possibile identificare con certezza quali variabili siano state effettivamente considerate da CTS e CPR nel processo decisionale e quale sia stato il loro impatto sulle tempistiche di accesso alla rimborsabilità. Fattori quali il contesto epidemiologico, il *place in therapy*, la disponibilità di alternative terapeutiche, il costo del trattamento e persino considerazioni di natura etica potrebbero aver influenzato significativamente la durata della valutazione.

Per queste ragioni, si è scelto di sviluppare un'analisi esclusivamente descrittiva, con l'obiettivo di fornire un quadro chiaro delle tempistiche e delle loro variazioni tra le diverse categorie di farmaci, senza formulare inferenze causali sulle determinanti specifiche dei tempi di rimborsabilità. In futuro, sarà necessario condurre studi più approfonditi che tengano conto di un campione più ampio di farmaci e che analizzino in modo più dettagliato i fattori predittivi delle tempistiche autorizzative. Questo consentirà di fornire indicazioni più precise per migliorare ulteriormente l'efficacia delle procedure regolatorie e assicurare un accesso rapido e sostenibile ai trattamenti innovativi.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

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

**Data availability statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding Author. The data are not publicly available due to restrictions because they are subject to corporate ownership.

## Bibliografia

1. Marcellusi A, Raimondo P, Galeone C, Canonico PL. Time to market access in Italia: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2023 Oct 31; 10:79-88. [CrossRef](#).
2. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (Testo rilevante ai fini del SEE). [Online](#) (Accessed December 2024)
3. Kwon HY, Kim H, Godman B. Availability and Affordability of Drugs With a Conditional Approval by the European Medicines Agency; Comparison of Korea With Other Countries and the Implications. *Front Pharmacol.* 2018;9:938. [CrossRef PubMed](#)
4. Oye KA, Eichler HG, Hoos A, Mori Y, Mullin TM, Pearson M. Pharmaceuticals Licensing and Reimbursement in the European Union, United States, and Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(6):626-632. [CrossRef PubMed](#)
5. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2023 Survey (published June 2024): [Online](#) (Accessed December 2024)
6. AIFA. Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel periodo gennaio 2018 – 2022. Area Strategia ed Economia del Farmaco, Settore HTA ed Economia del Farmaco- Aprile 2023. [Online](#) (Accessed December 2024)
7. Lidonni D, Ronco V, Isernia M, et al. Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2018;2018. [CrossRef](#)
8. Raimondo P, Casilli G, Isernia M, et al. Le tempistiche autorizzative di AIFA: un confronto tra le due commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi nel periodo 2015-2020. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2020 Dec 14;7:109-114. [Italian. CrossRef](#).
9. Series OR. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. [Online](#) (Accessed December 2024)
10. European Medicines Agency (EMA). Official website of the European Union. Human Medicines search. [Online](#) (Accessed December 2024)
11. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Esiti delle riunioni CTS e CPR. [Online](#) (Accessed December 2024)
12. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. [Online](#) (Accessed December 2024)
13. Report EXPLORARE: Rare Disease Deep Dive & Proposals (Febbraio 2023). [Online](#) (Accessed December 2024)
14. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale 2022. [Online](#) (Accessed December 2024)

