

# Monitoraggio delle estensioni di indicazione e posologia approvate da EMA

*AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL  
FARMACO  
SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO*

**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma**

SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO:

*Trotta Francesco*  
*Marica Macchiagodena*  
*Maria Grazia Ursino*

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE:

*Adriana Ammassari*  
*Luca Santi*

## Indice

Introduzione.....	4
Obiettivi.....	5
Il processo di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci.....	6
Metodologia.....	8
Risultati .....	11
Conclusioni.....	15

## Introduzione

Per ottimizzare le procedure di definizione del prezzo dei medicinali, il Settore HTA ed Economia del Farmaco, nel rispetto delle sue competenze e sulla base della normativa vigente, ha svolto il monitoraggio sistematico di tutte le nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie approvate con procedura centralizzata per medicinali già disponibili sul mercato in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Con tale attività l’Agenzia svolge un ruolo attivo di controllo sul territorio e garantisce che l’utilizzo del farmaco, già classificato come disponibile in regime di rimborso, sia prescritto per la nuova indicazione con onere a carico del SSN solo a fronte della conclusione della procedura di contrattazione del prezzo e della correlata conferma di rimborsabilità.

L’attività di monitoraggio periodico delle estensioni di indicazione e posologia autorizzate da EMA con procedura centralizzata è svolta in ottemperanza a quanto disposto dall’*art. 12, comma 7, del D.L. 158/2012*, convertito, con modificazioni, dalla *L. 189/2012*, *“Quando è autorizzata un’estensione delle indicazioni terapeutiche di un medicinale autorizzato per l’immissione in commercio secondo la procedura prevista dai regolamenti comunitari di cui al comma 5 e già classificato come farmaco erogabile dal Servizio Sanitario Nazionale, il medicinale non può essere prescritto per le nuove indicazioni con onere a carico del Servizio Sanitario Nazionale prima della conclusione della procedura di contrattazione del prezzo e della correlata conferma della rimborsabilità del medicinale medesimo, nonché della pubblicazione, da parte dell’AIFA, del nuovo prezzo ai sensi della normativa vigente...”*.

Il presente rapporto illustra in forma descrittiva il monitoraggio condotto su tutte le variazioni approvate con procedura centralizzata per l’introduzione di nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie **nell’Anno 2023**.

## Obiettivi

La necessità di monitorare le nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie approvate per medicinali già disponibili in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale riveste un ruolo importante nell'ambito delle attività dell'Agenzia, e si pone i seguenti obiettivi:

- Garantire il rispetto delle competenze del Settore HTA secondo quanto disposto dalla normativa vigente;
- Garantire l'accesso dei pazienti ai farmaci rimborsati per specifiche indicazioni terapeutiche, assicurando altresì la sostenibilità della spesa farmaceutica;
- Garantire maggiore trasparenza dell'iter negoziale nelle contrattazioni di medicinali per la rimborsabilità da parte del SSN.

## Il processo che definisce la rimborsabilità e il prezzo dei medicinali

Nell'ambito delle sue funzioni ad AIFA spetta determinare, in contrattazione con l'azienda produttrice, la rimborsabilità e il prezzo dei medicinali così come disciplinato dal *Decreto del Ministro della Salute del 2 agosto 2019* che ha abrogato la *Delibera CIPE n. 3 di febbraio 2001*.

L'aspetto negoziale rappresenta uno snodo fondamentale della gestione del farmaco in Italia, incidendo direttamente sull'accesso e la disponibilità dei trattamenti efficaci e sulla sostenibilità della spesa pubblica. Il Decreto ha definito in dettaglio la documentazione e gli elementi informativi che il richiedente deve fornire per il medicinale interessato dalla procedura di negoziazione, attraverso la presentazione di un'istanza corredata da un apposito "*dossier*". L'AIFA si è dotata del documento "Linee guida per la compilazione del *dossier* a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019" che descrive nel dettaglio, per ognuna delle sezioni previste nello schema del *dossier*, quali sono le informazioni che l'AIFA ritiene necessario acquisire ai sensi di quanto disposto in via generale dal Decreto.

La procedura negoziale è attivata dall'azienda farmaceutica interessata alla rimborsabilità del medicinale da parte del SSN che presenta la richiesta di accesso alla negoziazione con la sottomissione dell'*e-dossier*. La procedura può essere anche avviata dall'AIFA nel caso si tratti di medicinali la cui rimborsabilità presenti un significativo impatto in termini di spesa del Servizio Sanitario Nazionale o di inappropriata prescrizione, o che non siano mai stati oggetto di precedente contrattazione. Può essere, altresì, avviata dall'AIFA nel caso in cui una precedente procedura di negoziazione si sia conclusa con mancato accordo e conseguente collocazione del farmaco in fascia di non rimborsabilità (classe C).

La procedura negoziale inizia previa verifica di natura amministrativa della documentazione sottomessa dall'azienda titolare del medicinale al Settore HTA ed Economia del Farmaco di AIFA.

Premesso che per il 2023 ancora non era attiva la Commissione Scientifica ed Economica (CSE) che svolge le funzioni di cui all'articolo 19 del decreto del Ministro della Salute n. 245 del 20 settembre 2004, come da ultimo modificato dal decreto del Ministro della Salute n. 3 del 8 gennaio 2024, le procedure analizzate nel presente report sono state principalmente valutate dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e dal Comitato Prezzi e Rimborso (CPR). Il processo che definisce la rimborsabilità e il prezzo del medicinale ha previsto una prima fase di valutazione presso il Segretariato HTA che, con il supporto di esperti di vari settori, ha formulato una o più proposte di parere per la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS). La CTS ha espresso parere sul *place in therapy* del medicinale, sul valore terapeutico aggiunto rispetto ai medicinali indicati quali medicinali

comparatori di riferimento e/o alle strategie terapeutiche farmacologiche di uso già consolidato. La CTS ha valutato, inoltre, la richiesta di attribuzione del requisito di innovatività su richiesta dell'Azienda, ha attribuito il regime di fornitura e la classe di rimborsabilità al medicinale in domanda e ha stabilito, infine, l'introduzione di specifici strumenti di appropriatezza prescrittiva (registri di monitoraggio, piani terapeutici e Note AIFA). Ove ricorrano le condizioni di necessità, al fine di assicurare una maggiore appropriatezza d'uso ovvero individuare specifici ambiti di utilizzo, possono essere introdotte limitazioni alla rimborsabilità. In definitiva, per stabilire se un determinato medicinale sia meritevole di essere ammesso al rimborso da parte del SSN, dovranno sempre essere definite le seguenti condizioni: un rapporto rischio-beneficio favorevole rispetto alle alternative terapeutiche, il valore clinico del farmaco e il valore terapeutico aggiunto rispetto ai medicinali indicati come comparator di riferimento, un'efficacia simile o superiore rispetto ai medicinali già disponibili, ed, infine, un rapporto costo-efficacia favorevole nella prevenzione o al trattamento di patologie o sintomi per i quali non esiste alcuna terapia efficace.

Il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), sulla base del parere della CTS, ha poi definito il prezzo da attribuire al medicinale e ha formulato una proposta di accordo negoziale che è stata presentata all'azienda.

La procedura negoziale si è conclusa mediante l'accordo tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica con la fissazione delle condizioni di rimborsabilità e prezzo.

Gli esiti della negoziazione sono stati trasmessi al Consiglio di Amministrazione dell'AIFA per la delibera finale e l'adozione di un provvedimento pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (G.U.R.I.).

In caso di mancato accordo, il farmaco è stato classificato come non rimborsabile (classe C). Nel caso di nuova indicazione terapeutica, la negoziazione si è conclusa con la mancata ammissione alla rimborsabilità da parte del SSN dell'indicazione stessa.

## Metodologia

È stata condotta un'analisi sulle procedure di variazione per l'introduzione di nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie approvate da EMA, che hanno ricevuto il parere favorevole del CHMP e la successiva decisione della Commissione Europea nel periodo compreso tra gennaio e dicembre 2023.

Partendo dall'elenco di tutte le variazioni approvate da EMA reso disponibile mensilmente dall'Ufficio Procedure Centralizzate di AIFA, è stato costruito un *database* contenente le seguenti informazioni:

- Medicinale (nome commerciale)
- Principio attivo
- Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)
- Codice ATC (IV livello)
- Numero di procedura EMA
- Descrizione della natura della variazione
- Data della decisione della Commissione Europea
- Data della sottomissione istanza di rimborsabilità e prezzo (se già disponibile)
- Data trasmissione all'Azienda titolare della richiesta di presentazione dell'istanza di rimborsabilità e prezzo
- Data trasmissione all'Azienda Titolare di eventuale sollecito per la richiesta di presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo
- Campo note per la tracciatura delle informazioni considerate rilevanti ai fini del monitoraggio

Per l'implementazione del *database* sono stati utilizzati, laddove necessario, i documenti disponibili sul portale EMA a corredo della procedura di variazione (*EPAR* e *RCP*) e i dati registrati nel sistema NPR che raccoglie tutte le informazioni relative alle procedure di Prezzo e Rimborso.

Il sistema NPR è uno strumento informatico che ha le seguenti funzioni:

- Consente ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di presentare digitalmente l'istanza di Prezzo e Rimborso, presentando a corredo il *dossier* e gli altri documenti obbligatori;
- Consente il tracciamento e il monitoraggio dello *status* del procedimento negoziale nelle sue diverse fasi da parte dei titolari dell'AIC e dell'AIFA;



- Raccoglie informazioni sulla tipologia negoziale (es. nuova entità chimica, farmaco orfano, estensione delle indicazioni, farmaco generico, ecc.), informazioni sulle tempistiche delle diverse fasi procedurali e ulteriori dati amministrativi.

Sulla base di questi dati, si è proceduto ad effettuare un'analisi descrittiva delle estensioni di indicazioni/posologia. In particolare è stato definito:

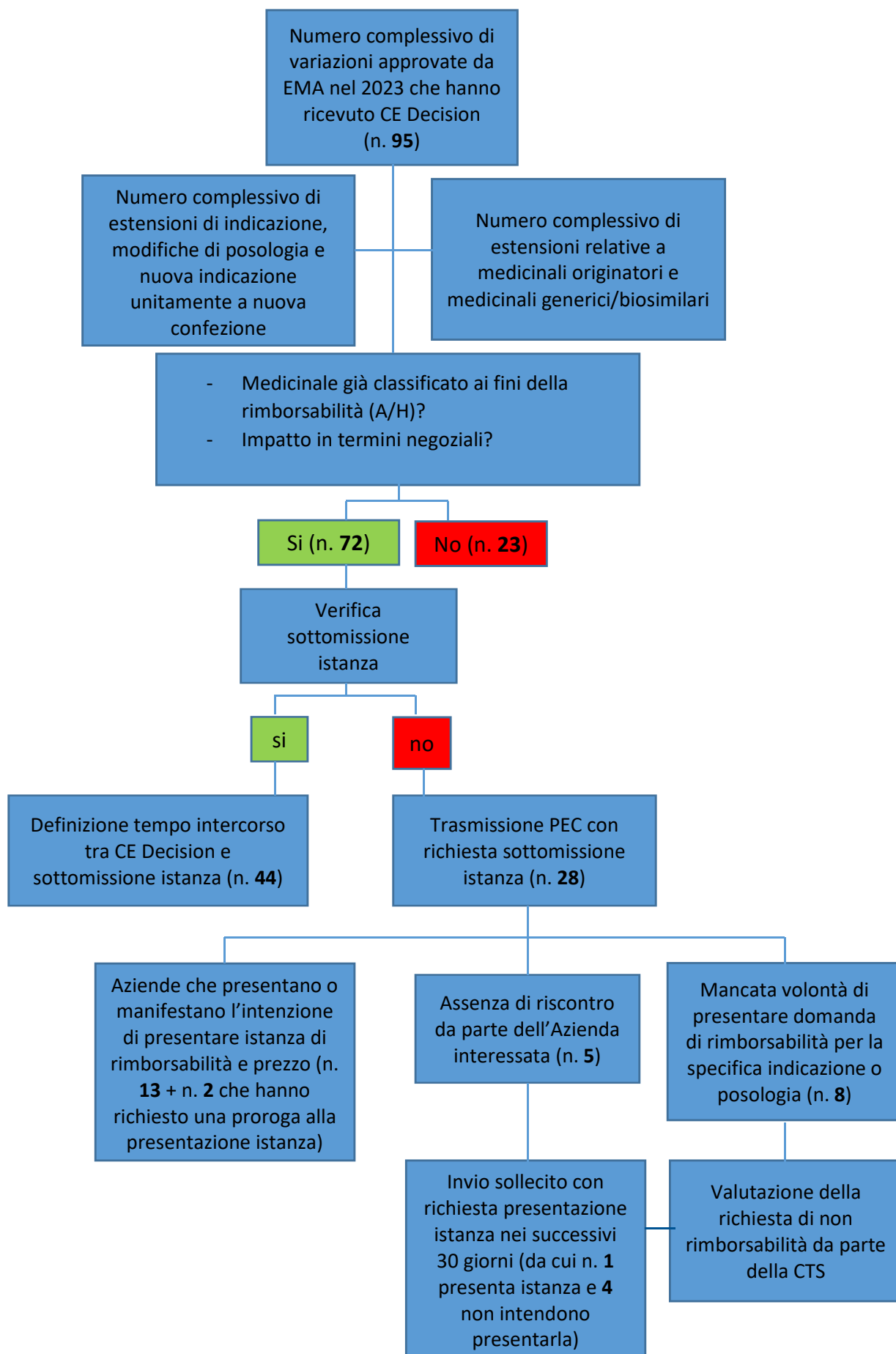
- a) Il numero complessivo di variazioni approvate da EMA nel corso dell'anno 2023 che hanno ricevuto la decisione della Commissione Europea;
- b) Il numero complessivo di variazioni approvate, distinguendo tra quelle aventi ad oggetto estensioni di indicazione, quelle riguardanti estensioni di posologia e quelle relative ad una nuova indicazione terapeutica unitamente a una nuova confezione (*line extension*);
- c) Il numero complessivo di variazioni approvate distinguendo tra quelle riguardanti medicinali originatori e quelle approvate per medicinali generici/biosimilari;
- d) Il numero complessivo di variazioni approvate per medicinali non ancora classificati ai fini della rimborsabilità (classe *Cnn*) o medicinali non rimborsati dal SSN (classe C), e pertanto escluse dal monitoraggio.

Per ciascuna delle variazioni ritenute valutabili ai fini del monitoraggio (avendo preventivamente escluso quelle relative a farmaci in *Cnn* o classe C), si è proceduto ad analizzare l'impatto in termini di spesa pubblica, valutando se le modifiche di indicazione/posologia si configuravano come un allargamento della popolazione eleggibile al trattamento nel caso di nuove indicazioni terapeutiche, o come un aumento nei consumi del medicinale laddove la variazione modificava lo schema posologico del medicinale in questione.

Per ciascuna delle fattispecie delle variazioni sopra descritte si è proceduto a verificare l'avvenuta presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda titolare, ai sensi del *D.M. 2 agosto 2019*. Nei casi rilevati di mancata sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo, si è provveduto a richiedere alle singole aziende titolari di presentare apposita istanza di cui all'*Art. 12 comma 7 del D.L. 158/2012*. In tutti i casi in cui è stata riscontrata l'avvenuta sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo, è stato definito il tempo, espresso in giorni, intercorso dalla data della Decisione della Commissione Europea (CE) alla data della presentazione all'AIFA del Dossier di Prezzi e Rimborso.

La **Figura 1** descrive nel dettaglio le diverse fasi dell'analisi.

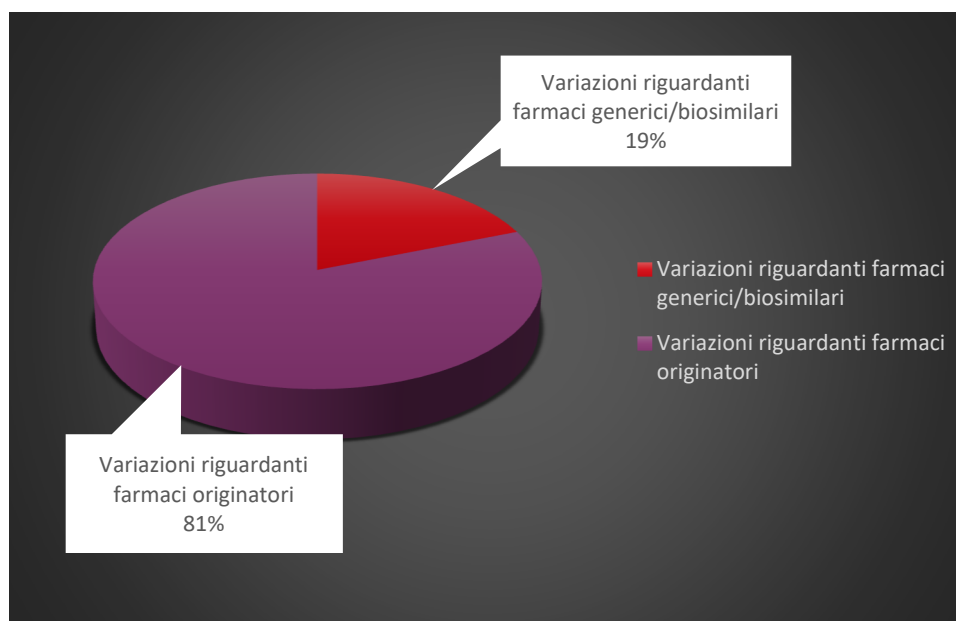
**Figura 1. Conduzione del monitoraggio delle estensioni**



## Risultati

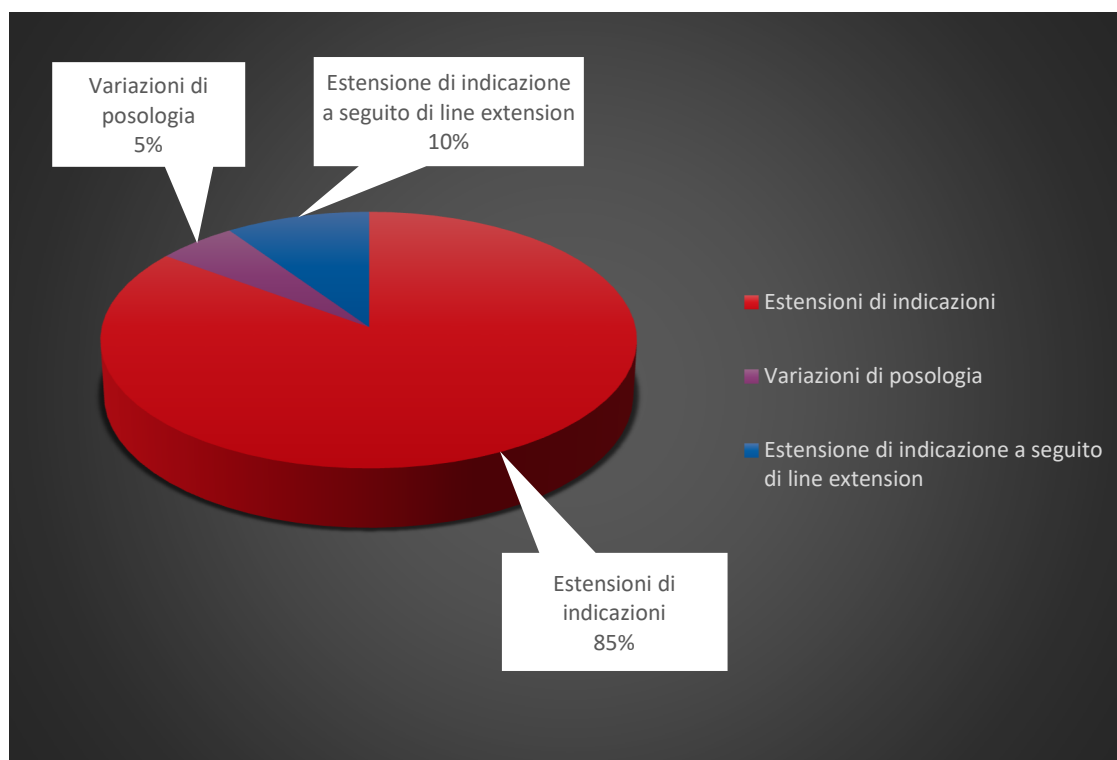
Nel periodo di riferimento, gennaio-dicembre 2023, sono state oggetto di monitoraggio un totale di **95** variazioni approvate da EMA relative a nuove indicazioni terapeutiche, modifiche di posologia e nuova indicazione terapeutica unitamente a una nuova confezione (*line extension*), per le quali era disponibile la decisione della Commissione Europea. Del totale di 95 variazioni, **77** (81%) riguardavano farmaci originatori mentre **18** (19%) riguardavano farmaci generici/biosimilari.

**Figura 2. Variazioni farmaci originatori e farmaci generici/biosimilari**



È stato poi analizzato che, sul totale di 95 variazioni, **81** (85%) riguardavano estensioni di indicazioni, **5** (5%) variazioni di posologia e **9** (10%) riguardavano nuove indicazioni a seguito dell'introduzione di una nuova confezione (*line extension*) (**Figura 3**).

**Figura 3. Tipologia di Variazioni approvate con procedura centralizzata (anno 2023)**



Dal monitoraggio è altresì emerso che, sempre sull'ammontare delle 95 variazioni totali autorizzate nel corso dell'anno 2023, per **44** variazioni (46%) l'azienda interessata aveva sottomesso istanza con il fine di procedere all'*iter* di contrattazione per l'ammissione alla rimborsabilità. Di queste 44 istanze disponibili si è osservato che la maggior parte (41) riguardavano estensioni di indicazione e solo 3 si riferivano ad una nuova indicazione terapeutica unitamente a una nuova confezione (*line extension*). Nessuna istanza presentata riguardava variazioni di posologia. Inoltre, tutte le 44 istanze presentate riguardavano medicinali originatori. Il tempo medio intercorso tra la data della decisione della Commissione Europea e la data di sottomissione dell'istanza da parte dell'azienda titolare è risultato mediamente pari a **107 giorni**.

Le rimanenti **51** variazioni, per le quali non era disponibile alcuna istanza di rimborsabilità e prezzo, sono state oggetto di una preventiva valutazione sull'impatto in termini negoziali e di spesa. Da questa analisi è emerso un gruppo di **23** variazioni (24% sul totale delle variazioni per il 2023) non impattanti in termini di negoziazione e rimborsabilità per le quali non è stata richiesta istanza di prezzo e rimborso.

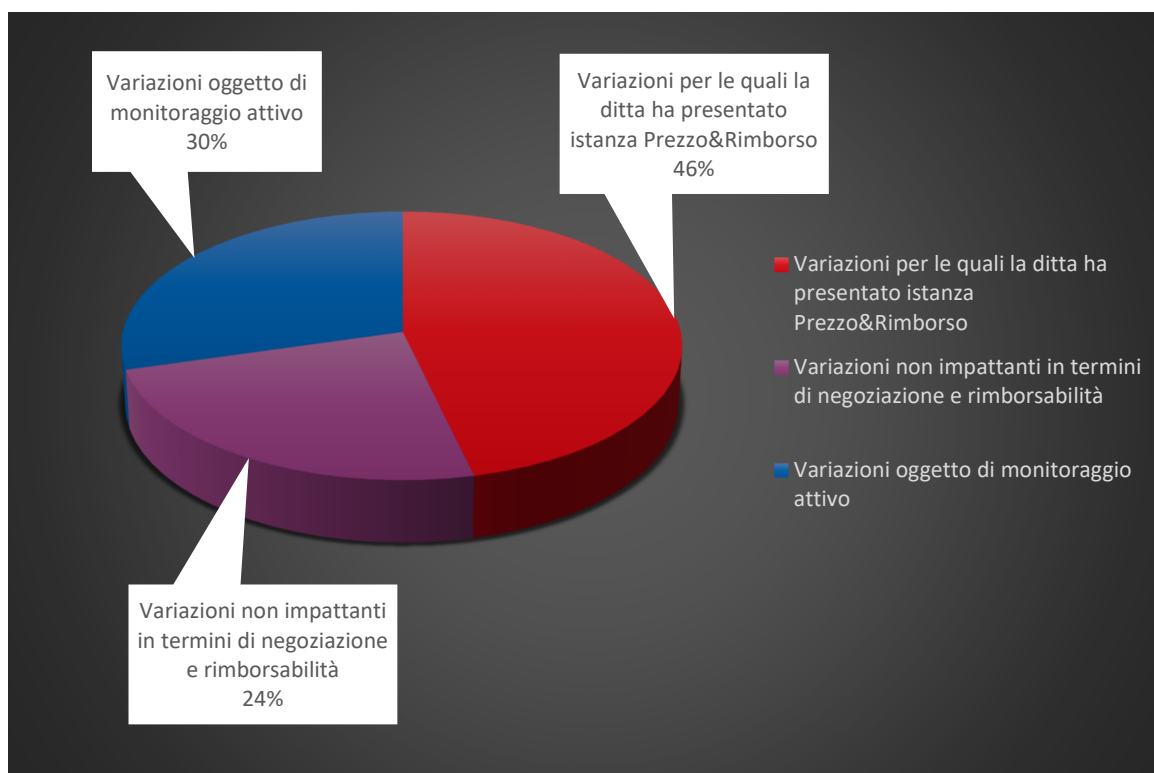
In questa fattispecie è stato possibile identificare due macro categorie:

- **17** variazioni autorizzate EMA relative a medicinali non rimborsati dal SSN e, pertanto, classificati in classe C o Cnn;
- **6** variazioni nei casi in cui:
  - non si configura un allargamento della popolazione eleggibile al trattamento;
  - la variazione autorizzata EMA è relativa solamente a riformulazioni o semplificazioni del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) al paragrafo 4.1 e/o 4.2;
  - Nuove indicazioni/nuove posologie che avevano già ricevuto un precedente parere negativo sulla rimborsabilità.

Per le rimanenti **28** variazioni (30% del totale delle variazioni per il 2023) è stata riscontrata la mancata presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda interessata. Per quest'ultime AIFA, al fine di garantire il rispetto della normativa vigente e l'accesso dei pazienti ai farmaci rimborsati per specifiche indicazioni terapeutiche, ha trasmesso alle aziende titolari formale comunicazione mezzo PEC con la richiesta di sottomettere l'istanza negoziale per avviare l'iter negoziale.

Di seguito la **Figura 4** illustra i valori sopracitati.

**Figura 4. Presentazione istanza Prezzo & Rimborso/Monitoraggio attivo**



A seguito di formali comunicazioni alle aziende titolari si sono verificate 3 situazioni diverse:

1. Per 21 comunicazioni trasmesse AIFA ha ricevuto un riscontro da parte delle aziende titolari. In **13** casi le aziende titolari hanno sottomesso domanda di rimborsabilità e prezzo. In **8** casi le aziende hanno risposto di non essere interessate alla rimborsabilità e, a tal proposito, la domanda di “non rimborsabilità” per la specifica indicazione/posologia ha previsto la valutazione della disponibilità o meno di alternative terapeutiche da parte della Commissione Tecnico-Scientifica.
2. In 5 casi, in assenza di una risposta da parte dell’azienda titolare, si è reso necessario procedere alla trasmissione di una lettera di reitero per la sottomissione dell’istanza, a seguito della quale solo **1** azienda ha sottomesso istanza di rimborsabilità e prezzo, mentre le altre **4** aziende hanno risposto di non essere interessate alla rimborsabilità. Anche per questi 4 casi la domanda di “non rimborsabilità” per la specifica indicazione/posologia ha previsto la valutazione della disponibilità o meno di alternative terapeutiche da parte della Commissione Tecnico-Scientifica.
3. In **2** casi l’azienda titolare ha richiesto una proroga, poi concessa, alla presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo per la specifica indicazione terapeutica.

## Conclusioni

Dal monitoraggio effettuato è emerso che nel 2023, anno di riferimento, il maggior numero delle variazioni approvate da EMA, e per le quali era disponibile la decisione della Commissione Europea, ha riguardato estensioni di indicazioni di medicinali originatori.

Sul totale delle 95 variazioni approvate nel corso del 2023 solo per il 46% (44 variazioni) è stata presentata la domanda di prezzo e rimborso. Il tempo medio di presentazione è stato di 107 giorni a partire dalla data della decisione della Commissione Europea.

Complessivamente per il 24% (23 variazioni) le aziende titolari interessate non sono state richiamate da AIFA in quanto variazioni relative a medicinali non disponibili in regime di rimborso e pertanto classificati in C o *Cnn*, o non configurabili come un allargamento della popolazione eleggibile al trattamento e, pertanto, non soggetti a procedura di contrattazione del prezzo.

Le rimanenti 28 procedure (30% del totale di 95 variazioni) sono state oggetto di monitoraggio attivo. A seguito di comunicazione formale, come già descritto, 13 aziende hanno dimostrato disponibilità a presentare domanda di rimborsabilità e prezzo per cui si è seguito il consueto *iter* negoziale, mentre in 5 casi, in assenza di una risposta da parte dell'azienda titolare, si è reso necessario procedere alla trasmissione di una lettera di reiterno a seguito delle quali solo 1 azienda titolare ha dimostrato disponibilità a presentare istanza di prezzo e rimborso.

Il monitoraggio rileva un numero complessivo di 12 aziende che hanno espressamente dichiarato la volontà di non voler presentare domanda di rimborsabilità e prezzo per la nuova indicazione, chiedendone pertanto la non rimborsabilità da parte del SSN.

In 2 casi le aziende titolari hanno richiesto una proroga alla presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo per l'indicazione terapeutica.

L'analisi descritta, che fotografa lo stato dell'arte per l'anno 2023, conferma che per la maggior parte delle nuove indicazioni, nuove posologie e nuova indicazione a seguito dell'introduzione di una nuova confezione, l'azienda interessata sottomette la domanda di rimborsabilità e prezzo entro tempistiche ritenute accettabili. I casi di mancata volontà di accedere alla procedura negoziale rappresentano una minoranza sul totale delle procedure analizzate.

Anche per l'anno 2024 il Settore HTA ed Economia del Farmaco sta proseguendo la sua attività di monitoraggio sistematico delle variazioni di indicazione terapeutica per i farmaci autorizzati con procedura centralizzata, nell'ottica di garantire la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale e l'immediata disponibilità delle nuove indicazioni d'uso per i pazienti.