

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Farmaceutiche

TESI DI LAUREA

La procedura di Valutazione Accelerata EMA e i riflessi sul percorso nazionale

Relatore:
Prof. Claudio Jommi

Candidato:
Simone Ciampanelli

Correlatore:
Dott. Dario Lidonnici

Anno Accademico 2024-2025

Sessione straordinaria

Sommario

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Obiettivi della ricerca.....	3
1.2 Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).....	4
1.2.1 Organizzazione.....	4
1.2.2 Ruoli principali.....	6
1.3 Procedura centralizzata ordinaria.....	9
1.4 Le procedure speciali nell'ordinamento Europeo	12
1.4.1 Autorizzazione di commercializzazione condizionata.....	13
1.4.2 Autorizzazione sotto circostanze eccezionali	14
1.4.3 La Valutazione Accelerata.....	15
1.5 Dal contesto europeo a quello nazionale: l'Agenzia Italiana del Farmaco	17
1.5.1 Organizzazione e relativi ruoli.....	17
1.5.2 Determinazione del prezzo e rimborsabilità dei medicinali.....	19
1.5.3 Esiti negoziali.....	24
2. SCOPO DEL LAVORO	28
3. MATERIALI E METODI	30
4. RISULTATI E DISCUSSIONE	36
4.1 Analisi complessiva	36
4.1.1 Medicinali sottoposti a Valutazione Standard	38
4.2 Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata	39
4.3 Medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard	46
4.4 Analisi comparativa delle tempistiche	57
5. CONCLUSIONI	60
6. BIBLIOGRAFIA	61

1. INTRODUZIONE

1.1 Obiettivi della ricerca

Garantire un accesso tempestivo ai farmaci innovativi è considerato un obiettivo primario per le autorità regolatorie europee, in particolare per i medicinali destinati a patologie gravi, rare o prive di valide alternative terapeutiche. Al fine di rispondere a questa esigenza, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha introdotto la Valutazione Accelerata, una procedura che riduce i tempi di esame di una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da 210 giorni, previsti nella procedura standard, a 150 giorni. La procedura, condotta dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), può essere attivata quando un medicinale è ritenuto di particolare interesse per la salute pubblica o rappresenta una significativa innovazione terapeutica.

Un recente studio (Del Grosso et al, 2025) [1] ha evidenziato che un numero esiguo di medicinali riceve una Valutazione Accelerata completa rispetto al totale delle domande iniziali. Inoltre, le agenzie di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), pur dando priorità alla valutazione di questi medicinali, non giungono sempre a conclusioni chiare sul loro valore terapeutico aggiunto, evidenziando un disallineamento tra la rapidità della procedura regolatoria e la valutazione clinica dei medicinali.

A partire dallo stato dell'arte delineato, il presente elaborato si propone di analizzare in modo sistematico il rationale sotteso alle decisioni dell'EMA in merito alla concessione della procedura di Valutazione Accelerata, al fine di ricostruire i criteri e i presupposti regolatori che ne orientano l'applicazione.

Il lavoro intende, inoltre, esaminare l'eventuale sussistenza di una correlazione tra il ricorso alla Valutazione Accelerata a livello europeo e la durata dell'iter di prezzo e rimborso (P&R) a livello nazionale, con l'obiettivo di comprendere se, e in quale misura, la procedura di Valutazione Accelerata incida sulle tempistiche di effettiva disponibilità del medicinale nel contesto italiano.

Infine, verranno approfondite le motivazioni che possono condurre alla conversione della Valutazione Accelerata in Valutazione Standard, individuando le criticità emerse nel corso dell'iter valutativo.

Nel presente capitolo verranno illustrate l'EMA e l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), approfondendone l'organizzazione, i ruoli principali e i principali iter procedurali. Nel secondo capitolo verrà definito lo scopo del lavoro e in quello a seguire verranno riportati i materiali e i metodi utilizzati. Nel penultimo capitolo verranno illustrati e discussi i risultati ottenuti, per giungere infine alle conclusioni.

1.2 Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), fondata nel 1995 e con sede ad Amsterdam, è l'ente responsabile della valutazione, autorizzazione e sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario nell'Unione Europea (UE). Svolge un ruolo centrale nel garantire che i farmaci immessi sul mercato siano sicuri, efficaci e di qualità. La sua attività principale consiste nella revisione e valutazione delle domande di AIC dei medicinali, basandosi su rigorosi standard scientifici. L'Agenzia collabora strettamente con le autorità nazionali competenti e altre organizzazioni internazionali, per promuovere la coerenza e la qualità nell'approvazione e nella sorveglianza dei medicinali nell'intera UE [2].

1.2.1 Organizzazione

L'organigramma prevede divisioni dedicate rispettivamente ai medicinali veterinari, a quelli per uso umano e alle attività amministrative.

Le diverse divisioni sono supportate da più comitati che si riuniscono mensilmente, e di cui, al fine di garantire una maggiore trasparenza, EMA rende pubblici gli ordini del giorno e i verbali. Di seguito vengono approfondite le principali funzioni di ciascun comitato.

Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP)

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) è il principale organo scientifico dell'EMA, responsabile della valutazione e autorizzazione dei farmaci per uso umano nell'UE [3]. Nell'ambito della procedura centralizzata, il CHMP valuta le domande di AIC, nonché le variazioni delle autorizzazioni già rilasciate, assicurando che i medicinali rispettino elevati standard di qualità, sicurezza ed efficacia. Il Comitato esamina inoltre le raccomandazioni del Comitato per la Valutazione del Rischio di Farmacovigilanza (PRAC) in materia di sicurezza e può proporre modifiche, sospensioni o ritiri dei medicinali dal mercato. Il CHMP contribuisce anche allo sviluppo

e alla regolamentazione dei farmaci, fornendo consulenza scientifica alle aziende, elaborando linee guida e collaborando con partner internazionali per l'armonizzazione normativa. Le sue valutazioni si basano su un'analisi scientifica approfondita e su un sistema di *peer review* che garantisce l'affidabilità delle decisioni.

Comitato per la Valutazione del Rischio di Farmacovigilanza (PRAC)

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) è l'organo dell'EMA responsabile della valutazione e gestione dei rischi associati ai medicinali per uso umano [4]. Il PRAC si occupa della rilevazione, valutazione, minimizzazione e comunicazione delle reazioni avverse, tenendo conto del rapporto beneficio-rischio dei medicinali.

Comitato per i Prodotti Medicinali Veterinari (CVMP)

A questo comitato competono gli stessi ruoli del CHMP, ma riferiti ai medicinali veterinari.

Comitato per i Prodotti Medicinali Orfani (COMP)

Il Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) è responsabile della valutazione delle domande di designazione orfana per farmaci destinati alla diagnosi, prevenzione o trattamento di malattie rare, ossia condizioni che nell'UE colpiscono meno di 5 persone su 10.000. Nell'ambito di tale valutazione, il COMP verifica che non esistano metodi soddisfacenti autorizzati oppure, se presenti, che il nuovo medicinale dimostri un beneficio significativo rispetto alle terapie disponibili. Inoltre, viene richiesta la dimostrazione della plausibilità medica, supportata da dati preclinici e/o clinici preliminari che attestino il potenziale terapeutico del farmaco [5]. Sulla base del parere del COMP, la Commissione Europea decide se concedere la designazione di medicinale orfano, permettendo allo sponsor di usufruire di incentivi, come riduzioni di tariffe e protezione dalla concorrenza una volta commercializzato il medicinale.

Comitato per i Prodotti Medicinali di origine vegetale (HMPC)

Il Comitato per i Prodotti medicinali di origine vegetale (HMPC) è l'organo dell'EMA responsabile della valutazione scientifica delle sostanze e dei preparati erboristici, inclusi i loro usi raccomandati e le condizioni di sicurezza [6].

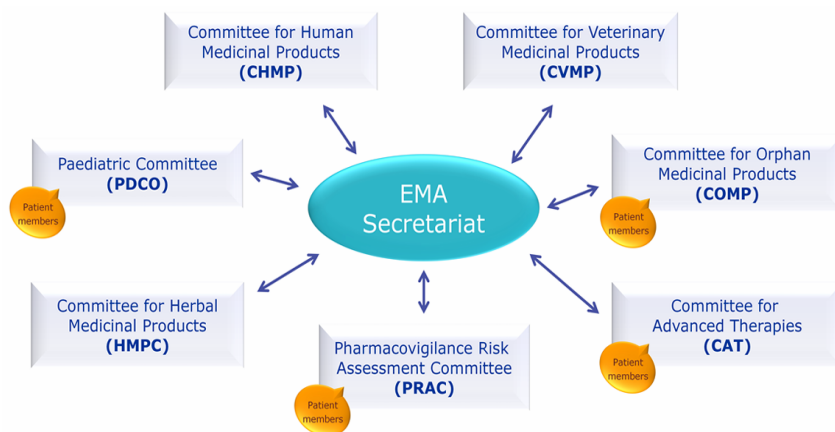
Comitato per le Terapie Avanzate (CAT)

Il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT) è l'organo dell'EMA responsabile della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (ATMP) e del monitoraggio degli sviluppi scientifici nel settore [7].

Comitato Pediatrico (PDCO)

Il Comitato Pediatrico (PDCO) è il comitato scientifico dell'EMA responsabile della valutazione dei medicinali destinati alla popolazione pediatrica [8]. Il ruolo principale del PDCO è valutare i Piani di Indagine Pediatrica (PIP), che definiscono quali studi devono essere condotti nella popolazione pediatrica durante lo sviluppo di un medicinale [9].

Figura 1-I comitati EMA [10]



1.2.2 Ruoli principali

Per contestualizzare al meglio le attività dell'Agenzia, nei prossimi paragrafi verranno descritti in maniera sintetica i principali ruoli svolti dall'EMA nell'ambito del sistema regolatorio europeo.

Agevolazione dello sviluppo e dell'accesso ai medicinali

L'EMA opera per garantire ai pazienti un accesso rapido e appropriato ai nuovi medicinali, svolgendo un ruolo centrale nel supporto allo sviluppo farmaceutico. A tale scopo, l'agenzia adotta un insieme articolato di strumenti regolatori, costantemente aggiornati e ottimizzati in base all'evoluzione scientifica e normativa [11].

L'EMA favorisce l'accesso tempestivo alle terapie attraverso attività di consulenza scientifica e di supporto nella definizione dei protocolli di sperimentazione clinica, assicurando il rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. Particolare attenzione è rivolta allo sviluppo di medicinali pediatrici, di terapie avanzate e di farmaci orfani.

Per accelerare l'accesso dei pazienti a nuove terapie, riveste un ruolo centrale l'Innovation Task Force (ITF) di EMA. L'ITF è un gruppo multidisciplinare che include competenze scientifiche, tecniche, metodologiche, normative e giuridiche [12].

Attraverso riunioni informative il gruppo consente agli sviluppatori di medicinali, in particolare alle piccole e medie imprese e agli accademici, di avviare un dialogo molto precoce sugli aspetti scientifici, tecnici e metodologici legati allo sviluppo di medicinali innovativi facilitando lo scambio informale di informazioni e guidando il processo di sviluppo.

In aggiunta l'EMA supporta i programmi di uso compassionevole, che mirano ad accelerare l'accesso dei pazienti ai medicinali non ancora autorizzati quando esistono bisogni medici insoddisfatti. In questo contesto l'EMA, tramite il CHMP fornisce raccomandazioni scientifiche sull'uso, la distribuzione e i gruppi di pazienti che possono beneficiare di tali programmi, anche se tali opinioni non vincolano gli Stati membri nell'adozione delle misure nazionali. Questi programmi consentono l'accesso a farmaci ancora in sperimentazione a pazienti affetti da patologie potenzialmente letali per i quali non sono disponibili alternative terapeutiche [13].

Al fine di favorire l'accesso tempestivo dei pazienti a terapie promettenti ancora in fase di sviluppo, l'EMA ha inoltre istituito il programma PRIME (PRiority MEDicines), che offre supporto scientifico precoce e rinforzato agli sviluppatori di medicinali con potenziale per rispondere a bisogni medici insoddisfatti e facilita l'accesso successivo a procedure di Valutazione Accelerata. Attraverso un dialogo intensificato sin dalle fasi iniziali dello sviluppo, il programma aiuta a generare dati più solidi su benefici e rischi dei farmaci e a migliorare la qualità delle domande di autorizzazione, facilitando l'accesso alla Valutazione Accelerata al momento della presentazione della domanda di AIC [14].

Valutazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio

Il principio fondamentale alla base della valutazione di un medicinale da parte di EMA è il rapporto tra benefici e rischi. Un medicinale può essere autorizzato solo quando i benefici superano i potenziali rischi per i pazienti a cui è destinato.

Poiché ogni medicinale comporta effetti positivi e possibili rischi, l'EMA valuta non solo i benefici osservati nei pazienti durante gli studi clinici, ma anche le misure previste per minimizzare, gestire e monitorare i rischi una volta che il medicinale sarà utilizzato sulla popolazione.

Monitoraggio della sicurezza dei medicinali per tutto il loro ciclo di vita

Dopo l'autorizzazione, l'EMA e gli Stati membri monitorano costantemente la sicurezza dei medicinali, valutando il rapporto rischio/beneficio, fornito attraverso relazioni periodiche dall'azienda titolare dell'AIC [15]. Viene, inoltre, valutato il rispetto del piano di gestione dei rischi (RMP) e le segnalazioni di eventi avversi da parte di pazienti o operatori sanitari.

L'EMA dispone di un apposito comitato responsabile della valutazione e del controllo della sicurezza dei medicinali, il PRAC.

Ciò garantisce che l'EMA e gli Stati membri dell'UE possano muoversi molto rapidamente una volta individuata un'anomalia e possano adottare tempestivamente tutte le misure necessarie, quali la modifica delle informazioni a disposizione dei pazienti e degli operatori sanitari, la limitazione o la sospensione dell'uso di un medicinale, al fine di proteggere i pazienti.

Diffusione di informazioni agli operatori sanitari e ai pazienti

L'EMA garantisce un elevato livello di trasparenza a pazienti, operatori sanitari e ricercatori, rendendo accessibili al pubblico le relazioni di valutazione, l'etichettatura, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), l'European Public Assessment Report (EPAR) e i foglietti illustrativi dei medicinali approvati in tutte le lingue degli Stati membri. Inoltre, al fine di monitorare la sicurezza post-autorizzazione, mette a disposizione diversi database pubblici relativi alle reazioni avverse, tra cui:

- Il portale *EudraVigilance* raccoglie segnalazioni di sospette reazioni avverse e consente di valutare i rischi nella pratica clinica.

- Il database *ADRreports* fornisce informazioni dettagliate sulle presunte reazioni avverse, filtrabili per principio attivo, tipo di reazione e fascia d'età.
- Il sistema *Article 57 (XEVMPD)* contiene dati standardizzati su tutti i medicinali autorizzati nell'EEA, facilitando la gestione delle informazioni di sicurezza [16].

1.3 Procedura centralizzata ordinaria

La procedura di AIC centralizzata consente al titolare dell'AIC del medicinale di commercializzarlo in tutta l'UE. La procedura centralizzata segue quanto stabilito dal Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio ed è obbligatoria per:

- Medicinali destinati al trattamento di infezioni da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).
- Medicinali per il trattamento di patologie tumorali.
- Medicinali per il trattamento del diabete.
- Medicinali per il trattamento di malattie neurodegenerative.
- Medicinali per disfunzioni autoimmuni e altre alterazioni del sistema immunitario.
- Medicinali per malattie virali.
- Medicinali derivati da processi biotecnologici, inclusa l'ingegneria genetica.
- Farmaci di terapia avanzata, comprendenti terapia genica, terapia con cellule somatiche e medicinali ingegnerizzati con i tessuti.
- Medicinali orfani, destinati a malattie rare.
- Medicinali veterinari destinati a potenziare la crescita o la resa produttiva.

È opzionale per farmaci:

- Contenenti nuove sostanze attive per indicazioni diverse da quelle sopra indicate.
- Che rappresentano un'innovazione terapeutica, scientifica o tecnica significativa.

- La cui autorizzazione è nell'interesse della salute pubblica o animale a livello UE [17].

Il processo di valutazione si articola in diverse fasi.

Valutazione iniziale (giorno 0)

Il richiedente presenta domanda di AIC per il medicinale in oggetto, sottoponendo il relativo dossier alle autorità competenti per la valutazione.

Il dossier di domanda è organizzato secondo il formato del *Common Technical Document* (CTD), che raccoglie tutte le informazioni necessarie sulla qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

Questo documento viene valutato dai rapporteur e co-rapporteur del CHMP.

I relatori guidano l'analisi del dossier fornito dal richiedente, valutando la qualità del medicinale, il profilo di sicurezza, l'efficacia, il RMP e gli studi clinici.

I correlatori forniscono un secondo parere indipendente e di supporto, evidenziando eventuali punti critici o domande da sottoporre al richiedente.

Durante questa fase, sia i relatori che i correlatori possono raccomandare ispezioni dei siti di produzione o richiedere informazioni aggiuntive relative agli studi clinici.

Parallelamente, i relatori del PRAC valutano il RMP, volto a minimizzare e monitorare i rischi del medicinale dopo l'autorizzazione.

La fase si conclude con la creazione di una relazione di valutazione unica, che integra le osservazioni di relatori, correlatori e membri del PRAC, includendo le domande da inviare al richiedente, e viene condivisa con tutti i membri del CHMP e del PRAC.

Primo "clock stop" (giorno 120)

Il primo *clock-stop*, nel caso in cui l'EMA sollevi delle domande, è fissato al giorno 120. In questo caso, i tempi canonici di valutazione fissati in 210 giorni vengono sospesi temporaneamente. I *Clock-stop* non costituiscono fasi obbligatorie della procedura, ma rappresentano uno strumento procedurale che permette di affrontare sistematicamente i quesiti posti dall'EMA, aggiornando, se necessario, il RMP.

Una volta ricevute le risposte, i relatori e i correlatori procedono a una nuova valutazione della documentazione e redigono una relazione aggiornata. Tutti i membri del CHMP e del PRAC riesaminano il materiale al fine di verificare la completezza, la coerenza scientifica e l'adeguatezza delle informazioni fornite.

Valutazione delle questioni in sospeso (giorno 180)

Qualora permangano questioni in sospeso, la procedura può essere nuovamente sospesa per consentire al richiedente di fornire ulteriori chiarimenti (secondo *clock-stop*).

In questa fase il PRAC può raccomandare l'esecuzione di studi post-autorizzativi, finalizzati alla raccolta di dati aggiuntivi di sicurezza.

Discussione finale e parere del CHMP (giorno 210)

Dopo aver ricevuto tutte le risposte, il CHMP può richiedere una spiegazione orale, soprattutto se permangono questioni importanti. Possono essere coinvolti anche gruppi di esperti, pazienti e operatori sanitari per chiarire l'uso clinico del medicinale.

Entro 210 giorni dalla valutazione attiva, il CHMP adotta il parere finale, che raccomanda o meno l'AIC [18] e definisce le informazioni da fornire ai pazienti e agli operatori sanitari (RCP, etichettatura, foglio illustrativo) e specifica eventuali studi o dati supplementari da raccogliere dopo l'autorizzazione.

Riesame su richiesta del richiedente (entro 15 giorni)

Il richiedente può chiedere un riesame del parere entro 15 giorni dalla notifica.

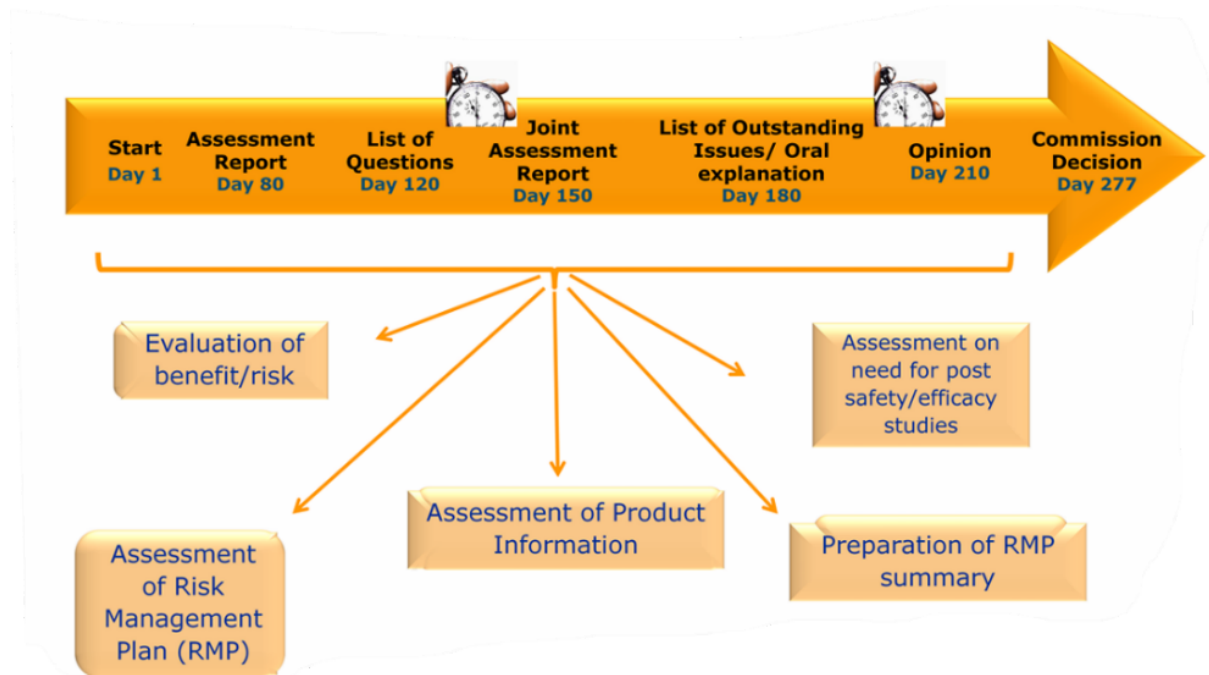
Questa fase dura fino a 60 giorni attivi e considera solo i punti sollevati dal richiedente, senza introdurre nuovi dati.

Al termine del riesame, il CHMP emette il parere finale definitivo.

Decisione finale della Commissione europea (giorno 277)

Al termine della valutazione scientifica del CHMP, il parere viene trasmesso alla Commissione europea, che autorizza l'immissione in commercio del medicinale in tutti gli Stati membri dell'UE.

Figura 2- Sequenza temporale del processo di valutazione con procedura centralizzata [10]



1.4 Le procedure speciali nell'ordinamento Europeo

Accanto alla procedura centralizzata ordinaria, l'UE ha introdotto strumenti specifici al fine di garantire un alto livello di tutela della salute pubblica e un accesso più rapido a medicinali destinati a rispondere a bisogni medici non soddisfatti o a trattare malattie gravi, rare o potenzialmente letali. Nel quadro normativo delineato dal Regolamento (CE) n. 726/2004 e dalla Direttiva 2001/83/CE, l'EMA può adottare procedure di valutazione e autorizzazione differenti rispetto alla procedura centralizzata ordinaria. Tali strumenti si distinguono in:

- Autorizzazione di commercializzazione condizionata.
- Autorizzazione di commercializzazione sotto circostanze eccezionali.
- Valutazione Accelerata.

L'autorizzazione condizionata e l'autorizzazione in circostanze eccezionali configurano tipologie speciali di autorizzazione, caratterizzate dalla possibilità di concedere l'AIC anche in assenza di dati derivanti da studi clinici di fase III, purché il rapporto beneficio/rischio risulti comunque positivo alla luce delle conoscenze scientifiche disponibili.

La Valutazione Accelerata costituisce, invece, una modalità procedurale di esame prioritario della domanda, con riduzione dei tempi di valutazione in presenza di medicinali di rilevante interesse per la salute pubblica.

1.4.1 Autorizzazione di commercializzazione condizionata

Nell'interesse della salute pubblica, i richiedenti possono ottenere un'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio per medicinali il cui beneficio derivante dalla disponibilità immediata ai pazienti supera il rischio derivante da dati clinici meno completi rispetto a quelli normalmente richiesti.

Tale strumento è destinato a medicinali che rispondono a bisogni medici insoddisfatti e che sono rivolti a malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, a malattie rare, o che sono destinati a essere utilizzati in situazioni di emergenza legate a minacce per la salute pubblica [19].

Requisiti

Il CHMP può concedere un'autorizzazione condizionata alla commercializzazione se ritiene che tutti i seguenti criteri siano soddisfatti:

- Il rapporto beneficio-rischio del medicinale è positivo.
- È probabile che il richiedente possa fornire dati completi dopo l'autorizzazione.
- Il medicinale risponde a un bisogno medico insoddisfatto.
- I benefici della disponibilità immediata del medicinale superano i rischi derivanti dal fatto che siano necessari ulteriori dati.

L'autorizzazione condizionata è valida per un periodo pari ad un anno e può essere successivamente rinnovata con cadenza annuale.

Una volta concessa, il titolare dell'autorizzazione deve adempiere a obblighi specifici entro tempi definiti. Questi obblighi potrebbero includere il completamento di studi in corso oppure la raccolta di dati aggiuntivi per confermare la positività del rapporto beneficio-rischio.

L'autorizzazione di commercializzazione può essere convertita in un'autorizzazione di commercio standard a patto che il titolare soddisfi gli obblighi imposti e fornisca dati completi confermando la positività del rapporto beneficio-rischio [20].

Tempistiche

L'intenzione di richiedere un'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio deve essere indicata nella notifica di presentazione della domanda, da trasmettere circa sei-sette mesi prima della sottomissione formale.

Per i medicinali ritenuti idonei, è raccomandata anche la richiesta di Valutazione Accelerata. La richiesta formale di autorizzazione condizionata deve essere inclusa nella domanda di AIC ed è valutata dal CHMP contestualmente alla domanda stessa.

1.4.2 Autorizzazione sotto circostanze eccezionali

Qualora il richiedente non possa fornire dati completi su efficacia e sicurezza del medicinale, a causa della rarità della patologia trattata o per motivi etici che rendono impossibile raccogliere informazioni complete, è possibile ottenere un'autorizzazione sotto circostanze eccezionali [20].

Requisiti

I medicinali che non dispongono di dati completi su efficacia e sicurezza nelle condizioni normali d'uso possono essere considerati per l'autorizzazione in circostanze eccezionali se:

- Le indicazioni sono così rare che non ci si può ragionevolmente aspettare che il richiedente fornisca prove complete.
- Nello stato attuale delle conoscenze scientifiche, non è possibile fornire informazioni complete.
- Sarebbe contrario ai principi generalmente accettati di etica medica raccogliere tali informazioni [21].

A differenza dell'autorizzazione condizionata, l'autorizzazione in circostanze eccezionali normalmente non porta al completamento di un dossier completo e quindi non si trasforma in un'autorizzazione standard alla commercializzazione. [22]

Tempistiche

Il richiedente deve comunicare all'EMA, almeno sei mesi prima della sottomissione, la propria intenzione di presentare una domanda di AIC, includendo una dichiarazione che ne attesti l'appropriatezza per un'autorizzazione in circostanze eccezionali.

La dichiarazione deve coprire i seguenti aspetti:

- L'impossibilità di fornire dati clinici o non clinici completi su efficacia e sicurezza nelle condizioni normali d'uso.
- Un elenco dei dati clinici o non clinici di efficacia o sicurezza che non possono essere forniti in modo completo.
- La giustificazione dei motivi per cui si richiede l'autorizzazione in circostanze eccezionali.
- Proposte di informazioni dettagliate sui procedimenti/obblighi specifici da eseguire.

1.4.3 La Valutazione Accelerata

La Valutazione Accelerata riduce i tempi a disposizione del CHMP per esaminare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

La valutazione di una domanda di autorizzazione in commercio nell'ambito della procedura centralizzata può richiedere fino a 210 giorni [23] , escludendo i periodi di sospensione (clock stop) in cui il richiedente deve fornire informazioni aggiuntive.

Su richiesta, il CHMP può ridurre il termine a 150 giorni se il richiedente fornisce una giustificazione adeguata al fine di ottenere la Valutazione Accelerata [24].

Requisiti

Le domande possono essere eleggibili alla valutazione accelerata se il CHMP concorda sul fatto che il prodotto sia di particolare interesse per la salute pubblica e, in particolare, sotto il profilo dell'innovazione terapeutica [25].

Tempistiche

I richiedenti sei-sette mesi prima della domanda di autorizzazione devono notificare all'EMA l'intenzione di richiedere la Valutazione Accelerata e due-tre mesi prima devono presentare formalmente la richiesta con le necessarie giustificazioni scientifiche e regolatorie. Se già ammessi a PRIME, i richiedenti possono confermare l'eleggibilità prima della sottomissione della domanda di autorizzazione [26].

Il processo valutativo si articola in tre periodi, intervallati da eventuali sospensioni dei termini procedurali “*clock stop*”, durante le quali il richiedente può fornire chiarimenti o integrazioni richieste dal CHMP.

Primo periodo di valutazione (giorno 0-90)

I relatori e i correlatori del CHMP analizzano i dati forniti dal richiedente all'interno del dossier di domanda di AIC (CTD). Questi dati comprendono informazioni sulla qualità del medicinale, sicurezza, efficacia, piano di gestione del rischio (RMP) e studi clinici.

Le relazioni predisposte vengono discusse collegialmente dai membri del Comitato. Qualora la documentazione risulti completa e scientificamente adeguata, il CHMP può giungere direttamente all'adozione di un parere positivo. Nella maggior parte dei casi, però, vengono individuate questioni che richiedono ulteriori chiarimenti o dati integrativi, formalizzate in un elenco di quesiti. In tali circostanze, la procedura viene temporaneamente sospesa (*clock stop*) per permettere al richiedente di rispondere ai quesiti.

Secondo periodo di valutazione (giorno 90-120)

I relatori procedono a una valutazione congiunta delle integrazioni fornite, verificando se le criticità precedentemente individuate siano state adeguatamente risolte. Il dossier di domanda di AIC (CTD) viene quindi riesaminato in sede collegiale dal CHMP.

Nel corso di questa fase può essere prevista, ove ritenuto opportuno, una spiegazione orale del richiedente dinanzi al CHMP, finalizzata ad approfondire specifici aspetti scientifici.

Se le risposte risultano soddisfacenti, il CHMP può adottare un parere positivo. Qualora invece permangano questioni rilevanti, viene predisposto un elenco di questioni ancora irrisolte, che può comportare un'ulteriore sospensione dei termini procedurali per consentire nuove integrazioni (*clock stop*).

Terzo periodo di valutazione (giorno 120-150)

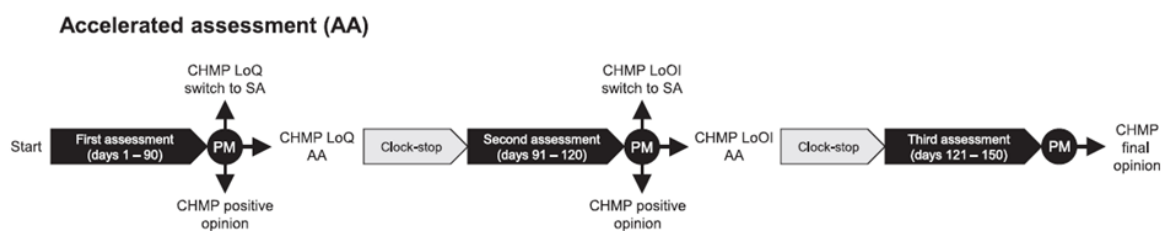
I relatori redigono una valutazione finale che viene sottoposta alla discussione collegiale del CHMP. Il Comitato procede alla valutazione definitiva del rapporto

beneficio-rischio del medicinale, tenendo conto dell'insieme dei dati acquisiti nel corso dell'intero iter valutativo.

Al termine della discussione, il CHMP adotta la propria opinione finale.

In caso di parere favorevole, l'opinione viene trasmessa alla Commissione europea, che adotta la decisione giuridicamente vincolante di autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutti gli Stati membri dell'UE [27].

Figura 3-Schema della valutazione accelerata [1]



1.5 Dal contesto europeo a quello nazionale: l'Agenzia Italiana del Farmaco

In Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) assume un ruolo chiave nella gestione, regolazione e disponibilità dei farmaci sul territorio italiano. L' AIFA è l'ente pubblico nazionale preposto alla regolazione dei medicinali per uso umano in Italia. L'Agenzia svolge un ruolo centrale nel governo della spesa farmaceutica e presidia l'intero ciclo di vita del medicinale, con l'obiettivo di garantirne efficacia, sicurezza, appropriatezza d'uso e accessibilità sul territorio nazionale.

In particolare, l'AIFA è responsabile dei processi di autorizzazione relativi alla sperimentazione clinica, alla produzione dei medicinali e delle sostanze attive, nonché delle attività di ispezione e farmacovigilanza.

Infine, l'AIFA definisce le modalità di fornitura e i regimi di rimborsabilità dei medicinali autorizzati, negoziando con le aziende farmaceutiche il prezzo dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [28].

1.5.1 Organizzazione e relativi ruoli

L'Agenzia è strutturata in due Direzioni generali che garantiscono la gestione amministrativa e tecnico-scientifica:

- Direzione Amministrativa.
- Direzione Tecnico-Scientifica.

Le Direzioni Generali sono suddivise in 6 Divisioni di gestione non generale e 43 Uffici di gestione non generale [29].

La Direzione amministrativa

La Direzione amministrativa dell'AIFA è responsabile della gestione economico-finanziaria, giuridica e organizzativa dell'Agenzia. Essa assicura, in coerenza con gli indirizzi strategici e con la normativa vigente, il coordinamento delle attività amministrative, contabili e di supporto alle funzioni istituzionali complessive dell'AIFA.

La Direzione tecnico-scientifica

La Direzione tecnico-scientifica coordina le attività di valutazione, autorizzazione e monitoraggio dei medicinali, assicurando l'allineamento con le priorità dell'AIFA e le direttive del Ministero della Salute. Inoltre, gestisce l'intero ciclo di vita dei farmaci e supporta l'accesso all'innovazione nel rispetto della sostenibilità del SSN.

La Direzione tecnico-scientifica è articolata in quattro Aree principali, che coprono l'intero ciclo di vita del farmaco:

- Pre-autorizzazione e Ricerca: si articola in quattro uffici di livello dirigenziale non generale ed è responsabile della regolazione della ricerca clinica e dei medicinali sperimentali a livello nazionale ed europeo, nonché delle procedure relative all'accesso a farmaci non ancora autorizzati.
- Autorizzazione medicinali: si articola in sei uffici di livello dirigenziale non generale ed è responsabile del coordinamento delle attività di valutazione tecnico-scientifica finalizzate al rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano.
- Accesso al farmaco e HTA: si articola in cinque uffici di livello dirigenziale non generale e coordina le attività dell'area sull'accesso ai farmaci e l'HTA dei medicinali con la Direzione tecnico-scientifica. Inoltre, supervisiona le attività derivanti dall'attuazione delle norme in materia di accesso al farmaco, di prezzi e rimborso e di HTA, su indicazione del Direttore tecnico-scientifico.

- Vigilanza post-marketing: si articola in cinque uffici di livello dirigenziale non generale e coordina le attività e i compiti derivanti dalla identificazione e valutazione delle reazioni avverse o di qualsiasi altro problema di sicurezza correlato all'uso dei medicinali a livello nazionale ed europeo [30].

1.5.2 Determinazione del prezzo e rimborsabilità dei medicinali

L'AIC è il requisito fondamentale per l'immissione di un farmaco sul mercato italiano. Tuttavia, l'effettivo accesso ai pazienti dipende dalla valutazione della rimborsabilità e del prezzo da parte dell'AIFA, che ne definisce la disponibilità e le condizioni di utilizzo. I criteri e le modalità di questo processo sono stabiliti dal decreto del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e delle Finanze del 2 agosto 2019, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 184 del 24 luglio 2020 ed entrato in vigore l'8 agosto 2020.

Per avviare la procedura di negoziazione del P&R del medicinale, l'azienda deve inviare all'AIFA un'istanza corredata dalla documentazione richiesta [31].

Requisiti

L'azienda deve supportare la propria istanza di negoziazione fornendo:

- La documentazione scientifica che dimostri il valore terapeutico aggiunto del medicinale rispetto ai farmaci comparatori indicando gli schemi posologici e la durata dei trattamenti.
- La documentazione attestante la valutazione economica del medicinale.
- Elementi informativi circa la commercializzazione, consumo e rimborsabilità del farmaco in altri Paesi, inclusi prezzi e accordi negoziali.
- Le quote di mercato che si prevede di acquisire nei successivi trentasei mesi per il segmento di riferimento.
- Autocertificazione dell'azienda sulla capacità produttiva e gestione di eventuali imprevisti per garantire la fornitura al SSN.
- Previsioni e variazioni di spesa per il SSN derivanti dai prezzi proposti.
- Quantificazione di eventuali contributi e incentivi pubblici per ricerca e sviluppo del farmaco.

- Impatto economico-finanziario e consumi relativi alla commercializzazione.
- Altre informazioni utili alla negoziazione, incluso lo status brevettuale del medicinale [32].

Qualora il medicinale in esame sia efficace e sicuro nella misura pari ad altri prodotti e, dunque, non dimostri alcun vantaggio terapeutico aggiuntivo rispetto a prodotti già disponibili, l'azienda dovrà fornire ulteriori elementi di interesse in termini di vantaggio economico per il SSN [33].

Procedura negoziale

La procedura negoziale è avviata di norma dall'azienda farmaceutica, ma può essere attivata anche dall'AIFA nei seguenti casi:

- Impatto significativo sulla spesa del SSN
- Rischio di inappropriata prescrizione
- Il farmaco non è mai stato oggetto di contrattazione
- Una precedente negoziazione si è conclusa senza accordo con conseguente collocazione in fascia C di cui al comma 10, dell'art. 8, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.

La procedura negoziale si dovrebbe concludere nei successivi centoottanta giorni. Questo termine può essere interrotto soltanto una volta, in caso di richiesta da parte di AIFA di integrazione documentale oppure in caso di richiesta da parte dell'azienda al fine di fornire elementi utili alla negoziazione [34].

Il termine massimo di sospensione è fissato in novanta giorni. Decorso tale termine senza alcun esito, la procedura negoziale si conclude con il mancato accordo e la collocazione del farmaco in fascia C [35].

Nel precedente assetto organizzativo dell'AIFA, la valutazione e la negoziazione di P&R dei medicinali ai fini della rimborsabilità erano affidate a due organi distinti e complementari: la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR).

A seguito della riforma di AIFA, avviata nel novembre 2022 con il Decreto-legge n.169 e divenuta effettiva a partire dal 30 gennaio 2024, la CTS e il CPR sono soppressi.

La valutazione e la negoziazione dei medicinali ai fini della rimborsabilità sono affidate alla Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco (CSE).

La CSE svolge le funzioni precedentemente assegnate al Comitato Scientifico-Tecnico e al Comitato Prezzi e Rimborsi, nonché i compiti assegnati dall'Articolo 48, paragrafo 5, lettere d), e) e l) del Decreto-Legge n. 269 del 30 settembre 2003, convertito, con modifiche, dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003 [36].

In particolare, nell'ambito della procedura negoziale la CSE svolge le seguenti funzioni:

- Valuta il valore clinico e il valore terapeutico aggiunto del farmaco in oggetto, rispetto ai medicinali indicati come comparatori di riferimento.
- Assicura una maggior appropriatezza d'uso, talvolta ricorrendo a limitazioni alla rimborsabilità.
- Negozia i prezzi e le condizioni di rimborsabilità dei farmaci.

La CSE, inoltre, esprime pareri obbligatori vincolanti in merito a:

- Il regime di fornitura, in conformità alle norme sul regime di fornitura previste dal Titolo VI del D.lgs. n. 219/2006.
- I criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della Legge n. 232/2016.
- L'attribuzione dell'innovatività terapeutica.

Infine, la CSE esprime pareri obbligatori ma non vincolanti, in merito a diversi aspetti tecnico-scientifici, tra cui:

- La valutazione clinica congiunta (*Joint Clinical Assessment*) prevista dal Regolamento europeo n. 2282/2021, per garantire l'allineamento delle decisioni nazionali con gli standard e le evidenze europee.
- I pareri formulati su richiesta dei rappresentanti italiani nel CHMP e nel PRAC dell'EMA, contribuendo all'integrazione del contesto nazionale nelle valutazioni europee su sicurezza, efficacia e farmacovigilanza.

Determinazione del prezzo

L'AIFA considera diversi fattori chiave nella determinazione del prezzo di un farmaco, come indicato nel Dossier DTS 88/2025 [38]. In particolare, valuta innanzitutto fattori relativi alla patologia e alle caratteristiche cliniche del farmaco, tra cui:

- Gravità della malattia: si riferisce all'impatto clinico e sociale della patologia sui pazienti, considerando sia la mortalità sia la compromissione della qualità della vita.
- Bisogno medico insoddisfatto: rappresenta la misura in cui le terapie attualmente disponibili sul mercato risultano insufficienti o inadeguate a soddisfare le esigenze cliniche dei pazienti.
- Valore terapeutico aggiunto: indica i maggiori benefici clinici offerti dal nuovo farmaco rispetto alle terapie già presenti. Questo include miglioramenti in termini di efficacia, tollerabilità, sicurezza o adesione terapeutica del paziente.

Contestualmente, l'AIFA valuta fattori di natura economica, finalizzati a stimare l'impatto finanziario del farmaco sul SSN. Il richiedente in conformità all'art. 2, comma 2, lett. b) del Decreto 2 agosto 2019 è tenuto a presentare una valutazione economica e di impatto finanziario a supporto della richiesta di P&R del medicinale. Tale richiesta è specifica per la tipologia negoziale TN 1, ossia per procedure relative a nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni terapeutiche di principi attivi già commercializzati. In particolare, il richiedente dovrà fornire le seguenti analisi:

- Impatto sulla spesa farmaceutica nel triennio: indica la stima dell'impatto economico di un nuovo farmaco sul SSN nei primi tre anni di rimborsabilità, al fine di comprenderne la sostenibilità finanziaria.
- Analisi di Costo-efficacia.
- Analisi di impatto sul budget.

Come evidenziato da (Russo et al, 2022) [37], l'analisi di costo-efficacia, misurate tramite l'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) in termini di QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) influenzano in modo significativo l'esito delle negoziazioni di P&R in Italia. Farmaci con un migliore ICER tendono ad ottenere esiti di negoziazione più favorevoli, al contrario, un ICER elevato aumenta la probabilità di revisione dei termini economici.

Le analisi di impatto sul budget hanno lo scopo di stimare l'impatto finanziario a seguito dell'introduzione di un nuovo farmaco sul SSN ed è richiesta quando si verifica almeno uno dei seguenti casi:

- Il fatturato previsto per i primi tre anni di rimborsabilità è uguale o superiore a 50 milioni di euro.
- La previsione di spesa per l'acquisto del farmaco è compensata in modo significativo (i.e. almeno per il 30%) da una minore spesa per altri medicinali e/o altre risorse sanitarie. [38]

Accordo negoziale

La procedura negoziale si conclude con un accordo tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica, che stabilisce le condizioni di rimborsabilità e il prezzo del farmaco.

Le condizioni vengono stabilite sulla base dei seguenti criteri: volume di vendita, disponibilità per il SSN, sconti per le forniture al SSN, contributi di natura pubblica a ricerca e sviluppo del farmaco [39].

In sede di definizione dell'accordo, le aziende farmaceutiche sono tenute a rispettare specifici obblighi:

- Comunicare i dati di vendita, di fatturato, i costi di marketing e lo status brevettuale del medicinale in Italia con un comunicato a cadenza annuale.
- Possibilità di aumentare il prezzo del farmaco soltanto per casi eccezionali ed esclusivamente di farmaci a basso costo, giustificando tale aumento [40].

L'AIFA può disciplinare meccanismi di automatismo a favore di medicinali generici e biosimilari oppure a favore di una modifica nel confezionamento del prodotto, al fine di snellire la procedura negoziale [41].

In sede di definizione dell'accordo l'AIFA e le aziende possono usare modelli negoziali innovativi oltre ai tradizionali (ad esempio prezzo legato al volume venduto, tetti di fatturato, ecc.) [42].

Il prezzo concordato rappresenta il prezzo massimo di cessione al SSN ed è generalmente valido per un periodo di ventiquattro mesi [43]. Il contratto si intende rinnovato per ulteriori ventiquattro mesi, alle condizioni previste per il rinnovo

automatico, già negoziate in sede di definizione del contratto, qualora una delle parti non faccia pervenire almeno sessanta giorni prima della scadenza naturale del contratto, una proposta di modifica delle condizioni [44].

Nel caso in cui non si raggiunga un accordo sulla rimborsabilità e prezzo il prodotto viene classificato in fascia C, quindi l'esborso per l'acquisto sarà completamente a carico del cittadino [45].

Infine, va evidenziato che, con l'approvazione della L. n. 189 dell'8 novembre 2012 (cd. Legge Balduzzi), per l'avvio della commercializzazione di un nuovo medicinale autorizzato non è più necessario concordare preventivamente con l'AIFA il prezzo a carico del SSN. In particolare, l'art. 12, comma 5, prevede che i nuovi medicinali autorizzati siano collocati, entro sessanta giorni, nella classe "Cnn" (classe C non negoziata), con conseguente immediata disponibilità per il cittadino e possibilità di commercializzazione a un prezzo definito dall'azienda, nelle more della definizione del prezzo.

La procedura di definizione del P&R di un farmaco si conclude con la ratifica da parte del Consiglio di amministrazione (CdA) di AIFA, seguita dalla pubblicazione della determina in Gazzetta Ufficiale, che ufficializza il prezzo, la classe di rimborsabilità e il regime di fornitura del medicinale sul territorio nazionale.

1.5.3 Esiti negoziali

Gli esiti negoziali definiti dall'AIFA includono la classe di rimborsabilità, il regime di fornitura, lo status di innovatività, il prezzo e gli eventuali sconti confidenziali e le eventuali applicazioni di accordi di rimborso condizionato (Managed Entry Agreements, MEA).

Le classi di rimborsabilità sono le seguenti:

- Classe A: medicinali rimborsati dal SSN dispensati dalle farmacie territoriali o da strutture sanitarie pubbliche.
- Classe H: medicinali rimborsati dal SSN, utilizzabili esclusivamente all'interno di strutture ospedaliere o dispensati da strutture sanitarie.
- Classe C: medicinali a totale carico del paziente.

A queste si aggiunge la Classe C(nn), ovvero farmaci approvati ma per i quali la negoziazione di P&R non si è conclusa.

Oltre alla classificazione dei farmaci in Classe A, H e C, AIFA utilizza una serie di strumenti volti a garantire appropriatezza, sicurezza e sostenibilità nell'accesso ai medicinali, tra cui:

- I Registri di monitoraggio: un sistema informativo volto a gestire la prescrizione e la dispensazione dei farmaci rimborsati dal SSN, in conformità alle indicazioni autorizzate dall'EMA e nei limiti stabiliti dalle CSE di AIFA. Questi registri svolgono un ruolo chiave nel garantire l'appropriatezza d'uso dei medicinali innovativi e ad alto costo e consentono l'integrazione dei MEA [46].
- I Piani terapeutici: strumenti operativi che consentono di monitorare protocolli clinici specifici, raccogliere dati su efficacia e sicurezza, e assicurare che l'utilizzo del farmaco segua le indicazioni AIFA [47].
- Le Note AIFA: definiscono le indicazioni terapeutiche rimborsabili dal SSN. Sono introdotte quando un farmaco ha più indicazioni, quando previene rischi solo per determinati gruppi di popolazione, o quando può essere usato anche in modo improprio. Le Note guidano la prescrizione verso migliore efficacia e sicurezza, senza limitare la libertà del medico [48].

L'attribuzione dello status di innovatività terapeutica avviene attraverso un parere vincolante della Commissione Scientifica ed Economica (CSE) dell'AIFA, basato sui criteri stabiliti ai sensi dell'articolo 1, commi 281-292, della Legge 30 dicembre 2024, n. 207. L'attribuzione di tale status consente l'accesso alle risorse del Fondo Farmaci Innovativi, istituito dall'articolo 1, comma 401, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232.

La CSE adotta il proprio parere sull'innovatività terapeutica del medicinale nella specifica indicazione sulla base della valutazione dei seguenti criteri:

- Bisogno terapeutico.
- Vantaggio terapeutico aggiunto.
- Qualità delle prove.

Il bisogno terapeutico di un farmaco è definito dalla necessità di disporre di terapie efficaci per il trattamento di una malattia o condizione patologica in cui non siano

presenti opzioni terapeutiche disponibili, oppure quando le terapie esistenti presentano un insufficiente profilo di efficacia e sicurezza. Il bisogno terapeutico può essere suddiviso nei seguenti livelli:

- Massimo: nessuna opzione terapeutica disponibile è in grado di modificare la storia naturale della malattia.
- Importante: esistono opzioni terapeutiche in grado di modificare la storia naturale della malattia, ma queste hanno efficacia limitata e/o profilo di sicurezza insoddisfacente.
- Moderato: esistono opzioni terapeutiche in grado di modificare la storia naturale della malattia, ma queste hanno una risposta limitata su esiti clinicamente rilevanti, con incertezze sul profilo di sicurezza.
- Minore: esistono opzioni terapeutiche in grado di modificare la storia naturale della malattia con risposta significativa su esiti rilevanti e un profilo di sicurezza soddisfacente.
- Assente: esistono opzioni terapeutiche efficaci nel modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Il vantaggio terapeutico aggiunto misura il beneficio clinico complessivo di un farmaco rispetto alle alternative disponibili, considerando esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto. Il vantaggio terapeutico può essere valutato come:

- Massimo: il medicinale ha dimostrato, sia dal punto di vista statistico che clinico, un'efficacia superiore alle opzioni disponibili, con il potenziale di modificare in modo significativo l'evoluzione naturale della malattia.
- Importante: il medicinale ha dimostrato un'efficacia superiore alle opzioni disponibili su esiti clinicamente rilevanti o un migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle alternative. Il medicinale è in grado di modificare la storia naturale della malattia in una sottopopolazione o apporta vantaggi clinicamente significativi, ad esempio sulla qualità della vita del paziente.
- Moderato: il medicinale ha dimostrato un'efficacia superiore alle opzioni disponibili ma limitata a sottopopolazioni o a esiti surrogati, con effetti parziali

sulla qualità della vita. Le evidenze suggeriscono inoltre, un profilo beneficio/rischio migliore rispetto alle alternative.

- **Minore:** il medicinale ha dimostrato un'efficacia superiore alle opzioni disponibili basata su dati immaturi o con periodo di osservazione breve, non dimostrando un effetto clinicamente rilevante o rilevante soltanto su endpoint secondari.
- **Assente:** il medicinale non ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto alle alternative e non risulta in grado di modificare la storia naturale della malattia.
- **Non valutabile:** le evidenze risultano insufficienti o inappropriate al fine di dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili.

Con la qualità delle prove si valuta quanto le evidenze siano metodologicamente solide e quanto possano essere generalizzate. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA utilizza il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e la qualità delle prove può essere suddivisa nei seguenti livelli:

- Alta.
- Moderata.
- Bassa.
- Molto bassa.

L'innovatività terapeutica viene riconosciuta nel seguente caso:

- Il bisogno terapeutico è ritenuto almeno moderato.
- Il vantaggio terapeutico aggiunto è ritenuto almeno moderato.
- La qualità delle prove è ritenuta almeno moderata.

Per i farmaci destinati al trattamento di malattie rare o ultra-rare, l'innovatività terapeutica può essere valutata anche se la qualità delle prove è bassa. Al termine del processo, la CSE esprime il parere relativo ai tre criteri. Il riconoscimento dell'innovatività terapeutica ha validità massima di 36 mesi, comprensiva di eventuali modifiche all'indicazione originaria. Ai sensi della Determina del Presidente AIFA n. 966/2025, nuove indicazioni o farmaci della stessa classe possono accedere al Fondo Farmaci Innovativi per il periodo residuo di validità [49].

2. SCOPO DEL LAVORO

Alla luce delle evidenze disponibili in letteratura sulla procedura di Valutazione Accelerata dell'EMA, il presente elaborato si propone di analizzarne in maniera sistematica l'efficacia e gli esiti conseguiti, con particolare riferimento alle tempistiche di AIC da parte dell'EMA e i tempi relativi al P&R nel contesto italiano.

In prima analisi, il campione dei medicinali oggetto di studio è stato suddiviso in tre sottogruppi, distinti in base alla procedura di valutazione adottata dall'EMA:

- Medicinali sottoposti a Valutazione Standard.
- Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata.
- Medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard.

Tale approfondimento consente di delineare il livello di concreta applicazione della procedura e di accertare se la Valutazione Accelerata si configuri, nella prassi regolatoria, come uno strumento effettivamente utilizzato.

Nella seconda fase sono state condotte diverse tipologie di analisi nei sottogruppi individuati. In particolare, per il sottogruppo dei medicinali sottoposti a Valutazione Standard sono state calcolate le tempistiche di approvazione da parte di EMA e le tempistiche di P&R da parte dell'AIFA. Tale sottogruppo è stato considerato come braccio di controllo, al fine di consentire il confronto con gli altri due sottogruppi in relazione alle tempistiche in esame.

Per il sottogruppo dei medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata, invece, sono state analizzate le caratteristiche di tali medicinali, al fine di ricostruire in modo sistematico i criteri che possono aver orientato le scelte regolatorie dell'Agenzia.

Sono stati anche analizzati e confrontati alcuni criteri utilizzati dall'EMA e dall'AIFA, al fine di verificare il grado di allineamento tra le due agenzie, evidenziando eventuali differenze tra le valutazioni a livello europeo e quelle nazionali.

Infine, si è proceduto a calcolare le tempistiche di approvazione da parte di EMA e le tempistiche di P&R da parte dell'AIFA. L'obiettivo è di verificare se la procedura di Valutazione Accelerata consenta un accesso più rapido all'AIC a livello EMA e comprendere se questo processo possa influenzare anche le tempistiche di P&R di

AIFA, valutando così l'impatto concreto della Valutazione Accelerata sui tempi di rimborsabilità dei nuovi farmaci.

Per il sottogruppo dei medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard, sono state condotte diverse analisi a supporto del confronto tra i percorsi regolatori.

Nella prima fase si sono esaminate le caratteristiche di tali medicinali, con l'obiettivo di confermare il rationale dell'EMA alla base della concessione della Valutazione Accelerata.

Nella seconda fase sono state approfondite le motivazioni relative alla conversione della procedura di Valutazione Accelerata in procedura Standard durante l'iter procedurale, con l'intento di individuare eventuali elementi ricorrenti.

Nella terza fase sono stati analizzati e confrontati alcuni criteri utilizzati dall'EMA e dall'AIFA, al fine di verificare il grado di allineamento tra le due agenzie, evidenziando eventuali differenze tra le valutazioni a livello europeo e quelle nazionali. I risultati di tale analisi sono stati utilizzati come braccio di controllo per il confronto con il sottogruppo "Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata".

In ultima analisi si è proceduto a calcolare le tempistiche di approvazione da parte di EMA e le tempistiche di P&R da parte dell'AIFA al fine di valutare l'impatto della conversione della procedura di Valutazione Accelerata in Valutazione Standard sui tempi di approvazione e di accesso ai farmaci anche a livello nazionale.

Nel complesso, l'elaborato intende contribuire a una valutazione integrata della procedura di Valutazione Accelerata, offrendo spunti di riflessione sul ruolo che essa riveste nel più ampio contesto dell'accesso ai farmaci in Europa e in Italia.

3. MATERIALI E METODI

Descrizione del Database

Il presente capitolo delinea la metodologia impiegata nella costruzione del *Database*, fondamentale per l'analisi oggetto della ricerca. Il *Database*, realizzato mediante Microsoft Excel®, include i farmaci pubblicati dall'Ufficio Procedure Centralizzate (UPC) nel periodo compreso tra il 01/10/2017 e il 01/12/2025. Sono stati considerati esclusivamente i medicinali di nuova autorizzazione, escludendo i farmaci generici, ibridi, biosimilari e le nuove confezioni.

Il database è stato organizzato in due sezioni distinte, relative rispettivamente all'EMA e all'AIFA.

Per quanto riguarda i dati relativi all'EMA, sono state riportate alcune informazioni generali, tra cui:

- Lo stato della Procedura relativa all'AIC (Chiusa/attiva o ritirata prima/dopo OJ) [50].
- Il Nome commerciale del medicinale e del principio attivo [50].
- L'Azienda titolare dell'AIC [50].
- Il Codice ATC [50].
- L'Indicazione terapeutica per la quale il medicinale è approvato [50].
- Se l'Indicazione terapeutica è una malattia rara (Si/No) [51].
- Lo status di farmaco orfano (Si/No) [51].

In seguito, sono state riportate le informazioni relative all'iter di approvazione:

- La data di sottomissione del dossier [50].
- La data di inizio dell'iter procedurale [50].
- La data dell'opinione positiva CHMP [50].
- La data di rilascio dell'AIC [52].
- La durata del processo complessivo (data di inizio dell'iter procedurale-data di rilascio dell'AIC) [50].
- La tipologia di procedura (Standard, circostanze eccezionali, condizionata) [50].
- La procedura di Valutazione Accelerata (Si/No) [50].

- L'eventuale richiesta di Valutazione Accelerata (Si/No) [53].
- Le eventuali motivazioni relative alla mancata concessione [53].
- La designazione Prime (Si/No) [50].
- La data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale Europea [52].

Con riferimento all'AIFA sono state raccolte le principali informazioni relative all'iter negoziale, tra cui:

- La Data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale C(nn) [54].
- La Data di sottomissione del dossier P&R [54].
- Il Numero di pratica [55].
- La Data UPC [55].
- La Data dell'ultimo parere CTS [54].
- La Data dell'ultimo parere CTS pubblicato in Gazzetta Ufficiale [54].
- La Data dell'ultimo parere CPR/CSE [54].
- La Data di approvazione in CdA [54].
- La Data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della riclassificazione [54].
- Il periodo di validità della riclassificazione [54].
- La Durata processo di P&R (data UPC- data Gazzetta Ufficiale riclassificazione) [54].

In seguito, sono state riportate le informazioni relative agli esiti negoziali tra cui:

- L'Indicazione terapeutica rimborsata AIFA [54].
- La Classe di rimborsabilità [54].
- Il Regime di fornitura [54].
- La Specializzazione del prescrittore eventualmente richiesta [54].
- La Modalità di dispensazione del medicinale (Centri di riferimento, Specialisti, Specialisti/Centri) [54].
- Il Piano terapeutico (Si/No) [54].
- Il Registro di monitoraggio *web-Based* (Si/No) [54].
- Lo Sconto nascosto (Si/No) [54].
- Il MEAs (Si/No-*payment by results, payment at results, capping*, tetto di spesa *cost sharing*, prezzo volume, altro) [54].

Infine, sono state riportate le informazioni relative all'innovatività:

- La richiesta di riconoscimento come farmaco innovativo, da parte dell'azienda titolare dell'AIC (Si/No).
- L'esito della valutazione relativa allo status innovativo (Si/No) [54].
- L'indicazione terapeutica riconosciuta come innovativa [54].
- La Tipologia di innovatività (Innovativo – innovatività potenziale, piena) [54].

Le informazioni riportate nella sezione EMA sono state ricavate dal sito ufficiale dell'Agenzia (<https://www.ema.europa.eu>).

Le informazioni sulla rarità della patologia e sullo status di farmaco orfano sono state reperite attraverso il portale Orphanet (<https://www.orpha.net>).

Per quanto riguarda la data di rilascio dell'AIC e la data di pubblicazione in Gazzetta Europea è stato utilizzato il Registro dell'Unione dei Prodotti Medicinali (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register>).

Infine, per le informazioni riguardanti la richiesta di Valutazione Accelerata da parte del richiedente e le motivazioni della mancata concessione da parte dell'EMA sono stati analizzati i singoli *European Public Assessment Report* (EPAR) di ogni medicinale.

Le informazioni riportate nella sezione AIFA sono state reperite dal sito web della Gazzetta Ufficiale (<https://www.gazzettaufficiale.it>), ad eccezione della data di UPC e il relativo numero pratica per cui è stato necessario consultare gli esiti Settore HTA ed economia del farmaco (<https://www.aifa.gov.it>).

Come già specificato, i medicinali sono stati suddivisi in tre sottogruppi:

- Medicinali sottoposti a Valutazione Standard.
- Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata.
- Medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard.

Per ogni sottogruppo sono stati poi calcolati:

- Tempistiche medie di approvazione dell'EMA (data di inizio iter procedurale-data di rilascio dell'AIC).

- Tempistiche medie di P&R dell'AIFA (data UPC-data Gazzetta Ufficiale riclassificazione).

Per i sottogruppi “medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata” e “medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard”, è stata effettuata una classificazione sulla base di alcune caratteristiche:

- L'Area terapeutica di riferimento (classificata secondo lo standard *Medical Subject Headings, MeSH*)
- La classe molecolare (es. Vaccini, Anticorpi e derivati).

Tale analisi ha l'obiettivo di valutare se le caratteristiche dei medicinali in oggetto siano coerenti con i requisiti della procedura di Valutazione Accelerata, in particolare la presenza di un rilevante interesse per la salute pubblica e un elevato grado di innovazione tecnologica, derivante dall'impiego di nuove tecnologie nel processo di sviluppo o produzione del medicinale, oppure da una nuova applicazione di tecnologie già esistenti.

Inoltre, è stata condotta un'analisi per sottogruppi sulla base di specifici criteri adottati dalle due agenzie:

- Criteri AIFA: innovatività e classe di rimborsabilità.
- Criteri EMA: designazione orfana e designazione PRIME.

Tale stratificazione mira a verificare se vi sia una coerenza o un allineamento tra le designazioni espresse dall'EMA e le determinazioni dell'AIFA.

Per il gruppo “medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertiti in Valutazione Standard” sono state inoltre esaminate le motivazioni che hanno determinato tale conversione.

Tabella 1-Estratto Database (Sezione EMA)

STATO PROCEDURA	MEDICINALE	PRINCIPIO ATTIVO	PHARMA	Codice ATC	Codice ATC I Livello	INDICAZIONE TERAPEUTICA EMA	MALATTIA RARA	DESIGNAZIONE DR/FAMA	DATA SOTTOMISSIONE DOSSIER	DATA DI INIZIO PROCEDURA	DATA OPINIONE POSITIVA CHMP	DATA DI RILASCIO DELLA AIC	DURATA PROCESSO COMPLESSIVO	TIPO DI PROCEDURA CENTRALIZZATA	VALUTAZIONE ACCELERATA	RICHIESTA VALUTAZIONE ACCELERATA	MOTIVAZIONE	DESIGNAZIONE PRIME	GAZZETTA EUROPEA
CLOSED	ABECHA	ibeciclatogene virale	Orion-Myers Squibb Pharma FFI0	L01	L	ABECHA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least three previous lines of systemic therapy for multiple myeloma.	SI	SI	30/04/2020	21/05/2020	24/06/2021	18/08/2021	454	CONDITIONAL	NO	SI	however, during the assessment a GMP	SI	29/09/2021
CLOSED	ABRYVSO	Synvictin	Pfizer Europe Ma EElG	J07BX05	J	ABRYVSO is indicated for the prevention of recurrent varicella zoster virus (VZV) infection in patients with a history of VZV infection.	NO	NO	22/12/2022	25/01/2023	20/07/2023	23/08/2023	210	FULL	SI	N.A.	N.A.	NO	29/09/2023
CLOSED	ADAKVED	Synvictin	Novartis European Limited	B06AX01	B	ADAKVED is indicated for the prevention of recurrent varicella zoster virus (VZV) infection in patients with a history of VZV infection.	NO	SI	29/05/2019	20/06/2019	23/07/2020	28/10/2020	496	CONDITIONAL	NO	NO	N.A.	NO	27/11/2020
CLOSED	ADRALZA	tralokinumab	Leo Pharma A/S	D11	D	ADRALZA is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.	NO	NO	27/04/2020	21/05/2020	22/04/2021	17/04/2021	392	FULL	NO	NO	N.A.	NO	30/07/2021
CLOSED	ADZYNOV	furocicog alfa emul	Baxalta Innovations GmbH	B02BD02	B	ADZYNOV is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.	SI	NO	01/03/2016	24/03/2016	09/11/2017	08/01/2018	655	FULL	NO	NO	N.A.	NO	23/02/2018
OPEN	ADZYNMA	rADAMTS13	lakeda Manufacturing Austria AG	B01AD13	B	ADZYNMA is an enzyme replacement therapy (ERT) indicated for the treatment of ADAMTS13 deficiency in children and adult patients with treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).	SI	SI	17/04/2023	18/05/2023	30/05/2024	01/08/2024	441	EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES	NO	NO	N.A.	NO	30/09/2024
CLOSED	AFSTYLA	tenocicog alfa	CSL Behring GmbH	B02BD02	B	AFSTYLA is indicated for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in patients aged 6 years and older.	SI	NO	04/12/2015	31/12/2015	10/11/2016	04/01/2017	370	FULL	NO	NO	N.A.	NO	24/02/2017
OPEN	AGAMREE	Vameterolone	Novartis European Limited	H02AB18	H	AGAMREE is indicated for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in patients aged 6 years and older.	SI	SI	29/09/2022	27/10/2022	12/10/2023	14/12/2023	413	FULL	NO	NO	N.A.	NO	31/01/2024
CLOSED	AIMOVIG	erenumab	Novartis European Limited	N02CD01	N	AIMOVIG is indicated for prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.	NO	NO	23/05/2017	15/04/2017	31/05/2018	24/07/2018	406	FULL	NO	SI	The CHMP did not agree to the applicant's	NO	31/08/2018
CLOSED	AJOMV	tremazema b	Teva B.V.	N02CD03	N	AJOMV is indicated for the prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.	NO	NO	12/01/2018	01/02/2018	31/01/2019	28/03/2019	420	FULL	NO	NO	N.A.	NO	03/05/2019
OPEN	AKANTOR	Polihexanide	SIFI SPA	S01AX24	S	AKANTOR is indicated for the treatment of bacterial keratitis in adults and children from 12 years of age.	SI	SI	02/05/2022	19/05/2022	30/05/2024	22/08/2024	826	FULL	NO	SI	The CHMP did not agree to the applicant's	NO	30/09/2024
CLOSED	AKKEGA	abiraterone acetate	Janssen-Cilag International N.V.	L01XK	L	AKKEGA is indicated with prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.	NO	NO	28/04/2022	19/05/2022	23/02/2023	19/04/2023	335	FULL	NO	SI	The CHMP did not agree to the applicant's	NO	31/05/2023
CLOSED	ALECKSA	sirolimus	Roche Registration Limited	L01ED03	L	ALECKSA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic renal cell carcinoma.	NO	NO	08/09/2015	01/10/2015	15/12/2016	16/02/2017	504	FULL	NO	NO	N.A.	NO	31/03/2017
OPEN	ALHEMO	ivrochlorinid	Novo Nordisk A/S	B02BD02	B	ALHEMO is indicated for the treatment of complex perianal fistulas in adult patients with non-active/inactive Crohn's disease.	SI	NO	05/01/2023	24/01/2023	17/10/2024	13/12/2024	687	FULL	NO	SI	The CHMP did not agree to the applicant's	NO	31/01/2025
CLOSED	ALKINDI	conclumab	DIURNAL LTD	H02AB09	H	ALKINDI is indicated for the treatment of complex perianal fistulas in adult patients with non-active/inactive Crohn's disease.	SI	NO	25/11/2016	23/12/2016	14/12/2017	09/02/2018	413	FULL	NO	NO	N.A.	NO	28/03/2018
CLOSED	ALFIGEL	darvadstrocin	TIGENIX, S.A.U.	L04	L	ALFIGEL is indicated for the treatment of complex perianal fistulas in adult patients with non-active/inactive Crohn's disease.	SI	SI	02/03/2016	24/03/2016	14/12/2017	23/03/2018	729	FULL	NO	NO	N.A.	NO	27/04/2018
CLOSED	ALPWAR	peramivir	Bioscript UK Limited	J05AH03	J	ALPWAR is indicated for the treatment of uncomplicated influenza in adults and children from the age of 7 years.	NO	NO	22/12/2014	19/01/2017	22/02/2018	13/04/2018	449	FULL	NO	SI	The CHMP did not agree to the applicant's	NO	01/04/2018
OPEN	ALTUVICT	Ltaneococcol AR (mab)	Swedish Orphan Biovitrum AB (mab)	B02BD02	B	ALTUVICT is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with analastatin-induced thrombocytopenia (AIT) in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).	SI	SI	25/04/2023	18/05/2023	25/04/2024	17/04/2024	394	FULL	NO	NO	N.A.	NO	31/07/2024
CLOSED	ALUNBRIG	brigatinib	Takeda Pharma A/S	L01XE43	L	ALUNBRIG is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer.	NO	NO	03/02/2017	23/02/2017	20/09/2018	22/11/2018	637	FULL	NO	SI	The CHMP did not agree to the applicant's	NO	27/12/2018
OPEN	ALVITREK	denivacifor	Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited	R07AX03	R	ALVITREK tablets are indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in people aged 6 years and older who have at least one non-class 1 mutation.	SI	SI	30/04/2024	23/05/2024	25/04/2025	30/06/2025	403	FULL	NO	NO	N.A.	NO	18/07/2025
OPEN	AMGLIDIA	glimepirid	Pharma Services/Amintek	A10BB01	A	AMGLIDIA is indicated for the treatment of neonatal diabetes mellitus, for use in newborns, infants and children.	SI	SI	04/10/2014	27/10/2014	22/02/2018	24/05/2018	574	FULL	NO	SI	Accelerated Assessment procedure	NO	29/04/2018
CLOSED	AMVUTTRA	vutrisiran sodium	Amylinm Netherlands B.V.	N07XC08	N	AMVUTTRA is indicated for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hTTR) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.	SI	SI	10/09/2021	30/09/2021	21/07/2022	15/09/2022	350	FULL	NO	NO	N.A.	NO	31/01/2022
OPEN	ANDEMBRY	garadacimab	CSL Behring GmbH	B06AC07	B	ANDEMBRY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma.	NO	NO	27/09/2023	23/11/2023	12/12/2024	10/02/2025	445	FULL	NO	SI	The CHMP did not agree to the applicant's	NO	31/03/2025
CLOSED	ANZUPOG	Delegitimab	LED Pharma A/S	D11AH11	D	ANZUPOG is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma.	NO	NO	17/07/2023	17/08/2023	25/07/2024	19/09/2024	399	FULL	NO	NO	N.A.	NO	21/10/2024
WITHDRAWN BEFORE OJ	APEALEA	pacitaxel	Inceptua AB	L01CD01	L	APEALEA is indicated for the treatment of adult patients with first relapse of platinum-sensitive epithelial ovarian cancer.	NO	NO	05/02/2016	25/02/2016	20/09/2018	20/11/2018	399	FULL	NO	NO	N.A.	NO	27/12/2018
OPEN	APREUDE	cabotegravir	ViiV Healthcare B.V.	J05AJ04	J	APREUDE is indicated in combination with safer sex practices for the prevention of HIV-1 infection in adults who have at least 4 risk-reduction days per month.	NO	NO	24/04/2022	27/10/2022	20/07/2023	15/09/2023	323	FULL	NO	NO	N.A.	NO	31/10/2023
CLOSED	AQUIPTA	atogepant	Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG	N02CD07	N	AQUIPTA is indicated for prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.	NO	NO	24/04/2022	14/07/2022	22/06/2023	11/08/2023	393	FULL	NO	NO	N.A.	NO	29/09/2023
CLOSED	AREXYN	Arexyn	Novartis European Limited	J07	J	Arexyn is indicated for active immunisation for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus (RSV).	NO	NO	29/09/2022	27/10/2022	26/04/2023	06/06/2023	222	FULL	SI	N.A.	N.A.	NO	31/07/2023
CLOSED	ARISUNIA	amoxicillin sulfate	Inmed Netherlands B.V.	J01GB06	J	ARISUNIA is indicated for the treatment of non-enterococcal acute bacterial (NEM) bone infections caused by <i>Mycobacterium avium</i> .	SI	SI	01/07/2019	18/07/2019	23/07/2020	27/10/2020	467	FULL	NO	NO	N.A.	NO	27/11/2020
OPEN	ARTESUNIA	artesunate	Amivis Ireland Limited	P01BC03	P	ARTESUNIA is indicated for the initial treatment of severe malaria in adults and children.	SI	SI	14/09/2020	01/10/2020	16/09/2021	22/11/2021	417	FULL	NO	NO	N.A.	NO	29/12/2021
CLOSED	ASPANELI	pegcetacaps	Swedish Orphan Biovitrum AB	L04AJA54	L	ASPANELI is indicated in the treatment of adult patients with intracranial neovascular haemorrhage (INH) who are asymptomatic.	SI	SI	10/09/2020	01/10/2020	14/10/2021	13/12/2021	712	FULL	NO	NO	N.A.	NO	31/01/2022
CLOSED	ATIKURKA	insalidrol	Novartis European Limited	R03AK14	R	ATIKURKA is indicated for the treatment of moderate-to-severe asthma in adults and adolescents.	NO	NO	03/05/2019	23/05/2019	02/04/2020	30/05/2020	373	FULL	NO	NO	N.A.	NO	26/04/2020
OPEN	ATTRODY	acetate-mem diffusant	Purigo Pharma International AR	N02BA11	N	ATTRODY is indicated for the treatment of moderate-to-severe asthma in adults and adolescents.	NO	NO	15/01/2024	01/02/2024	25/04/2025	17/07/2025	532	FULL	NO	NO	N.A.	NO	19/08/2025
OPEN	AUCATZYL	obecalagine autselor	Autolus GmbH	L01XL	L	AUCATZYL is indicated for the treatment of adult patients 26 years of age and above with relapsed or refractory (r/r) c-Kit positive acute myeloid leukaemia (AML).	SI	SI	08/02/2024	28/03/2024	22/05/2025	17/07/2025	476	CONDITIONAL	NO	SI	The CHMP and CAI did not agree to the	SI	19/08/2025
OPEN	AUGTRO	proteractinb	Bristol-Myers Squibb Pharma FFI0	L01EX28	L	AUGTRO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with RAS-sensitive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	NO	NO	22/11/2023	28/12/2023	14/11/2024	13/01/2025	382	CONDITIONAL	NO	NO	N.A.	NO	28/02/2025
CLOSED	AHROLI	Insulin Icadex	Novo Nordisk A/S	A10AE07	A	AHROLI is indicated for the treatment of diabetes mellitus in adults.	NO	NO	04/06/2023	18/05/2023	21/03/2024	17/05/2024	365	FULL	NO	NO	N.A.	NO	28/06/2024
CLOSED	AJUMIN	Insulin (N1)	Blue Earth Diagnostics Ltd	V09X02	V	AJUMIN is indicated for diagnostic use only. Ajumin is indicated for the detection of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus.	NO	NO	04/12/2015	31/12/2015	22/03/2017	21/05/2017	507	FULL	NO	NO	N.A.	NO	30/04/2017
CLOSED	AVYAKY	avapritinib	Bluebird bio	L01EX18	L	AVYAKY is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic neuroendocrine tumours (NET).	SI	SI	01/07/2019	18/07/2019	23/07/2020	24/09/2020	434	CONDITIONAL	NO	NO	N.A.	NO	30/10/2020

Tabella 2-Estratto Database (Sezione AIFA)

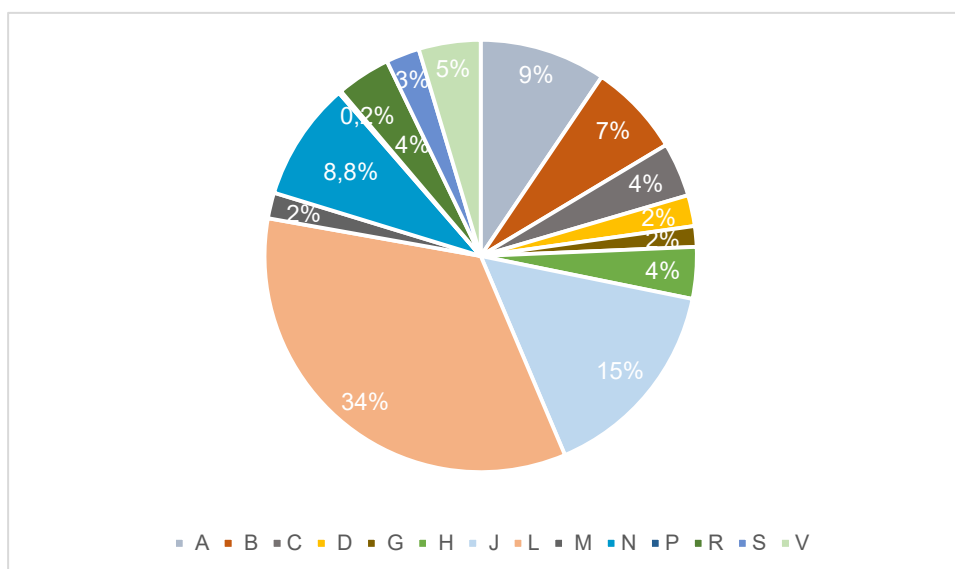
STATO PROCEDURA	MEDICINAL E	C(4)	DATA GI U	PAR DOSSIER SUBMISSION	NUMERO PRATICA	DATA OPC	ULTIMO PARIERE CTS	ULTIMO PARIERE CTS (60)	ULTIMO PARIERE CP/RP/CE	C(4)	DATA GI U	VALUTA '00	DURATA PROCESS O COMPLES STRO (GG)	INDICAZIONI TERAPEUTICHE AIFA	CLASSE DI FARMACOLOG ICA	REGIME DI FORNIT URA	DE FORME DI FORNIT URA	PRESCRIT TORI	TIPOLOGIA PRESCRITTO RE	PIANO TERAPEU TICO	REGISTRO DI MONITORAGGIO WEB BASED	SCONTO NASCITO	ME AS	PAYMEN T TEST RESULTS	PAYMEN T TEST RESULTS	CAPPI	TE FET O DI SPES A	COSTI SHARI NG	PREC ZO YOU ME	ALTR O	RECHES T A INNOVATI VITA	INNOVAT IVO	INCRICAI TO TERAPEU TICA INNOVAT IVO	TIPO INNOVATI VITA						
CLOSED	ABECMA	SI	09/05/2023	09/05/2023	09/05/2023	15/04/2023	15/04/2023	15/04/2023	15/04/2023	15/04/2023	23/05/2023	15/04/2023	65	«Abecma» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	OSP	OSP	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
CLOSED	ABRYVO	SI	22/07/2023	10/05/2024	10/05/2024	10/05/2024	10/05/2024	10/05/2024	10/05/2024	10/05/2024	10/05/2024	10/05/2024	344	«Abryvo» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	OSP	OSP	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	ADAVEVO	SI	19/05/2023	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	24/01/2023	03/06/2020	314	«Adavevo» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	OSP	OSP	NO	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	ADHALAZA	SI	07/06/2023	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	22/01/2023	03/06/2020	331	«Adhalaza» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.
CLOSED	ADROY	SI	26/04/2023	23/07/2020	23/07/2020	23/07/2020	23/07/2020	23/07/2020	23/07/2020	23/07/2020	29/02/2020	23/07/2020	429	«Adroy» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.
OPEN	ADZINNA	SI	26/05/2025											«Adzinna» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
OPEN	AFISTLA	SI	04/05/2017	N.A.	03/08	10/03/2017	10/03/2017	10/03/2017	10/03/2017	10/03/2017	22/05/2017	10/03/2017	357	«Afistla» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
OPEN	AGAFREE	SI	16/08/2024											«Agafree» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
CLOSED	AMOMD	SI	12/02/2016	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	29/02/2020	03/06/2020	431	«Amomd» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	AJUVY	SI	19/05/2023	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	03/06/2020	29/02/2020	03/06/2020	420	«Ajovy» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
OPEN	AREATOR	NO	N.A.											«Areator» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	AREGIA	SI	06/07/2023	26/04/2023	26/04/2023	26/04/2023	26/04/2023	26/04/2023	26/04/2023	26/04/2023	14/05/2025	26/04/2023	243	«Aregia» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.
CLOSED	ALEZSIA	SI	25/01/2018	N.A.	05/11	10/03/2017	10/03/2017	10/03/2017	10/03/2017	10/03/2017	21/07/2018	10/03/2017	747	«Alezia» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.
OPEN	ALEMO	SI	15/04/2025											«Alemo» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	ALIKDI	SI	06/05/2019	19/07/2018	19/07/2018	19/07/2018	19/07/2018	19/07/2018	19/07/2018	19/07/2018	01/06/2019	19/07/2018	434	«Alikdi» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.
CLOSED	ALOFBEL	NO	N.A.											«Alofbel» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	OSP	OSP	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
CLOSED	ALPABE	SI	10/07/2020											«Alpabe» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	OSP	OSP	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
OPEN	ALTINOCIT	SI	24/02/2024											«Altinocit» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	OSP	OSP	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
CLOSED	ALUMBER	SI	01/04/2019	29/05/2019	29/05/2019	29/05/2019	29/05/2019	29/05/2019	29/05/2019	29/05/2019	24/09/2020	29/05/2019	481	«Alumber» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
OPEN	ALYTRER	NO	N.A.											«Alytrer» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
OPEN	AMODIA	NO	N.A.											«Amodia» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	AMMUTRA	SI	02/02/2022	05/03/2022	05/03/2022	05/03/2022	05/03/2022	05/03/2022	05/03/2022	05/03/2022	19/09/2023	05/03/2022	214	«Ammutra» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
OPEN	ANDROBY	SI	22/06/2025											«Androby» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	ANEPIDIO	SI	03/01/2025	14/07/2024	14/07/2024	14/07/2024	14/07/2024	14/07/2024	14/07/2024	14/07/2024	10/04/2026	14/07/2024	329	«Anepidio» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	ANFLEEA	SI	04/03/2023											«Anfleea» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
OPEN	APRETCO	SI	22/05/2024											«Apreco» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
CLOSED	AQUPTA	SI	25/07/2023	21/09/2023	21/09/2023	21/09/2023	21/09/2023	21/09/2023	21/09/2023	21/09/2023	04/05/2024	21/09/2023	303	«Aqpta» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	AutE	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	AREOXY	SI	01/05/2023	02/06/2023	02/06/2023	02/06/2023	02/06/2023	02/06/2023	02/06/2023	02/06/2023	10/05/2023	02/06/2023	310	«Areoxy» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	FRPL	FRPL	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
CLOSED	AREOXY	SI	20/01/2022	06/06/2023	06/06/2023	06/06/2023	06/06/2023	06/06/2023	06/06/2023	06/06/2023	22/09/2023	06/06/2023	310	«Areoxy» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
OPEN	AREOXY	SI	02/05/2022											«Areoxy» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	C	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	AREOXY	SI	02/05/2022											«Areoxy» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	H	FRPL	FRPL	ematologico	Specialist	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.	
CLOSED	AREOXY	SI	19/08/2020	20/05/2020	20/05/2020	20/05/2020	20/05/2020	20/05/2020	20/05/2020	20/05/2020	01/07/2021	20/05/2020	475	«Areoxy» è indicato per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo in pazienti con malattia sintomatica e in pazienti con malattia sintomatica.	A	FRPL	FRPL	N.A.	N.A.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	N.A.	N.A.		
OPEN	ATROGIL	SI	23/01/2025																																					

4. RISULTATI E DISCUSSIONE

4.1 Analisi complessiva

Il *Database* oggetto di studio comprende 520 farmaci. Dall'analisi dell'*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code* di I livello è emerso che la categoria a maggior prevalenza è quella degli immunomodulatori e antineoplastici (L), che rappresenta il 34% (n=179), seguita dagli antinfettivi per uso sistemico (J) con il 15% (n=80). Ulteriori dettagli sull'analisi sono riportati in figura 4.

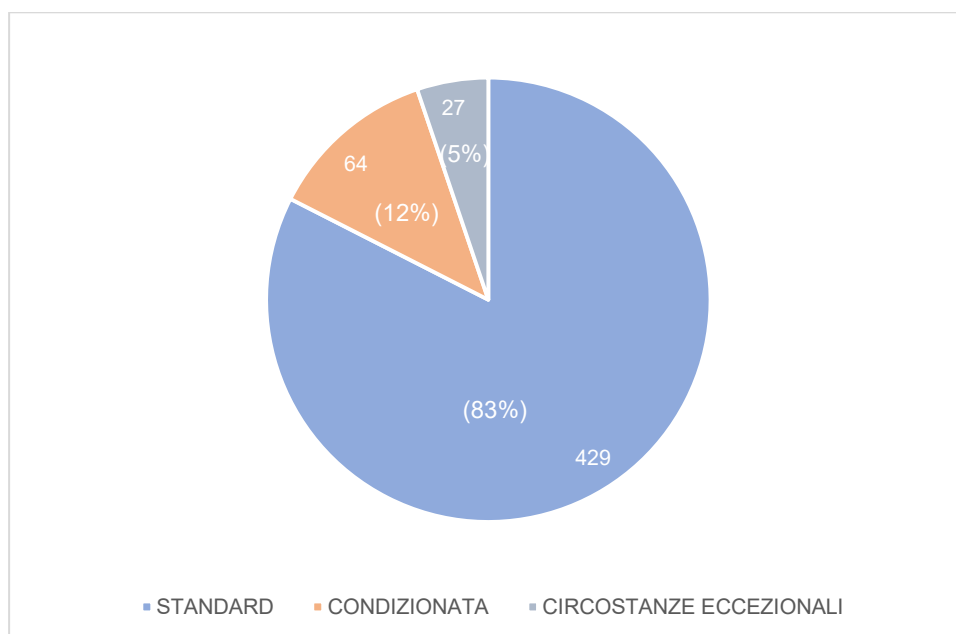
Figura 4-Analisi ATC code



A=apparato gastrointestinale e metabolismo, B=sangue e organi emopoietici, C=sistema cardiovascolare, H=preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali, J=antinfettivi per uso sistemico, L=immunomodulatori e antineoplastici, N=sistema nervoso, P=antiparassitari, insetticidi e repellenti, S=organi di senso, V=vari, altro=D, G, M, R

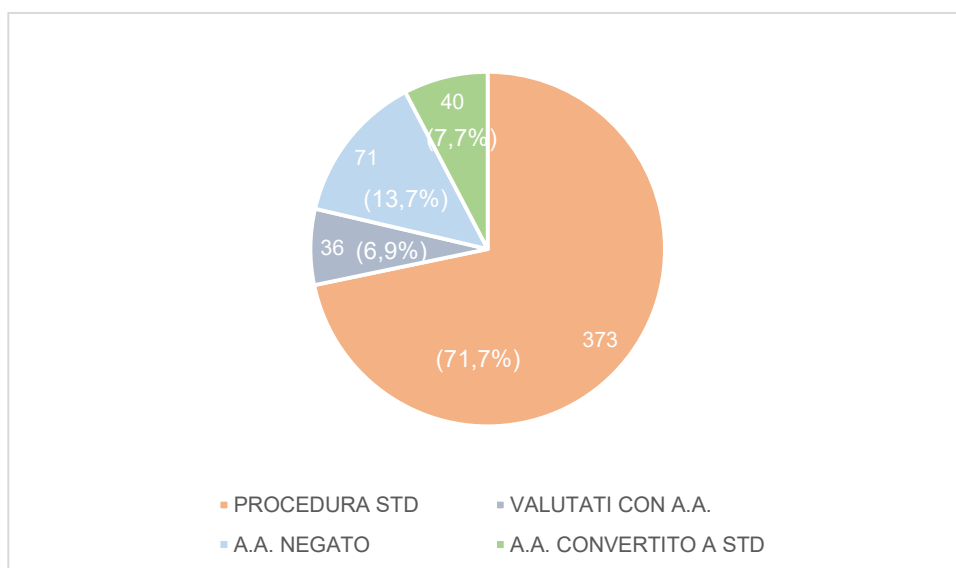
Di questi 520 farmaci, l'8% (n=42) ha ottenuto la designazione PRIME mentre il 32% (n=166) ha ricevuto la designazione di medicinale orfano. Per quanto riguarda la tipologia di AIC, l'83% (n=429) ha ottenuto l'AIC standard, il 12% (n=64) l'AIC condizionata e il restante 5% (n=27) l'AIC per circostanze eccezionali. I dati sono riportati in figura 5.

Figura 5-Tipologia di AIC



Per quanto riguarda la procedura di valutazione EMA, il 72% dei farmaci (n=373) ha intrapreso un processo di Valutazione Standard, mentre il 7% (n=36) è stato approvato con procedura di Valutazione Accelerata, il 14% (n=71) ha richiesto e non ottenuto la Valutazione Accelerata, mentre nel 7% dei casi (n=40) la procedura di Valutazione Accelerata è stata convertita in Valutazione Standard durante l'iter procedurale. I dati sono riportati in figura 6.

Figura 6-Tipologie di valutazione



STD=Standard, A.A. = Accelerated assessment

4.1.1 Medicinali sottoposti a Valutazione Standard

La media delle tempistiche di approvazione da parte di EMA (data di inizio iter procedurale-data di rilascio dell'AIC) è risultata essere pari a 456 giorni (DS \pm 161), come riportato in tabella 3.

Tabella 3-Analisi delle tempistiche di approvazione EMA per i medicinali sottoposti a Valutazione Standard

Analisi tempistiche di approvazione EMA	N.	Media tempi di approvazione (giorni)	Deviazione standard	Mediana tempi di approvazione (giorni)
	443	456	\pm 161	420

La media delle tempistiche relative al processo di P&R da parte di AIFA (data UPC-data Riclassificazione GU) è risultata essere pari a 573 giorni (DS \pm 360), come riportato in tabella 4.

Tabella 4-Analisi delle tempistiche di P&R AIFA per i medicinali sottoposti a Valutazione Standard

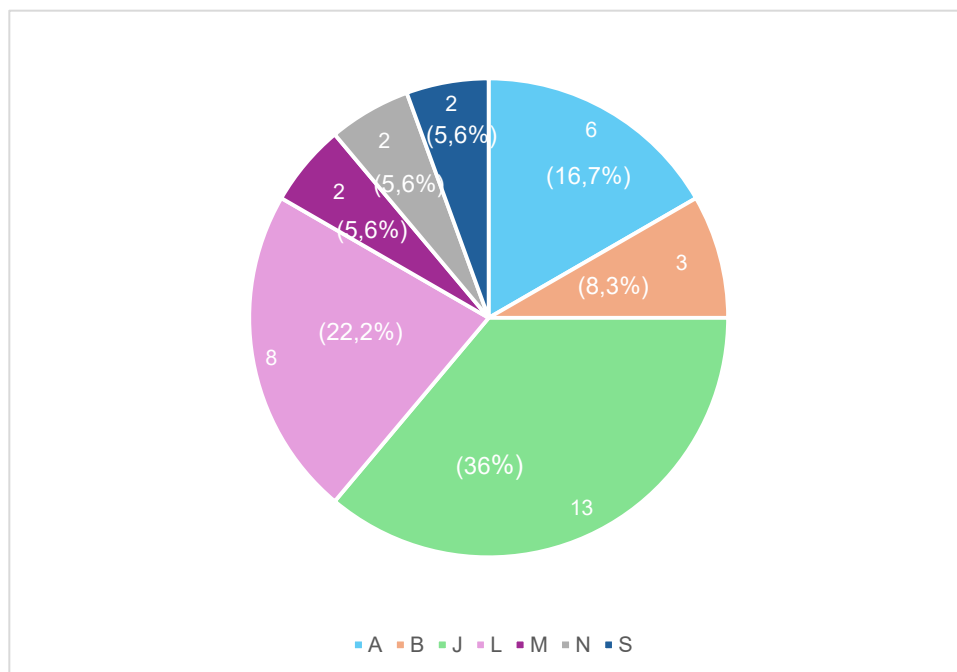
Analisi tempistiche di P&R AIFA	N.	Media tempi di approvazione al rimborso (giorni)	Deviazione standard	Mediana tempi di approvazione (giorni)
	306	573	\pm 360	476

I valori ottenuti sono stati assunti come riferimento per le successive analisi comparative condotte sui campioni oggetto dello studio, al fine di valutare eventuali scostamenti nelle tempistiche osservate.

4.2 Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata

L'analisi relativa agli ATC code di I livello, finalizzata a determinare le aree terapeutiche principalmente coinvolte tra i medicinali sottoposti alla procedura di Valutazione Accelerata, evidenzia che il 36% (n=13) sono farmaci antinfettivi ad uso sistemico (J) mentre il 22% (n=8) appartengono alla categoria degli immunomodulatori e antineoplastici (L). Ulteriori dettagli sull'analisi sono riportati in figura 7.

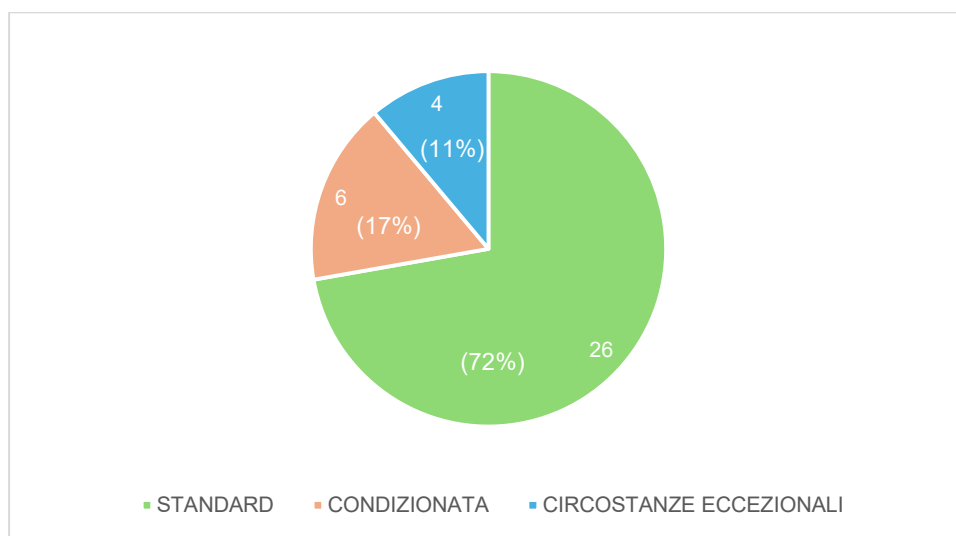
Figura 7-Analisi ATC code



A=apparato gastrointestinale e metabolismo, B=sangue e organi emopoietici, J=antinfettivi per uso sistemico, L=immunomodulatori e antineoplastici, M=sistema muscolo-scheletrico, N=sistema nervoso, S=organi di senso

Per quanto riguarda la tipologia di AIC il 72% (n=26) ha ottenuto l'AIC standard, il 17% (n=6) l'AIC condizionata e il restante 11% (n=4) ha ottenuto l'AIC per circostanze eccezionali. La prevalenza di AIC standard suggerisce che la procedura di Valutazione Accelerata non sia necessariamente associata a un minor grado di completezza della documentazione clinica presentata. Al contrario, nella maggior parte dei casi, i dati presentati sono risultati sufficientemente maturi e robusti da consentire il rilascio di una AIC standard. I dati sono riportati in figura 8.

Figura 8-Tipologia di AIC



In seguito, tali medicinali sono stati classificati per:

- Area terapeutica di riferimento.
- Classe molecolare.

L'analisi della distribuzione dei medicinali per area terapeutica mostra una chiara coerenza con gli obiettivi di tale procedura. L'area antinfettiva risulta prevalente, rappresentando il 36% del totale (n=13). Le patologie genetiche e l'ambito ematologico presentano una quota sovrapponibile, pari ciascuno al 16% (n=6). Seguono i farmaci oncologici con l'11% (n=4) e quelli neurologici con l'8% (n=3). Infine, le aree di epatologia e oftalmologia incidono in misura analoga, ciascuna con il 5% (n=2).

Questa distribuzione riflette la logica della Valutazione Accelerata, che privilegia medicinali con un impatto rilevante sulla salute pubblica. Le aree antinfettive comprendono patologie emergenti o con forte impatto epidemiologico, come virus respiratorio sinciziale, HIV, Ebola e COVID-19, giustificando l'accesso precoce al farmaco.

Le aree di genetica ed ematologia, pur riguardando popolazioni più ristrette, comprendono terapie ad elevato grado di innovazione tecnologica, coerente con i requisiti della procedura di Valutazione Accelerata

In sintesi, la distribuzione dei medicinali per area terapeutica evidenzia come la procedura di Valutazione Accelerata sia coerente con la necessità di favorire l'accesso rapido a medicinali ad alto impatto clinico, sia per popolazioni numerose in caso di

emergenze sanitarie, sia per pazienti affetti da patologie rare e complesse. I dettagli sono riportati in tabella 5.

Tabella 5-Classificazione per area terapeutica di riferimento dei medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata

MEDICINALE	AREA TERAPEUTICA						
	ANTI INFETTIVI	EMATOLOGIA	ONCOLOGIA	NEUROLOGIA	GENETICA	EPATOLOGIA	OFTALMOLOGIA
ABRYOVO®	X						
AREXVO®	X						
BEYFORTUS®	X						
BRINEURA®				X			
BYLVAY®						X	
EMBLAVEO®	X						
ENHERTU®			X				
ERVEBO®	X						
EVRYSDI®				X			
GIVLAARI®					X		
HEMLIBRA®		X					
IXCHIQ®	X						
JORVEZA®						X	
KAVIGALE®	X						
KIMMTRAK®			X				
LARTRUVO®			X				
LUNSUMIO®		X					
MAVIRET®	X						
MVABEA®	X						
ONPATTRO®					X		
OXERVATE®							X
OXLUMO®					X		
SPINRAZA®				X			
TAKHZYRO®					X		
TALVEY®		X					
TECVAYLI®		X					
TEGSEDI®					X		
TRODELVY®			X				
VERKAZIA®							X
VIMKUNYA®	X						
VOSEVI®	X						
XENPOZYME®					X		
XOSPATA®		X					
YEYTUO®	X						
ZABDENO®	X						
ZYNTEGLO®		X					
TOTALE	13	6	4	3	6	2	2
TOTALE (%)	36,1%	16,7%	11,1%	8,3%	16,7%	5,5%	5,5%

Per quanto concerne la classificazione in base alla classe molecolare, la quota maggiore è rappresentata dagli anticorpi monoclonali e dai loro derivati, che costituiscono il 27% dei farmaci (n=10). Le piccole molecole rappresentano il 22% (n=8) e sono prevalentemente appartenenti alla classe degli antivirali. I vaccini costituiscono il 19% del totale (n=7). Analoga percentuale (19%; n=7) è rappresentata dalle terapie geniche e dagli oligonucleotidi, a testimonianza della crescente rilevanza delle piattaforme biotecnologiche avanzate.

Tale distribuzione appare coerente con i presupposti della procedura di Valutazione Accelerata, la quale è generalmente riservata a medicinali destinati al trattamento di patologie gravi, rare o prive di adeguate alternative terapeutiche.

In particolare, la significativa rappresentanza di farmaci biologici complessi, quali anticorpi, derivati anticorpali e terapie avanzate suggerisce che la Valutazione Accelerata sia frequentemente applicata a medicinali caratterizzati da un elevato grado di complessità e da meccanismi d'azione target-specifici.

La significativa presenza di terapie geniche e oligonucleotidi conferma ulteriormente questa evidenza, in quanto rappresentano terapie ad elevato grado di innovazione tecnologica, favorendo l'accesso alla Valutazione Accelerata.

Anche la quota di vaccini e antivirali risulta coerente con l'obiettivo della procedura, soprattutto in contesti di urgenza sanitaria o di elevato impatto epidemiologico, dove la rapidità di valutazione rappresenta un elemento strategico per la tutela della salute pubblica.

Nel complesso, la distribuzione per classe molecolare conferma come la procedura di Valutazione Accelerata si concentri principalmente su medicinali biologicamente complessi e caratterizzati da un elevato grado di innovazione tecnologica, risultando pienamente coerente con i requisiti della procedura. I dettagli sono riportati in tabella 6.

Tabella 6-Classificazione per classe molecolare dei medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata

NOME	CLASSE MOLECOLARE					
	VACCINI	ANTICORPI E DERIVATI	TERAPIE GENICHE E OLIGONUCLEOTIDI	ENZIMI	PROTEINE	PICCOLE MOLECOLE
ABRYSCO®	X					
AREXVY®	X					
BEYFORTUS®		X				
BRINEURA®				X		
BYLVAY®						X
EMBLAVEO®						X
ENHERTU®		X				
ERVEBO®	X					
EVRYSDI®			X			
GIVLAARI®			X			
HEMLIBRA®		X				
IXCHIQ®	X					
JORVEZA®						X
KAVIGALE®		X				
KIMMTRAK®					X	
LARTRUVO®		X				
LUNSUMIO®		X				
MAVIRET®						X
MVABEA®	X					
ONPATTRO®			X			
OXERVATE®					X	
OXLUMO®			X			
SPINRAZA®			X			
TAKHZYRO®		X				
TALVEY®		X				
TECVAYLI®		X				
TEGSEDI®			X			
TRODELVY®		X				
VERKAZIA®						X
VIMKUNYA®	X					
VOSEVI®						X
XENPOZYME®				X		
XOSPATA®						X
YEYTUO®						X
ZABDENO®	X					
ZYNTEGLO®			X			
TOTALE	7	10	7	2	2	8
TOTALE (%)	19,4%	27,8%	19,4%	5,6%	5,6%	22,2%

Nella fase successiva è stata condotta un'analisi per sottogruppi, stratificando i medicinali secondo:

- Criteri AIFA: innovatività e classe di rimborsabilità.
- Criteri EMA: designazione orfana e designazione PRIME.

Da tale analisi è emerso che il 50% (n=15) ha ottenuto il riconoscimento dell'innovatività a fronte di una richiesta presentata nel 47% dei casi. La classe di rimborsabilità più rappresentativa è la classe H con il 60% (n=18), seguita dalla classe C con il 20% (n=6) e la classe A/PHT con il 20% (n=6). La designazione PRIME è stata

concessa al 33% (n=12) dei medicinali, mentre al 52% (n=19) è stato riconosciuto lo status di farmaco orfano. I dettagli sono riportati in tabella 7.

Tabella 7-Analisi per sottogruppi dei medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata

MEDICINALE	AIFA		EMA	
	INNOVATIVO	CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	PRIME	ORFANO
ABRYSVO®	NO	C	NO	NO
AREXVY®	NO	C	NO	NO
BEYFORTUS®	NO	C	SI	NO
BRINEURA®	SI-PIENA	H	NO	SI
BYLVAY®	SI-PIENA	H	SI	SI
EMBLAVEO®	NO	H	NO	NO
ENHERTU®	SI-PIENA	H	NO	NO
ERVEBO®			SI	NO
EVRYSDI®	NO	H	SI	SI
GIVLAARI®	SI-PIENA	H	SI	SI
HEMLIBRA®	SI-POTENZIALE	A/PHT	NO	NO
IXCHIQ®			SI	NO
JORVEZA®	NO	A/PHT	NO	SI
KAVIGALE®			NO	NO
KIMMTRAK®	SI-POTENZIALE	H	NO	SI
LARTRUVO®	SI-POTENZIALE	H	NO	SI
LUNSUMIO®	NO	H	NO	SI
MAVIRET®	SI-PIENA	A/PHT	NO	NO
MVABEA®	NO	C	NO	NO
ONPATTRO®	SI-PIENA	H	NO	SI
OXERVATE®	SI-PIENA	H	NO	SI
OXLUMO®	SI-PIENA	H	SI	SI
SPINRAZA®	SI-PIENA	H	NO	SI
TAKHZYRO®	NO	A/PHT	NO	SI
TALVEY®	NO	H	SI	SI
TECVAYLI®	NO	C	SI	NO
TEGSEDI®	NO	H	NO	SI
TRODELVY®	SI-PIENA	H	NO	NO
VERKAZIA®	NO	A/PHT	NO	SI
VIMKUNYA®			SI	NO
VOSEVI®	NO	A/PHT	NO	NO
XENPOZYME®	SI-PIENA	H	SI	SI
XOSPATA®	SI-POTENZIALE	H	NO	SI
YEYTUO®			NO	NO
ZABDENO®	NO	C	NO	NO
ZYNTEGLO®			SI	SI
TOTALE	15	A/PHT=6, H=18, C=6	12	19
TOTALE (%)	50%	A/PHT=20% H=60% C=20%	33,3%	52,8%

*i farmaci ERVEBO®, IXCHIQ®, KAVIGALE®, VIMKUNYA®, YEYTUO® sono in corso di procedura AIFA

*il farmaco ZYNTEGLO® è stato ritirato dal commercio prima della riclassificazione GU

Per quanto riguarda l'innovatività i dati suggeriscono che possa sussistere un legame diretto tra l'accesso alla procedura di Valutazione Accelerata a livello europeo e il riconoscimento dell'innovatività a livello nazionale. In particolare, tra i farmaci sottoposti a Valutazione Accelerata, 17 hanno richiesto il riconoscimento di innovatività

e 15 lo hanno ottenuto (88%), mentre tra quelli valutati con procedura Standard le richieste sono state 49, con 31 riconoscimenti (63%). La classe di rimborsabilità più rappresentata è risultata essere la classe H, indicando un prevalente utilizzo ospedaliero dei medicinali. Tale dato è coerente con i requisiti della procedura di Valutazione Accelerata, che spesso riguarda farmaci destinati a contesti clinici complessi o a pazienti con un bisogno terapeutico elevato, per i quali la somministrazione avviene principalmente in ambiente ospedaliero sotto controllo specialistico. Nel complesso, l'analisi suggerisce che gli strumenti dell'EMA possano orientare le decisioni nazionali di AIFA: in particolare, il 68% dei farmaci con status orfano ha ottenuto il riconoscimento dell'innovatività.

Infine sono state calcolate le tempistiche di approvazione da parte di EMA e le tempistiche di P&R da parte dell'AIFA. La media delle tempistiche di approvazione EMA (data di inizio iter procedurale-data di rilascio dell'AIC) è risultata essere pari a 230 giorni (DS±54), come riportato in tabella 8.

Tabella 8-Analisi delle tempistiche di approvazione EMA per i medicinali approvati con Valutazione Accelerata

Analisi tempistiche di approvazione EMA	N.	Media tempi di approvazione (giorni)	Deviazione standard	Mediana tempi di approvazione (giorni)
	36	230	±54	222

La media delle tempistiche relative al processo di P&R da parte di AIFA (data UPC-data Riclassificazione GU) è risultata essere pari a 417 giorni (DS±273), come riportato in tabella 9.

Tabella 9-Analisi delle tempistiche di P&R AIFA per i medicinali approvati con Valutazione Accelerata

Analisi tempistiche di P&R AIFA	N.	Media tempi di approvazione al rimborso (giorni)	Deviazione standard	Mediana tempi di approvazione (giorni)
	30	417	±273	374

L'analisi delle tempistiche evidenzia che la durata media della procedura di approvazione dell'EMA nel sottogruppo in esame (230 giorni; DS±54) risulta coerente con quanto atteso per medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata, se confrontato con i "Medicinali sottoposti a Valutazione Standard (456 giorni; DS±161). Il dato conferma pertanto l'effettiva applicazione del percorso regolatorio accelerato.

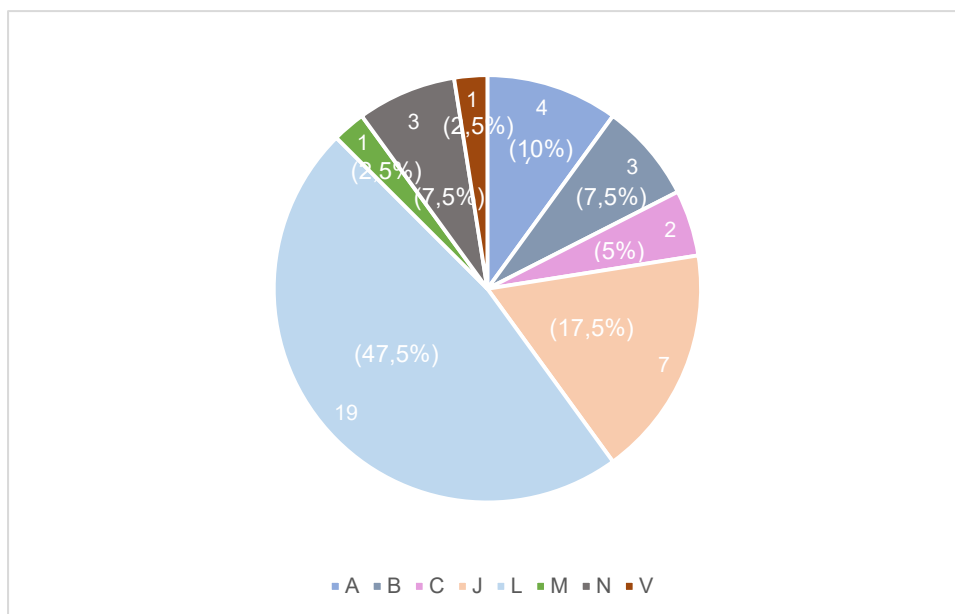
L'elemento di maggiore interesse emerge, invece, dall'analisi delle tempistiche nazionali di P&R. La durata media del processo in AIFA (417 giorni; DS±273) è inferiore a quella dei "Medicinali sottoposti a Valutazione Standard" (573 giorni; DS±360).

L'analisi di tali evidenze suggerisce che, nel caso dei medicinali oggetto di Valutazione Accelerata a livello europeo, sia possibile osservare un'accelerazione anche nel processo decisionale nazionale.

4.3 Medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard

L'analisi sugli ATC evidenzia che il 47% (n=19) dei farmaci appartiene alla categoria degli immunomodulatori e antineoplastici (L) mentre il 17% (n=7) è rappresentato da medicinali antinfettivi per uso sistemico (J). Ulteriori dettagli sull'analisi sono riportati in figura 9.

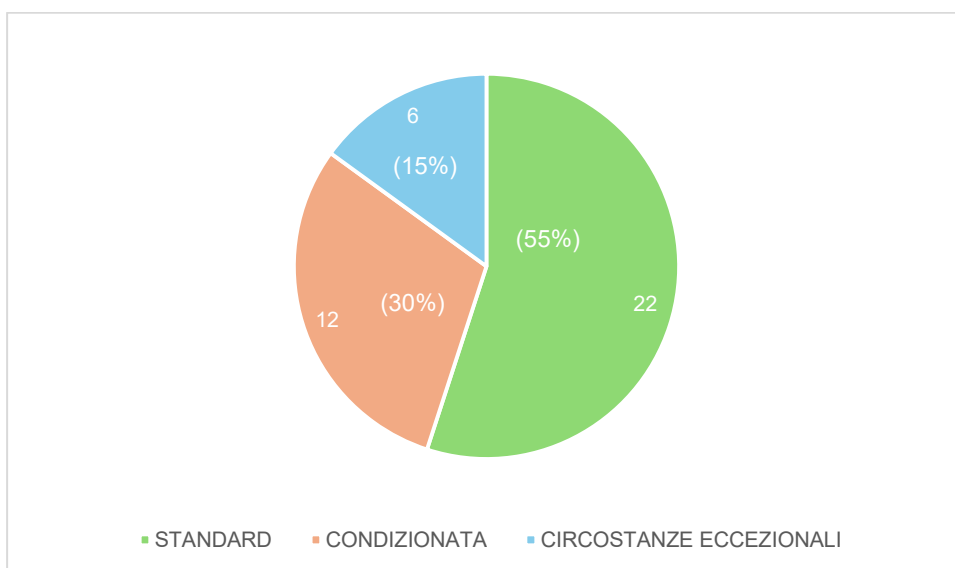
Figura 9-Analisi ATC code



A=apparato gastrointestinale e metabolismo, B=sangue e organi emopoietici, C=sistema cardiovascolare, J=antinfettivi per uso sistemico, L=immunomodulatori e antineoplastici, M=sistema muscolo-scheletrico, N=sistema nervoso, V=vari

Per quanto riguarda la tipologia di AIC, il 55% (n=22) ha ottenuto l'AIC standard, il 30% (n=12) l'AIC condizionata e il restante 15% (n=6) ha ottenuto l'AIC per circostanze eccezionali. Questi dati suggeriscono che, sebbene la maggioranza dei farmaci abbia ottenuto un'AIC standard, una quota significativa ha presentato criticità legate a sicurezza, qualità o completezza dei dati clinici, che hanno reso necessaria l'emissione di un'AIC condizionata o per circostanze eccezionali. I dettagli sono riportati in figura 10.

Figura 10-Tipologia di AIC



In seguito, tali medicinali sono stati classificati per:

- Area terapeutica di riferimento.
- Classe Molecolare.

Per quanto riguarda la prima classificazione l'area ematologica è quella più rappresentativa con il 40% (n=16), seguono gli agenti antinfettivi che compongono il 17% (n=7). I medicinali impiegati in ambito oncologico e per patologie genetiche sono pari al 12% (n=5). Infine, quelli impiegati in ambito neurologico rappresentano il 10% (n=4), quelli in ambito cardiovascolare il 5% (n=2) e quelli in ambito nefrologico il 2% (n=1).

L'analisi della distribuzione dei medicinali per area terapeutica rispecchia la logica sottesa alla procedura di Valutazione Accelerata. I risultati ottenuti sono, pertanto, coerenti con quelli osservati per i "Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata", confermando il razionale alla base delle decisioni adottate dall'EMA. I dettagli sono riportati in tabella 10.

Tabella 10-Classificazione per area terapeutica di riferimento dei medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard

MEDICINALE	AREA TERAPEUTICA						
	ANTI INFETTIVI	EMATOLOGIA	ONCOLOGIA	NEUROLOGIA	GENETICA	CARDIOVASCOLARE	NEFROLOGIA
ABECMA®		X					
AMGLIDIA®					X		
BREYANZI®		X					
CARVYKTI®		X					
EBVALLO®		X					
ELZONRIS®		X					
ENSPRYNG®				X			
EVKEEZA®						X	
FETCROJA®	X						
HEMGENIX®		X					
HEPCLUDEX®	X						
IMREPLYS®					X		
JEMPERLI®			X				
KINPEYGO®							X
KYMRIAH®		X					
LIBMELDY®					X		
LUTATHERA®			X				
NEXPOVIO®		X					
NINLARO®		X					
NULIBRY®					X		
PADCEV®			X				
POLIVY®		X					
PREVYMIS®	X						
QDENGAR®	X						
ROCTAVIAN®		X					
RUKOBIA®	X						
RYDAPT®		X					
SKYSONA®				X			
TECARTUS®		X					
TROGARZO®	X						
VITRAKVI®			X				
VORANIGO®			X				
VYXEOS®		X					
WINREVAIR®						X	
YESCARTA®		X					
ZEMCELPRO®		X					
ZINPLAVA®	X						
ZOKINVY®					X		
ZOLGENSMA®				X			
ZTALMY®				X			
TOTALE	7	16	5	4	5	2	1
TOTALE (%)	17,5%	40%	12,5%	10%	12,5%	5%	2,5%

Per quanto concerne la classificazione in base alla classe molecolare, la quota maggiore è rappresentata dalle piccole molecole che costituiscono il 30% (n=12) dei farmaci, il 20% (n=8) sono terapie cellulari, in particolare CAR-T. A seguire il 15% (n=6) appartiene alla classe di anticorpi e derivati, mentre il 12% (n=5) sono terapie geniche. La distribuzione riflette la logica della Valutazione Accelerata che predilige medicinali ad elevato grado di innovazione tecnologica; pertanto, tale risultato è in linea con

quello evidenziato per i “Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata”. Per l’intera classificazione consultare la tabella 11.

Tabella 11-Classificazione per classe molecolare dei medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard

NOME	CLASSE MOLECOLARE							
	VACCINI	ANTICORPI E DERIVATI	TERAPIA GENICA	ENZIMI	TERAPIA CELLULARE	PROTEINE	PICCOLE MOLECOLE	LIPOSOMA
ABECMA®					X			
AMGLIDIA®							X	
BREYANZI®					X			
CARVYKTI®					X			
EBVALLO®					X			
ELZONRIS®						X		
ENSPRYNG®		X						
EVKEEZA®		X						
FETCROJA®							X	
HEMGENIX®			X					
HEPCLUDEX®							X	
IMREPLYS®						X		
JEMPERLI®		X						
KINPEYGO®							X	
KYMRIAH®					X			
LIBMELDY®			X					
LUTATHERA®						X		
NEXPOVIO®							X	
NINLARO®							X	
NULIBRY®				X				
PADCEV®		X						
POLIVY®		X						
PREVYMIS®							X	
QDENGAR®	X							
ROCTAVIAN®			X					
RUKOBIA®							X	
RYDAPT®							X	
SKYSONA®			X					
TECARTUS®					X			
TROGARZO®		X						
VITRAKVI®							X	
VORANIGO®							X	
VYXEOS®								X
WINREVAIR®						X		
YESCARTA®					X			
ZEMCELPRO®					X			
ZINPLAVA®	X							
ZOKINVY®								X
ZOLGENSMA®			X					
ZTALMY®							X	
TOTALE	2	6	5	1	8	4	12	2
TOTALE (%)	5%	15%	12,5%	2,5%	20%	10%	30%	5%

È stato quindi condotto un approfondimento sulle motivazioni alla base della conversione della procedura di Valutazione Accelerata in Valutazione Standard durante il processo.

Dall'analisi condotta è emerso che il 53% dei medicinali esaminati (n=21) ha presentato obiezioni di natura clinica e di qualità del processo produttivo. Tale dato risulta pienamente coerente con i risultati precedentemente osservati nella distribuzione delle AIC. I dati relativi all'AIC condizionata e all'AIC in circostanze eccezionali (30%-n=12;15%-n=6), evidenziano come siano emerse criticità sia dal punto di vista clinico sia sotto il profilo della qualità. Per il 10% dei medicinali (n=4) si è ritenuta necessaria un'ispezione GMP e il conseguente rilascio del certificato corrispondente, circostanza che ha comportato il mancato rispetto delle tempistiche previste per la procedura di Valutazione Accelerata. Un ulteriore 10% dei medicinali (n=4) presentava questioni ancora in sospeso. Inoltre, per il 5% dei medicinali è stata necessaria la consultazione di esperti; un ulteriore 5% (n=2) ha richiesto chiarimenti supplementari, mentre un altro 5% (n=2) non ha risposto alle domande poste da EMA entro la tempistica prevista. Va inoltre sottolineato che per il 5% dei medicinali (n=3) non è stata fornita alcuna motivazione riguardo alle criticità riscontrate.

Per gli altri medicinali, le motivazioni alla base della mancata applicazione della procedura di Valutazione Accelerata si sono rivelate eterogenee.

- EBVALLO® (tabelecleucel), immunoterapia allogenica a cellule T antivirali specifiche per il virus di Epstein-Barr (EBV), ha presentato significative incertezze relative al profilo di sicurezza, richiedendo un piano dettagliato per la loro gestione. Inoltre, in tale fase era necessaria la dimostrazione della conformità alle buone pratiche di fabbricazione (GMP) per diversi siti di produzione del farmaco.
- ENSPRYNG® (satralizumab), anticorpo monoclonale umano ricombinante della classe IgG2, non è stato considerato una risposta a un bisogno medico insoddisfatto, poiché nel corso della procedura è stato approvato un nuovo medicinale per la medesima indicazione.
- LIBMELDY® (atidarsagene autotemcel), terapia genica contenente cellule autologhe CD34+ trasdotte ex vivo con vettore lentivirale, ha mostrato

incertezze riguardo alla strategia di rilascio del farmaco, rendendo impossibile il rispetto delle tempistiche previste dalla procedura accelerata.

- NEXPOVIO® (selinexor), primo inibitore selettivo della proteina di esportazione nucleare 1 (XPO1) in grado di indurre apoptosi nelle cellule del mieloma, ha visto la richiesta di un *clock-stop* aggiuntivo da parte del richiedente per rispondere alle osservazioni sollevate dall'EMA.
- PADCEV® (enfortumab vedotin), coniugato anticorpo-farmaco indicato nel carcinoma uroteliale, non è stato ritenuto completo dal punto di vista dei dati e delle analisi presentate.
- TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel), terapia immunoterapica a base di cellule T autologhe modificate geneticamente per esprimere un recettore chimerico (CAR) specifico per l'antigene CD19, non ha soddisfatto i criteri della procedura accelerata, poiché l'indicazione proposta non corrispondeva pienamente alla popolazione trattata negli studi clinici e il set di dati era incompleto.
- ZTALMY® (ganaxolone), steroide neuroattivo modulatore del recettore GABA-A per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate al disturbo da deficit di chinasi-like 5 ciclina-dipendente (CDKL5), ha incontrato rilevanti preoccupazioni relative alla designazione del materiale di partenza e una potenziale impurità genotossica. Tali questioni hanno richiesto ulteriori chiarimenti e dati supplementari, rendendo non più possibile rispettare le tempistiche della Valutazione Accelerata.

È importante sottolineare che per alcuni medicinali vi sono più motivazioni alla base della conversione della procedura di Valutazione Accelerata in Valutazione Standard. I dettagli sono riportati in tabella 12.

Tabella 12-Motivazioni relative alla conversione della procedura di Valutazione Accelerata in Valutazione Standard

MOTIVAZIONI															
NOME	Certificato di qualità	Nessuna motivazione	Obiezioni qualità/cliniche	Profilo di sicurezza	Prova della conformità GMP	Nessun bisogno medico insoddisfatto	Questioni in sospenso	Consultazione di esperti	Strategia di test per il rilascio	Richiesta di clock stop aggiuntivo	Dati e analisi mancanti	Mancata risposta elenco di domande	Chiarimenti necessari	Indicazione proposta	Principali preoccupazioni
ABECMA®	X														
AMGLIDIA®		X													
BREYANZI®	X		X												
CARVYKTI®	X														
EBVALLO®				X	X										
ELZONRIS®			X												
ENSPRYNG						X									
EVKEEZA®			X												
FETCROJA®							X								
HEMGENIX®			X												
HEPCLUDEX®								X							
IMREPLYS®			X												
JEMPERLI®			X												
KINPEYGO®			X												
KYMRIAH®			X												
LIBMELDY®									X						
LUTATHERA®		X													
NEXPOVIO®										X					
NINLARO®			X												
NULIBRY®			X												
PADCEV®											X				
POLIVY®							X	X							
PREVYMIS®							X								
QDENGAR®			X				X								
ROCTAVIAN®			X												
RUKOBIA®												X			
RYDAPT®			X												
SKYSONA®													X		
TECARTUS®														X	
TROGARZO®			X												
VITRAKVI®													X		
VORANIGO®			X												
VYXEOS®		X													
WINREVAIR®			X												
YESCARTA®	X		X									X			
ZEMCELPRO®			X												
ZINPLAVA®			X												
ZOKINVY®			X												
ZOLGENSMA®			X												
ZTALMY®															X
TOTALE	4	3	21	1	1	1	4	2	1	1	1	2	2	1	1
TOTALE (%)	10%	5%	53%	3%	3%	3%	10%	5%	3%	3%	3%	5%	5%	3%	3%

Nella fase successiva è stata condotta un'analisi per sottogruppi, stratificando i medicinali secondo:

- Criteri AIFA: innovatività e classe di rimborsabilità.
- Criteri EMA: designazione orfana e designazione PRIME.

Da tale analisi è emerso che, il 54% (n=18) ha ottenuto il riconoscimento dell'innovatività, a fronte di una richiesta presentata nel 57% dei casi. La classe di rimborsabilità più rappresentativa è risultata la classe H con il 69% (n=23), seguita dalla classe C con il 21% (n=7) e la classe A/PHT con il 9% (n=3). La designazione PRIME è stata concessa al 37% (n=15) dei medicinali, mentre al 72% (n=29) è stato riconosciuto lo status di farmaco orfano. I dettagli sono riportati in tabella 13.

Tabella 13-Analisi per sottogruppi dei medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard

MEDICINALE	AIFA		EMA	
	INNOVATIVO	CLASSE DI	PRIME	ORFANO
ABECMA®	NO	C	SI	SI
AMGLIDIA®			NO	SI
BREYANZI®	SI-POTENZIALE	H	SI	SI
CARVYKTI®	NO	C	SI	SI
EBVALLO®	NO	H	SI	SI
ELZONRIS®	NO	H	NO	SI
ENSPRYNG®	NO	H	NO	SI
EVKEEZA®	SI-POTENZIALE	H	NO	NO
FETCROJA®	SI-POTENZIALE	H	NO	NO
HEMGENIX®	SI-PIENA	H	SI	SI
HEPCLUDEX®	SI-POTENZIALE	A/PHT	SI	SI
IMREPLYS®			NO	NO
JEMPERLI®	NO	H	NO	NO
KINPEYGO®	SI-POTENZIALE	C	NO	SI
KYMRIAH®	SI-PIENA	H	SI	SI
LIBMELDY®	SI-PIENA	H	NO	SI
LUTATHERA®	SI-PIENA	H	NO	SI
NEXPOVIO®	NO	H	NO	NO
NINLARO®	NO	C	NO	SI
NULIBRY®			NO	SI
PADCEV®	SI-POTENZIALE	H	NO	NO
POLIVY®	NO	C	SI	SI
PREVYMIS®	SI-PIENA	A/PHT	NO	SI
QDENGAR®	NO	C	NO	NO
ROCTAVIAN®	SI-POTENZIALE	H	SI	SI
RUKOBIA®	NO	H	NO	NO
RYDAPT®	SI-PIENA	H	NO	SI
SKYSONA®			SI	SI
TECARTUS®	SI-PIENA	H	SI	SI
TROGARZO®	NO	H	NO	NO
VITRAKVI®	SI-PIENA	H	NO	NO
VORANIGO®			NO	SI
VYXEOS®	SI-PIENA	H	NO	SI
WINREVAIR®			SI	SI
YESCARTA®	SI-PIENA	H	SI	SI
ZEMCELPRO®			SI	SI
ZINPLAVA®	NO	H	NO	NO
ZOKINVY®	NO	A/PHT	NO	SI
ZOLGENSMA®	SI-PIENA	H	SI	SI
ZTALMY®	NO	C	NO	SI
TOTALE	18	A/PHT=3, H=23, C=7	15	29
TOTALE (%)	54,5%	A/PHT=9,1%	37,5%	72,5%

*i farmaci AMGLIDIA®, IMREPLYS®, NULIBRY®, VORANIGO®, WINREVAIR®, ZEMCELPRO® sono in corso di procedura AIFA

*il farmaco SKYSONA® è stato ritirato dal commercio prima della riclassificazione GU

I risultati sono pressoché paragonabili con quanto evidenziato per i “Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata”, sebbene, vi sia una significativa differenza nella designazione dello status di farmaco orfano (72% vs 52%).

Infine, sono state calcolate le tempistiche di approvazione da parte di EMA e le tempistiche di P&R da parte dell'AIFA. La media delle tempistiche di approvazione EMA (data di inizio procedura-data di rilascio dell'AIC) è risultata essere pari a 439 giorni (DS±146), come riportato in tabella 14.

Tabella 14-Analisi delle tempistiche di approvazione EMA per i medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard

Analisi delle tempistiche di approvazione di EMA	N.	Media tempi di approvazione (giorni)	Deviazione standard	Mediana tempi di approvazione (giorni)
	40	439	±146	392

La media delle tempistiche relative al processo di P&R da parte di AIFA (data UPC-data Riclassificazione GU) è risultata essere pari a 546 giorni (DS±276), come riportato in tabella 15.

Tabella 15-Analisi delle tempistiche di P&R AIFA per i medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata, successivamente convertita in Valutazione Standard

Analisi delle tempistiche di P&R AIFA	N.	Media tempi di approvazione al rimborso (giorni)	Deviazione standard	Mediana tempi di approvazione (giorni)
	33	546	±276	476

L'analisi evidenzia che le tempistiche di valutazione da parte di EMA (439 giorni; DS ±146) risultano in linea con quelle osservate per i "Medicinali sottoposti a Valutazione Standard" (456 giorni; DS±161). Tale risultato è coerente con l'atteso e evidenzia che tale conversione determini un allineamento delle tempistiche ai tempi ordinari di revisione.

Per quanto riguarda le tempistiche di P&R da parte di AIFA, i farmaci analizzati registrano una durata media di 546 giorni (DS±276), un dato sostanzialmente in linea con quello dei “Medicinali sottoposti a Valutazione Standard”, pari a 573 giorni (DS ±360).

4.4 Analisi comparativa delle tempistiche

A fini riepilogativi, le tempistiche di approvazione da parte di EMA, suddivise per ciascun sottogruppo oggetto dello studio, sono riportate in tabella 16.

Tabella 16-Riepilogo delle tempistiche di approvazione EMA per ciascun sottogruppo

Analisi delle tempistiche di approvazione EMA	Medicinali sottoposti a Valutazione Standard	Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata	Medicinali con procedura convertita in Valutazione Standard
Media (giorni)	456	230	439
Deviazione standard	±161	±54	±146
Coefficiente di variazione (%)	35,3%	23,5%	33,3%
Mediana (giorni)	420	222	392

L’analisi delle tempistiche di approvazione EMA, evidenzia una significativa riduzione delle tempistiche per i medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata rispetto alla procedura Standard. In particolare, la media passa da 456 giorni a 230 giorni, con una diminuzione del 50%, mentre la mediana si riduce da 420 a 222 giorni (-47%), confermando un andamento coerente anche in termini di distribuzione centrale. Al contrario, i medicinali con procedura successivamente convertita in Valutazione Standard mostrano valori sostanzialmente sovrapponibili alla Valutazione Standard, con una media di 439 giorni (-4%) e una mediana di 392 giorni (-7%), indicando un allineamento complessivo alle tempistiche della procedura Standard. Il coefficiente di variazione evidenzia una minore variabilità delle tempistiche nella Valutazione Accelerata (23%) rispetto alla procedura standard (35%) e alla procedura convertita in

standard (33%), indicando una maggiore omogeneità dei tempi decisionali nel percorso accelerato.

Analogamente, a fini riepilogativi, le tempistiche di P&R da parte dell'AIFA, suddivise per ciascun sottogruppo oggetto dello studio, sono riportate in tabella 17.

Tabella 17-Riepilogo delle tempistiche di P&R AIFA per ciascun sottogruppo

Analisi delle tempistiche di P&R AIFA	Medicinali sottoposti a Valutazione Standard	Medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata	Medicinali con procedura convertita in Valutazione Standard
Media (giorni)	573	417	546
Deviazione standard	±360	±273	±276
Coefficiente di variazione (%)	62,8%	65,5%	50,5%
Mediana (giorni)	476	374	476

L'analisi delle tempistiche di approvazione AIFA, rispetto alla procedura standard, evidenzia una riduzione dei tempi per i medicinali sottoposti a Valutazione Accelerata. In particolare, la media si riduce del 27% (da 573 a 417 giorni), mentre la mediana mostra una diminuzione del 21% (da 476 a 374 giorni), confermando un'accelerazione complessiva del processo decisionale. Al contrario, i medicinali con procedura convertita in valutazione standard mostrano una riduzione marginale dei tempi medi pari al 5% (546 giorni), mentre la mediana rimane invariata rispetto allo standard (476 giorni), indicando un sostanziale allineamento ai tempi della procedura standard. L'analisi del coefficiente di variazione evidenzia un'elevata eterogeneità delle tempistiche di approvazione AIFA. La valutazione accelerata presenta la variabilità relativa più elevata (65,5%), seguita dalla procedura standard (62,8%). La procedura convertita in valutazione standard mostra invece una variabilità relativamente inferiore (50,5%), suggerendo una maggiore omogeneità nelle tempistiche.

Nel complesso, la riduzione delle tempistiche risulta più marcata a livello EMA rispetto alle tempistiche di P&R AIFA.

5. CONCLUSIONI

Lo studio evidenzia che la procedura di Valutazione Accelerata consente tempi di approvazione più brevi rispetto alla Valutazione Standard, con una riduzione media dei tempi di accesso ai medicinali pari al 50%.

Tale differenza si riflette anche nel successivo processo nazionale di definizione di P&R, mediamente più rapido per i medicinali autorizzati con procedura di Valutazione Accelerata sebbene la riduzione delle tempistiche sia meno marcata rispetto a quanto osservato a livello EMA (-27% vs -50%).

La distribuzione dei medicinali per area terapeutica e classe molecolare risulta coerente con i criteri della procedura di Valutazione Accelerata.

Dall'analisi per sottogruppi è emerso un parziale allineamento tra le designazioni dell'EMA e le decisioni dell'AIFA. In particolare, i farmaci sottoposti a Valutazione Accelerata mostrano un tasso di riconoscimento dell'innovatività più alto rispetto ai farmaci valutati con procedura standard (88% vs 63%).

Infine, le analisi evidenziano che una quota significativa di medicinali inizialmente sottoposti a Valutazione Accelerata è stata successivamente convertita in Valutazione Standard.

L'analisi presenta per alcuni aspetti sostanziali analogie con quanto evidenziato nello studio di Del Grosso et al. (2025): la procedura di Valutazione Accelerata consente tempi di approvazione più brevi rispetto alla procedura standard e una quota significativa di medicinali inizialmente ammessi a tale percorso viene successivamente ricondotta alla valutazione standard durante l'iter procedurale.

Tra i principali limiti dello studio si segnala che le analisi comparative delle tempistiche (EMA e AIFA) sono state condotte su campioni di dimensioni molto diverse. Tale disomogeneità dimensionale potrebbe influenzare la robustezza del confronto, limitando la piena comparabilità dei risultati e la solidità delle conclusioni.

Tra i possibili sviluppi futuri rientrano l'analisi dei fattori predittivi delle tempistiche e un approfondimento della documentazione sull'innovatività, per valutare se e in che misura le procedure accelerate vengano richiamate da tali documenti.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] V. Del Grosso, M. Perini, G. Casilli, E. Costa, V. Boscaro, G. Miglio e A. A. Genazzani, «Performance of the accelerated assessment of the European,» *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 91, n. 5, p. 1439–1448, 2025.
- [2] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_it. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [3] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [4] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [5] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [6] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [7] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [8] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [9] E. P. a. Council, «Official Journal of the European Union,» 12 Dicembre 2006. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1901-20070126>.
- [10] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation->

centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf. [Consultato il giorno 04 03 2026].

- [11] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» 2016. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/it/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_it.pdf.
- [12] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» 2023. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_en.pdf.
- [13] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [14] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [15] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/from-laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine>.
- [16] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/transparency>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [17] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: Autorizzazione dei farmaci | Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) . [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [18] «Official Journal of the European Union,» 2004. [Online]. Available: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726\(Art. 6\(3\)\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726(Art. 6(3))).
- [19] «Official Journal of the European Union,» 2004. [Online]. Available: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726\(Art. 14-a\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726(Art. 14-a)).
- [20] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [21] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» 2025. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human%E2%80%91regulatory%E2%80%91ov>

erview/marketing%E2%80%91authorisation/pre%E2%80%91authorisation%E2%80%91guidance.

- [22] «Official Journal of the European Union,» 2004. [Online]. Available: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726\(Art.14\(8\)\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726(Art.14(8))).
- [23] «Official Journal of the European Union,» 2004. [Online]. Available: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726\(Art.6\(3\)\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726(Art.6(3))).
- [24] «Official Journal of the European Union,» 2004. [Online]. Available: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726\(Art.14\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004R0726(Art.14)).
- [25] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: Supporto per l'accesso anticipato | Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) . [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [26] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» 2016. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/development-support-regulatory-tools-early-access-medicines_en.pdf.
- [27] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» 2024. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory%E2%80%91procedural%E2%80%91guideline/procedural%E2%80%91advice%E2%80%91accelerated%E2%80%91assessment%E2%80%91marketing%E2%80%91authorisation%E2%80%91applications%E2%80%91pursuant%E2%80%91article%E2%80%9114>.
- [28] «Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),» [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/en/mission>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [29] «Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),» [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/en/organizzazione>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [30] «Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),» 2025. [Online]. Available: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2703028/Regolamento_AIFA_17.09.2025.pdf.
- [31] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available: [https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/07/24/185/sg/pdf\(Art.2, comma 1\)](https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/07/24/185/sg/pdf(Art.2, comma 1)).
- [32] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available: [https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg\(Art.2, comma 2\)](https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg(Art.2, comma 2)).

- [33] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/07/24/185/sg/pdf> (Art.2, comma 3).
- [34] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg> (Art.3, comma 2).
- [35] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg> (Art.3, comma 9).
- [36] «Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA),» [Online]. Available:
<https://www.aifa.gov.it/en/commissione-scientifica-economica>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [37] «Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service,» *PharmacoEconomics*, vol. 41, p. 107–117, 2023.
- [38] «Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA),» 23 12 2025. [Online]. Available:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3214492/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita_vers-2-2025.pdf.
- [39] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>(Art.4, comma1).
- [40] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>(Art.4, comma 2).
- [41] «Gazzetta Ufficiale,» [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>(Art.4, comma 4).
- [42] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>(Art.4, comma 5).
- [43] «Gazzetta Ufficiale,» [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>(Art.6, comma 1).
- [44] «Gazzetta Ufficiale,» 2020. [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>(Art.6, comma 4).
- [45] «Gazzetta Ufficiale,» [Online]. Available:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>(Art.5, comma 1).
- [46] «Agenzia Italiana Del farmaco (AIFA),» [Online]. Available:
<https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>. [Consultato il giorno 04 03 2026].

- [47] «Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA),» [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/en/-/piani-terapeutici-web-based-per-i-medici-di-medicina-generale>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [48] «Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA),» [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/en/note-aifa>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [49] «Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA),» 2025. [Online]. Available: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2971622/Allegato-1_alla_Det-Pres-966-2025.pdf.
- [50] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [51] «Orphanet,» [Online]. Available: <https://www.orpha.net/it/drug>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [52] «European Commission – Health,» [Online]. Available: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [53] «Agenzia europea per i medicinali - EMA - European Union,» [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [54] «Gazzetta Ufficiale,» [Online]. Available: <https://www.gazzettaufficiale.it/>. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [55] «Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA),» [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/en/-/riunione-della-commissione-scientifica-e-economica-del-farmaco-cse->. [Consultato il giorno 04 03 2026].
- [56] «https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_it,» [Online].