



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

RAPPORTO SULLE TEMPISTICHE DELLE PROCEDURE DI
PREZZO E RIMBORSO DEI FARMACI NEL QUADRIENNIO
2018-2021

AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL FARMACO

SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Aprile 2022

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Generale:

Nicola Magrini

Gruppo di lavoro del presente Rapporto:

COORDINAMENTO:

Francesco Trotta, Giuseppe Traversa – Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL FARMACO:

Simona Montilla

SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO:

Eva Alessi, Valentina Gallo, Marzia Petrelli

SETTORE INFORMATION COMMUNICATION TECHNOLOGY (ICT):

Maurizio Trapanese, Raffaello Melchionda, Laura Rapone

Indice

Executive Summary	4
Introduzione	5
Il processo di determinazione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci	6
Metodologia	7
Definizione analisi e indicatori.....	7
Analisi statistica	9
Risultati.....	13
Estrazione dati	13
Inquadramento generale.....	14
1. CHMP-CE	21
2. CE-sottomissione.....	26
3. Verifica amministrativa.....	32
4. Durata intero procedimento.....	37
5. Tempo per la trasmissione in G.U.R.I.	43
Le tempistiche italiane confrontate con quelle EU	49
Conclusioni	50
Limiti.....	51

Executive Summary

- I tempi dell'iter valutativo delle istanze di "Prezzo e Rimborso" (di seguito P&R) sono stati esaminati tramite un'analisi dei dati estratti dal sistema informatizzato dedicato NPR ("Negoziazione Prezzo e Rimborso", di seguito NPR) che ha portato allo sviluppo di cinque indicatori: il tempo CHMP-CE, il tempo di richiesta, il tempo di verifica amministrativa, la durata complessiva del procedimento e il tempo di trasmissione alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (di seguito G.U.R.I.).
- Il numero delle procedure oggetto di analisi da gennaio 2018 a dicembre 2021 è pari a 3.431.
- Nel quadriennio 2018-2021 il numero delle istanze sottomesse annualmente al Settore HTA ed economia del farmaco dalle aziende farmaceutiche per la richiesta di rimborsabilità e prezzo è da considerarsi complessivamente costante e in media pari a 858 procedure l'anno.
- I farmaci equivalenti, biosimilari, copia e importazioni parallele rappresentano circa il 55% del totale delle procedure presentate nel quadriennio osservato; le procedure per i farmaci orfani e le estensioni delle indicazioni sono costanti per anno, mentre sono in aumento quelle relative a nuove entità chimiche e alle rinegoziazioni del prezzo.
- Il tempo intercorso tra la data del parere del CHMP e la data della decisione della Commissione Europea (CE), nel 2020 è stato in media di 49,7 giorni per i farmaci non generici e di 80,3 giorni per i farmaci generici.
- Il tempo intercorso tra la data della decisione della Commissione Europea (CE) e la data di presentazione dell'istanza di P&R da parte dell'azienda farmaceutica, con inserimento della documentazione nei sistemi informatici di AIFA (NPR), nel 2020 è stato in media di 454,1 giorni per i farmaci non generici e 382,3 giorni per i farmaci generici.
- Il tempo per la verifica amministrativa, a partire dalla data di presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda farmaceutica, nel 2020 è stata in media di 6,4 giorni per i farmaci non generici e di 6,1 giorni per i farmaci generici.
- La durata complessiva del procedimento negoziale, dalla data di avvio del procedimento alla data di conclusione del procedimento, comprese le valutazioni rilasciate da parte di organi e commissioni consultive a supporto dell'Agenzia (Segretariato HTA, Commissione Tecnico Scientifica e Comitato Prezzi e Rimborso), nel 2020 è stata in media di 251 giorni per i farmaci non generici e di 95,9 giorni per i farmaci generici.
- Nel 2020 il tempo per la trasmissione in G.U.R.I., dalla data di conclusione del procedimento alla pubblicazione in G.U.R.I. del relativo provvedimento, è stata in media di 64,5 giorni per i farmaci non generici e di 51,3 giorni per i farmaci generici.
- Rispetto ai tempi medi europei, in Italia, le tempistiche impiegate per la valutazione, l'autorizzazione alla rimborsabilità e la definizione del prezzo di un medicinale si confermano soddisfacenti. Infatti, dall'aggiornamento di una recente analisi ("*EFPIA patients W.A.I.T. Indicator 2021 survey*" IQVIA – April 2022) sulle tempistiche medie di 39 paesi (di cui 27 EU e 12 non EU) con cui sono resi disponibili ai pazienti i nuovi medicinali, emerge che l'Italia si conferma tra i primi paesi europei sia in termini di numero di farmaci resi accessibili ai pazienti (al quarto posto), sia di rimborsabilità e di tempi di disponibilità. In particolare, in termini di tempo di disponibilità, l'Italia risulta essere tra i primi paesi con un valore medio pari a 429 giorni rispetto a una media europea di 511 giorni nel quadriennio 2017-2020.

Introduzione

Ai fini di un'attività di monitoraggio continuo, gestione e ottimizzazione delle procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali, che rientrano nella competenza del Settore HTA in base alla normativa vigente, nonché di trasparenza dell'azione amministrativa verso i cittadini, l'Agenzia ha condotto un aggiornamento del rapporto sull'analisi relativa alle tempistiche delle procedure sopra menzionate. In particolare, è stato analizzato il tempo impiegato dai diversi soggetti che partecipano alle varie fasi procedurali, in primo luogo, ma non solo, nazionali, propedeutiche alla conclusione della procedura di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. La procedura in carico all'AIFA include il tempo che intercorre dalla sottomissione dell'istanza da parte dell'azienda farmaceutica, alla verifica amministrativa, alla conseguente trasmissione alle commissioni Consultive di AIFA (Segretariato HTA, Commissione Tecnico Scientifica - CTS e Comitato Prezzi e Rimborso - CPR), fino alla conclusione del procedimento e alla trasmissione del provvedimento di definizione della rimborsabilità e prezzo di un medicinale per la pubblicazione in G.U.R.I. della Repubblica italiana.

Il presente Rapporto illustra le analisi dei dati aggiornati al 2021 (*data-lock* 10 gennaio 2022), il cui campione di analisi comprende l'attività complessiva condotta relativamente alle procedure nell'ultimo quadriennio (2018-2021).

Il Rapporto rappresenta il primo studio che esamina il tempo che intercorre dal parere del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'EMA all'efficacia dei provvedimenti di Prezzo e Rimborsabilità, con la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale. Infatti, in questo nuovo Rapporto sono state analizzate fasi aggiuntive, antecedenti alle attività amministrative svolte da AIFA, includendo i tempi che intercorrono tra il parere del CHMP e la decisione della Commissione Europea (CE) e tra la decisione CE e la sottomissione dell'istanza di definizione di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda farmaceutica all'AIFA.

Rispetto al precedente Rapporto sono stati, inoltre, introdotti nuovi metodi di analisi, tra cui la presentazione delle curve di sopravvivenza della lavorazione delle procedure, in relazione agli indicatori che misurano il tempo in giorni.

Gli obiettivi principali delle analisi presentate nel rapporto sono:

- garantire i principi di trasparenza della pubblica amministrazione, mostrando i tempi delle procedure di P&R condotte dall'AIFA nel periodo 2018 - 2021;
- informare i cittadini sui tempi di accesso dei pazienti ai farmaci rimborsati;
- valutare per la prima volta nel quadriennio 2018-2021 la durata delle procedure di Prezzo e Rimborso;
- valutare se e quanto la pandemia SARS-CoV-2 (Covid-19) abbia influenzato l'attività di P&R.

Il processo di determinazione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci

I criteri e i parametri alla base del processo di valutazione e negoziazione dell'HTA sono stati originariamente definiti dal Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE), con la deliberazione del 1° febbraio 2001, n. 3. I principali criteri ivi individuati sono l'onere della malattia, il ruolo in terapia del medicinale (*place in therapy*) e la disponibilità di terapie alternative, il profilo beneficio-rischio, il valore terapeutico aggiunto, il rapporto costo-efficacia e l'impatto sulla spesa SSN.

Di recente, il decreto del Ministro della Salute, adottato di concerto col Ministro dell'Economia e delle Finanze, del 2 agosto 2019 ha stabilito nuovi criteri di contrattazione e rimborso da applicarsi a partire dal 1° marzo 2021, come descritti nelle Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di P&R.

Il processo di negoziazione dei prezzi e del rimborso (procedura P&R) avviene in quattro fasi, come di seguito descritto (Figura 1):

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorisation Holder-MAH) presenta istanza per la determinazione del prezzo e della rimborsabilità, corredata da un dossier, attraverso il sistema informatizzato NPR;
- La richiesta è valutata in termini di completezza della documentazione amministrativa (verifica amministrativa);
- Il Settore HTA ed Economia del Farmaco (HTA-PED) dell'AIFA e il Segretariato (HTA-S) rilasciano una bozza di valutazione e di decisione che viene trasmessa alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, la quale rilascia un parere vincolante sul valore terapeutico del medicinale definendone il posizionamento in terapia, sul regime di fornitura e sul grado di innovatività, che viene trasmesso al Comitato Prezzo e Rimborso (CPR) dell'AIFA. Il CPR, sulla base del parere della CTS, propone al MAH un accordo negoziale, in cui vengono indicati il prezzo di rimborso a carico del SSN e gli eventuali elementi di rimborso condizionato (*Managed Entry Agreement* - MEA, compreso il monitoraggio attraverso il sistema dei Registri AIFA) e, quando necessario, convoca il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la negoziazione di tali condizioni di rimborsabilità;
- Gli esiti della negoziazione sono trasmessi al Consiglio di Amministrazione dell'AIFA per la delibera finale;
- La procedura si conclude con l'adozione di un provvedimento espresso da parte dell'AIFA, pubblicato sulla G.U.R.I.;
- In caso di mancato accordo, il farmaco viene classificato come non rimborsabile, quindi in classe C. Di conseguenza, il prezzo del medicinale è liberamente fissato dal MAH.

Metodologia

Definizione analisi e indicatori

È stata condotta un'analisi osservazionale e retrospettiva delle procedure di P&R, presentate da gennaio 2018 a dicembre 2021, utilizzando i dati relativi alle procedure di P&R registrate sul sistema NPR, con *data-lock* al 10 gennaio 2022. Il sistema NPR raccoglie tutte informazioni relative alle procedure di P&R e consente:

- ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare digitalmente l'istanza di P&R, presentando a corredo il dossier e gli altri documenti obbligatori;
- il tracciamento e il monitoraggio dello status del procedimento negoziale nelle sue diverse fasi da parte dei titolari dell'AIC e dell'AIFA;
- di raccogliere informazioni relative alle procedure in carico all'EMA, e in particolare la data del parere del CHMP e della decisione della Commissione Europea;
- di raccogliere informazioni sulla tipologia negoziale (es. nuova entità chimica, farmaco orfano, generico, ecc.), e informazioni temporali circa le diverse fasi procedurali e ulteriori dati amministrativi.

Sulla base di questi dati, sono stati sviluppati cinque indicatori volti a misurare la durata di ciascuna fase della procedura di P&R. Ciascun indicatore è definito come il numero di giorni ottenuto dalla differenza tra due date, che intercorrono nelle specifiche fasi della procedura di P&R.

Affinché sia ottimizzato il tempo di gestione, valutazione e lavorazione relativo a ciascuna fase della procedura, si auspica che tali indicatori nel tempo tendano a diminuire.

Per ogni indicatore è stato osservato uno specifico intervallo temporale riferito ad una fase del procedimento che caratterizza ciascuna procedura: dal rilascio del parere del CHMP alla decisione della CE (indicatori relativi alla procedura europea), dalla presentazione da parte del MAH dell'istanza all'AIFA attraverso la piattaforma NPR, al completamento della procedura dopo i pareri del Segretariato HTA e delle Commissioni tecnico-consultive e la decisione del Consiglio di Amministrazione, fino alla pubblicazione ed efficacia del provvedimento finale (indicatori relativi all'ambito AIFA).

Nel periodo analizzato, ciascun anno di riferimento è quello relativo alla **data di inserimento**, cioè la data di presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale da parte del titolare dall'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) ad AIFA.

Le procedure analizzate sono tutte quelle per le quali è stata presentata una domanda di rimborsabilità e prezzo all'Agenzia, aventi quindi la data di inserimento, e, pertanto, sottomesse attraverso il sistema NPR; per quanto riguarda le fasi relative ad EMA, sono state analizzate soltanto le procedure centralizzate relative alle tipologie negoziali di maggior rilevanza: farmaci generici, estensioni delle indicazioni, nuove entità chimiche e farmaci orfani.

Complessivamente, tenendo conto di tutte le istanze di P&R esaminate dall'AIFA, per meglio cogliere le differenze tra le diverse tipologie di negoziazione, è stata costruita una variabile che prevede le seguenti categorie: le procedure "Farmaci generici, copia o importazione parallela" (anche identificate semplicemente con il termine "**Generici**") e le procedure "Altre tipologie

negoziali (non generici, copie o importazioni parallele)” (anche identificate con la terminologia “**Altro**”) che comprendono tutte le tipologie di negoziazione (descritte per la prima volta in Tabella 2), fatta eccezione delle procedure relative ai farmaci generici, copie e/o importazioni parallele. Tale raggruppamento per tipologia di negoziazione della procedura è stato stabilito in base al forte impatto che la categoria “**Generici**” ha rispetto a tutte le altre (si vedrà nel capitolo dei Risultati, che il **53%** delle procedure relative all’anno **2021** ha come oggetto farmaci generici, il **49%** nel 2020, il **57%** nel **2019** e il **63%** nel **2018**).

Si riportano di seguito le definizioni dei cinque indicatori, presentati in Figura 1:

1. La durata **CHMP-CE** è il tempo, espresso in giorni, dalla data del CHMP Positive Opinion alla data della decisione da parte della Commissione Europea (CE);
2. La durata **CE-sottomissione** è il tempo, espresso in giorni, dalla data della decisione della Commissione Europea (CE) alla data di presentazione all’ AIFA dell’istanza di P&R;
3. La durata **verifica amministrativa** è il tempo, espresso in giorni, dalla data di presentazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dell’istanza e della documentazione a supporto di essa, al termine della fase di verifica amministrativa (data fine check);
4. La **durata dell’intero procedimento** è il tempo, espresso in giorni, dalla data del completamento della fase di verifica amministrativa alla data del completamento della valutazione HTA e del procedimento negoziale (seduta del Consiglio di Amministrazione per la decisione finale, data del mancato raggiungimento dell’accordo, oppure la data dell’accordo negoziale, sia concluso in sede di convocazione con il CPR o al di fuori di essa, oppure la data della negoziazione conclusasi con parere favorevole alla rimborsabilità, senza accordo negoziale);
5. Il tempo **di trasmissione in G.U.R.I.** è il tempo, espresso in giorni, dalla data di completamento del procedimento di valutazione HTA e di negoziazione alla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale.

I risultati finali ottenuti applicando i 5 indicatori sopra menzionati sono riassunti in Tabella 1 con le principali statistiche descrittive e gli indici di posizione.

Viene descritto in Tabella 1 l’ultimo anno consolidato (2020) in quanto rappresenta l’88,4% delle istanze negoziali concluse risultante dalla media delle percentuali di procedure concluse relative ai cinque indicatori analizzati.

Analisi statistica

Le analisi condotte in questo rapporto si basano su approccio descrittivo delle procedure, su un confronto tra gli anni (2018-2021) e tra le differenti procedure negoziali valutate dal Settore HTA, che forniscono una base informativa idonea al monitoraggio delle attività svolte, anche allo scopo di un miglioramento continuo e, ove necessario, di azioni correttive e di un'organizzazione delle attività più efficace ed efficiente.

Nel capitolo "Inquadramento generale" vengono mostrate le distribuzioni dei cinque indicatori sviluppati, descritti nel tempo e per tipologia di procedura di negoziazione, attraverso delle matrici di contingenza (Tabella 2, Figura 3-4). Sono riportate anche le frequenze assolute e percentuali delle procedure per anno, distinte per primo livello di "Anatomical Therapeutic Chemical classification system" (ATC) in Tabella 3. Inoltre, viene mostrato il dettaglio dell'ATC di III livello, ulteriormente distribuito per tipologia di negoziazione e per anno (Tabella 4).

Ogni indicatore viene descritto in uno specifico paragrafo del capitolo "Risultati", e per ciascuno viene rappresentata la distribuzione dei giorni attraverso le principali statistiche descrittive (Tabelle 6, 7, 8, 9 e 10): numero di istanze sottomesse e completate (n e %), media, mediana, primo quartile (Q1), terzo quartile (Q3), differenza interquartile (IQR), minimo, massimo e *range*, intervallo di confidenza bilaterale al 95% sotto l'ipotesi di distribuzione normale standard, distinguendo i risultati tra le procedure secondo le tipologie negoziali "Altro" o "Generici".

La stima degli indicatori, calcolata su un campione di procedure per le quali erano presenti le date di inizio e fine nel rispettivo periodo di osservazione ("% Procedure Chiuse") è data dal rapporto percentuale tra il numero di procedure analizzate e concluse ("N° procedure entrate e concluse") sul totale delle istanze presentate ad AIFA attraverso il sistema NPR ("N° procedure entrate"). La restante percentuale rappresenta le procedure ancora in corso o quelle per le quali, per ragioni tecnico-informatiche, non sono presenti le date che identificano la fase di avvio del processo di negoziazione e sono, quindi, considerati dati mancanti (*missing*).

Con riferimento agli indicatori sulla durata dell'intero procedimento e tempo di trasmissione in G.U.R.I., **per l'anno 2021** non sono mostrati i boxplot per le procedure relative a farmaci non generici, poiché sono le procedure con le percentuali più basse di chiusura lavorazione e, dunque, come atteso, ancora in corso.

Per ciascun indicatore, vengono presentati i trend annuali, attraverso dei boxplot che mostrano la differenza dei tempi tra i prodotti farmaceutici "Generici" e "Altro" (Figura 5, 8, 11, 14 e 17). Per osservare il dettaglio di ciascuna tipologia di negoziazione, sono stati costruiti dei grafici boxplot per singolo anno così da poter confrontare la variazione (distanza interquartile – "*interquartile range*" – IQR) e l'andamento degli indicatori nel tempo e per tipologia (Figura 6, 9, 12, 15 e 18).

Per ciascun indicatore è stata misurata la durata di ciascuna tipologia negoziale di P&R, dalla data del CHMP alla presentazione dell'istanza all'AIFA, e da questa alla decisione finale e alla trasmissione in Gazzetta Ufficiale, producendo curve di Kaplan-Meier. In questo contesto, l'*outcome* (evento) di riferimento delle curve di sopravvivenza (o meglio durata) è definito come la conclusione dell'istanza negoziale dopo l'inserimento nel sistema NPR.

Per descrivere la distribuzione dei tempi rispetto all'indicatore sono stati considerati tre diversi approcci (Figure 7, 10, 13, 16 e 19):

(A) Tutte le procedure considerate nel periodo gennaio 2018 - dicembre 2021;

(B) Tutte le procedure del periodo 2018-2021 differenziate in procedure "Altro" e "Generici";

(C) Tutte le procedure per i farmaci "Altro" sono state stratificate per anno (tranne che per gli indicatori "durata intero procedimento" e "trasmissione in G.U.R.I." per i quali sono stati osservati i diversi anni per i soli farmaci "Generici").

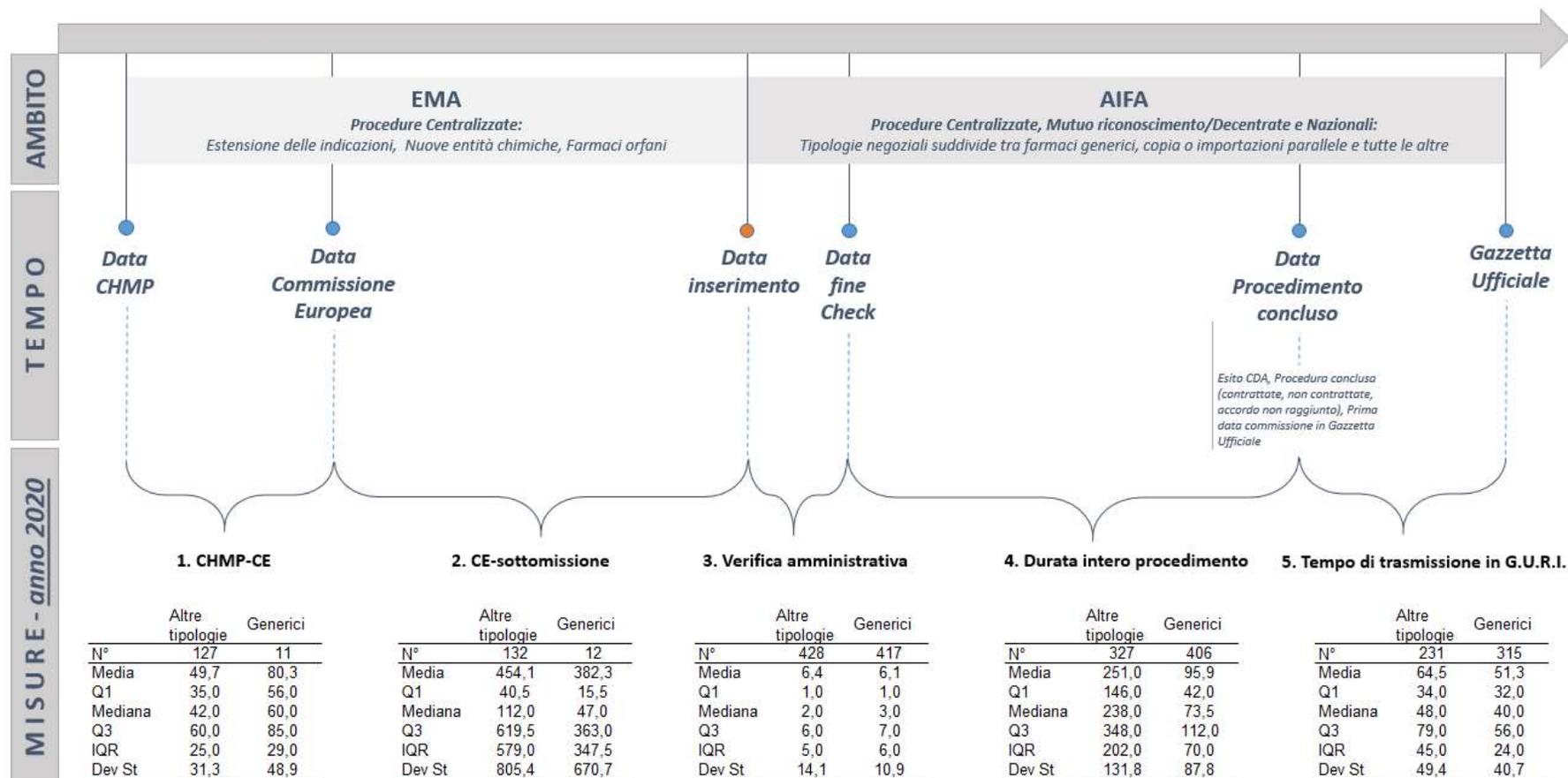
Le curve di Kaplan-Meier suddivise per tipologie negoziali **(B)** e per anno **(C)**, sono state confrontate attraverso il test Log-Rank.

NOTA METODOLOGICA

Nell'estrazione dei dati dal sistema NPR sono stati registrati degli aggiornamenti che possono comportare lievi differenze nei valori degli indicatori dei tempi, espressi in giorni pubblicati nel precedente rapporto. Queste attività di aggiornamento possono derivare, ad esempio, dalla modifica di alcune date, da rinuncia da parte delle aziende farmaceutiche, o da modifiche di altre variabili all'interno del sistema. La scelta operata nel redigere il rapporto è stata quella di produrre, contestualmente all'elaborazione dei dati dell'anno di interesse, anche gli eventuali aggiornamenti dei dati relativi agli anni precedenti, in modo da consentire una lettura "auto-consistente".

I dati utilizzati nel presente Rapporto, acquisiti attraverso il sistema NPR, sono aggiornati al **10 gennaio 2022**.

Figura 1: Cronologia del procedimento di determinazione del Prezzo e Rimborso. Costruzione degli indicatori.



Nota: sono riportati i risultati dell'ultimo anno consolidato (2020), il quale in media, tra tutti gli indicatori, rappresenta l'88,4% delle procedure entrate nel 2020 e valutate tra il 2020 e 2021. Le procedure analizzate (N°) sono tutte quelle procedure presenti nel sistema NPR e quindi aventi la data inserimento, dal 1 gennaio 2020, e per le quali è stato possibile calcolare gli indicatori osservando, a ritroso in ambito EMA e a posteriori in ambito AIFA, le date di inizio e fine della rispettiva fase del procedimento di determinazione P&R.

Tabella 1: Indicatori tempo in giorni nel 2020, per procedura di farmaci “Altre tipologie negoziali (non generici, copie o importazioni parallele)” e “Farmaci generici, copia o importazione parallela”.

Codice indicatore	Indicatori: descrizione	Anno	Altre tipologie negoziali (non generici, copie o importazioni parallele)								Farmaci generici, copia o importazione parallela							
			% Procedure concluse	Media	IC 95%	Q1	Mediana	Q3	IQR	Range (min-max)	% Procedure concluse	Media	IC 95%	Q1	Mediana	Q3	IQR	Range (min-max)
1	CHMP-CE: Giorni impiegati dalla data del CHMP alla data della Commissione Europea. [Altre: Estensioni, Nuove entità chimiche, Orfani]	2018	93,7%	53,6	(46 ; 61,3)	35,0	51,0	60,0	25,0	(28; 351)	95,2%	67,3	(53,6 ; 81)	57,0	58,5	63,0	6,0	(55; 198)
		2019	95,7%	55,7	(43,1 ; 68,3)	35,0	46,5	61,0	26,0	(14; 592)	68,8%	57,6	(50,8 ; 64,5)	56,0	60,0	64,0	8,0	(25; 67)
		2020	93,4%	49,7	(44,3 ; 55,1)	35,0	42,0	60,0	25,0	(4; 354)	91,7%	80,3	(51,4 ; 109,2)	56,0	60,0	85,0	29,0	(50; 215)
		2021	98,6%	53,0	(46,0 ; 60,0)	35,0	48,0	60,0	25,0	(1; 398)	94,7%	98,3	(46,4 ; 150,2)	56,0	58,5	64,0	8,0	(46; 422)
		2018-2021	95,5%	52,7	(48,7 ; 56,7)	35,0	47,0	60,0	25,0	(1; 592)	88,2%	77,2	(60,0 ; 94,4)	56,0	60,0	64,0	8,0	(25; 422)
2	CE-sottomissione: Giorni impiegati dalla data della Commissione Europea alla data inserimento. [Altre: Estensioni, Nuove entità chimiche, Orfani]	2018	93,7%	303,6	(200,5; 406,7)	48,0	127,0	403,0	355,0	(1; 3238)	100,0%	217,3	(112,6; 322)	28,0	97,0	312,0	284,0	(5; 742)
		2019	95,7%	285,5	(175,9; 395,1)	36,0	98,5	271,0	235,0	(4; 3584)	100,0%	663,6	(115; 1212,3)	28,0	84,0	1.188,0	1.160,0	(8; 4340)
		2020	97,1%	454,1	(316,7; 591,5)	40,5	112,0	619,5	579,0	(1; 4802)	100,0%	382,3	(2,8; 761,7)	15,5	47,0	363,0	347,5	(6; 1831)
		2021	93,0%	298,9	(218,7; 379,2)	34,0	98,5	268,0	234,0	(1; 2687)	100,0%	694,6	(210,6; 1178,7)	19,0	284,0	890,0	871,0	(4; 4281)
		2018-2021	94,9%	343,4	(286,8; 399,9)	36,0	102,0	385,0	349,0	(1; 4802)	100,0%	484,8	(282; 687,6)	21,0	124,0	557,5	536,5	(4; 4340)
3	Verifica amministrativa: Giorni impiegati dalla data inserimento istanza alla data fine check.	2018	100,0%	17,1	(14,1; 20,1)	4,0	7,0	15,5	11,5	(0; 264)	99,8%	10,1	(9; 11,2)	5,0	7,0	12,0	7,0	(0; 196)
		2019	99,3%	12,6	(10; 15,3)	4,0	6,0	14,0	10,0	(0; 304)	99,7%	9,6	(8; 11,2)	3,0	6,0	10,0	7,0	(0; 249)
		2020	99,5%	6,4	(5,1; 7,8)	1,0	2,0	6,0	5,0	(0; 116)	99,8%	6,1	(5,1; 7,2)	1,0	3,0	7,0	6,0	(0; 123)
		2021	98,5%	4,6	(2,8; 6,5)	-	1,0	3,0	3,0	(0; 185)	99,8%	1,8	(1,3; 2,2)	-	1,0	1,0	1,0	(0; 63)
		2018-2021	99,3%	9,6	(8,4; 10,7)	1,0	3,0	8,0	7,0	(0; 304)	99,8%	6,9	(6,3; 7,5)	1,0	4,0	8,0	7,0	(0; 249)
4	Durata intero procedimento: Giorni impiegati dalla data fine check alla data di conclusione del procedimento.	2018	98,3%	285,1	(266,2 - 303,9)	153,0	249,0	361,0	208,0	(24; 1007)	99,0%	95,2	(87,8 - 102,6)	52,0	79,0	108,0	56,0	(19; 1203)
		2019	94,6%	276,0	(255,6 - 296,4)	139,0	244,0	366,0	227,0	(27; 850)	97,7%	104,0	(93,8 - 114,2)	55,0	82,0	111,5	56,5	(15; 817)
		2020	76,0%	251,0	(236,7 - 265,3)	146,0	238,0	348,0	202,0	(23; 622)	97,1%	95,9	(87,4 - 104,4)	42,0	73,5	112,0	70,0	(15; 669)
		2021*	29,5%	152,9	(133,2 - 172,6)	89,0	130,0	199,0	110,0	(22; 1098)	82,5%	62,0	(57,5 - 66,5)	34,0	47,0	74,0	40,0	(13; 325)
		2018-2021	70,9%	256,1	(246,4 ; 265,7)	134,0	230,0	346,0	212,0	(22; 1098)	93,9%	89,5	(85,5 ; 93,4)	42,0	71,0	104,0	62,0	(13; 1203)
5	Tempo per la trasmissione in G.U.R.I.: Giorni impiegati dalla data di conclusione del procedimento alla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale.	2018	70,4%	76,6	(66; 87,3)	37,0	50,0	90,0	53,0	(2; 690)	74,0%	74,3	(67,6; 80,9)	40,0	53,0	81,0	41,0	(13; 743)
		2019	79,7%	62,3	(56,4; 68,2)	32,0	49,0	76,0	44,0	(7; 265)	81,0%	72,9	(61,1; 84,7)	29,0	40,0	63,0	34,0	(14; 764)
		2020	53,7%	64,5	(58,1; 70,8)	34,0	48,0	79,0	45,0	(6; 355)	75,4%	51,3	(46,8; 55,8)	32,0	40,0	56,0	24,0	(11; 330)
		2021*	12,8%	51,1	(44,7; 57,5)	27,0	45,5	75,0	48,0	(20; 132)	59,3%	47,4	(44,6; 50,3)	30,0	43,0	57,0	27,0	(20; 223)
		2018-2021	50,4%	66,7	(62,3; 71)	34,0	48,0	79,0	45,0	(2; 690)	71,8%	62,8	(59,1; 66,5)	33,0	43,0	63,0	30,0	(11; 764)

* anno 2021 non completo per la categoria “Altro” e dunque il valore dell’indicatore non è consolidato

Risultati

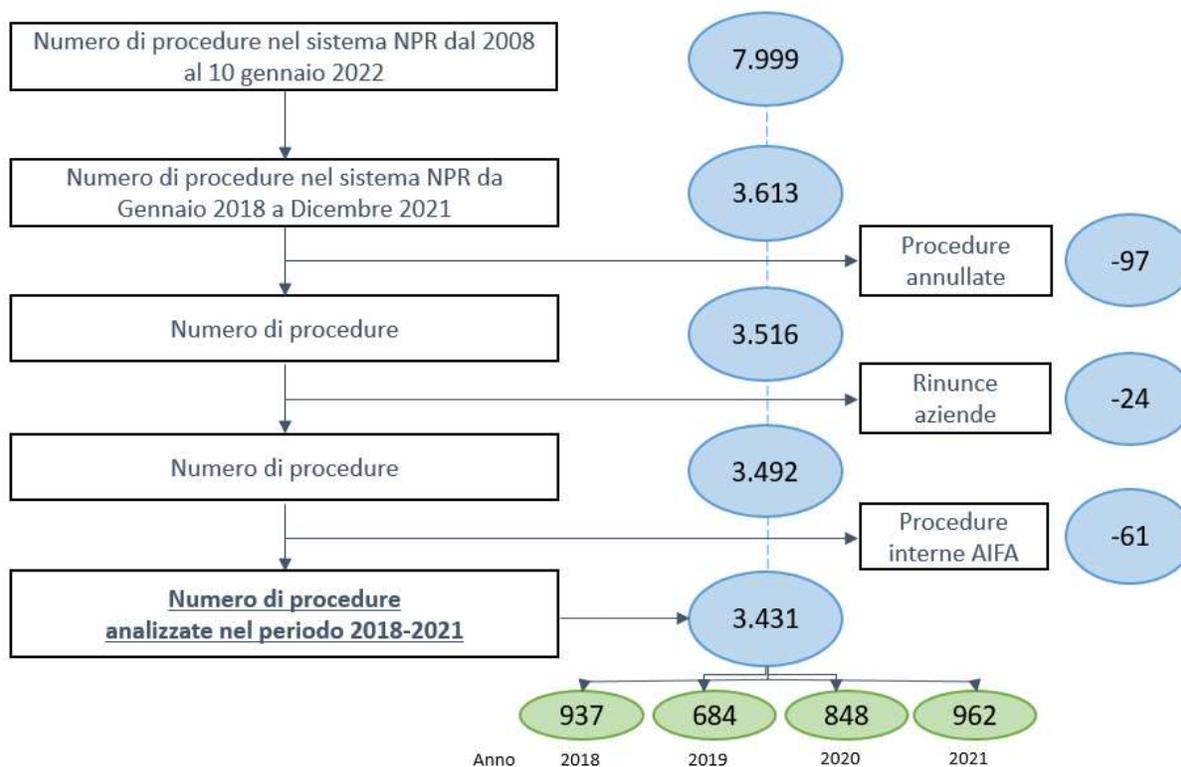
Estrazione dati

L'analisi è stata condotta su un *dataset* di dati estratti dal sistema informatizzato NPR, relativo alle procedure presenti da gennaio 2008 al 10 gennaio 2022, sul quale attualmente vengono registrate tutte le fasi del procedimento di P&R, valutate dalla trasmissione della domanda all' AIFA fino alla conclusione della procedura stessa. Sono state selezionate 7.999 procedure per valutare i tempi di tutte le fasi temporali in cui si articola la procedura, a partire dal parere del CHMP dell'EMA e dalla decisione della Commissione Europea, fino ad arrivare al contesto AIFA sotto il profilo della verifica amministrativa, dell'intero procedimento e dei tempi di trasmissione in G.U.R.I..

I dati relativi alle procedure a partire dal 2018 sono più affidabili: per tale motivo, sono state selezionate e analizzate 3.431 procedure presenti da gennaio 2018 a dicembre 2021 (escludendo le prime procedure sottomesse ad inizio 2022), avendo già escluso procedure annullate, rinunce delle aziende e procedure interne AIFA.

Il numero di procedure P&R presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e analizzate annualmente è più alto nel 2018 con **937** procedure, seguito da una diminuzione nel 2019 con **684** procedure e da un aumento crescente dal 2020 al 2021, rispettivamente pari a **848** e **962**.

Figura 2: Flow chart per la selezione del *dataset* di analisi.



Inquadramento generale

Si presentano, di seguito, alcune tabelle e figure introduttive che mostrano le distribuzioni di frequenze per tipologia negoziale e per primo livello di ATC di riferimento negli anni considerati nell'analisi.

Dalla Tabella 2 emerge, sia nel periodo 2018-2021 sia nei singoli anni, una quota maggiore di procedure per le seguenti tipologie in ordine decrescente di impatto: procedure relative a **farmaci generici (copie o importazioni parallele), confezioni in sostituzione o nuove, estensione di indicazioni e rinegoziazioni**. Come già affermato, il totale del numero di procedure era maggiore nel 2018, cui è seguito un calo nel 2019, fino ad arrivare ad un nuovo aumento nel 2020 e nel 2021. Questo si osserva anche nel dettaglio delle tipologie negoziali come, per esempio, per i farmaci generici e le confezioni in sostituzione o nuove. Le procedure delle rinegoziazioni e delle nuove entità chimiche sono in aumento negli anni. In generale, comunque, appare crescente l'andamento delle istanze di P&R sottomesse per la valutazione da parte dell'AIFA.

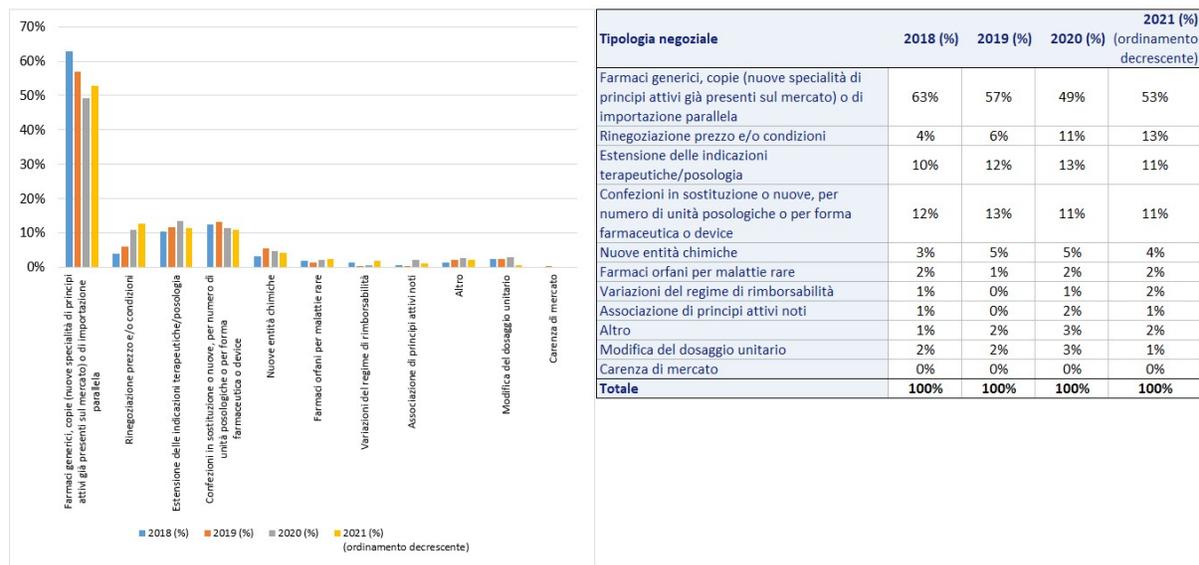
Tabella 2: Distribuzione delle procedure per anno e tipologia di processo negoziale.

Tipologia negoziale	Anno									
	2018	(%)	2019	(%)	2020	(%)	2021*	(%)	Periodo 2018-2021	(%)
Farmaci generici, copie (nuove specialità di principi attivi già presenti sul mercato) o di importazione parallela	589	63%	389	57%	418	49%	508	53%	1904	55%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	36	4%	41	6%	93	11%	122	13%	292	9%
Estensione delle indicazioni terapeutiche/posologia	96	10%	80	12%	114	13%	109	11%	399	12%
Confezioni in sostituzione o nuove, per numero di unità posologiche o per forma farmaceutica o device	116	12%	90	13%	96	11%	104	11%	406	12%
Nuove entità chimiche	30	3%	37	5%	39	5%	40	4%	146	4%
Farmaci orfani per malattie rare	18	2%	10	1%	19	2%	23	2%	70	2%
Variazioni del regime di rimborsabilità	12	1%	3	0%	6	1%	19	2%	40	1%
Associazione di principi attivi noti	5	1%	3	0%	17	2%	11	1%	36	1%
Altro	13	1%	14	2%	22	3%	21	2%	70	2%
Modifica del dosaggio unitario	22	2%	16	2%	24	3%	5	1%	67	2%
Carenza di mercato	0	0%	1	0%	0	0%	0	0%	1	0%
Totale	937	100%	684	100%	848	100%	962	100%	3431	100%
Totale esclusi i generici	348	37%	295	43%	430	51%	454	47%	1527	45%

*ordine decrescente

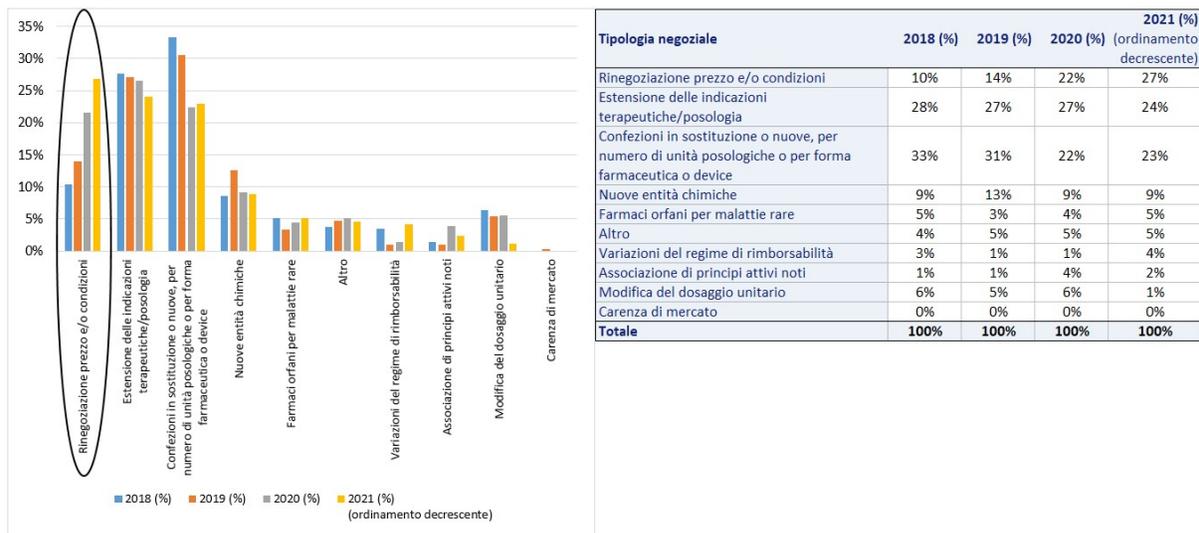
Dalla Figura 3 è possibile osservare come i **farmaci generici, copie o importazioni parallele** siano la quota maggiore nei quattro anni analizzati. Come anticipato nella metodologia, il **53%** delle procedure nel **2021** fa riferimento a farmaci generici, il **49%** nel **2020**, il **57%** nel **2019** e il **63%** nel **2018**.

Figura 3: Andamento delle frequenze percentuali annuali di tutte le tipologie negoziali.



Osservando, inoltre, nella Figura 4 le tipologie di negoziazione, avendo escluso i farmaci generici, copie o importazioni parallele, si nota principalmente un aumento delle procedure di **rinegoziazione** dal 2018 al 2021, mentre sono in decremento le procedure di **estensione delle indicazioni** e per le **confezioni in sostituzione** (ad eccezione dell'ultimo anno 2021).

Figura 4: Andamento delle frequenze percentuali annuali per tutte le tipologie negoziali, esclusi i farmaci generici, copie o importazione parallele.



La distribuzione delle procedure per ATC di primo livello è mostrata nella Tabella 3 nella quale si osserva, sia nei quattro anni sia nei singoli anni dal 2018 al 2021, un numero maggiore di procedure, in ordine decrescente, attribuibile a **L (19%), N (14%), C (il 13%)**.

Tabella 3: Distribuzione annuale e trimestrale delle procedure per primo livello ATC.

Primo livello ATC V	Anno								Periodo 2018-2021	(%)
	2018	(%)	2019	(%)	2020	(%)	2021*	(%)		
L	136	15%	142	21%	185	22%	199	21%	662	19%
C	157	17%	71	10%	79	9%	125	13%	432	13%
N	127	14%	105	15%	124	15%	115	12%	471	14%
A	166	18%	60	9%	82	10%	95	10%	403	12%
J	75	8%	64	9%	75	9%	82	9%	296	9%
R	30	3%	24	4%	49	6%	64	7%	167	5%
B	46	5%	40	6%	37	4%	62	6%	185	5%
G	71	8%	76	11%	70	8%	56	6%	273	8%
S	35	4%	22	3%	55	6%	53	6%	165	5%
V	18	2%	9	1%	16	2%	54	6%	97	3%
M	49	5%	32	5%	37	4%	28	3%	146	4%
D	15	2%	12	2%	16	2%	18	2%	61	2%
H	12	1%	25	4%	20	2%	10	1%	67	2%
P	0	0%	2	0%	3	0%	1	0%	6	0%
Totale	937	100%	684	100%	848	100%	962	100%	3431	100%

Legenda:

L	Definizione di primo livello ATC V
L	Antineoplastici e immunomodulatori
N	Sistema nervoso
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo
C	Apparato cardiovascolare
J	Anti-infettivi per uso sistemico
G	Apparato genito-urinario e ormone sessuale
S	Organi di senso
B	Sangue e sistema emopoietico
R	Apparato respiratorio
M	Sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni
H	Sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina
V	Vari
D	Apparato tegumentario e pelle
P	Prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti

*Ordine decrescente

Tabella 4: Distribuzione annuale per primo livello ATC e per tipologia di negoziazione.

Primo livello ATC V Tipologie negoziali	2018		2019		Anno 2020		2021*		2018-2021	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
L	136	15%	142	21%	185	22%	199	21%	662	19%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	42	31%	43	30%	41	22%	66	33%	192	29%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	6	4%	17	12%	37	20%	18	9%	78	12%
Estensione delle indicazioni	43	32%	45	32%	58	31%	55	28%	201	30%
Confezioni in sostituzione o nuove	14	10%	9	6%	15	8%	16	8%	54	8%
Nuove entità chimiche	8	6%	14	10%	15	8%	13	7%	50	8%
Farmaci orfani per malattie rare	7	5%	2	1%	7	4%	11	6%	27	4%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	1	0%
Altro	10	7%	5	4%	3	2%	18	9%	36	5%
Modifica del dosaggio unitario	6	4%	6	4%	9	5%	1	1%	22	3%
Carenza di mercato	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	1	0%
C	157	17%	71	10%	79	9%	125	13%	432	13%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	88	56%	41	58%	32	41%	79	63%	240	56%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	1%	4	6%	7	9%	22	18%	35	8%
Estensione delle indicazioni	15	10%	2	3%	11	14%	6	5%	34	8%
Confezioni in sostituzione o nuove	47	30%	19	27%	14	18%	5	4%	85	20%
Nuove entità chimiche	1	1%	0	0%	3	4%	2	2%	6	1%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	1	1%	1	1%	0	0%	2	0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	2	0%
Associazione di principi attivi noti	2	1%	2	3%	10	13%	9	7%	23	5%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	1	0%
Modifica del dosaggio unitario	1	1%	2	3%	1	1%	0	0%	4	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
N	127	14%	105	15%	124	15%	115	12%	471	14%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	103	81%	77	73%	85	69%	76	66%	341	72%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	1	1%	1	1%	3	2%	16	14%	21	4%
Estensione delle indicazioni	6	5%	0	0%	10	8%	6	5%	22	5%
Confezioni in sostituzione o nuove	12	9%	14	13%	9	7%	13	11%	48	10%
Nuove entità chimiche	1	1%	7	7%	3	2%	2	2%	13	3%
Farmaci orfani per malattie rare	2	2%	2	2%	1	1%	1	1%	6	1%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	1	1%	0	0%	8	6%	0	0%	9	2%
Modifica del dosaggio unitario	1	1%	4	4%	5	4%	1	1%	11	2%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
A	166	18%	60	9%	82	10%	95	10%	403	12%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	113	68%	33	55%	45	55%	64	67%	255	63%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	15	9%	4	7%	12	15%	7	7%	38	9%
Estensione delle indicazioni	8	5%	6	10%	9	11%	6	6%	29	7%
Confezioni in sostituzione o nuove	17	10%	12	20%	7	9%	11	12%	47	12%
Nuove entità chimiche	7	4%	2	3%	0	0%	0	0%	9	2%
Farmaci orfani per malattie rare	3	2%	2	3%	4	5%	3	3%	12	3%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	1%	0	0%	1	1%	2	2%	4	1%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	0	0%	1	1%	1	1%	2	0%
Modifica del dosaggio unitario	2	1%	1	2%	3	4%	1	1%	7	2%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
J	75	8%	64	9%	75	9%	82	9%	296	9%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	50	67%	36	56%	27	36%	32	39%	145	49%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	3%	5	8%	14	19%	12	15%	33	11%
Estensione delle indicazioni	9	12%	13	20%	12	16%	15	18%	49	17%
Confezioni in sostituzione o nuove	8	11%	1	2%	9	12%	10	12%	28	9%
Nuove entità chimiche	3	4%	5	8%	9	12%	8	10%	25	8%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	1	2%	1	1%	3	4%	5	2%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	1	2%	0	0%	2	2%	3	1%
Associazione di principi attivi noti	1	1%	1	2%	0	0%	0	0%	2	1%
Altro	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%	2	1%
Modifica del dosaggio unitario	1	1%	1	2%	2	3%	0	0%	4	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
R	30	3%	24	4%	49	6%	64	7%	167	5%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	20	67%	14	58%	25	51%	31	48%	90	54%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	1	3%	1	4%	3	6%	15	23%	20	12%
Estensione delle indicazioni	2	7%	6	25%	7	14%	9	14%	24	14%
Confezioni in sostituzione o nuove	4	13%	2	8%	6	12%	7	11%	19	11%
Nuove entità chimiche	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	1	4%	1	2%	0	0%	2	1%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	1	1%
Associazione di principi attivi noti	2	7%	0	0%	6	12%	0	0%	8	5%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	1	2%	1	2%	2	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
B	46	5%	40	6%	37	4%	62	6%	185	5%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	25	54%	12	30%	15	41%	27	44%	79	43%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	3	7%	3	8%	8	22%	13	21%	27	15%
Estensione delle indicazioni	5	11%	1	3%	1	3%	5	8%	12	6%
Confezioni in sostituzione o nuove	4	9%	9	23%	7	19%	11	18%	31	17%
Nuove entità chimiche	3	7%	4	10%	3	8%	3	5%	13	7%

Primo livello ATC V Tipologie negoziali	2018		2019		Anno				2018-2021	
		(%)		(%)	2020	(%)	2021*	(%)		(%)
Farmaci orfani per malattie rare	2	4%	1	3%	2	5%	1	2%	6	3%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	1	3%	1	3%	2	3%	4	2%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	1	2%	8	20%	0	0%	0	0%	9	5%
Modifica del dosaggio unitario	3	7%	1	3%	0	0%	0	0%	4	2%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
G	71	8%	76	11%	70	8%	56	6%	273	8%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	60	85%	64	84%	57	81%	47	84%	228	84%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	1	1%	1	1%	2	4%	4	1%
Estensione delle indicazioni	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Confezioni in sostituzione o nuove	3	4%	9	12%	7	10%	6	11%	25	9%
Nuove entità chimiche	1	1%	1	1%	1	1%	1	2%	4	1%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	4	6%	0	0%	2	3%	0	0%	6	2%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	1	0%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	3	4%	1	1%	1	1%	0	0%	5	2%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
S	35	4%	22	3%	55	6%	53	6%	165	5%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	27	77%	16	73%	47	85%	39	74%	129	78%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	6%	1	5%	1	2%	3	6%	7	4%
Estensione delle indicazioni	1	3%	1	5%	0	0%	2	4%	4	2%
Confezioni in sostituzione o nuove	2	6%	3	14%	6	11%	8	15%	19	12%
Nuove entità chimiche	0	0%	1	5%	1	2%	0	0%	2	1%
Farmaci orfani per malattie rare	2	6%	0	0%	0	0%	0	0%	2	1%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	3%	0	0%	0	0%	1	2%	2	1%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
V	18	2%	9	1%	16	2%	54	6%	97	3%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	5	28%	3	33%	5	31%	18	33%	31	32%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	11%	1	11%	4	25%	6	11%	13	13%
Estensione delle indicazioni	2	11%	1	11%	0	0%	2	4%	5	5%
Confezioni in sostituzione o nuove	2	11%	2	22%	3	19%	9	17%	16	16%
Nuove entità chimiche	3	17%	1	11%	2	13%	6	11%	12	12%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	1	1%
Variazioni del regime di rimborsabilità	3	17%	1	11%	2	13%	10	19%	16	16%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	1	1%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	1	1%
Modifica del dosaggio unitario	1	6%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
M	49	5%	32	5%	37	4%	28	3%	146	4%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	41	84%	24	75%	20	54%	14	50%	99	68%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	4%	2	6%	1	3%	5	18%	10	7%
Estensione delle indicazioni	3	6%	1	3%	3	8%	0	0%	7	5%
Confezioni in sostituzione o nuove	1	2%	4	13%	3	8%	4	14%	12	8%
Nuove entità chimiche	0	0%	1	3%	1	3%	2	7%	4	3%
Farmaci orfani per malattie rare	1	2%	0	0%	1	3%	2	7%	4	3%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	0	0%	8	22%	0	0%	8	5%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	1	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
D	15	2%	12	2%	16	2%	18	2%	61	2%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	9	60%	4	33%	8	50%	11	61%	32	52%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	1	8%	0	0%	1	6%	2	3%
Estensione delle indicazioni	0	0%	4	33%	1	6%	2	11%	7	11%
Confezioni in sostituzione o nuove	0	0%	3	25%	6	38%	2	11%	11	18%
Nuove entità chimiche	1	7%	0	0%	1	6%	2	11%	4	7%
Farmaci orfani per malattie rare	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	3	20%	0	0%	0	0%	0	0%	3	5%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
H	12	1%	25	4%	20	2%	10	1%	67	2%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	6	50%	20	80%	8	40%	4	40%	38	57%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	0	0%	2	10%	2	20%	4	6%
Estensione delle indicazioni	2	17%	0	0%	2	10%	1	10%	5	7%
Confezioni in sostituzione o nuove	2	17%	3	12%	4	20%	1	10%	10	15%
Nuove entità chimiche	1	8%	1	4%	0	0%	1	10%	3	4%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	1	5%	1	10%	2	3%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	1	4%	1	5%	0	0%	2	3%
Modifica del dosaggio unitario	1	8%	0	0%	2	10%	0	0%	3	4%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
P	0	0%	2	0%	3	0%	1	0%	6	0%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	0	0%	2	100%	3	100%	0	0%	5	83%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Primo livello ATC V Tipologie negoziali	2018		2019		Anno 2020		2021*		2018-2021	
		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)
Estensione delle indicazioni	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Confezioni in sostituzione o nuove	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	1	17%
Nuove entità chimiche	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Totale	937	100%	684	100%	848	100%	962	100%	3431	100%

*(ord. decr.)

Le procedure analizzate per la parte relativa ad EMA sono un sottoinsieme delle procedure analizzate per la parte afferente ad AIFA. Nella tabella di seguito riportata vengono presentati i totali e le percentuali sull'anno, per il tipo di procedura: Centralizzata, Mutuo riconoscimento/Decentrata o Nazionale, con il relativo dettaglio della tipologia negoziale.

Tabella 5: Distribuzione del tipo di procedura per anno.

Tipologia negoziale	Anno								Totale	(%)
	2018	(%)	2019	(%)	2020	(%)	2021	(%)		
Centralizzata	177	19%	176	26%	261	31%	269	28%	883	26%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	21	12%	16	9%	12	5%	19	7%	68	8%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	19	11%	25	14%	54	21%	55	20%	153	17%
Estensione delle indicazioni	53	30%	55	31%	83	32%	85	32%	276	31%
Confezioni in sostituzione o nuove	18	10%	17	10%	26	10%	34	13%	95	11%
Nuove entità chimiche	24	14%	29	16%	34	13%	34	13%	121	14%
Farmaci orfani per malattie rare	18	10%	10	6%	19	7%	23	9%	70	8%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	1%	0	0%	1	0%	2	1%	4	0%
Associazione di principi attivi noti	3	2%	1	1%	6	2%	2	1%	12	1%
Altro	10	6%	13	7%	14	5%	14	5%	51	6%
Modifica del dosaggio unitario	10	6%	10	6%	12	5%	1	0%	33	4%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Mutuo riconoscimento/Decentrata	521	56%	350	51%	398	47%	331	34%	1600	47%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	377	72%	265	76%	275	69%	222	67%	1139	71%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	3	1%	1	0%	24	6%	29	9%	57	4%
Estensione delle indicazioni	36	7%	19	5%	22	6%	15	5%	92	6%
Confezioni in sostituzione o nuove	80	15%	46	13%	47	12%	35	11%	208	13%
Nuove entità chimiche	6	1%	7	2%	5	1%	5	2%	23	1%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	4	1%	2	1%	4	1%	7	2%	17	1%
Associazione di principi attivi noti	2	0%	2	1%	6	2%	9	3%	19	1%
Altro	3	1%	1	0%	3	1%	6	2%	13	1%
Modifica del dosaggio unitario	10	2%	6	2%	12	3%	3	1%	31	2%
Carenza di mercato	0	0%	1	0%	0	0%	0	0%	1	0%
Nazionale	239	26%	158	23%	189	22%	362	38%	948	28%
Farmaci generici, copie o importazione parallela	191	80%	108	68%	131	69%	267	74%	697	74%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	14	6%	15	9%	15	8%	38	10%	82	9%
Estensione delle indicazioni	7	3%	6	4%	9	5%	9	2%	31	3%
Confezioni in sostituzione o nuove	18	8%	27	17%	23	12%	35	10%	103	11%
Nuove entità chimiche	0	0%	1	1%	0	0%	1	0%	2	0%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	7	3%	1	1%	1	1%	10	3%	19	2%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	5	3%	0	0%	5	1%
Altro	0	0%	0	0%	5	3%	1	0%	6	1%
Modifica del dosaggio unitario	2	1%	0	0%	0	0%	1	0%	3	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Totale	937	100%	684	100%	848	100%	962	100%	3431	100%

1. CHMP-CE

L'indicatore "CHMP-CE" misura il tempo che intercorre tra il rilascio del parere del CHMP e la data della decisione della Commissione Europea.

Dalla Tabella 6 si osserva che, per ciascun anno, quasi la totalità delle procedure entrate nel sistema NPR sono state valutate dall'EMA.

In media nel periodo 2018-2021, tra tutte le tipologie negoziali, il 94,6% delle procedure entrate si sono concluse ed in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a **55,6 giorni**. Il tempo medio nel periodo 2018-2021 è pari a 77,2 giorni per le procedure relative a farmaci generici e a 52,7 giorni per tutte le altre procedure non relative a generici.

Per il **2018** la stima dei giorni medi è stata condotta sul 94% delle procedure entrate nel 2018 ed è pari a 56,1 giorni medi, e sono stati impiegati in media per i non generici 53,6 giorni e per i generici 67,3 giorni (**da 1,8 mesi se non generico a 2,2 mesi se generico**). Il restante 6% circa è relativo alle istanze di P&R sottomesse nel 2018 e per le quali non è presente almeno una data nell'intervallo.

Per il **2019** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 91,8% delle procedure entrate nel 2019 ed è pari a 55,9 giorni medi, e sono stati impiegati in media per i non generici 55,7 giorni e 57,6 giorni per i generici (**da 1,9 mesi se non generico a 1,9 mesi se generico**). Il restante 8,2% è relativo alle procedure entrate nel 2019 e per le quali non è presente almeno una data dell'intervallo considerato.

Per il **2020** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 93,2% delle procedure entrate nel 2020 ed è pari a 52,1 giorni medi, e sono stati impiegati in media per i non generici 49,7 giorni e per i generici 80,3 giorni (**da 1,7 mesi se non generico a 2,7 mesi se generico**). Il restante 6,8% è dovuto all'assenza di almeno una data dell'intervallo.

Per il **2021** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 98,1% delle procedure entrate nel 2021 ed è pari a 58,2 giorni medi, e sono stati impiegati in media per i non generici 53 giorni e per i generici 98,3 giorni (**da 1,8 mesi se non generico a 3,3 mesi se generico**). Il restante 1,9% è dovuto all'assenza di almeno una data oppure al fatto che alcune procedure sono ancora in fase di lavorazione e si chiuderanno nell'anno successivo.

Dalla Tabella 6 è possibile osservare come il valore mediano per l'indicatore CHMP-CE risulti essere abbastanza prossimo alla media (soprattutto per i farmaci non generici) per i quattro anni consolidati del periodo 2018- 2021 e, dunque, il risultato dell'indicatore ottenuto con la media è verificato essere robusto.

La percentuale di completamento della valutazione delle procedure è più alta per i farmaci non generici, ad eccezione dell'anno 2018.

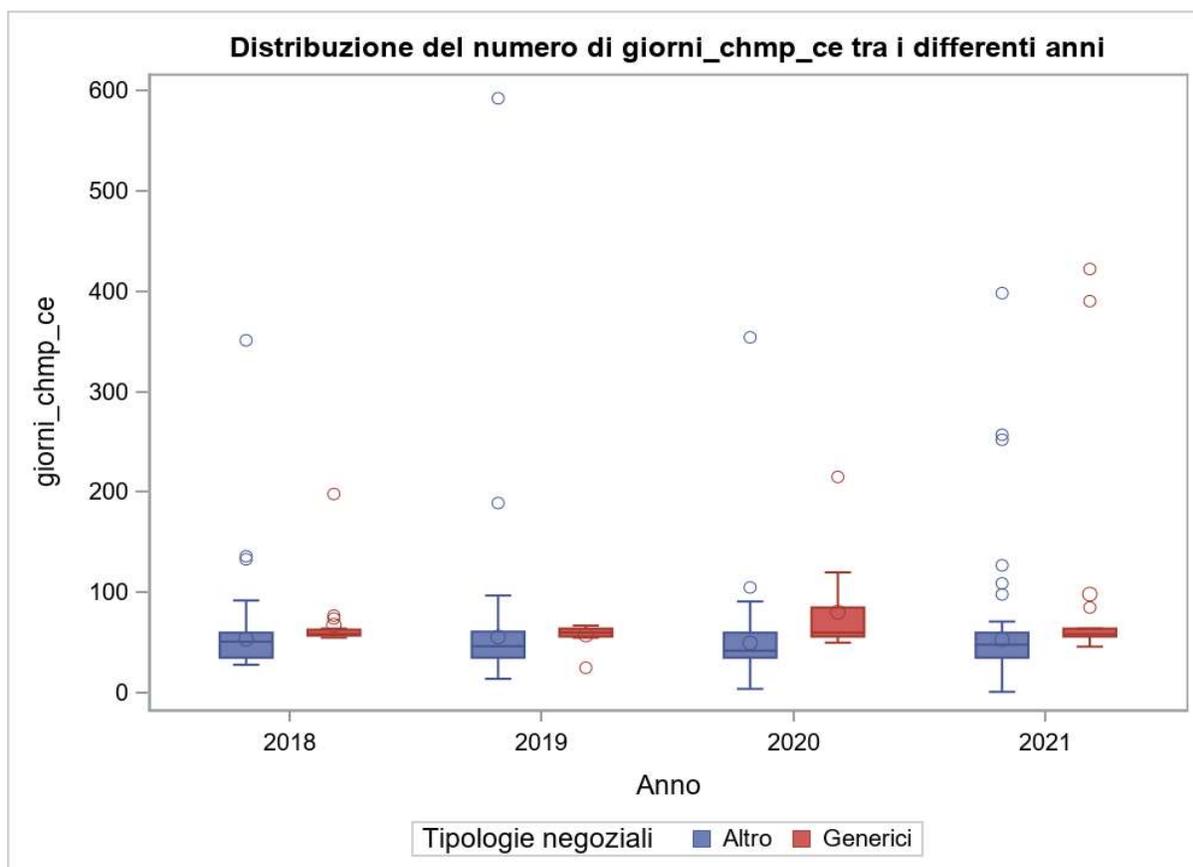
La percentuale di procedure chiuse lo stesso anno è abbastanza alto e stabile nel tempo.

In sintesi, per quest'indicatore, non c'è una forte differenza tra le procedure negoziali relative ai generici e ai non generici ma, comunque, con le prime statistiche descrittive, viene rilevata una differenza maggiore tra i gruppi di tipologie piuttosto che negli anni all'interno della stessa tipologia.

Tabella 6: Indicatore CHMP-CE (tempo in giorni) nel periodo 2018-2021, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	N° procedure Centralizzate	N° procedure Centralizzate entrate e analizzate	N° procedure Centralizzate Entrate, analizzate e concluse	(%) Procedure chiuse	Media	IC 95%	Minimo	Q1	Mediana	Q3	Massimo	IQR	N° procedure concluse nell'anno	% Procedure concluse nell'anno
2018	Altro	348	156	95	89	93,7%	53,6	(46 ; 61,3)	28,0	35,0	51,0	60,0	351,0	25,0	78	88%
	Estensioni			53	52	98,1%	41,8	(38,6 ; 45,0)	28,0	32,0	36,0	50,0	67,0	18,0	49	94%
	Nuove entità chimiche			24	21	87,5%	60,5	(52,9 ; 68,1)	49,0	56,0	56,0	60,0	136,0	4,0	17	81%
	Orfani			18	16	88,9%	83,1	(46,3 ; 119,8)	32,0	60,0	63,5	67,5	351,0	7,5	12	75%
	Generici	589	21	21	20	95,2%	67,3	(53,6 ; 81)	55,0	57,0	58,5	63,0	198,0	6,0	13	65%
Totale anno 2018		937	177	116	109	94,0%	56,1	(49,3 ; 62,9)	28,0	36,0	56,0	60,0	351,0	24,0	91	83%
2019	Altro	295	160	94	90	95,7%	55,7	(43,1 ; 68,3)	14,0	35,0	46,5	61,0	592,0	26,0	79	88%
	Estensioni			55	54	98,2%	51,0	(30,7 ; 71,3)	14,0	33,0	39,0	47,0	592,0	14,0	49	91%
	Nuove entità chimiche			29	26	89,7%	63,8	(53,6 ; 73,9)	41,0	56,0	60,5	63,0	189,0	7,0	20	77%
	Orfani			10	10	100,0%	59,7	(46,5 ; 72,9)	35,0	35,0	61,5	64,0	97,0	29,0	10	100%
	Generici	389	16	16	11	68,8%	57,6	(50,8 ; 64,5)	25,0	56,0	60,0	64,0	67,0	8,0	9	82%
Totale anno 2019		684	176	110	101	91,8%	55,9	(44,6 ; 67,1)	14,0	35,0	55,0	61,0	592,0	26,0	88	87%
2020	Altro	430	249	136	127	93,4%	49,7	(44,3 ; 55,1)	4,0	35,0	42,0	60,0	354,0	25,0	101	80%
	Estensioni			83	83	100,0%	43,8	(36,0 ; 51,6)	19,0	33,0	36,0	45,0	354,0	12,0	71	86%
	Nuove entità chimiche			34	32	94,1%	62,6	(59,3 ; 65,9)	53,0	56,0	62,0	64,0	105,0	8,0	23	72%
	Orfani			19	12	63,2%	55,8	(45,4 ; 66,3)	4,0	54,5	60,5	65,0	78,0	10,5	7	58%
	Generici	418	12	12	11	91,7%	80,3	(51,4 ; 109,2)	50,0	56,0	60,0	85,0	215,0	29,0	8	73%
Totale anno 2020		848	261	148	138	93,2%	52,1	(46,5 ; 57,8)	4,0	35,0	47,0	61,0	354,0	26,0	109	79%
2021	Altro	454	250	142	140	98,6%	53,0	(46,0 ; 60,0)	1,0	35,0	48,0	60,0	398,0	25,0	117	84%
	Estensioni			85	85	100,0%	49,7	(38,5 ; 60,8)	18,0	32,0	36,0	47,0	398,0	15,0	69	81%
	Nuove entità chimiche			34	33	97,1%	54,4	(51,0 ; 57,7)	28,0	55,0	56,0	60,0	68,0	5,0	29	88%
	Orfani			23	22	95,7%	63,8	(54,9 ; 72,8)	1,0	57,0	63,0	67,0	127,0	10,0	19	86%
	Generici	508	19	19	18	94,7%	98,3	(46,4 ; 150,2)	46,0	56,0	58,5	64,0	422,0	8,0	12	67%
Totale anno 2021		962	269	161	158	98,1%	58,2	(49,4 ; 66,9)	1,0	35,0	55,0	61,0	422,0	26,0	129	82%
2018-2021	Altro	1527	815	467	446	95,5%	52,7	(48,7 ; 56,7)	1,0	35,0	47,0	60,0	592,0	25,0	375	84%
	Estensioni			276	274	99,3%	46,7	(40,9 ; 52,5)	14,0	33,0	36,0	47,0	592,0	14,0	238	87%
	Nuove entità chimiche			121	112	92,6%	60,1	(57,0 ; 63,2)	28,0	56,0	57,0	63,0	189,0	7,0	89	79%
	Orfani			70	60	85,7%	66,7	(55,8 ; 77,5)	1,0	56,0	63,0	67,0	351,0	11,0	48	80%
	Generici	1904	68	68	60	88,2%	77,2	(60,0 ; 94,4)	25,0	56,0	60,0	64,0	422,0	8,0	42	70%
Periodo 2018-2021		3431	883	535	506	94,6%	55,6	(51,5 ; 59,7)	1,0	35,0	54,5	61,0	592,0	26,0	417	82%

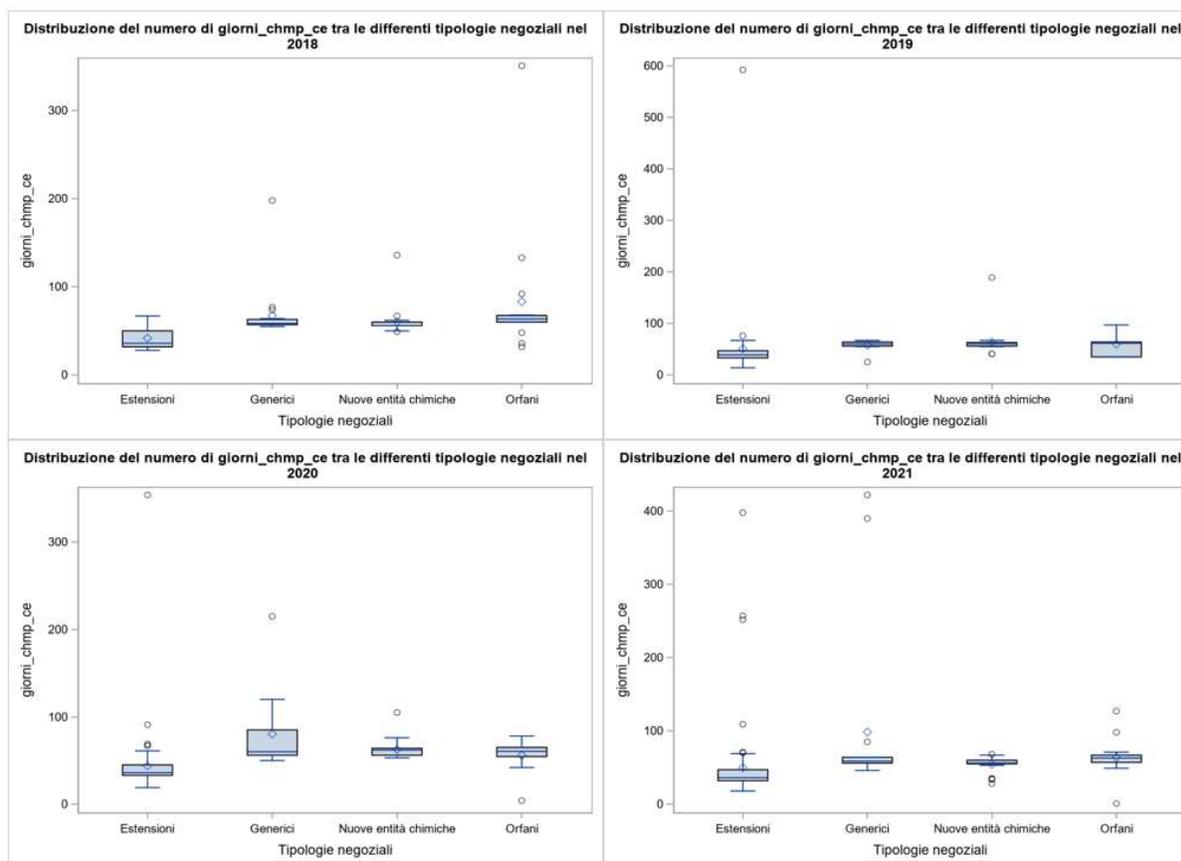
Figura 5: Boxplot dell'indicatore CHMP-CE (tempo in giorni) negli anni.



In Figura 5 vengono mostrati graficamente i valori della tabella di sintesi. Dalla figura si osserva che la variabilità (la distanza tra primo e terzo quartile) dell'indicatore CHMP-CE è maggiore per la categoria negoziale dei farmaci non generici piuttosto che per i generici; soltanto l'anno 2020 mostra una maggior variazione di tempo CHPM-CE tra le procedure dei generici.

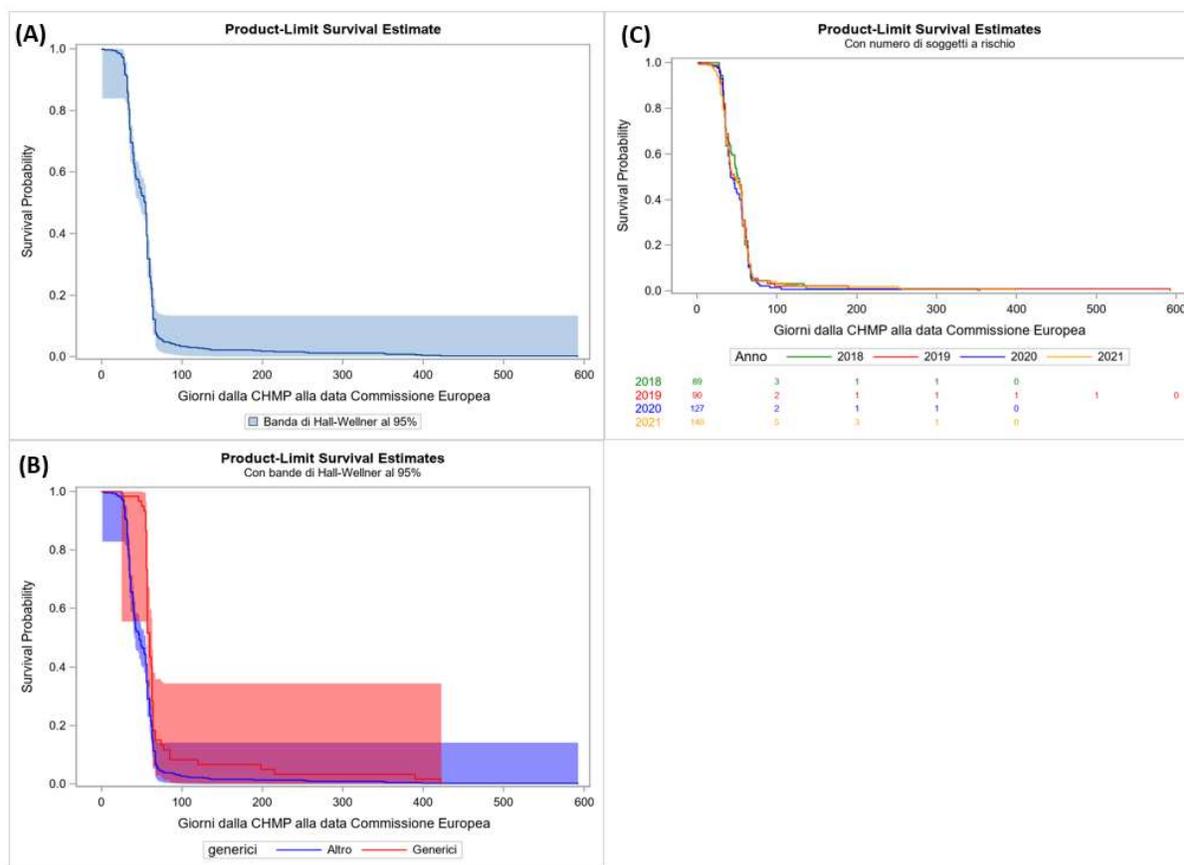
L'andamento dell'indicatore negli anni, differenziato per tipologia, è abbastanza stabile nel tempo e la distanza tra la media e la mediana negli anni è diminuita nei due gruppi, fatta eccezione per l'anno 2021 per il quale si riscontra un leggero aumento per ogni categoria.

Figura 6: Boxplot dell'indicatore CHMP-CE (tempo in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



Nella Figura 6 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore: è possibile notare come l'aumento nel 2021 per i farmaci non generici, precedentemente evidenziato, è imputabile ai generici, per i quali infatti si osservano dei valori *outliers* oltre l'estremo superiore. Tale aumento, stimato nel tempo che intercorre tra il parere del CHMP e la decisione della Commissione Europea per i farmaci orfani, si osserva anche nel 2018, ed è dovuto a particolari procedure che hanno segnato dei valori *outliers*. Negli anni 2019 e 2020 i valori più alti registrati per le procedure di farmaci non generici sono attribuibili alle nuove entità chimiche. Dal 2018 al 2021 si può affermare, osservando l'ampiezza interquartile, che le estensioni delle indicazioni, le nuove entità chimiche e i farmaci orfani presentano una variazione ridotta rispetto ai farmaci generici, tranne che per il 2019, anno in cui questi ultimi risultano molto stabili e sotto i 60 giorni medi.

Figura 7: Curve di Kaplan-Meier dell'indicatore CHMP-CE (tempo in giorni) per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B) e per singolo anno nei non generici (C).



La Figura 7 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di sopravvivenza delle procedure nel periodo 2018-2021, in base al tempo in giorni di elaborazione della fase procedurale che intercorre dal CHMP alla decisione della Commissione Europea.

Osservando la curva **(A)**, il 75% delle procedure ha un valore di indicatore stimato (tempo-giorni) al massimo pari a 61,0 giorni, non presentando differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2021.

Nel secondo grafico delle curve di sopravvivenza **(B)**, la differenza in termini di tempo che intercorre dal CHMP alla CE tra i farmaci generici (rosso) e non generici (blu) è verificata essere statisticamente significativa ($p < 0,0001$) attraverso il Test Log-Rank. Ciò conferma quanto osservato nelle analisi descrittive.

Nel terzo grafico delle curve di sopravvivenza dei soli farmaci non generici **(C)**, la presenza della differenziazione degli anni nelle curve non è statisticamente significativa per il processo decisionale dal CHMP alla CE ($p < 0,8816$). Si osserva, infatti, che le curve sono molto sovrapponibili e, dunque, non c'è differenza negli anni, per il tempo impiegato dal CHMP alla CE, per i farmaci generici.

2. CE-sottomissione

L'indicatore "CE-sottomissione" misura il tempo che intercorre tra la decisione della Commissione Europea e la data di sottomissione all'AIFA della domanda di prezzo e rimborsabilità da parte dell'azienda farmaceutica.

Dalla Tabella 7 si osserva che, per ciascun anno, quasi la totalità delle procedure entrate nel sistema NPR sono state valutate dall'EMA.

In media nel periodo 2018-2021, tra tutte le tipologie negoziali, è stato concluso il 95,5% delle procedure entrate e in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a 362,2 giorni. Il tempo medio nel periodo 2018-2021 è pari a 484,8 giorni per le procedure relative a farmaci generici e 343,4 giorni medi per tutte le altre procedure non generiche. Il tempo più dilatato tra le procedure non generiche è attribuibile ai farmaci orfani (405,1 giorni medi nel periodo).

Per il **2018** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 94,8% delle procedure entrate nel 2018 ed è pari a 287,1 giorni medi: sono stati impiegati in media 303,6 giorni per i non generici e 217,3 giorni per i generici (**da 10,1 mesi se non generico a 7,2 mesi se generico**). Il restante 5,2% circa è relativo alle procedure entrate nel 2018 e per le quali non è presente almeno una data nell'intervallo.

Per il **2019** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 96,4% delle istanze di P&R sottomesse nel 2019 ed è pari a 342,6 giorni medi: sono stati impiegati per i non generici 285,5 giorni e per i generici 663,6 giorni (**da 9,5 mesi se non generico e quasi 2 anni se generico**).

Per il **2020** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 97,3% delle istanze di P&R sottomesse nel 2020 ed è pari a 448,1 giorni medi: sono stati impiegati per i non generici 454,1 giorni e per i generici 382,3 giorni (**da poco più di 1 anno se non generico a quasi 1 anno se generico**). Il restante 2,7% è dovuto all'assenza di almeno una data nell'intervallo.

Per il **2021** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 93,8% delle procedure entrate nel 2021 ed è pari a 348,7 giorni medi: sono stati impiegati per i non generici 298,9 giorni e per i generici 694,6 giorni (**da 10 mesi se non generici a quasi 2 anni se generici**). Il restante 6,2% è dovuto all'assenza di almeno una data oppure alla circostanza che alcune procedure sono ancora in fase di lavorazione e si chiuderanno nell'anno successivo.

Dalla Tabella 7 è possibile osservare come il valore mediano per tale indicatore è in ogni anno e per ciascuna tipologia negoziale, molto distante dalla media, ma comunque alto: questo suggerisce la presenza di diversi valori *outliers* che spostano la media verso valori alti.

Infatti, nel campione sono presenti circa 70 procedure che incidono maggiormente sullo slittamento della media verso valori molto alti. Tale effetto è dovuto alle peculiarità di alcune procedure per le quali la data della decisione della Commissione Europea è molto antecedente rispetto alla data di presentazione della domanda di P&R. Tale importante distanza tra le due date è riconducibile ad una prima richiesta/decisione in fascia C del farmaco o ad un'indicazione non rimborsata e, quindi, corrispondente ad una domanda molto antecedente.

La percentuale di completamento della valutazione delle procedure è 100% per i generici e al di sotto del 100% per i non generici, ma comunque alta.

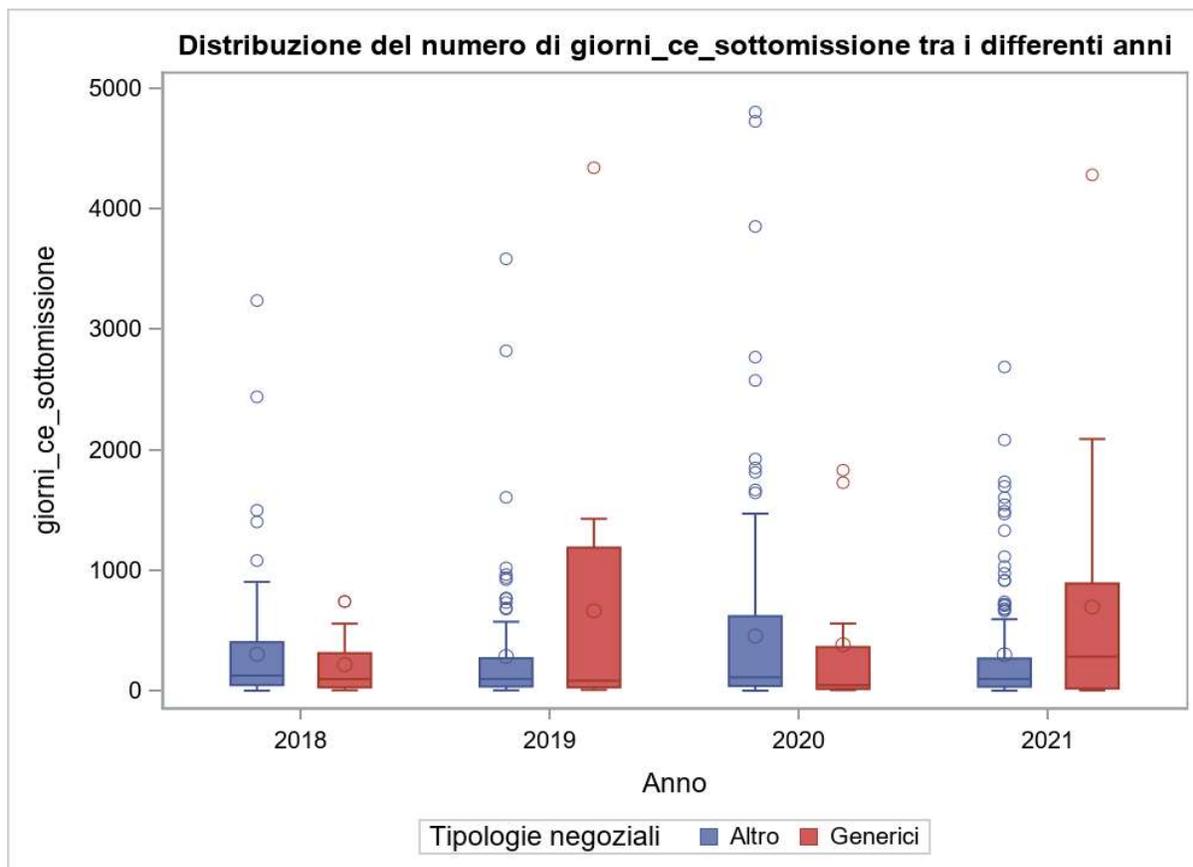
La percentuale di procedure chiuse lo stesso anno è al di sotto del 60% in ciascun anno.

In sintesi, per quest'indicatore non c'è una forte differenza tra le procedure negoziali relative ai generici e a i non generici tranne che nel 2019 e 2021, anni in cui i generici hanno avuto una maggiore variabilità.

Tabella 7: Indicatore CE-sottomissione (tempo in giorni) nel periodo 2018-2021, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	N° procedure Centralizzate	N° procedure Centralizzate entrate analizzate	N° procedure Centralizzate entrate analizzate e concluse	(%) Procedure chiuse	Media	IC 95%	Minimo	Q1	Mediana	Q3	Massimo	IQR	N° procedure concluse nell'anno	% Procedure concluse nell'anno
2018	Altro	348	156	95	89	93,7%	303,6	(200,5; 406,7)	1,0	48,0	127,0	403,0	3.238,0	355,0	56	63%
	Estensioni			53	52	98,1%	323,0	(169,9; 476,1)	11,0	55,0	127,0	410,0	3.238,0	355,0	32	62%
	Nuove entità chimiche			24	23	95,8%	201,3	(92,7; 309,9)	1,0	22,0	129,0	247,0	1.081,0	225,0	16	70%
	Orfani			18	14	77,8%	399,6	(126,6; 672,6)	31,0	39,0	90,0	725,0	1.498,0	686,0	8	57%
	Generici	589	21	21	21	100,0%	217,3	(112,6; 322)	5,0	28,0	97,0	312,0	742,0	284,0	9	43%
Totale anno 2018		937	177	116	110	94,8%	287,1	(201,3; 372,9)	1,0	37,0	124,5	403,0	3.238,0	366,0	65	59%
2019	Altro	295	160	94	90	95,7%	285,5	(175,9; 395,1)	4,0	36,0	98,5	271,0	3.584,0	235,0	50	56%
	Estensioni			55	53	96,4%	259,3	(169,7; 348,9)	5,0	36,0	113,0	283,0	1.605,0	247,0	30	57%
	Nuove entità chimiche			29	27	93,1%	230,9	(23,2; 438,5)	4,0	20,0	70,0	194,0	2.821,0	174,0	16	59%
	Orfani			10	10	100,0%	572,0	(-96,3; 1240,3)	40,0	90,0	218,0	385,0	3.584,0	295,0	4	40%
	Generici	389	16	16	16	100,0%	663,6	(115; 1212,3)	8,0	28,0	84,0	1.188,0	4.340,0	1.160,0	10	63%
Totale anno 2019		684	176	110	106	96,4%	342,6	(216,9; 468,3)	4,0	36,0	93,5	283,0	4.340,0	247,0	60	57%
2020	Altro	430	249	136	132	97,1%	454,1	(316,7; 591,5)	1,0	40,5	112,0	619,5	4.802,0	579,0	74	56%
	Estensioni			83	83	100,0%	416,9	(255,9; 577,9)	8,0	48,0	118,0	617,0	4.802,0	569,0	44	53%
	Nuove entità chimiche			34	33	97,1%	639,4	(281,1; 997,7)	4,0	21,0	113,0	936,0	4.725,0	915,0	18	55%
	Orfani			19	16	84,2%	264,8	(87,9; 441,8)	1,0	8,0	81,0	391,5	1.195,0	383,5	12	75%
	Generici	418	12	12	12	100,0%	382,3	(2,8; 761,7)	6,0	15,5	47,0	363,0	1.831,0	347,5	9	75%
Totale anno 2020		848	261	148	144	97,3%	448,1	(318,5; 577,7)	1,0	36,0	108,0	587,5	4.802,0	551,5	83	58%
2021	Altro	454	250	142	132	93,0%	298,9	(218,7; 379,2)	1,0	34,0	98,5	268,0	2.687,0	234,0	79	60%
	Estensioni			85	83	97,6%	265,0	(184,6; 345,4)	1,0	35,0	101,0	276,0	1.735,0	241,0	50	60%
	Nuove entità chimiche			34	32	94,1%	310,2	(129,6; 490,8)	1,0	17,0	66,5	248,5	2.081,0	231,5	21	66%
	Orfani			23	17	73,9%	443,4	(93,7; 793,2)	5,0	56,0	189,0	331,0	2.687,0	275,0	8	47%
	Generici	508	19	19	19	100,0%	694,6	(210,6; 1178,7)	4,0	19,0	284,0	890,0	4.281,0	871,0	8	42%
Totale anno 2021		962	269	161	151	93,8%	348,7	(254,4; 443,1)	1,0	34,0	102,0	371,0	4.281,0	337,0	87	58%
2018-2021	Altro	1527	815	467	443	94,9%	343,4	(286,8; 399,9)	1,0	36,0	102,0	385,0	4.802,0	349,0	259	58%
	Estensioni			276	271	98,2%	321,5	(256,5; 386,6)	1,0	42,0	113,0	407,0	4.802,0	365,0	156	58%
	Nuove entità chimiche			121	115	95,0%	364,3	(235,2; 493,3)	1,0	20,0	92,0	265,0	4.725,0	245,0	71	62%
	Orfani			70	57	81,4%	405,1	(230,8; 579,3)	1,0	46,0	112,0	385,0	3.584,0	339,0	32	56%
	Generici	1904	68	68	68	100,0%	484,8	(282; 687,6)	4,0	21,0	124,0	557,5	4.340,0	536,5	36	53%
Periodo 2018-2021		3431	883	535	511	95,5%	362,2	(306,2; 418,2)	1,0	35,0	105,0	403,0	4.802,0	368,0	295	58%

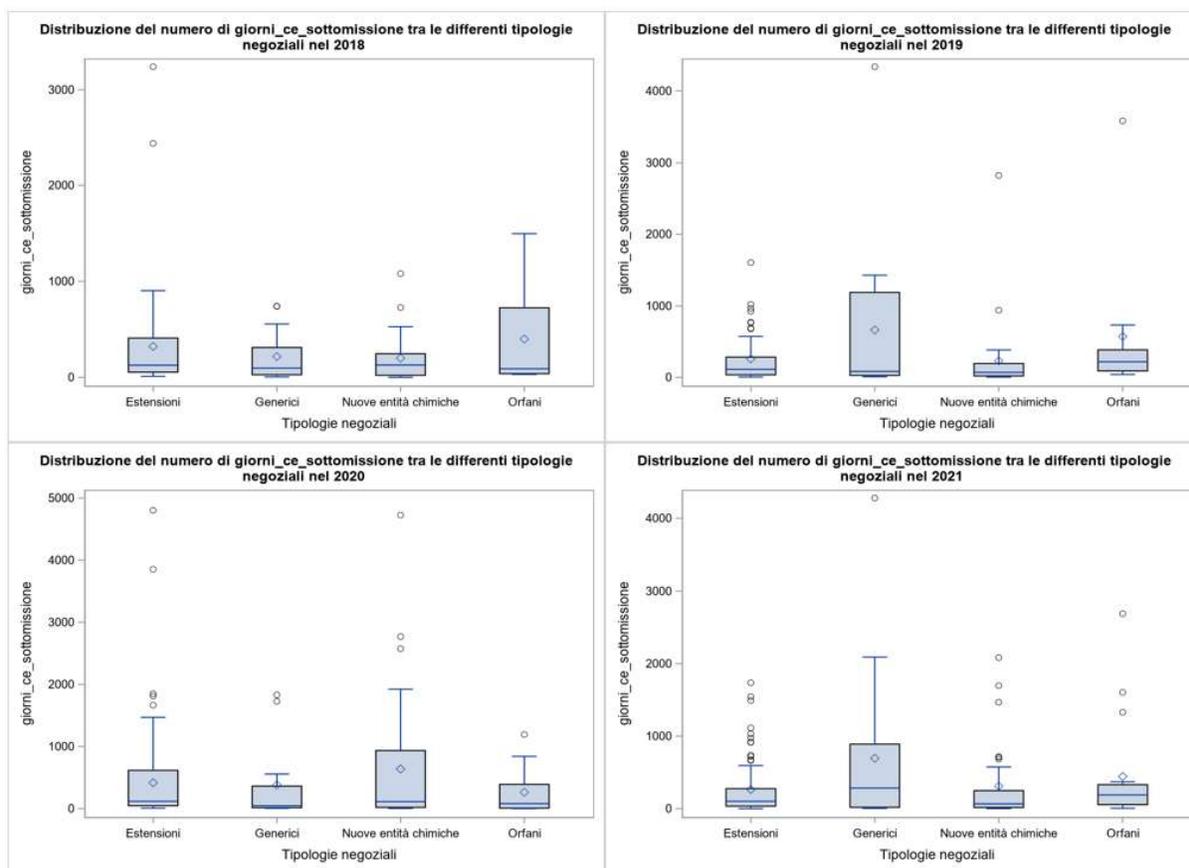
Figura 8: Boxplot dell'indicatore CE-sottomissione (tempo in giorni) negli anni.



In Figura 8 vengono mostrati graficamente i valori della tabella di sintesi. Dalla figura si osserva che la variabilità di questo indicatore (la distanza tra primo e terzo quartile) è maggiore per la categoria negoziale dei farmaci non generici piuttosto che per la categoria dei generici per gli anni 2018 e 2020, mentre per gli anni 2019 e 2021 la maggiore variazione per l'indicatore è associata alle procedure dei generici.

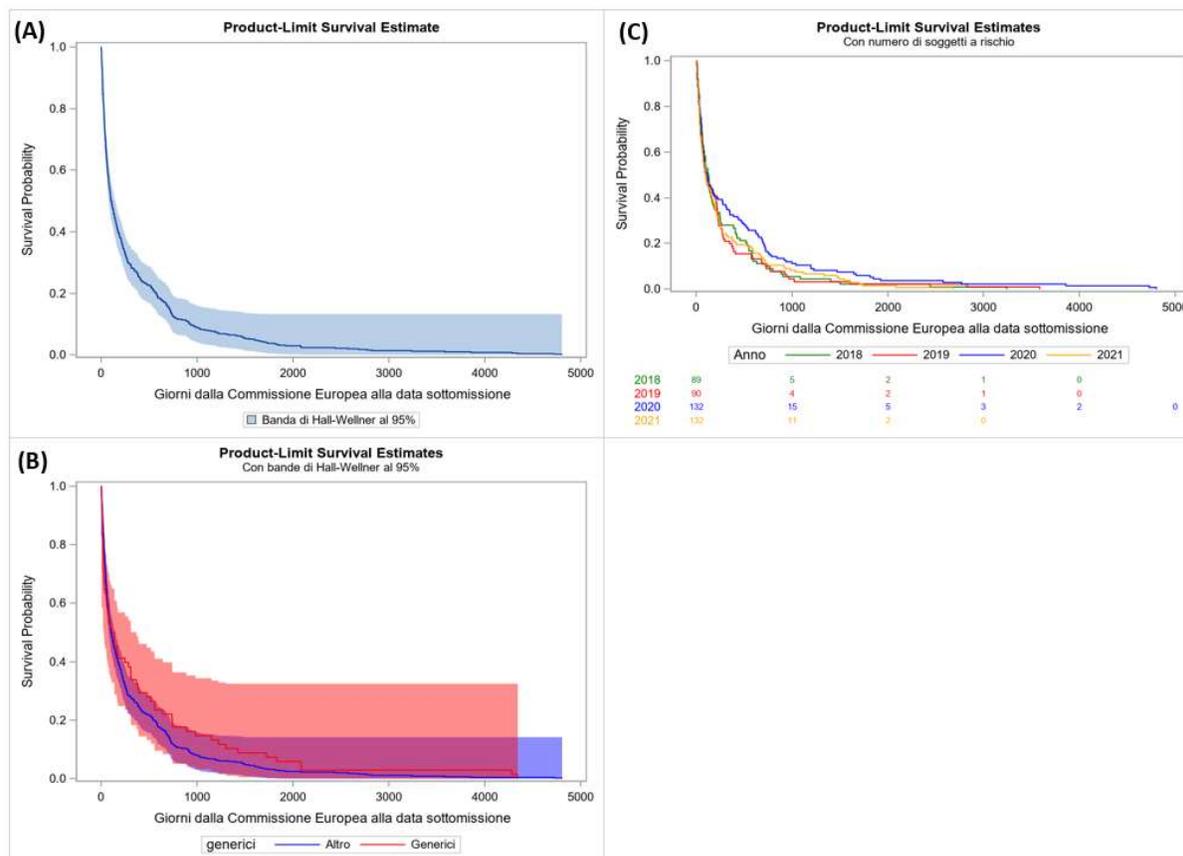
L'andamento dell'indicatore a totale negli anni è crescente e nello specifico per tipologie negoziale è aumentato in modo alternato negli anni: nel 2018 e 2020 è più alto per i non generici, mentre nel 2019 e nel 2021 è più alto nei generici e questo è dovuto al fatto che, come già sottolineato, per quegli anni c'è una maggiore variazione nei tempi.

Figura 9: Boxplot dell'indicatore CE-sottomissione (tempo in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



Nella Figura 9 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore negli anni: si riosserva lo stesso boxplot per i generici rappresentato nella Figura 8, mentre per i non generici è possibile vedere nel dettaglio l'andamento per tipologia negoziale. Le estensioni delle indicazioni hanno una variazione abbastanza ampia nel 2018 e 2020, mentre è più bassa nel 2019 e 2021; le nuove entità chimiche variano maggiormente nel 2020, anno in cui si riscontra il valore medio più alto tra le tipologie negoziali; i farmaci orfani variano maggiormente nel 2018, anno in cui si riscontra il valore medio più alto tra le altre tipologie negoziali.

Figure 10: Curve di Kaplan-Meier dell'indicatore CE-sottomissione (tempo in giorni) per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B) e per singolo anno nei non generici (C).



La Figura 10 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di sopravvivenza delle procedure nel periodo 2018-2021 in base al tempo in giorni di elaborazione delle procedure dalla decisione della Commissione Europea alla data di sottomissione del dossier ad AIFA.

Osservando la curva **(A)**, il 75% delle procedure ha un valore di indicatore stimato (tempo-giorni) pari al massimo a 403 giorni, non presentando differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2021.

Nel secondo grafico delle curve di sopravvivenza **(B)**, la differenza in termini di tempo, che intercorre dalla data della decisione della CE alla data di inserimento dell'istanza di P&R nel sistema NPR, tra i farmaci generici (rosso) e i non generici (blu), rilevata attraverso il Test Log-Rank, non è statisticamente significativa ($p < 0,2635$). Ciò si osserva anche dalla sovrapposizione delle curve.

Nel terzo grafico delle curve di sopravvivenza dei soli farmaci non generici **(C)**, la presenza della differenziazione negli anni nelle curve non è statisticamente significativa per il processo decisionale dalla CE alla data inserimento ($p < 0,2051$). Si osserva, infatti, anche in questo grafico, che le curve sono molto sovrapponibili e, dunque, non c'è differenza negli anni, per il tempo impiegato dalla decisione della CE alla data di sottomissione dell'istanza di P&R, per i farmaci generici.

3. Verifica amministrativa

L'indicatore "**Verifica amministrativa**" misura il tempo di gestione e lavorazione che si impiega dalla data di presentazione della domanda in AIFA alla data di completamento della verifica amministrativa.

La sintesi dei risultati che misurano l'andamento del tempo di controllo amministrativo sono presentati in Tabella 8: si osserva che per ciascun anno la quasi totalità delle pratiche inserite nel sistema NPR sono state concluse e in tempi ottimali (è effettivamente l'indicatore con i valori più ridotti). La media nel periodo 2018-2021 è pari a 8,1 giorni, in media 6,9 giorni per le procedure dei generici e 9,6 giorni per tutte le altre procedure non generiche.

Per il **2018** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99,9% delle procedure entrate nel 2018: sono stati impiegati in media per i non generici 17,1 giorni e per i generici 10,1 giorni. Il restante 0,1% circa è relativo alle procedure entrate nel 2018 e per le quali non è presente la data della verifica amministrativa attribuibile alla mancata segnalazione della data nel sistema.

Per il **2019** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99,6% delle procedure entrate nel 2019: sono stati impiegati in media per i non generici 12,6 giorni e per i generici 9,6 giorni. Il restante 0,4% è attribuibile alla mancata segnalazione della data della verifica amministrativa nel sistema.

Per il **2020** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99,6% delle procedure entrate nel 2020: sono stati impiegati in media per i non generici 6,4 giorni e per i generici 6,1 giorni. Il restante 0,4% è attribuibile alla mancata segnalazione della data della verifica amministrativa nel sistema.

Per il **2021** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99,2% delle procedure entrate nel 2021: sono stati impiegati in media per i non generici 4,6 giorni e per i generici 1,8 giorni. Il restante 0,8% è attribuibile alla mancata segnalazione della data della verifica amministrativa nel sistema.

Oltre che nella tabella di sintesi, anche nei boxplot della Figura 11 si osserva che l'indicatore è leggermente diminuito nel corso degli anni del periodo considerato.

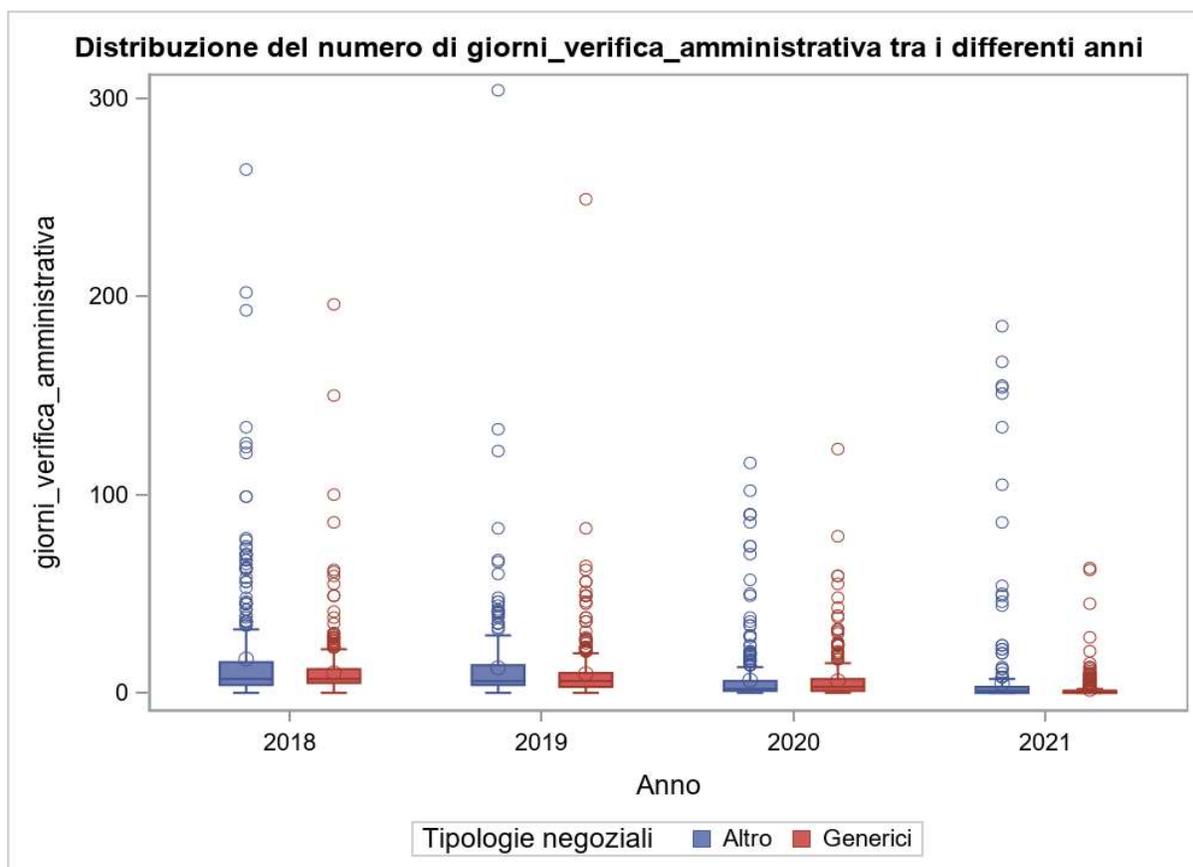
Nella Tabella 8 è, inoltre, possibile osservare che il valore mediano è abbastanza vicino al valore media per tutti gli anni e, dunque, il risultato dell'indicatore ottenuto con la media è robusto.

Sia la chiusura delle procedure nello stesso anno sia la chiusura delle procedure in generale, mostra percentuali molto elevate, tra le più alte di tutti gli indicatori.

Tabella 8: Indicatore Verifica amministrativa (tempo in giorni) nel periodo 2018-2021, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	N° procedure entrate e concluse	(%) Procedure chiuse	Media	IC 95%	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	IQR	N° procedure concluse nello stesso anno	% Procedure concluse nello stesso anno
2018	Altro	348	348	100,0%	17,1	(14,1; 20,1)	-	4,0	7,0	15,5	264,0	11,5	331	95%
2018	Generici	589	588	99,8%	10,1	(9; 11,2)	-	5,0	7,0	12,0	196,0	7,0	573	97%
Totale anno 2018		937	936	99,9%	12,7	(11,4; 14)	-	5,0	7,0	13,0	264,0	8,0	904	97%
2019	Altro	295	293	99,3%	12,6	(10; 15,3)	-	4,0	6,0	14,0	304,0	10,0	274	94%
2019	Generici	389	388	99,7%	9,6	(8; 11,2)	-	3,0	6,0	10,0	249,0	7,0	384	99%
Totale anno 2019		684	681	99,6%	10,9	(9,5; 12,4)	-	3,0	6,0	12,0	304,0	9,0	658	97%
2020	Altro	430	428	99,5%	6,4	(5,1; 7,8)	-	1,0	2,0	6,0	116,0	5,0	404	94%
2020	Generici	418	417	99,8%	6,1	(5,1; 7,2)	-	1,0	3,0	7,0	123,0	6,0	413	99%
Totale anno 2020		848	845	99,6%	6,3	(5,4; 7,1)	-	1,0	2,0	6,0	123,0	5,0	817	97%
2021	Altro	454	447	98,5%	4,6	(2,8; 6,5)	-	-	1,0	3,0	185,0	3,0	434	97%
2021	Generici	508	507	99,8%	1,8	(1,3; 2,2)	-	-	1,0	1,0	63,0	1,0	504	99%
Totale anno 2021		962	954	99,2%	3,1	(2,2; 4)	-	-	1,0	2,0	185,0	2,0	938	98%
2018-2021	Altro	1527	1516	99,3%	9,6	(8,4; 10,7)	-	1,0	3,0	8,0	304,0	7,0	1443	95%
2018-2021	Generici	1904	1900	99,8%	6,9	(6,3; 7,5)	-	1,0	4,0	8,0	249,0	7,0	1874	99%
Periodo 2018-2021		3431	3416	99,6%	8,1	(7,5; 8,7)	-	1,0	4,0	8,0	304,0	7,0	3317	97%

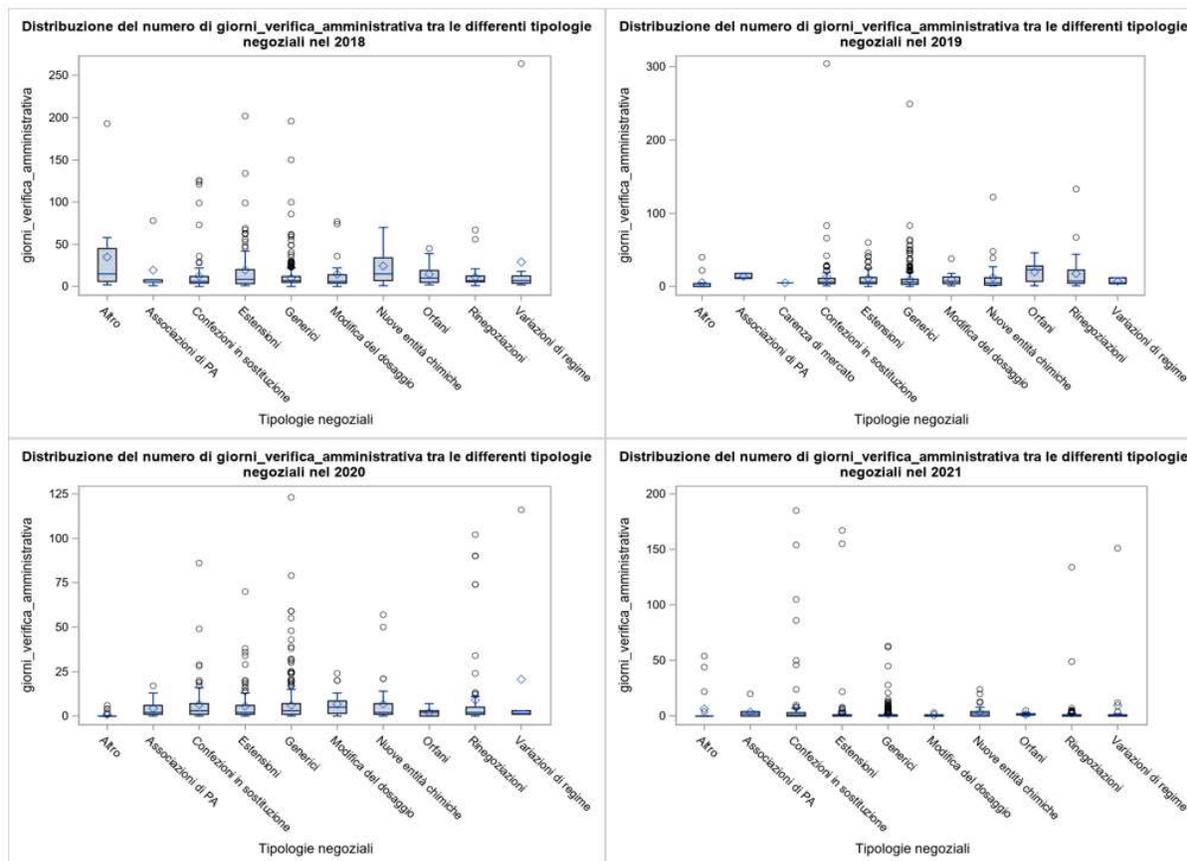
Figura 11: Boxplot dell'indicatore Verifica amministrativa (tempo in giorni) negli anni.



In Figura 11 vengono mostrati graficamente i valori della tabella di sintesi. Dalla figura si osserva che la variabilità di tale indicatore (la distanza tra primo e terzo quartile) è molto bassa per ciascuna tipologia negoziale e in ciascun anno. Tuttavia sono presenti molti valori *outliers* (oltre l'estremo massimo) dovuti a casi estremi e anomali: il 75% delle procedure in questa fase si attesta intorno agli 8 giorni nel periodo 2018-2021.

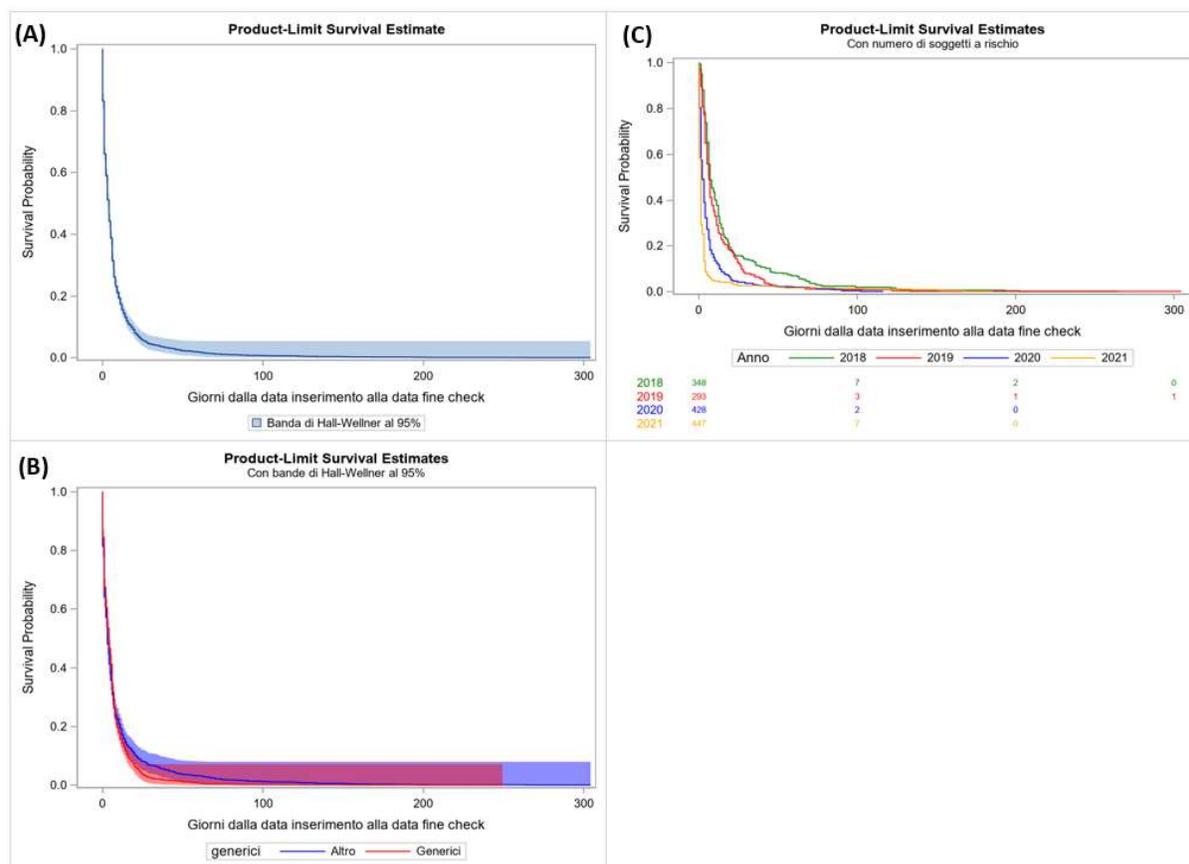
L'andamento dell'indicatore negli anni, differenziato per tipologia, è molto stabile nel tempo e la distanza tra la media e la mediana negli anni è andata piuttosto a diminuire nei due gruppi.

Figura 12: Boxplot dell'indicatore Verifica amministrativa (tempo in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



Nella Figura 12 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore: è possibile notare che maggiormente nel 2018 sono presenti variazioni di tempi per le diverse tipologie negoziali, soprattutto per le nuove entità chimiche, nel 2019 per i farmaci orfani, nel 2020 per le modifiche del dosaggio e per i generici, fino al 2021 dove la variabilità è molto ridotta, per ciascuna tipologia di procedura, ma comunque restano presenti molti valori *outliers*.

Figure 13: Curve di Kaplan-Meier dell'indicatore verifica amministrativa (tempo in giorni) per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B) e per singolo anno nei non generici (C).



La Figura 13 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di sopravvivenza delle procedure nel periodo 2018-2021 in base al tempo in giorni di elaborazione delle procedure dalla sottomissione del dossier all'AIFA al termine della verifica amministrativa.

Osservando la curva (A), il 75% delle procedure ha un valore di indicatore stimato (tempo-giorni) al massimo pari a 8 giorni, non facendo differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2021.

Nel secondo grafico delle curve di sopravvivenza (B), la differenza in termini di tempo che intercorre dalla data inserimento dell'istanza di P&R alla verifica amministrativa tra i farmaci generici (rosso) e non generici (blu), rilevata attraverso il Test Log-Rank, è ai limiti della significatività ($p < 0,0287$). Ciò si osserva anche dalla sovrapposizione delle curve.

Nel terzo grafico delle curve di sopravvivenza dei soli farmaci generici (C), la presenza della differenziazione degli anni nelle curve è statisticamente significativa per il processo decisionale dalla data di inserimento dell'istanza di P&R alla conclusione della verifica amministrativa ($p < 0,0001$). Si osserva, infatti, che le curve non si sovrappongono e che dal 2018 al 2021 per i farmaci generici emerge una riduzione dei tempi.

4. Durata intero procedimento

L'indicatore "**Durata intero procedimento**" misura il tempo di gestione, valutazione e lavorazione che si impiega dal completamento della verifica amministrativa alla data di conclusione del procedimento, che corrisponde al momento in cui il CDA emana la propria delibera oppure la procedura è conclusa in quanto contrattata, non contrattata oppure con accordo non raggiunto.

Dalla Tabella 9 si osserva che, per ciascun anno, quasi la totalità delle procedure entrate nel sistema NPR sono state concluse.

In media nel periodo 2018-2021, per tutte le tipologie negoziali, si è concluso l'83,6% delle pratiche di P&R sottomesse ed in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a 152,3 giorni. Il tempo medio nel periodo 2018-2021 è pari a 89,5 giorni per le procedure relative ai generici e 256,1 giorni medi per tutte le altre procedure non generiche.

Per il **2018** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 98,7% delle procedure entrate nel 2018: sono stati impiegati, in media per i non generici 285,1 giorni e per i generici 95,2 giorni (**da 9,5 mesi se non generico a 3,2 mesi se generico**). Il restante 1,3% circa è relativo alle procedure entrate nel 2018 e per le quali non è presente la data relativa alla conclusione del procedimento, attribuibile alla mancata segnalazione della data nel sistema.

Per il **2019** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 96,3% delle procedure entrate nel 2019: sono stati impiegati, in media per i non generici 276 giorni e per i generici 104 giorni (**da 9,2 mesi se non generico a 3,5 mesi se generico**). Il restante 3,7% è dovuto all'assenza di entrambe le date o soltanto della data di conclusione del procedimento.

Per il **2020** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 86,4% delle procedure entrate nel 2020: sono stati impiegati, in media per i non generici 251 giorni e per i generici 95,9 giorni (**da 8,4 mesi e mezzo se non generico a 3,2 mesi e mezzo se generico**). Il restante 13,6% è dovuto all'assenza di entrambe le date o della data relativa alla conclusione del procedimento, oppure la maggior parte di queste sono procedure in fase di lavorazione che si chiuderanno nell'anno successivo.

Per il **2021** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 57,5% delle procedure entrate nel 2021, l'82,5% delle procedure generiche sono state concluse impiegando in media 62 giorni (**da 2 mesi se generici**). Analizzando, in particolare, i generici che hanno la maggior parte delle procedure concluse, la restante percentuale del 17,5% è dovuta all'assenza di entrambe le date o soltanto della data di conclusione del procedimento, e la maggior parte di queste sono procedure in fase di lavorazione che si chiuderanno nell'anno successivo.

Oltre che alla tabella di sintesi, anche dai *boxplot* della Figura 14, si osserva che l'indicatore è leggermente diminuito da un anno all'altro. Per quest'indicatore non viene mostrata la categoria "Altro" per il 2021 perché ha una percentuale molto bassa di conclusione delle procedure.

Dalla Tabella 9 è possibile osservare come il valore mediano per tale indicatore risulta essere abbastanza vicino alla media per i tre anni consolidati (2018, 2019 e 2020) e, dunque, il risultato dell'indicatore ottenuto con la media risulta essere robusto.

La maggior parte dei procedimenti non ancora conclusi sono non generici, dato che la percentuale di completamento delle procedure è più bassa per la categoria “Altro”.

Il completamento delle attività nello stesso anno (cfr. ultime due colonne della Tabella 9) è andato migliorando negli anni e il 2021 presenta le percentuali più alte: questo può essere dovuto al fatto che la maggior parte delle procedure analizzate e concluse riguardano i generici, procedure per natura più semplici e per le quali sono state introdotte, a fine 2020, ulteriori semplificazioni con la nuova “*Procedura semplificata di prezzo e rimborso per i farmaci equivalenti/biosimilari*”¹.

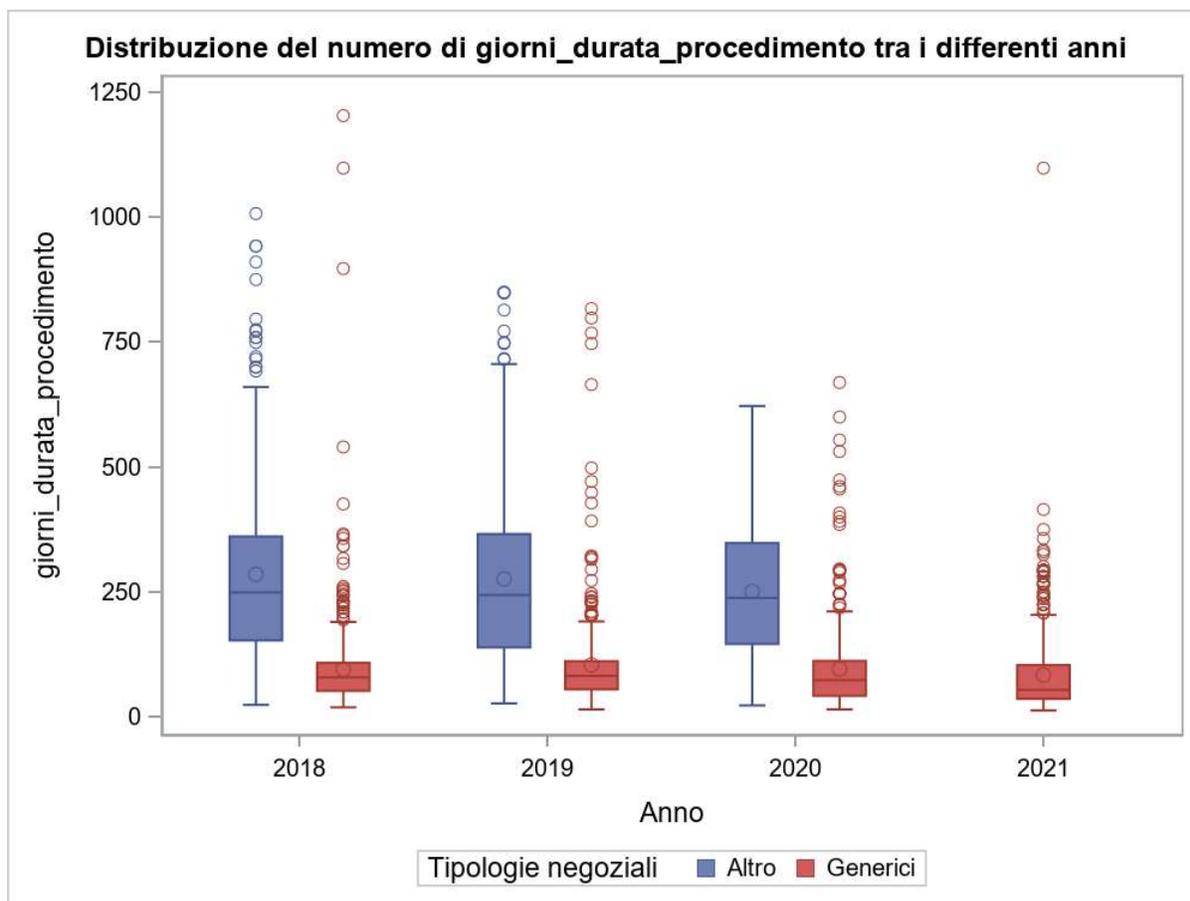
1 (1) (<https://www.AIFA.gov.it/-/procedura-semplificata-di-prezzo-e-rimborso-per-i-farmaci-equivalenti-biosimilari>)

Tabella 9: Indicatore durata intero procedimento (tempo in giorni) nel periodo 2018-2021, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	N° procedure entrate e concluse	(%) Procedure chiuse	Media	IC 95%	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	IQR	N° procedure concluse nello stesso anno	% Procedure concluse nello stesso anno
2018	Altro	348	342	98,3%	285,1	(266,2 - 303,9)	24,0	153,0	249,0	361,0	1.007,0	208,0	104	30%
2018	Generici	589	583	99,0%	95,2	(87,8 - 102,6)	19,0	52,0	79,0	108,0	1.203,0	56,0	434	74%
Totale anno 2018		937	925	98,7%	165,4	(155,1 - 175,7)	19,0	62,0	102,0	223,0	1.203,0	161,0	538	58%
2019	Altro	295	279	94,6%	276,0	(255,6 - 296,4)	27,0	139,0	244,0	366,0	850,0	227,0	82	29%
2019	Generici	389	380	97,7%	104,0	(93,8 - 114,2)	15,0	55,0	82,0	111,5	817,0	56,5	286	75%
Totale anno 2019		684	659	96,3%	176,8	(164,5 - 189,1)	15,0	70,0	112,0	237,0	850,0	167,0	368	56%
2020	Altro	430	327	76,0%	251,0	(236,7 - 265,3)	23,0	146,0	238,0	348,0	622,0	202,0	115	35%
2020	Generici	418	406	97,1%	95,9	(87,4 - 104,4)	15,0	42,0	73,5	112,0	669,0	70,0	287	71%
Totale anno 2020		848	733	86,4%	165,1	(155,4 - 174,8)	15,0	62,0	118,0	245,0	669,0	183,0	402	55%
2021*	Altro	454	134	29,5%	152,9	(133,2 - 172,6)	22,0	89,0	130,0	199,0	1.098,0	110,0	127	95%
2021	Generici	508	419	82,5%	62,0	(57,5 - 66,5)	13,0	34,0	47,0	74,0	325,0	40,0	416	99%
Totale anno 2021		962	553	57,5%	84,0	(77,3 - 90,7)	13,0	36,0	54,0	104,0	1.098,0	68,0	543	98%
2018-2021	Altro	1527	1082	70,9%	256,1	(246,4 ; 265,7)	22,0	134,0	230,0	346,0	1.098,0	212,0	428	40%
2018-2021	Generici	1904	1788	93,9%	89,5	(85,5 ; 93,4)	13,0	42,0	71,0	104,0	1.203,0	62,0	1423	80%
Periodo 2018-2021		3431	2870	83,6%	152,3	(147 - 157,6)	13,0	55,0	98,0	202,0	1.203,0	147,0	1851	64%

* anno 2021 non completo per la categoria "Altro" e dunque il valore dell'indicatore non è consolidato

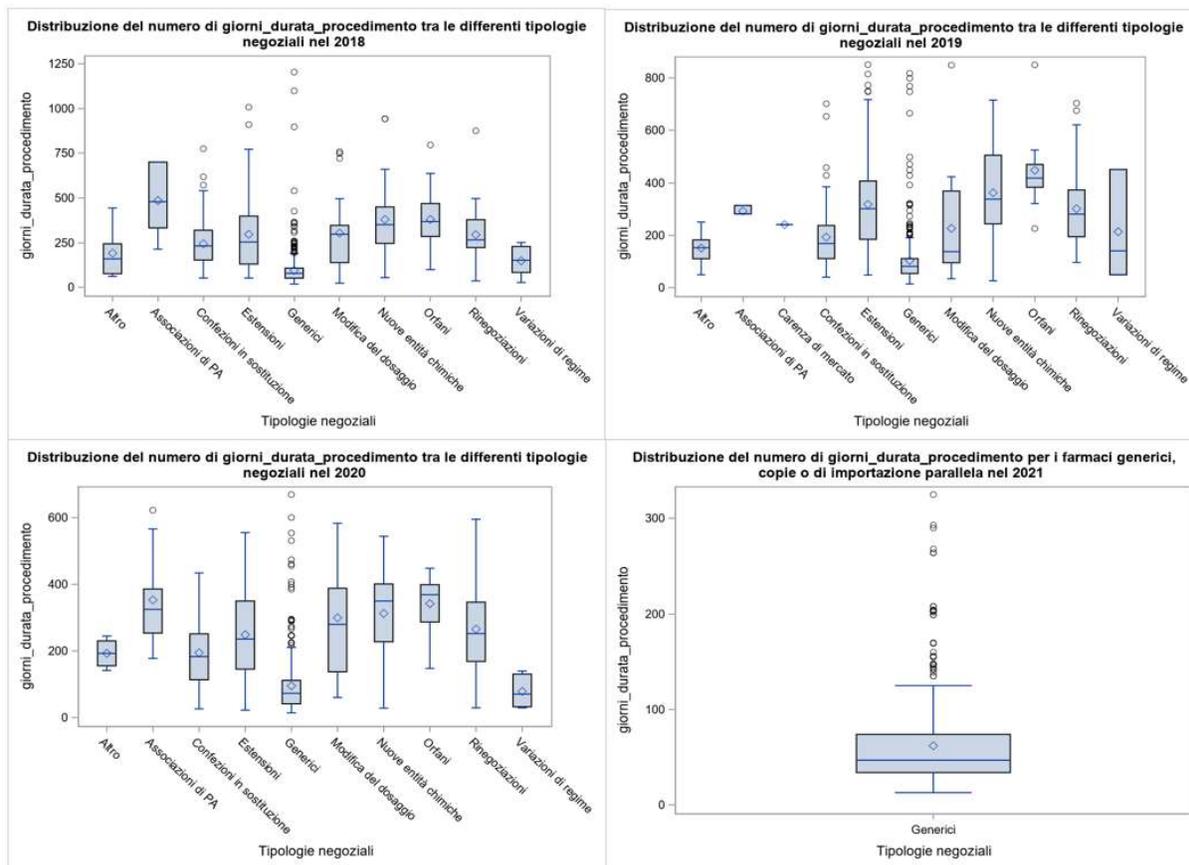
Figura 14: Boxplot dell'indicatore durata intero procedimento (tempo in giorni) negli anni.



In Figura 14 vengono mostrati graficamente i valori della tabella di sintesi. Dalla figura si osserva che la variabilità di questo indicatore (la distanza tra primo e terzo quartile) è maggiore per la categoria negoziale dei farmaci non generici rispetto a quella dei generici; soltanto l'anno 2020 presenta una maggior variazione di tempo dell'intero procedimento tra le procedure dei generici. I valori di *outliers* sono presenti maggiormente tra i generici, ma li osserviamo anche tra i non generici per il 2018 e il 2019.

L'andamento dell'indicatore negli anni, differenziato per tipologia, è abbastanza stabile nel tempo e la distanza tra la media e la mediana negli anni è andata piuttosto a diminuire nei due gruppi. Nel dettaglio, il *trend* di "Altro" e "Generici" tende a diminuire negli anni. Per il 2021, come anticipato, si mostra soltanto l'andamento dei generici in quanto sono dati più affidabili data la conclusione della maggior parte delle procedure.

Figura 15: Boxplot dell'indicatore durata intero procedimento (tempo in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.

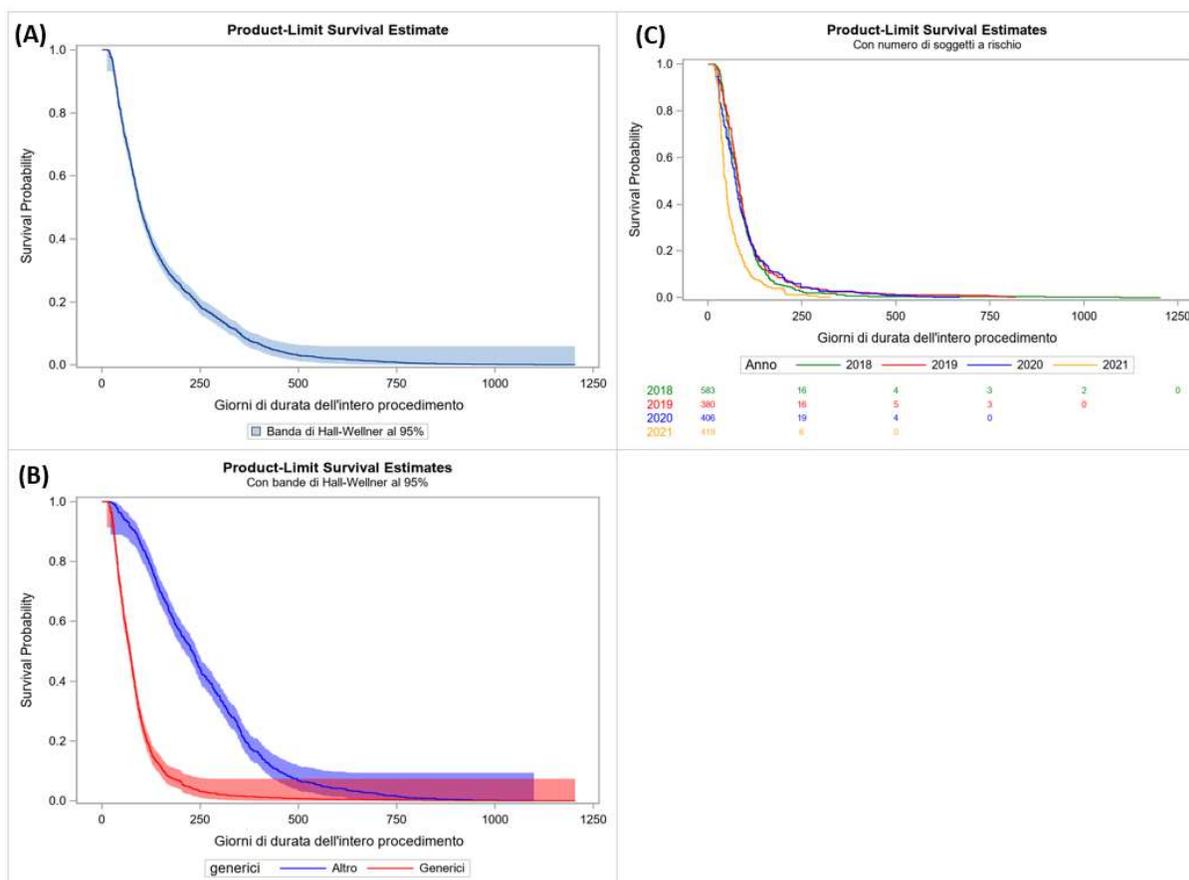


Nella Figura 15 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore: nel **2018** i valori medi e mediani più alti corrispondono alle tipologie di negoziazione associazioni di principi attivi (485,2 e 479 con n=5), farmaci orfani (380,1 e 368,5 con n=18) e nuove entità chimiche (380 e 351 con n=30), mentre valori bassi si rilevano per i farmaci generici (95,2 e 79 con n=583) e per le variazioni di regime di fornitura (148,7 e 152 con n=11); nel **2019** i valori medi e mediani più alti corrispondono ai farmaci orfani (447,7 e 418 con n=10), nuove entità chimiche (362,2 e 338 con n=37) ed estensioni delle indicazioni (318,1 e 301,5 con n=74), mentre i valori più bassi si riscontrano per i farmaci generici (104 e 82 con n=380); nel **2020** le medie e le mediane tornano ad essere più alte per le tipologie delle associazioni di principi attivi (353,2 e 325 con n=13), farmaci orfani (342 e 369 con n=14) e nuove entità chimiche (312,7 e 350 con n=27), in diminuzione in ogni categoria, mentre i valori più bassi si registrano per le variazioni di regime (79,3 e 71 con n=6) e per i farmaci generici (95,9 e 73,5 con n=406) che hanno subito una maggior varietà.

Le altre tipologie negoziali si trovano in valori di media e mediana compresi tra queste categorie. In particolare, dai *boxplot* è possibile notare come la variazione tra primo e terzo quartile aumenta negli anni, nonostante le stime degli indicatori si siano ottimizzate. Le **confezioni in sostituzione** sono la categoria di procedure che, oltre ai generici, presentano un numero maggiore di procedure: nel 2018 sono pari a 115 (concluse in 244,2 giorni medi e 232 giorni mediani), nel 2019 pari a 88

(concluse in 193,3 giorni medi e 169 giorni mediani) e anche nel 2020 pari a 88 (concluse in 195,1 giorni medi e 183,5 giorni mediani).

Figura 16: Curve di Kaplan-Meier dell'indicatore durata intero procedimento tempo-giorni per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B) e per singolo anno e per i generici (C).



La Figura 16 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di sopravvivenza delle procedure nel periodo 2018-2021, in base al tempo in giorni di elaborazione delle procedure dalla data di inserimento dell'istanza di P&R di conclusione del procedimento negoziale.

Osservando la curva (A), il 75% delle procedure ha un valore di indicatore stimato (tempo-giorni) al massimo pari a 202 giorni, non facendo differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2021. Nel secondo grafico delle curve di sopravvivenza (B), la differenza in termini di tempo che intercorre dalla data di inserimento alla data di conclusione del procedimento tra i farmaci generici (rosso) e non generici (blu), rilevata attraverso il Test Log-Rank, è risultata statisticamente significativa ($p < 0,0001$). Ciò conferma quanto osservato nelle analisi descrittive e anche dalla non sovrapponibilità delle due curve.

Nel terzo grafico delle curve di sopravvivenza dei soli farmaci generici (C), la presenza della differenziazione degli anni nelle curve è statisticamente significativa per il processo decisionale ($p < 0,0001$). Si osserva infatti che le curve non si sovrappongono e il tempo all'evento si riduce confrontando gli anni.

5. Tempo per la trasmissione in G.U.R.I.

L'indicatore **“Tempo per la trasmissione in G.U.R.I.”** misura il tempo di gestione, valutazione e lavorazione che si impiega dalla data di completamento della procedura alla data di decisione finale e trasmissione in G.U.R.I. del provvedimento.

Dalla Tabella 10 si osserva che, per ciascun anno, quasi la totalità delle procedure entrate nel sistema NPR sono state concluse dall'AIFA.

In media nel periodo 2018-2021, di tutte le tipologie negoziali, è stato concluso il 62,2% delle procedure sottomesse ed in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a 64,2 giorni. Il tempo medio di impiego nel periodo 2018-2021 è pari a 66,7 giorni per le procedure dei generici e 62,8 giorni medi per tutte le altre procedure non generiche.

Per il **2018** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 72,7% delle procedure entrate nel 2018: sono stati impiegati in media per i non generici 76,6 giorni e per i generici 74,3 giorni (**da 2,5 mesi se non generico a 2,5 mesi se generico**). Il restante 27,3% circa è relativo alle procedure entrate nel 2018 e per le quali non è presente la data di trasmissione del provvedimento in Gazzetta Ufficiale.

Per il **2019** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 80,4% delle procedure entrate nel 2019: sono stati impiegati in media per i non generici 62,3 giorni e per i generici 72,9 giorni (**da 2,0 mesi se non generico a 2,4 mesi se generico**). Il restante 19,6% è dovuto all'assenza di entrambe le date o soltanto della data di trasmissione del provvedimento in Gazzetta Ufficiale.

Per il **2020** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 64,4% delle procedure entrate nel 2020: sono stati impiegati in media per i non generici 64,5 giorni e per i generici 51,3 giorni (**da 2,1 mesi se non generico a 1,7 mesi se generico**). Il restante 35,6% è dovuto all'assenza di entrambe le date o soltanto della data di trasmissione del provvedimento in Gazzetta Ufficiale, oppure la maggior parte di queste sono procedure in fase di lavorazione che si chiuderanno nell'anno successivo.

Per il **2021** la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 37,3% delle procedure entrate nel 2021: il 71,8% delle procedure generiche si sono concluse impiegando in media 62,8 giorni (**da 1,6 mesi se generici**). Analizzando, in particolare, i generici che presentano la maggior parte delle procedure concluse, la restante percentuale del 28,2% è dovuta all'assenza di entrambe le date o soltanto della data di conclusione del procedimento, oppure la maggior parte di queste sono procedure in fase di lavorazione che si chiuderanno nell'anno successivo.

Oltre che alla tabella di sintesi, anche dai boxplot della Figura 17, si osserva che l'indicatore è leggermente diminuito da un anno all'altro, ad eccezione delle tipologie di farmaci non generiche hanno subito un aumento nell'anno 2020 (primo anno di pandemia da Covid-19). Per quest'indicatore non viene mostrata la categoria “Altro” per il 2021 perché presenta una percentuale molto bassa di chiusura delle procedure.

Dalla Tabella 10 è possibile osservare come il valore mediano per tale indicatore risulti essere abbastanza vicino alla media per i tre anni consolidati (2018, 2019 e 2020), e dunque il risultato dell'indicatore ottenuto con la media risulta essere abbastanza robusto.

La maggior parte dei procedimenti non ancora conclusi nel tempo sono attribuibili ai farmaci non generici, dato che la percentuale di completamento delle procedure è più bassa per la categoria “Altro”.

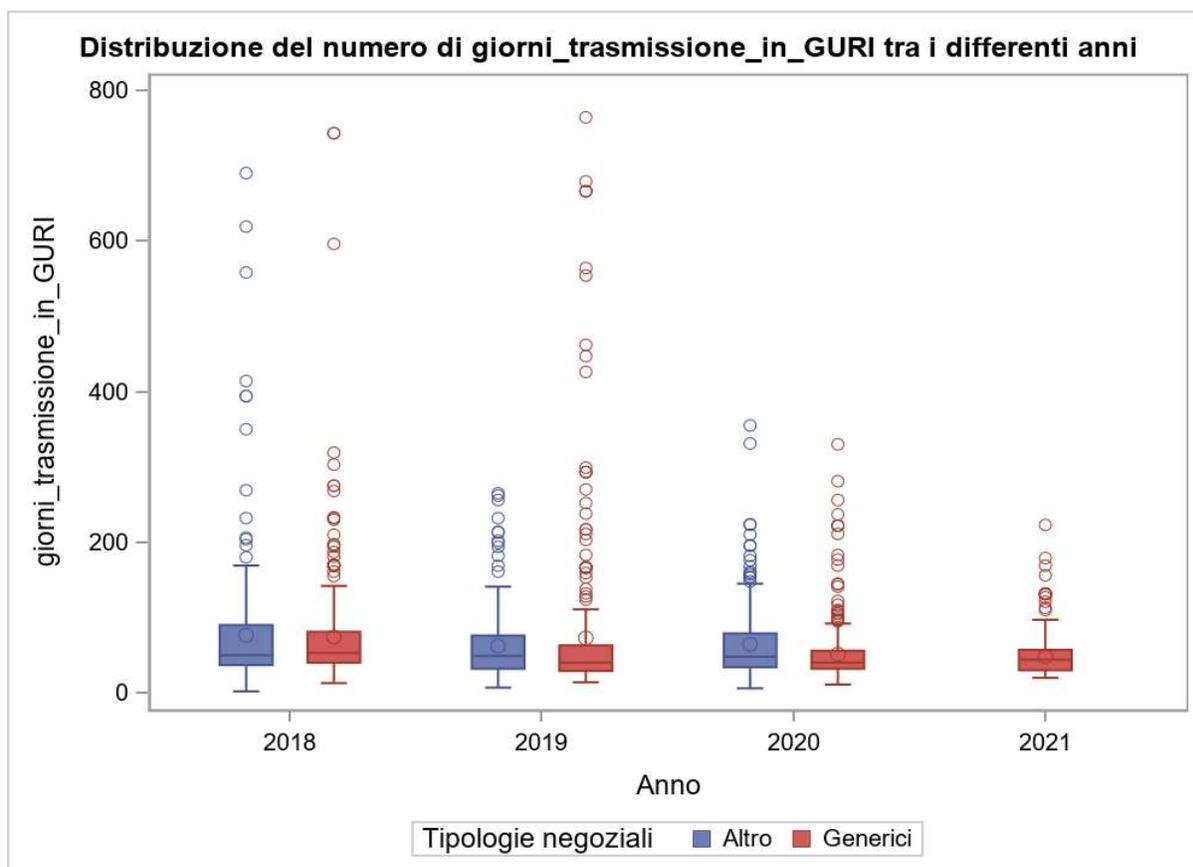
Si osserva che la percentuale di procedure concluse negli anni non è molto soddisfacente rispetto agli altri indicatori, da cui emergono percentuali più alte: ciò è dovuto al fatto che non per tutte le procedure si ha una corrispondente pubblicazione del provvedimento finale in Gazzetta Ufficiale; questo può dipendere dalla sospensione di alcune procedure, oppure dal fatto, osservato soprattutto nell’ultimo anno, che le importazioni parallele richiedono un maggior tempo per la conclusione dell’intero procedimento e per la trasmissione in G.U.R.I. del relativo provvedimento. Perciò, per queste non è stata ancora popolata la data di trasmissione in G.U.R.I. e di conseguenza esse non vengono incluse nel calcolo dei tempi.

Tabella 10: Indicatore trasmissione in G.U.R.I. (tempo in giorni) nel periodo 2018-2021, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	N° procedure entrate e concluse	(%) Procedure chiuse	Media	IC 95%	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	IQR	N° procedure concluse e rinviate nello stesso anno	% Procedure concluse e rinviate nello stesso anno
2018	Altro	348	245	70,4%	76,6	(66; 87,3)	2,0	37,0	50,0	90,0	690,0	53,0	187	76%
2018	Generici	589	436	74,0%	74,3	(67,6; 80,9)	13,0	40,0	53,0	81,0	743,0	41,0	370	85%
Totale anno 2018		937	681	72,7%	75,1	(69,4; 80,8)	2,0	39,0	51,0	84,0	743,0	45,0	557	82%
2019	Altro	295	235	79,7%	62,3	(56,4; 68,2)	7,0	32,0	49,0	76,0	265,0	44,0	195	83%
2019	Generici	389	315	81,0%	72,9	(61,1; 84,7)	14,0	29,0	40,0	63,0	764,0	34,0	265	84%
Totale anno 2019		684	550	80,4%	68,4	(61,2; 75,6)	7,0	32,0	42,0	70,0	764,0	38,0	460	84%
2020	Altro	430	231	53,7%	64,5	(58,1; 70,8)	6,0	34,0	48,0	79,0	355,0	45,0	200	87%
2020	Generici	418	315	75,4%	51,3	(46,8; 55,8)	11,0	32,0	40,0	56,0	330,0	24,0	278	88%
Totale anno 2020		848	546	64,4%	56,9	(53,1; 60,7)	6,0	33,0	43,0	62,0	355,0	29,0	478	88%
2021*	Altro	454	58	12,8%	51,1	(44,7; 57,5)	20,0	27,0	45,5	75,0	132,0	48,0	58	100%
2021	Generici	508	301	59,3%	47,4	(44,6; 50,3)	20,0	30,0	43,0	57,0	223,0	27,0	301	100%
Totale anno 2021		962	359	37,3%	48,0	(45,5; 50,6)	20,0	30,0	44,0	57,0	223,0	27,0	359	100%
2018-2021	Altro	1527	769	50,4%	66,7	(62,3; 71)	2,0	34,0	48,0	79,0	690,0	45,0	640	83%
2018-2021	Generici	1904	1367	71,8%	62,8	(59,1; 66,5)	11,0	33,0	43,0	63,0	764,0	30,0	1214	89%
Periodo 2018-2021		3431	2136	62,3%	64,2	(61,3; 67)	2,0	34,0	45,0	70,0	764,0	36,0	1854	87%

*anno 2021 non completo per la categoria "Altro" e dunque il valore dell'indicatore non è consolidato

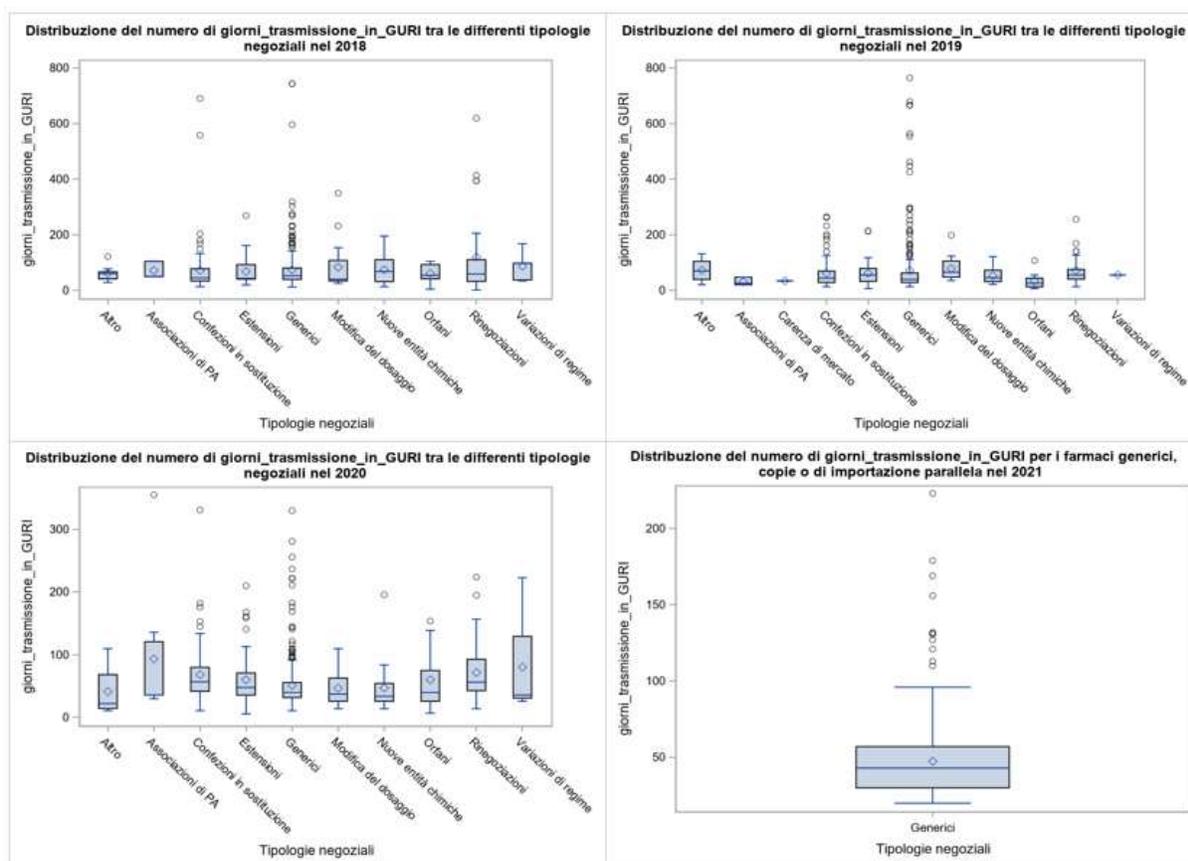
Figura 17: Boxplot dell'indicatore trasmissione in G.U.R.I. (tempo in giorni) negli anni.



In Figura 17 vengono mostrati graficamente i valori della tabella di sintesi. Dalla figura si osserva che la variabilità di tale indicatore (la distanza tra primo e terzo quartile) è maggiore per la categoria negoziabile dei farmaci non generici piuttosto che per i generici; la variazione per le procedure relative ai farmaci generici si riduce nel tempo. I valori di *outliers* sono presenti maggiormente nei generici, ma li osserviamo anche nei non generici, soprattutto nel 2018.

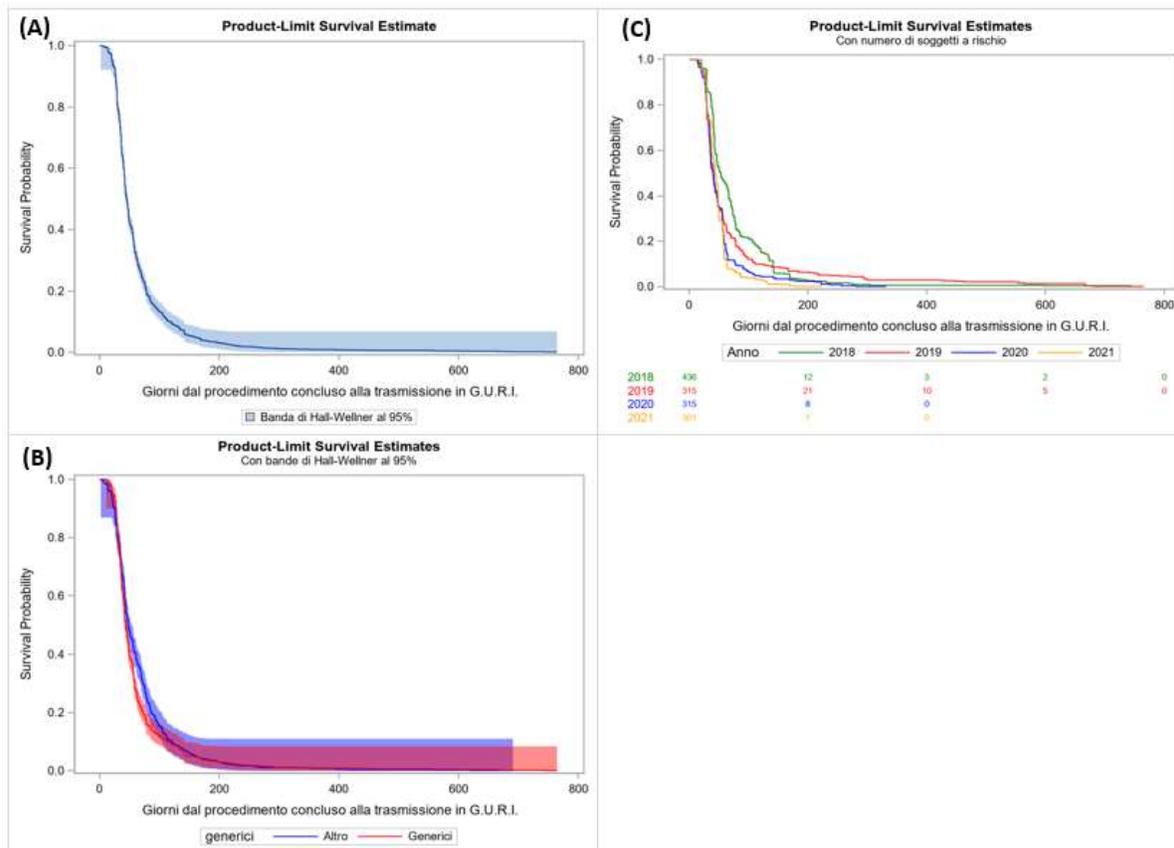
L'andamento dell'indicatore negli anni, differenziato per tipologia, è abbastanza stabile nel tempo e la distanza tra la media e la mediana negli anni è andata piuttosto a diminuire nei due gruppi. Nel dettaglio, il *trend* di "Altro" e "Generici" tende a diminuire negli anni. Solo nel 2020 c'è un aumento per la categoria "Altro". Per il 2021, come anticipato, si mostra soltanto l'andamento dei generici in quanto sono dati più affidabili data la conclusione della maggior parte delle procedure.

Figura 18: Boxplot dell'indicatore CHMP-CE (tempo in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



Nella Figura 18 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore: nel **2018** i valori medi e mediani più alti corrispondono alle tipologie di rinegozzazioni (121,1 e 59,5 con n= 26), variazioni di regime (87,4 e 98,0 con n=5) e modifica del dosaggio (84,0 e 40,5 con n=16), mentre si rilevano valori bassi per i farmaci orfani (61,5 e 55,0 con n=13); nel **2019** i valori medi e mediani più alti corrispondono alle procedure relative alla modifica del dosaggio (79,1 e 66,0 con n=14), mentre i valori più bassi si osservano per le associazioni di principi attivi (31,7 e 26 con n=3); nel **2020** medie e mediane più alte si riscontrano per le tipologie delle associazioni di principi attivi (93,3 e 36,0 con n=11) e variazioni del regime (80,3 e 36,0 con n= 4), mentre i valori più bassi si rilevano per altro (41,5 e 22,5 con n=4). Le altre tipologie negoziali si trovano in valori di media e mediana compresi tra queste categorie. In particolare, dai *boxplot* è possibile notare come la variazione tra primo e terzo quartile aumenta negli anni, nonostante le stime degli indicatori si siano ottimizzate. Le **confezioni in sostituzione** sono la categoria di procedure che, oltre ai generici, presentano un numero maggiore di procedure: nel 2018 sono pari a 88 (concluse in 71,8 giorni medi e 45,5 giorni mediani), nel 2019 pari a 81 (concluse in 62,4 giorni medi e 45,0 giorni mediani) e anche nel 2020 pari a 67 (concluse in 68,4 giorni medi e 57 giorni mediani).

Figura 19: Curve di Kaplan-Meier dell'indicatore trasmissione in G.U.R.I. tempo-giorni per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B) e per singolo e per i generici (C).



La Figura 19 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di sopravvivenza delle procedure nel periodo 2018-2021 in base al tempo in giorni di elaborazione delle procedure dalla data di conclusione del procedimento alla data di decisione e trasmissione del relativo provvedimento in G.U.R.I. .

Osservando la curva **(A)**, il 75% delle procedure ha un valore di indicatore stimato (tempo-giorni) al massimo pari a 70 giorni, non differenziando tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2021.

Nel secondo grafico delle curve di sopravvivenza **(B)**, la differenza in termini di tempo che intercorre dalla data di inserimento dell'istanza di P&R alla data di conclusione del procedimento tra i farmaci generici (rosso) e non generici (blu), rilevata attraverso il Test Log-Rank, è risultata statisticamente significativa ($p < 0,004$). Ciò conferma quanto osservato nelle analisi descrittive.

Nel terzo grafico delle curve di sopravvivenza dei soli farmaci generici **(C)**, la presenza della differenziazione degli anni nelle curve è statisticamente significativa per il processo decisionale ($p < 0,0001$). Si osserva, infatti, che le curve non si sovrappongono e il tempo all'evento si riduce confrontando gli anni.

Le tempistiche italiane confrontate con quelle EU

Rispetto ai tempi medi europei, in Italia, le tempistiche necessarie per la valutazione, la decisione di rimborsabilità e per la definizione del prezzo di un medicinale sono da ritenersi soddisfacenti, anche in considerazione di una recente pubblicazione (*"EFPIA patients W.A.I.T. Indicator 2021 survey "QVIA – April 2022)* che ha presentato l'analisi delle tempistiche medie di 39 paesi (di cui 27 EU e 10 non EU) con cui sono resi disponibili ai pazienti i nuovi medicinali nel quadriennio 2017-2020.

Da tale analisi emerge, infatti, che l'Italia si posiziona tra i primi paesi europei in termini di numero di farmaci resi accessibili ai pazienti, di farmaci rimborsati e di tempi di disponibilità per i pazienti. Più in dettaglio, l'Italia è al **quarto posto in termini di numero di farmaci rimborsabili** (127, pari al 79% dei 160 medicinali autorizzati all'immissione in commercio da parte dell'EMA nel quadriennio 2017-2020 e presi in esame nell'analisi), preceduta da Germania (147), Danimarca (129) e Austria (127) e rispetto ad una media EU di 74 farmaci, corrispondenti al 46%.

In termini di tempo di disponibilità, che rappresenta il tempo che intercorre tra l'autorizzazione all'immissione in commercio e la data di accesso del farmaco ai pazienti (e che corrisponde, nella maggior parte dei paesi europei, al momento in cui i medicinali accedono alla lista di rimborsabilità), l'Italia si posiziona con un valore medio pari a **429 giorni**, rispetto a una **media europea di 511 giorni**.

Conclusioni

Dall'analisi condotta per il quadriennio 2018-2021, si evince che il numero delle istanze sottomesse al Settore HTA ed economia del farmaco dalle aziende farmaceutiche per la richiesta di rimborsabilità e prezzo è da ritenersi costante nel tempo con un numero medio annuale di procedure pari a 858.

Le procedure più numerose, calcolate tra tutte le tipologie negoziali, sul totale delle procedure dal 2018 al 2021, sono quelle che hanno ad oggetto i farmaci generici, biosimilari, copia e importazioni parallele pari a circa il 55%.

Le procedure relative ai farmaci orfani e alle estensioni delle indicazioni negli anni 2018-2021 risultano costanti nel quadriennio, mentre sono in aumento quelle relative alle nuove entità chimiche e alle rinegoziazioni del prezzo.

Complessivamente, il tempo di valutazione di una procedura di P&R, dalla data di avvio del procedimento alla data di conclusione, comprese le valutazioni effettuate dalle commissioni consultive dell'Agenzia (Segretariato HTA, Commissione Tecnico Scientifica e Comitato Prezzi e Rimborso) nell'anno 2018 è in media di 285,1 giorni se il farmaco non è generico, mentre di 95,2 giorni se il farmaco è generico. Nel 2019 è in media di 276 giorni se il farmaco non è generico e di 104 giorni se il farmaco è generico. Nel 2020 è in media di 251 giorni se il farmaco non è generico e di 95,9 giorni se il farmaco è generico.

Per il 2021 l'indicatore relativo al tempo di valutazione della procedura sarà consolidato nel corso del 2022, poiché il numero delle procedure non concluse risulta ancora elevato al momento dell'estrazione effettuata il 10 gennaio 2022.

Il periodo di analisi del presente studio include due anni di attività svolta dovendo fronteggiare l'emergenza epidemiologica derivante dalla pandemia da COVID-19.

L'AIFA ha operato affinché le proprie competenze ordinarie non venissero compromesse dalla gestione dell'emergenza sanitaria, continuando a garantire l'accesso ai farmaci non solo per la cura malattia da COVID-19, ma per tutti i bisogni di salute, assicurandone l'impiego sicuro ed appropriato a tutela della salute pubblica. Inoltre, l'AIFA ha provveduto alla valutazione delle modalità d'uso di farmaci autorizzati in emergenza (e.g. antivirali, anticorpi monoclonali) e dei vaccini per la prevenzione dell'infezione da SARS Cov-2, nonché degli studi clinici per la raccolta dei dati delle terapie utilizzate per contrastare la pandemia, affinché le informazioni potessero essere disponibili alla comunità scientifica, attraverso procedure rigorose e standardizzate, assicurando al contempo l'unitarietà nazionale.

Rispetto ai tempi medi europei, in Italia, le tempistiche impiegate per i procedimenti di valutazione della rimborsabilità e della definizione del prezzo dei medicinali sono da ritenersi soddisfacenti, posizionandosi al di sotto della media europea.

Limiti

L'analisi condotta presenta alcune limitazioni dovute principalmente alle differenti percentuali di completamento delle istanze presentate nel quadriennio considerato che producono i propri effetti anche in termini di confrontabilità dei risultati nei singoli anni del quadriennio. Tali effetti saranno valutati in analisi successive, attraverso nuove estrazioni dei dati delle tempistiche delle procedure, quando queste verranno completate nell'anno 2022, consolidando ulteriormente i risultati relativi all'anno 2021.

Come ulteriore limitazione si evidenzia che, in particolare, l'indicatore "intero procedimento" non consente di distinguere alcune fasi di sospensione della procedura negoziale, dovute a eventuali interruzioni dell'iter amministrativo e derivanti da sottomissione parziale di documentazione da parte dell'Azienda Farmaceutica, oppure tardiva rispetto alla calendarizzazione dei lavori delle Commissioni, o ancora, e principalmente, le sospensioni richieste dell'azienda farmaceutica per la formulazione di controdeduzioni; ulteriori proposte negoziali (i cosiddetti "clock stop"). In particolare, i *clock stop* condizionano significativamente le tempistiche oggetto dell'analisi, ampliandone la valorizzazione rispetto al numero effettivo di giorni necessari al completamento della procedura di negoziazione.

Pertanto, al fine di tracciare con maggior dettaglio e precisione queste tempistiche l'Agenzia si sta dotando di ulteriori sistemi di tracciatura e rilevazione delle tempistiche di procedimenti amministrativi di propria competenza, anche con l'obiettivo finale di monitorare e migliorare la qualità del servizio reso.