



**AIFA**

**AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

RAPPORTO SULLE TEMPISTICHE DELLE PROCEDURE DI  
PREZZO E RIMBORSO DEI FARMACI NEL PERIODO  
GENNAIO 2018 – 2022

AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL FARMACO

SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

*Aprile 2023*

## Indice

Executive Summary .....	4
Introduzione .....	5
Il processo di determinazione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci .....	6
Metodi .....	7
Definizione del campione e degli indicatori.....	7
Analisi statistica.....	9
Risultati.....	13
Estrazione dati.....	13
Inquadramento generale .....	14
1. CHMP-CE .....	24
2. CE-sottomissione dossier P&R .....	29
3. Verifica amministrativa .....	35
4. Durata intero procedimento .....	40
5. Tempo per la trasmissione in G.U.R.I.....	51
6. Analisi di sensibilità: valutazione dell'intero procedimento dal punto di vista dell'anno di chiusura.....	59
Conclusioni .....	63
Limiti .....	64

## **Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**

### **Gruppo di lavoro del presente Rapporto:**

COORDINAMENTO:

*Francesco Trotta – 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*

## 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 della sottomissione del Dossier P&R dall'approvazione della Commissione Europea (CE), 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 2022 è pari a 4.122.
- Nel quinquennio 2018-2022 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 824 procedure l'anno.
- I farmaci equivalenti, biosimilari, copia e importazioni parallele rappresentano circa il 55% del totale delle procedure presentate nel quinquennio osservato; le istanze sottomesse per le procedure relative a farmaci orfani, nuove entità chimiche ed estensioni delle indicazioni sono costanti per anno, mentre sono in diminuzione le rinegoziazioni del prezzo.
- Il tempo intercorso tra la data del parere del CHMP e la data della decisione della Commissione Europea (CE), nel 2021 è stato in media di 52,6 giorni per i farmaci non generici e di 98,3 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 2021 è stato in media di 282,4 giorni per i farmaci non generici e 694,6 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 2021 è stata in media di 7,2 giorni per i farmaci non generici e di 2,7 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 (Commissione Tecnico Scientifica e Comitato Prezzi e Rimborso), nel 2021 è stata in media di 243,3 giorni per i farmaci non generici e di 74,2 giorni per i farmaci generici.
- Nel 2021 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 61,1 giorni per i farmaci non generici e di 51,1 giorni per i farmaci generici.

## Introduzione

Ai fini di un'attività di monitoraggio continuo delle procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali, che rientrano nella competenza del Settore HTA, nonché di trasparenza dell'azione amministrativa, 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 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 dell'istruttoria alle commissioni Consultive di AIFA (Commissione Tecnico Scientifica - CTS e Comitato Prezzi e Rimborso - CPR), fino alla conclusione del procedimento e alla trasmissione del provvedimento alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Il presente Rapporto illustra le analisi dei dati aggiornati al 2022 (*data-lock* 5 gennaio 2023), il cui campione di analisi comprende l'attività complessiva condotta relativamente alle procedure nell'ultimo quinquennio (2018-2022).

Il Rapporto esamina anche il tempo che intercorre dal parere del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'EMA alla presentazione del dossier P&R in Italia. Infatti, in questo Rapporto sono state analizzate fasi 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.

Gli obiettivi principali delle analisi presentate nel rapporto sono:

- garantire i principi di trasparenza della pubblica amministrazione, mostrando i tempi delle varie fasi delle procedure di P&R condotte dall'AIFA nel periodo 2018 - 2022;
- informare cittadini e aziende sui tempi di accesso ai farmaci rimborsati;
- valutare la durata delle procedure di Prezzo e Rimborso nel quinquennio 2018-2022;
- 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 tecnico-amministrativa;
- Il Settore HTA ed Economia del Farmaco dell'AIFA e il Segretariato (HTA-S) rilasciano un'istruttoria di valutazione con una proposta di parere che viene trasmessa alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, la quale rilascia il parere vincolante sul valore terapeutico del medicinale definendone il posizionamento in terapia, sul regime di fornitura e sul grado di innovatività. L'istruttoria viene trasmessa 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, gli eventuali elementi di rimborso condizionato (*Managed Entry Agreement* - MEA, compreso il monitoraggio attraverso il sistema dei Registri dell'AIFA), la durata del contratto e, ove necessario, convoca il MAH 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 finale da parte dell'AIFA, che una volta pubblicato sulla G.U.R.I. rende efficaci le condizioni di rimborsabilità e prezzo del farmaco;
- In caso di mancato accordo, il farmaco viene classificato come non rimborsabile, quindi in classe C. Di conseguenza, in tal caso, il prezzo del medicinale è liberamente fissato dal MAH.

## Metodi

### Definizione del campione e degli indicatori

È stata condotta un'analisi descrittiva delle procedure di P&R, presentate da gennaio 2018 a dicembre 2022, utilizzando i dati relativi alle procedure di P&R registrate sul sistema NPR, con *data-lock* al 5 gennaio 2023. 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 centralizzate 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), 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.

Per ogni indicatore è stato osservato uno specifico intervallo temporale riferito ad una fase del procedimento che caratterizza ciascuna procedura:

- i. dal rilascio del parere del CHMP alla decisione della CE (indicatori relativi alla procedura europea);
- ii. 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;
- iii. dalla decisione del CDA fino alla pubblicazione ed efficacia del provvedimento finale.

Nel periodo analizzato, ciascun anno di riferimento è quello relativo alla 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 due categorie:

- le procedure “**Generici**” riferite alle istanze relative ai Farmaci generici, copia o importazione parallela
- le procedure denominate “**Altro**” riferite alle istanze relative a tutte le altre tipologie negoziali descritte in Tabella 2.

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 dossier P&R** 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 valori riportati in Figura sono quelli relativi all’ultimo anno consistente (2021), dal momento che parte delle procedure sottomesse nel 2022 e relative a farmaci non generici sono ancora in fase di valutazione.

La Tabella 1 mostra una sintesi del numero di procedure e delle statistiche descrittive degli indicatori individuati suddivisi per anno, per intero quinquennio osservato e per le due categorie.

Infine, a partire da quest’anno è stata inserita un’analisi di sensibilità per osservare l’indicatore “durata intero procedimento” dal punto di vista dell’anno di conclusione del procedimento da parte dell’AIFA (paragrafo 6), così da ottenere una stima previsionale dei tempi attesi per le procedure entrate e valutate nel 2022. Tale scelta è stata considerata dal momento che l’indicatore relativo a procedure di farmaci non generici non è interpretabile con il metodo inizialmente definito poiché la maggior parte delle procedure (circa il 70%) ancora non è conclusa. Ancora, l’analisi di sensibilità per anno di conclusione delle procedure permette anche di valutare la consistenza dei risultati delle analisi effettuate sull’intero periodo di osservazione (2018-2022).



## Analisi statistica

Le analisi condotte in questo rapporto si basano su un approccio descrittivo delle procedure, su un confronto tra gli anni (2018-2022) 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.

Nella sezione "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 4. Inoltre, viene mostrato il dettaglio dell'ATC di I livello, ulteriormente distribuito per tipologia di negoziazione e per anno (Tabella 5).

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 8, 9, 10, 11 e 13): numero di istanze sottomesse e completate (n e %), media, mediana, primo quartile (Q1), terzo quartile (Q3), minimo, massimo, deviazione standard, distinguendo i risultati tra le procedure secondo le tipologie negoziali "Altro" o "Generici".

La stima degli indicatori è stata calcolata su un campione di procedure per le quali erano presenti le date di inizio e fine nel rispettivo periodo di osservazione rispetto al totale delle istanze presentate ad AIFA attraverso il sistema NPR. 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*).

Per ciascun indicatore, vengono presentati i trend annuali, attraverso dei *boxplot* che mostrano la differenza dei tempi tra i prodotti farmaceutici "Generici" ed "Altro" (Figura 5, 8, 11, 14 e 21). 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 negli anni e per tipologia negoziale (Figura 6, 9, 12, 15 e 22).

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, 20 e 23):

- (A) Tutte le procedure considerate nel periodo gennaio 2018 – dicembre 2022;
- (B) Tutte le procedure del periodo 2018-2022 differenziate in procedure "Altro" e "Generici";

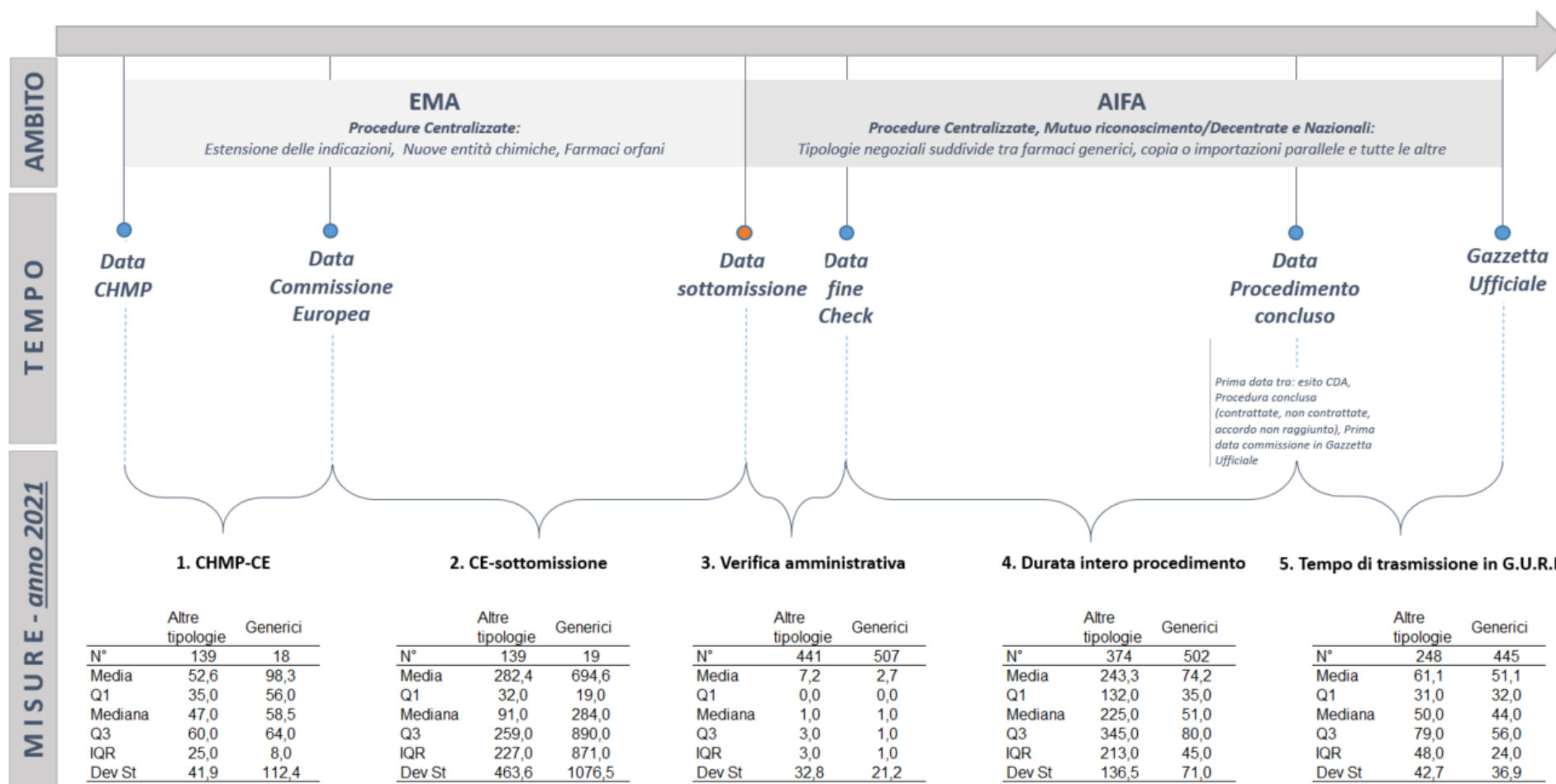
**(C)** Tutte le procedure per i farmaci “Altro” sono state stratificate per anno (tranne che per gli indicatori “durata intero procedimento” e “trasmissione in G.U.R.I.” per i quali sono stati osservati i diversi anni per i soli farmaci “Generici”).

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 nel corso del 2022 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, dalla 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”. Pertanto, si raccomanda di riferirsi sempre all'ultimo rapporto sui tempi disponibile.

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



**Nota:** sono riportati i risultati dell'ultimo anno consolidato (2021), il quale in media, tra tutti gli indicatori, rappresenta l'88% delle procedure entrate nel 2021. Le procedure analizzate (N°) sono tutte quelle procedure presenti nel sistema NPR e quindi aventi la data sottomissione, dal 1 gennaio 2021, 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: risultati dell'analisi del 2022 relativa agli indicatori tempo (in giorni)**

Descrizione	Anno	Altre tipologie negoziali (non generiche, non copie o importazioni parallele)										Farmaci generici, copia o importazione parallela									
		N	Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR	% Procedure concluse	N	Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR	% Procedure concluse
<b>1) CHMP-CE:</b> Giorni impiegati dalla data del CHMP alla data della Commissione Europea. [Altri: Estensioni, Nuove entità chimiche, Orfani]	2018	89	53,6	28,0	35,00	51,0	60,0	351,0	36,9	25,0	94%	20	67,3	55,0	57,00	58,5	63,0	198,0	31,3	6,0	95%
	2019	90	55,7	14,0	35,00	46,5	61,0	592,0	61,0	26,0	96%	11	57,6	25,0	56,00	60,0	64,0	67,0	11,6	8,0	69%
	2020	127	49,7	4,0	35,00	42,0	60,0	354,0	31,3	25,0	93%	11	80,3	50,0	56,00	60,0	85,0	215,0	48,9	29,0	92%
	2021	139	52,6	1,0	35,00	47,0	60,0	398,0	41,9	25,0	99%	18	98,3	46,0	56,00	58,5	64,0	422,0	112,4	8,0	95%
	2022	103	53,1	16,0	35,00	55,0	60,0	238,0	32,0	25,0	88%	16	67,4	1,0	58,50	61,0	74,0	156,0	31,0	15,5	89%
	2018-2022	548	52,7	1,0	35,00	47,0	60,0	592,0	41,1	25,0	94%	76	75,1	1,0	56,50	60,0	64,0	422,0	62,0	7,5	88%
<b>2) CE-sottomissione:</b> Giorni impiegati dalla data della Commissione Europea alla data sottomissione. [Altri: estensioni, nuove entità chimiche, orfani]	2018	94	287,4	-	37,00	110,0	403,0	3.238,0	487,4	366,0	99%	21	217,3	5,0	28,00	97,0	312,0	742,0	244,8	284,0	100%
	2019	92	279,3	-	33,50	93,5	268,5	3.584,0	526,2	235,0	98%	16	663,6	8,0	28,00	84,0	1.188,0	4.340,0	1.119,7	1.160,0	100%
	2020	136	440,7	-	36,00	102,0	578,5	4.802,0	797,1	542,5	100%	12	382,3	6,0	15,50	47,0	363,0	1.831,0	670,7	347,5	100%
	2021	139	282,4	-	32,00	91,0	259,0	2.687,0	463,6	227,0	99%	19	694,6	4,0	19,00	284,0	890,0	4.281,0	1.076,5	871,0	100%
	2022	116	197,4	-	31,00	85,0	218,0	2.201,0	344,3	187,0	99%	18	754,5	6,0	32,00	132,5	1.366,0	3.444,0	1.180,9	1.334,0	100%
	2018-2022	577	302,9	-	33,00	94,0	302,0	4.802,0	559,6	269,0	99%	86	541,3	4,0	23,00	124,0	558,0	4.340,0	930,1	535,0	100%
<b>3) Verifica amministrativa:</b> Giorni impiegati dalla data sottomissione alla data fine check.	2018	348	17,1	-	4,00	7,0	15,5	264,0	28,4	11,5	100%	589	10,1	-	5,00	7,0	12,0	196,0	13,4	7,0	100%
	2019	288	12,9	-	4,00	6,5	14,0	304,0	23,3	10,0	100%	388	9,7	-	3,00	6,0	10,0	249,0	16,2	7,0	100%
	2020	413	6,7	-	1,00	3,0	6,0	116,0	14,3	5,0	100%	418	6,1	-	1,00	3,0	7,0	123,0	10,9	6,0	100%
	2021	441	7,2	-	0,00	1,0	3,0	413,0	32,8	3,0	100%	507	2,7	-	0,00	1,0	1,0	466,0	21,2	1,0	100%
	2022	357	4,2	-	0,00	1,0	3,0	221,0	15,8	3,0	99%	368	1,7	-	0,00	1,0	1,0	156,0	8,4	1,0	100%
	2018-2022	1847	9,3	-	1,00	3,0	7,0	413,0	24,6	6,0	100%	2270	6,3	-	1,00	3,0	7,0	466,0	15,4	6,0	100%
<b>4) Durata intero procedimento:</b> Giorni impiegati dalla data fine check alla data di procedimento concluso.	2018	348	305,7	24,0	153,50	252,0	365,5	1.636,0	236,2	212,0	100%	589	97,2	17,0	52,00	79,0	108,0	1.203,0	98,8	56,0	100%
	2019	287	278,0	27,0	139,00	244,0	362,0	895,0	177,7	223,0	100%	386	105,4	6,0	55,00	80,0	111,0	1.337,0	117,6	56,0	99%
	2020	405	314,6	23,0	169,00	299,0	420,0	838,0	185,5	251,0	98%	415	103,7	15,0	42,00	74,0	113,0	912,0	110,5	71,0	99%
	2021	374	243,3	22,0	132,00	225,0	345,0	654,0	136,5	213,0	85%	502	74,2	13,0	35,00	51,0	80,0	474,0	71,0	45,0	99%
	2022 *	116	114,7	9,0	61,00	99,5	135,5	330,0	74,5	74,5	32%	303	49,6	10,0	27,00	41,0	58,0	225,0	32,5	31,0	82%
	2018-2022	1530	273,1	9,0	133,00	238,0	363,0	1.636,0	188,3	230,0	83%	2195	88,0	6,0	40,00	64,0	100,0	1.337,0	94,9	60,0	97%
<b>4) Tempo per la trasmissione in G.U.R.I.:</b> Giorni impiegati dalla data di procedimento concluso e l'ultimo aggiornamento di data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.	2018	245	79,2	2,0	37,00	50,0	92,0	690,0	92,9	55,0	70%	436	74,4	13,0	40,00	53,0	81,0	743,0	70,7	41,0	74%
	2019	237	65,5	7,0	34,00	51,0	76,0	489,0	55,4	42,0	82%	319	82,0	14,0	29,00	40,0	63,0	1.056,0	142,5	34,0	82%
	2020	289	73,1	6,0	36,00	53,0	85,0	443,0	65,7	49,0	70%	333	57,3	11,0	33,00	41,0	57,0	540,0	60,7	24,0	80%
	2021	248	61,1	4,0	31,00	50,0	79,0	262,0	42,7	48,0	56%	445	51,1	11,0	32,00	44,0	56,0	311,0	36,9	24,0	88%
	2022 *	48	63,1	7,0	34,00	58,0	83,0	178,0	36,8	49,0	13%	225	56,3	13,0	39,00	45,0	69,0	218,0	30,2	30,0	61%
	2018-2022	1067	69,6	2,0	34,00	51,0	83,0	690,0	66,0	49,0	58%	1758	64,3	11,0	34,00	44,0	64,0	1.056,0	78,9	30,0	77%
<b>Totale intero procedimento:</b> Giorni impiegati dalla data di sottomissione all'ultimo aggiornamento di data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.	2018	348	378,6	49,0	205,50	327,5	470,5	1.648,0	250,8	265,0	100%	589	162,4	22,0	111,00	136,0	187,0	1.477,0	119,5	76,0	100%
	2019	288	343,8	54,0	209,00	314,5	431,0	995,0	187,4	222,0	100%	387	182,4	4,0	93,00	135,0	186,0	1.372,0	174,1	93,0	100%
	2020	411	368,1	24,0	222,00	350,0	494,0	855,0	190,4	272,0	100%	418	154,7	28,0	80,00	111,5	174,0	1.037,0	133,0	94,0	100%
	2021	377	286,4	1,0	151,00	278,0	405,0	657,0	145,6	254,0	85%	504	120,8	1,0	72,00	97,0	141,5	512,0	76,9	69,5	99%
	2022 *	127	136,3	1,0	80,00	130,0	186,0	329,0	79,4	106,0	35%	306	91,8	1,0	63,00	85,5	114,0	248,0	42,9	51,0	83%
	2018-2022	1551	327,1	1,0	176,00	294,0	432,0	1.648,0	200,8	256,0	84%	2204	145,1	1,0	82,00	116,0	166,0	1.477,0	122,3	84,0	97%

\*dati non consolidati (procedure concluse <40%)

## Risultati

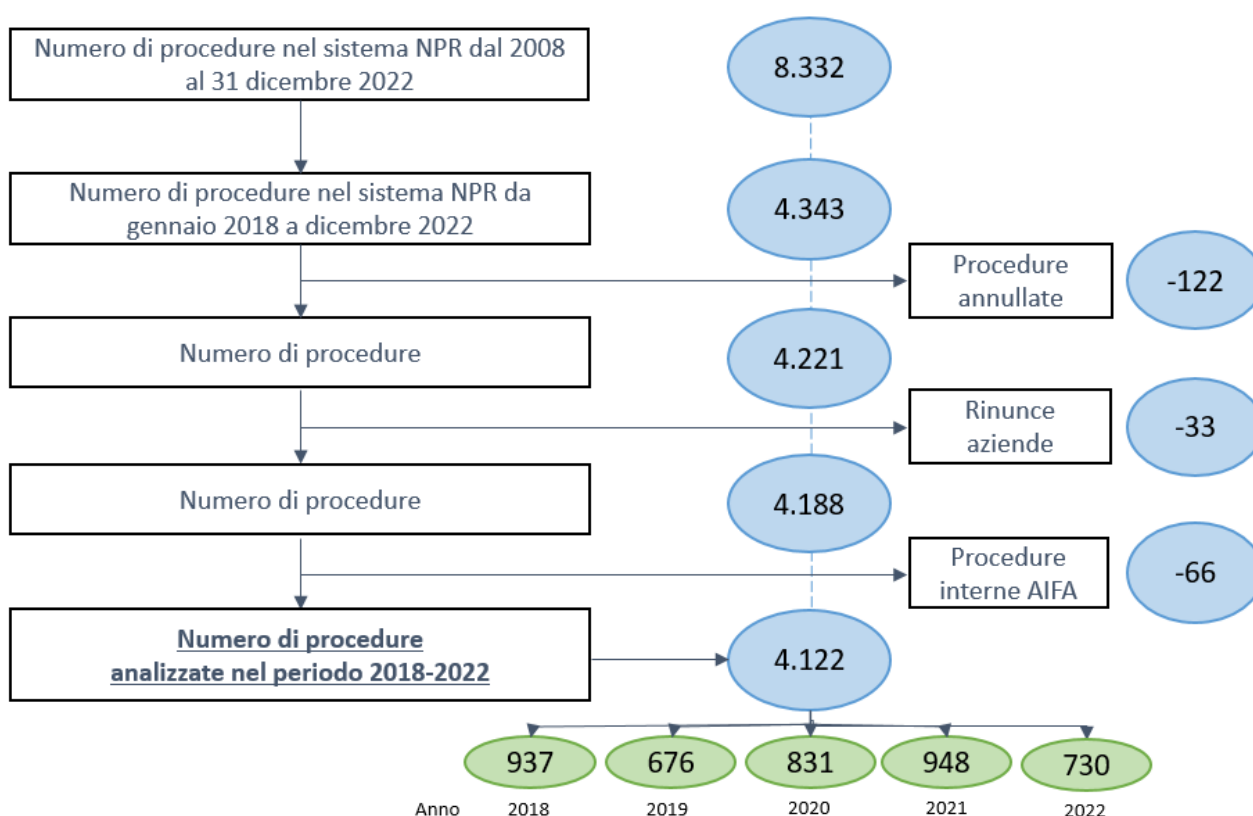
### Estrazione dati

Sono state selezionate 8.332 procedure da gennaio 2008 al 31 dicembre 2022 per valutare i tempi di tutte le fasi 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 di maggiore affidabilità (Figura 2): per tale motivo, sono state selezionate e analizzate 4.122 procedure presenti da gennaio 2018 a dicembre 2022, avendo già escluso procedure annullate, rinunce delle aziende e alcune procedure interne all’AIFA che sono riferite ad argomenti di carattere generale.

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 676 procedure e da un aumento crescente dal 2020 al 2021, rispettivamente pari a 831 e 948 e nel 2022 pari a 730.

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



## Inquadramento generale

Si presentano, di seguito, alcuni dati introduttivi che mostrano le distribuzioni di frequenza per tipologia negoziale e per primo livello di ATC negli anni considerati nell'analisi.

Dalla Tabella 2 emerge, sia nel periodo 2018-2022 sia nei singoli anni, una quota maggiore di procedure per le seguenti tipologie in ordine decrescente di numerosità: 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 e ad un successivo calo nel 2022. Nel quinquennio 2018-2022 le istanze sottomesse per le procedure relative a farmaci orfani, nuove entità chimiche ed estensioni delle indicazioni sono costanti per anno, mentre risultano in diminuzione le rinegoziazioni del prezzo nel 2022.

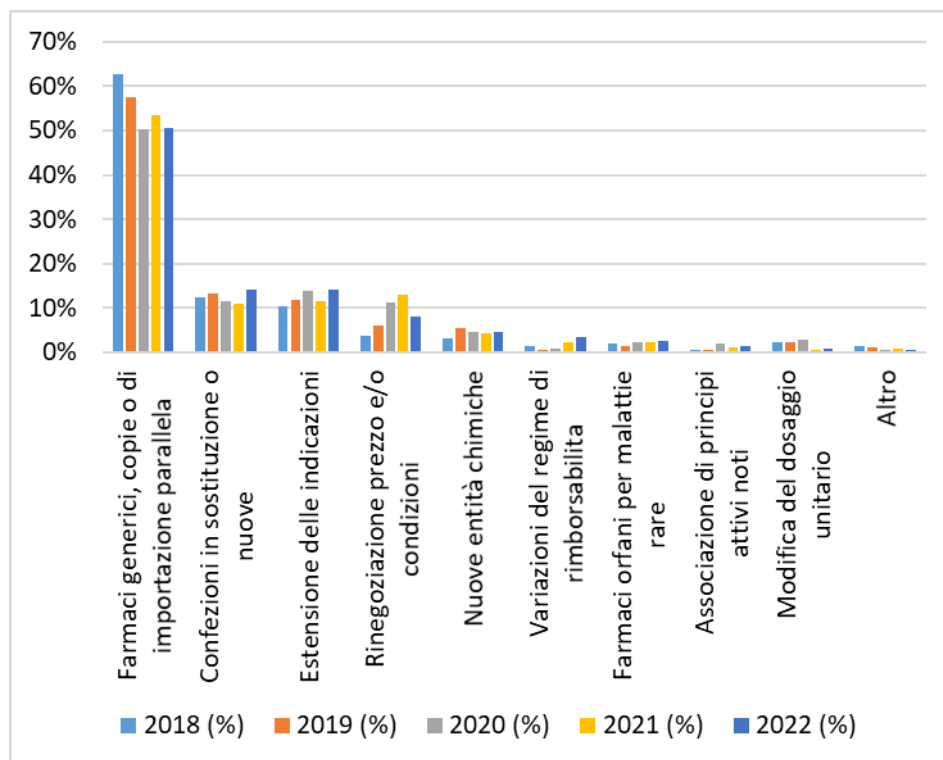
**Tabella 2:** distribuzione delle procedure per anno e per tipologia negoziale.

Tipologia negoziale	Anno										Totale periodo 2018-2022 (%)	
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%) *			
Farmaci generici, copie (nuove specialità di principi attivi già presenti sul mercato) o di importazione parallela	589	63%	388	57%	418	50%	507	53%	369	51%	2271	55%
Confezioni in sostituzione o nuove, per numero di unità posologiche o per forma farmaceutica o device	116	12%	90	13%	96	12%	105	11%	103	14%	510	12%
Estensione delle indicazioni terapeutiche/posologia	96	10%	80	12%	114	14%	109	11%	103	14%	502	12%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	36	4%	41	6%	93	11%	122	13%	58	8%	350	8%
Nuove entità chimiche	30	3%	37	5%	39	5%	40	4%	33	5%	179	4%
Variazioni del regime di rimborsabilità	12	1%	3	0%	6	1%	21	2%	25	3%	67	2%
Farmaci orfani per malattie rare	18	2%	10	1%	19	2%	22	2%	19	3%	88	2%
Associazione di principi attivi noti	5	1%	3	0%	17	2%	10	1%	10	1%	45	1%
Modifica del dosaggio unitario	22	2%	16	2%	24	3%	5	1%	6	1%	73	2%
Altro	13	1%	7	1%	5	1%	7	1%	4	1%	36	1%
Carenza di mercato	0	0%	1	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%
<b>Totale</b>	<b>937</b>	<b>100%</b>	<b>676</b>	<b>100%</b>	<b>831</b>	<b>100%</b>	<b>948</b>	<b>100%</b>	<b>730</b>	<b>100%</b>	<b>4122</b>	<b>100%</b>
<b>Totale esclusi i generici</b>	<b>348</b>	<b>37%</b>	<b>288</b>	<b>43%</b>	<b>413</b>	<b>50%</b>	<b>441</b>	<b>47%</b>	<b>361</b>	<b>49%</b>	<b>1851</b>	<b>45%</b>

\*ordine decrescente

Dalla Figura 3 e Tabella 3 è possibile osservare come i farmaci generici, copie o importazioni parallele siano la quota maggiore nei cinque anni analizzati, stabili a oltre il 50% negli ultimi tre anni; il 51% delle procedure nel 2022 fa riferimento a farmaci generici, il 53% nel 2021, il 50% nel 2020, il 57% nel 2019 e il 63% nel 2018.

**Figura 3:** andamento delle frequenze percentuali annuali di tutte le tipologie negoziali in ordine decrescente.



Nella Tabella 3 si osservano percentuali stabili relative a nuove opportunità terapeutiche (nuove entità chimiche, farmaci orfani ed estensioni delle indicazioni) che rappresentano oltre il 20% del totale del 2022.

**Tabella 3:** frequenze percentuali annuali di tutte le tipologie negoziali.

Tipologia negoziale	2018	2019	2020	2021	2022 *
Farmaci generici, copie o di importazione parallela	63%	57%	50%	53%	51%
Confezioni in sostituzione o nuove	12%	13%	12%	11%	14%
Estensione delle indicazioni	10%	12%	14%	11%	14%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	4%	6%	11%	13%	8%
Nuove entità chimiche	3%	5%	5%	4%	5%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1%	0%	1%	2%	3%
Farmaci orfani per malattie rare	2%	1%	2%	2%	3%
Associazione di principi attivi noti	1%	0%	2%	1%	1%
Modifica del dosaggio unitario	2%	2%	3%	1%	1%
Altro	1%	1%	1%	1%	1%
Carenza di mercato	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Totale</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

\*ordine decrescente

La distribuzione delle procedure per ATC di primo livello nella Tabella 4 mostra, sia nei cinque anni (2018-2022), un numero maggiore di procedure, in ordine decrescente, attribuibile a L (farmaci oncologici), N (farmaci del sistema nervoso centrale), A (farmaci per l'apparato gastrointestinale e per il metabolismo).

**Tabella 4:** distribuzione annuale delle procedure per primo livello ATC.

Primo livello ATC	Anno										Totale periodo 2018-2022 (%)	
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%) *			
<b>L</b>	136	15%	142	21%	185	22%	189	20%	154	21%	806	20%
<b>N</b>	127	14%	105	16%	116	14%	115	12%	122	17%	585	14%
<b>A</b>	166	18%	60	9%	82	10%	93	10%	110	15%	511	12%
<b>C</b>	157	17%	71	11%	79	10%	123	13%	89	12%	519	13%
<b>J</b>	75	8%	63	9%	74	9%	82	9%	49	7%	343	8%
<b>R</b>	30	3%	24	4%	49	6%	64	7%	43	6%	210	5%
<b>B</b>	46	5%	33	5%	37	4%	62	7%	37	5%	215	5%
<b>V</b>	18	2%	9	1%	16	2%	54	6%	35	5%	132	3%
<b>M</b>	49	5%	32	5%	29	3%	28	3%	25	3%	163	4%
<b>S</b>	35	4%	22	3%	55	7%	53	6%	20	3%	185	4%
<b>H</b>	12	1%	25	4%	20	2%	10	1%	19	3%	86	2%
<b>G</b>	71	8%	76	11%	70	8%	56	6%	14	2%	287	7%
<b>D</b>	15	2%	12	2%	16	2%	18	2%	11	2%	72	2%
<b>P</b>	0	0%	2	0%	3	0%	1	0%	2	0%	8	0%
<b>Totale</b>	<b>937</b>	<b>100%</b>	<b>676</b>	<b>100%</b>	<b>831</b>	<b>100%</b>	<b>948</b>	<b>100%</b>	<b>730</b>	<b>100%</b>	<b>4122</b>	<b>100%</b>

\*ordine decrescente

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



In Tabella 5 viene riportata la distribuzione annuale per l'ATC di I livello, suddivisa per tipologia negoziale. All'interno di ogni ATC I livello si mostrano le percentuali delle procedure sottomesse per tipologia negoziale. Si può osservare in particolare che per l'ATC L il numero percentuale maggiore di procedure sottomesse sono riferite alle estensioni delle indicazioni, alle nuove entità chimiche e ai farmaci orfani (rappresentando all'interno della categoria il 45% nel periodo 2018-2022), diversamente da quanto si può notare per le altre categorie terapeutiche, dove la variabilità è maggiore e le procedure sono distribuite su più tipologie negoziali. Negli anni si osserva, sia in termini percentuali che quantitativi, un trend del numero di procedure stabile all'interno delle categorie terapeutiche e delle diverse tipologie negoziali.

**Tabella 5:** distribuzione annuale per primo livello ATC e per tipologia negoziale.

Primo livello ATC Tipologie negoziali	Anno										Totale periodo 2018-2022 (%)	
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%) *			
<b>L</b>	<b>136</b>	<b>15%</b>	<b>142</b>	<b>21%</b>	<b>185</b>	<b>22%</b>	<b>189</b>	<b>20%</b>	<b>154</b>	<b>21%</b>	<b>806</b>	<b>20%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	42	31%	43	30%	41	22%	66	35%	55	36%	247	31%
Confezioni in sostituzione o nuove	14	10%	9	6%	15	8%	16	8%	13	8%	67	8%
Estensione delle indicazioni	43	32%	45	32%	58	31%	57	30%	56	36%	259	32%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	6	4%	17	12%	37	20%	18	10%	6	4%	84	10%
Nuove entità chimiche	8	6%	14	10%	15	8%	13	7%	11	7%	61	8%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Farmaci orfani per malattie rare	7	5%	2	1%	7	4%	11	6%	10	6%	37	5%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	1	0%
Modifica del dosaggio unitario	6	4%	6	4%	9	5%	1	1%	2	1%	24	3%
Altro	10	7%	5	4%	3	2%	6	3%	1	1%	25	3%
Carenza di mercato	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%
<b>C</b>	<b>157</b>	<b>17%</b>	<b>71</b>	<b>11%</b>	<b>79</b>	<b>10%</b>	<b>123</b>	<b>13%</b>	<b>89</b>	<b>12%</b>	<b>519</b>	<b>13%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	88	56%	41	58%	32	41%	80	65%	46	52%	287	55%
Confezioni in sostituzione o nuove	47	30%	19	27%	14	18%	5	4%	17	19%	102	20%
Estensione delle indicazioni	15	10%	2	3%	11	14%	5	4%	3	3%	36	7%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	1%	4	6%	7	9%	22	18%	11	12%	46	9%
Nuove entità chimiche	1	1%	0	0%	3	4%	2	2%	2	2%	8	2%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	3	3%	5	1%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	2	0%
Associazione di principi attivi noti	2	1%	2	3%	10	13%	8	7%	6	7%	28	5%
Modifica del dosaggio unitario	1	1%	2	3%	1	1%	0	0%	1	1%	5	1%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>N</b>	<b>127</b>	<b>14%</b>	<b>105</b>	<b>16%</b>	<b>116</b>	<b>14%</b>	<b>115</b>	<b>12%</b>	<b>122</b>	<b>17%</b>	<b>585</b>	<b>14%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	103	81%	77	73%	85	73%	75	65%	71	58%	411	70%
Confezioni in sostituzione o nuove	12	9%	14	13%	9	8%	14	12%	27	22%	76	13%
Estensione delle indicazioni	6	5%	0	0%	10	9%	6	5%	4	3%	26	4%

Primo livello ATC Tipologie negoziali	Anno											
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%) *		Totale periodo 2018-2022 (%)	
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	1	1%	1	1%	3	3%	16	14%	8	7%	29	5%
Nuove entità chimiche	1	1%	7	7%	3	3%	2	2%	5	4%	18	3%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	3	2%	3	1%
Farmaci orfani per malattie rare	2	2%	2	2%	1	1%	1	1%	2	2%	8	1%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	1	0%
Modifica del dosaggio unitario	1	1%	4	4%	5	4%	1	1%	1	1%	12	2%
Altro	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>A</b>	<b>166</b>	<b>18%</b>	<b>60</b>	<b>9%</b>	<b>82</b>	<b>10%</b>	<b>93</b>	<b>10%</b>	<b>110</b>	<b>15%</b>	<b>511</b>	<b>12%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	113	68%	33	55%	45	55%	64	69%	76	69%	331	65%
Confezioni in sostituzione o nuove	17	10%	12	20%	7	9%	11	12%	11	10%	58	11%
Estensione delle indicazioni	8	5%	6	10%	9	11%	5	5%	9	8%	37	7%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	15	9%	4	7%	12	15%	7	8%	5	5%	43	8%
Nuove entità chimiche	7	4%	2	3%	0	0%	0	0%	3	3%	12	2%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	1%	0	0%	1	1%	2	2%	2	2%	6	1%
Farmaci orfani per malattie rare	3	2%	2	3%	4	5%	3	3%	2	2%	14	3%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	2	1%	1	2%	3	4%	1	1%	2	2%	9	2%
Altro	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	1	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>J</b>	<b>75</b>	<b>8%</b>	<b>63</b>	<b>9%</b>	<b>74</b>	<b>9%</b>	<b>82</b>	<b>9%</b>	<b>49</b>	<b>7%</b>	<b>343</b>	<b>8%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	50	67%	35	56%	27	36%	32	39%	17	35%	161	47%
Confezioni in sostituzione o nuove	8	11%	1	2%	9	12%	10	12%	8	16%	36	10%
Estensione delle indicazioni	9	12%	13	21%	12	16%	15	18%	12	24%	61	18%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	3%	5	8%	14	19%	12	15%	7	14%	40	12%
Nuove entità chimiche	3	4%	5	8%	9	12%	9	11%	2	4%	28	8%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	1	2%	0	0%	2	2%	2	4%	5	1%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	1	2%	1	1%	2	2%	1	2%	5	1%
Associazione di principi attivi noti	1	1%	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	2	1%
Modifica del dosaggio unitario	1	1%	1	2%	2	3%	0	0%	0	0%	4	1%
Altro	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>R</b>	<b>30</b>	<b>3%</b>	<b>24</b>	<b>4%</b>	<b>49</b>	<b>6%</b>	<b>64</b>	<b>7%</b>	<b>43</b>	<b>6%</b>	<b>210</b>	<b>5%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	20	67%	14	58%	25	51%	31	48%	21	49%	111	53%
Confezioni in sostituzione o nuove	4	13%	2	8%	6	12%	7	11%	3	7%	22	10%
Estensione delle indicazioni	2	7%	6	25%	7	14%	9	14%	11	26%	35	17%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	1	3%	1	4%	3	6%	15	23%	3	7%	23	11%
Nuove entità chimiche	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	2	1%

Primo livello ATC Tipologie negoziali	Anno											
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%) *		Totale periodo 2018-2022 (%)	
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	4	9%	5	2%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	1	4%	1	2%	0	0%	0	0%	2	1%
Associazione di principi attivi noti	2	7%	0	0%	6	12%	0	0%	0	0%	8	4%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	1	2%	1	2%	0	0%	2	1%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>B</b>	<b>46</b>	<b>5%</b>	<b>33</b>	<b>5%</b>	<b>37</b>	<b>4%</b>	<b>62</b>	<b>7%</b>	<b>37</b>	<b>5%</b>	<b>215</b>	<b>5%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	25	54%	12	36%	15	41%	27	44%	17	46%	96	45%
Confezioni in sostituzione o nuove	4	9%	9	27%	7	19%	11	18%	4	11%	35	16%
Estensione delle indicazioni	5	11%	1	3%	1	3%	5	8%	2	5%	14	7%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	3	7%	3	9%	8	22%	13	21%	8	22%	35	16%
Nuove entità chimiche	3	7%	4	12%	3	8%	3	5%	0	0%	13	6%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	1	3%	1	3%	2	3%	2	5%	6	3%
Farmaci orfani per malattie rare	2	4%	1	3%	2	5%	1	2%	1	3%	7	3%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	5%	2	1%
Modifica del dosaggio unitario	3	7%	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	4	2%
Altro	1	2%	1	3%	0	0%	0	0%	1	3%	3	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>G</b>	<b>71</b>	<b>8%</b>	<b>76</b>	<b>11%</b>	<b>70</b>	<b>8%</b>	<b>56</b>	<b>6%</b>	<b>14</b>	<b>2%</b>	<b>287</b>	<b>7%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	60	85%	64	84%	57	81%	47	84%	9	64%	237	83%
Confezioni in sostituzione o nuove	3	4%	9	12%	7	10%	6	11%	1	7%	26	9%
Estensione delle indicazioni	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%	1	0%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	1	1%	1	1%	2	4%	0	0%	4	1%
Nuove entità chimiche	1	1%	1	1%	1	1%	1	2%	0	0%	4	1%
Variazioni del regime di rimborsabilità	4	6%	0	0%	2	3%	0	0%	3	21%	9	3%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	1	0%
Modifica del dosaggio unitario	3	4%	1	1%	1	1%	0	0%	0	0%	5	2%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>S</b>	<b>35</b>	<b>4%</b>	<b>22</b>	<b>3%</b>	<b>55</b>	<b>7%</b>	<b>53</b>	<b>6%</b>	<b>20</b>	<b>3%</b>	<b>185</b>	<b>4%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	27	77%	16	73%	47	85%	39	74%	14	70%	143	77%
Confezioni in sostituzione o nuove	2	6%	3	14%	6	11%	8	15%	0	0%	19	10%
Estensione delle indicazioni	1	3%	1	5%	0	0%	2	4%	2	10%	6	3%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	6%	1	5%	1	2%	3	6%	1	5%	8	4%
Nuove entità chimiche	0	0%	1	5%	1	2%	0	0%	1	5%	3	2%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	3%	0	0%	0	0%	1	2%	1	5%	3	2%
Farmaci orfani per malattie rare	2	6%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	1%

Primo livello ATC Tipologie negoziali	Anno										Totale periodo 2018-2022 (%)	
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%) *			
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	5%	1	1%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>V</b>	<b>18</b>	<b>2%</b>	<b>9</b>	<b>1%</b>	<b>16</b>	<b>2%</b>	<b>54</b>	<b>6%</b>	<b>35</b>	<b>5%</b>	<b>132</b>	<b>3%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	5	28%	3	33%	5	31%	18	33%	14	40%	45	34%
Confezioni in sostituzione o nuove	2	11%	2	22%	3	19%	9	17%	7	20%	23	17%
Estensione delle indicazioni	2	11%	1	11%	0	0%	2	4%	1	3%	6	5%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	11%	1	11%	4	25%	6	11%	4	11%	17	13%
Nuove entità chimiche	3	17%	1	11%	2	13%	6	11%	5	14%	17	13%
Variazioni del regime di rimborsabilità	3	17%	1	11%	2	13%	10	19%	3	9%	19	14%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	1	3%	2	2%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	0	0%	1	1%
Modifica del dosaggio unitario	1	6%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	0	0%	1	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>M</b>	<b>49</b>	<b>5%</b>	<b>32</b>	<b>5%</b>	<b>29</b>	<b>3%</b>	<b>28</b>	<b>3%</b>	<b>25</b>	<b>3%</b>	<b>163</b>	<b>4%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	41	84%	24	75%	20	69%	14	50%	17	68%	116	71%
Confezioni in sostituzione o nuove	1	2%	4	13%	3	10%	4	14%	4	16%	16	10%
Estensione delle indicazioni	3	6%	1	3%	3	10%	0	0%	1	4%	8	5%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	2	4%	2	6%	1	3%	5	18%	2	8%	12	7%
Nuove entità chimiche	0	0%	1	3%	1	3%	1	4%	0	0%	3	2%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	2%	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%	2	1%
Farmaci orfani per malattie rare	1	2%	0	0%	1	3%	2	7%	0	0%	4	2%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%	1	1%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	1	1%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>D</b>	<b>15</b>	<b>2%</b>	<b>12</b>	<b>2%</b>	<b>16</b>	<b>2%</b>	<b>18</b>	<b>2%</b>	<b>11</b>	<b>2%</b>	<b>72</b>	<b>2%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	9	60%	4	33%	8	50%	11	61%	7	64%	39	54%
Confezioni in sostituzione o nuove	0	0%	3	25%	6	38%	2	11%	1	9%	12	17%
Estensione delle indicazioni	0	0%	4	33%	1	6%	2	11%	1	9%	8	11%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	1	8%	0	0%	1	6%	0	0%	2	3%
Nuove entità chimiche	1	7%	0	0%	1	6%	2	11%	1	9%	5	7%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Farmaci orfani per malattie rare	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%	1	9%	2	3%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	3	20%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	3	4%

Primo livello ATC Tipologie negoziali	Anno										Totale periodo 2018-2022 (%)	
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%) *			
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>H</b>	<b>12</b>	<b>1%</b>	<b>25</b>	<b>4%</b>	<b>20</b>	<b>2%</b>	<b>10</b>	<b>1%</b>	<b>19</b>	<b>3%</b>	<b>86</b>	<b>2%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	6	50%	20	80%	8	40%	3	30%	5	26%	42	49%
Confezioni in sostituzione o nuove	2	17%	3	12%	4	20%	1	10%	6	32%	16	19%
Estensione delle indicazioni	2	17%	0	0%	2	10%	1	10%	0	0%	5	6%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	0	0%	2	10%	2	20%	3	16%	7	8%
Nuove entità chimiche	1	8%	1	4%	0	0%	1	10%	2	11%	5	6%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	1	10%	1	5%	2	2%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	1	5%	1	10%	1	5%	3	3%
Associazione di principi attivi noti	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	1	8%	0	0%	2	10%	0	0%	0	0%	3	3%
Altro	0	0%	1	4%	1	5%	0	0%	1	5%	3	3%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>P</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>2</b>	<b>0%</b>	<b>3</b>	<b>0%</b>	<b>1</b>	<b>0%</b>	<b>2</b>	<b>0%</b>	<b>8</b>	<b>0%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	0	0%	2	100%	3	100%	0	0%	0	0%	5	63%
Confezioni in sostituzione o nuove	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	1	0%	2	25%
Estensione delle indicazioni	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Nuove entità chimiche	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%	1	13%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	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%	0	0%
Modifica del dosaggio unitario	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Altro	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>Totale</b>	<b>937</b>	<b>100%</b>	<b>676</b>	<b>100%</b>	<b>831</b>	<b>100%</b>	<b>948</b>	<b>100%</b>	<b>730</b>	<b>100%</b>	<b>4122</b>	<b>100%</b>

\*ordine decrescente

Le procedure analizzate per la parte relativa ad EMA sono un sottoinsieme delle procedure analizzate per la parte afferente ad AIFA. Nella Tabella 6 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.

Il numero maggiore di procedure sottomesse relative alle estensioni delle indicazioni, alle nuove entità chimiche e ai farmaci orfani si osserva in particolar modo nelle procedure centralizzate arrivando ad un totale di 583 procedure di queste tipologie negoziali nel periodo 2018-2022, a confronto con il totale delle stesse osservato per le procedure di mutuo riconoscimento (pari a 152 procedure) e le procedure nazionali (pari a 34). Per tale ragione, per gli indicatori 1 e 2 sono state prese in considerazione proprio queste tipologie negoziali.

Il numero maggiore delle procedure sottomesse relative ai farmaci generici si osserva in particolar modo nelle procedure di mutuo riconoscimento e nazionali, pari rispettivamente a 1.341 e 844 procedure nell'intero periodo di osservazione 2018-2022.

**Tabella 6:** distribuzione delle procedure negoziali per tipologia autorizzativa per anno.

Tipologia negoziale	Anno											
	2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)		2021 (%)		2022 (%)		Totale (%)	
<b>Centralizzata</b>	<b>177</b>	<b>19%</b>	<b>169</b>	<b>25%</b>	<b>252</b>	<b>30%</b>	<b>260</b>	<b>27%</b>	<b>212</b>	<b>29%</b>	<b>1070</b>	<b>26%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	21	12%	16	9%	12	5%	19	7%	18	8%	86	8%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	19	11%	25	15%	54	21%	55	21%	36	17%	189	18%
Estensione delle indicazioni	53	30%	55	33%	83	33%	84	32%	71	33%	346	32%
Confezioni in sostituzione o nuove	18	10%	17	10%	26	10%	34	13%	31	15%	126	12%
Nuove entità chimiche	24	14%	29	17%	34	13%	35	13%	27	13%	149	14%
Farmaci orfani per malattie rare	18	10%	10	6%	19	8%	22	8%	19	9%	88	8%
Variazioni del regime di rimborsabilità	1	1%	0	0%	1	0%	2	1%	2	1%	6	1%
Associazione di principi attivi noti	3	2%	1	1%	6	2%	2	1%	1	0%	13	1%
Altro	10	6%	6	4%	5	2%	6	2%	3	1%	30	3%
Modifica del dosaggio unitario	10	6%	10	6%	12	5%	1	0%	4	2%	37	3%
Carenza di mercato	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>Mutuo riconoscimento/Decentrata</b>	<b>521</b>	<b>56%</b>	<b>349</b>	<b>52%</b>	<b>395</b>	<b>48%</b>	<b>327</b>	<b>34%</b>	<b>306</b>	<b>42%</b>	<b>1898</b>	<b>46%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	377	72%	264	76%	275	70%	222	68%	203	66%	1341	71%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	3	1%	1	0%	24	6%	29	9%	6	2%	63	3%
Estensione delle indicazioni	36	7%	19	5%	22	6%	17	5%	29	9%	123	6%
Confezioni in sostituzione o nuove	80	15%	46	13%	47	12%	36	11%	42	14%	251	13%
Nuove entità chimiche	6	1%	7	2%	5	1%	5	2%	6	2%	29	2%
Farmaci orfani per malattie rare	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	4	1%	2	1%	4	1%	7	2%	8	3%	25	1%
Associazione di principi attivi noti	2	0%	2	1%	6	2%	8	2%	9	3%	27	1%
Altro	3	1%	1	0%	0	0%	0	0%	1	0%	5	0%
Modifica del dosaggio unitario	10	2%	6	2%	12	3%	3	1%	2	1%	33	2%
Carenza di mercato	0	0%	1	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%
<b>Nazionale</b>	<b>239</b>	<b>26%</b>	<b>158</b>	<b>23%</b>	<b>184</b>	<b>22%</b>	<b>361</b>	<b>38%</b>	<b>212</b>	<b>29%</b>	<b>1154</b>	<b>28%</b>
Farmaci generici, copie o importazione parallela	191	80%	108	68%	131	71%	266	74%	148	70%	844	73%
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	14	6%	15	9%	15	8%	38	11%	16	8%	98	8%
Estensione delle indicazioni	7	3%	6	4%	9	5%	8	2%	3	1%	33	3%
Confezioni in sostituzione o nuove	18	8%	27	17%	23	13%	35	10%	30	14%	133	12%
Nuove entità chimiche	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%

Tipologia negoziale	Anno					
	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)	2021 (%)	2022 (%)	Totale (%)
Farmaci orfani per malattie rare	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%
Variazioni del regime di rimborsabilità	7 3%	1 1%	1 1%	12 3%	15 7%	36 3%
Associazione di principi attivi noti	0 0%	0 0%	5 3%	0 0%	0 0%	5 0%
Altro	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%
Modifica del dosaggio unitario	2 1%	0 0%	0 0%	1 0%	0 0%	3 0%
Carenza di mercato	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%
<b>Totale</b>	<b>937 100%</b>	<b>676 100%</b>	<b>831 100%</b>	<b>948 100%</b>	<b>730 100%</b>	<b>4122 100%</b>

## 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.

In media nel periodo 2018-2022, tra tutte le istanze di P&R sottomesse nell'NPR, sono state analizzate il 93,3% delle procedure ed in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a 55,4 giorni. Il tempo medio nel periodo 2018-2022 è pari a 75,1 giorni per le procedure relative a farmaci generici e a 52,7 giorni per tutte le altre procedure non relative a farmaci 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 92% 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% 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 57,8 giorni medi, e sono stati impiegati in media per i non generici 52,6 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 7 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 cinque anni consolidati del periodo 2018-2022 e, dunque, il risultato dell'indicatore ottenuto con la media è verificato essere robusto.

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 vari gruppi delle tipologie negoziali (estensioni, nuove entità chimiche e orfani rispettivamente pari a 49, 53 e 67 giorni medi nel 2021) e viene rilevato un leggero incremento, a parità di tipologie negoziali, all'interno dei singoli anni, con un'eccezione per il 2022 dove si riscontra un leggero decremento (estensioni, nuove entità chimiche e orfani rispettivamente pari a 43, 74 e 59 giorni medi nel 2022). Complessivamente vi è una bassa variabilità all'interno delle tipologie negoziali nei diversi anni, con valori di IQR che passano da 24 giorni nel 2018 a 25 giorni nel 2022.

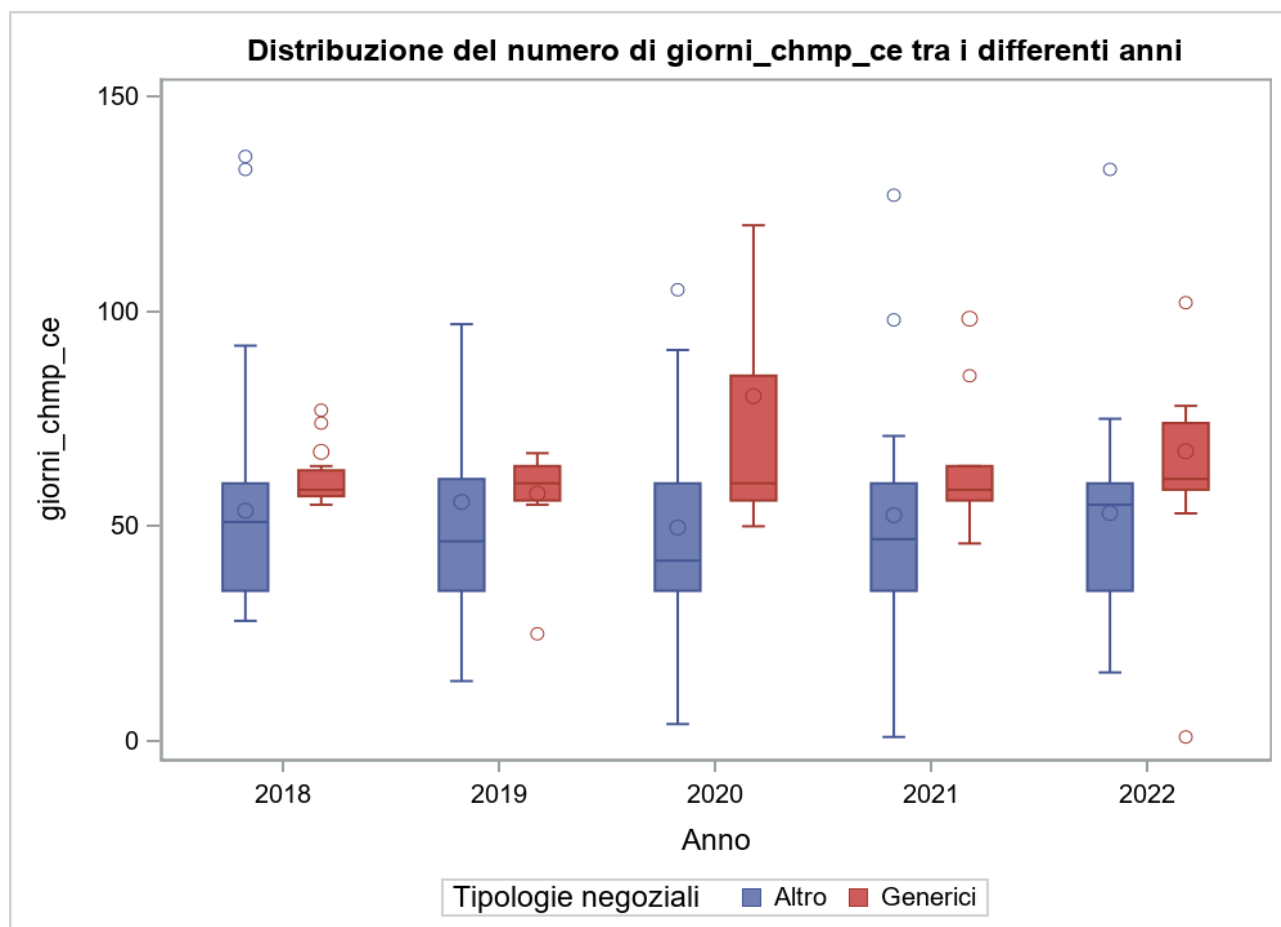


**Tabella 7:** indicatore CHMP-CE (in giorni) nel periodo 2018-2022, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno di sottomissione in AIFA	Tipologia negoziale	N° procedure Centralizzate analizzate	N° procedure Centralizzate stimate	(%) Procedure analizzate	Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR
2018	a) Estensioni	53	52	98%	41,8	28,0	32,0	36,0	50,0	67,0	11,7	18,0
	b) Nuove entità chimiche	24	21	88%	60,5	49,0	56,0	56,0	60,0	136,0	17,7	4,0
	c) Orfani	18	16	89%	83,1	32,0	60,0	63,5	67,5	351,0	74,9	7,5
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>95</b>	<b>89</b>	<b>94%</b>	<b>53,6</b>	<b>28,0</b>	<b>35,0</b>	<b>51,0</b>	<b>60,0</b>	<b>351,0</b>	<b>36,9</b>	<b>25,0</b>
	Generici	21	20	95%	67,3	55,0	57,0	58,5	63,0	198,0	31,3	6,0
<b>Totale anno 2018</b>		<b>116</b>	<b>109</b>	<b>94%</b>	<b>56,1</b>	<b>28,0</b>	<b>36,0</b>	<b>56,0</b>	<b>60,0</b>	<b>351,0</b>	<b>36,2</b>	<b>24,0</b>
2019	a) Estensioni	55	54	98%	51,0	14,0	33,0	39,0	47,0	592,0	76,0	14,0
	b) Nuove entità chimiche	29	26	90%	63,8	41,0	56,0	60,5	63,0	189,0	26,3	7,0
	c) Orfani	10	10	100%	59,7	35,0	35,0	61,5	64,0	97,0	21,3	29,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>94</b>	<b>90</b>	<b>96%</b>	<b>55,7</b>	<b>14,0</b>	<b>35,0</b>	<b>46,5</b>	<b>61,0</b>	<b>592,0</b>	<b>61,0</b>	<b>26,0</b>
	Generici	16	11	69%	57,6	25,0	56,0	60,0	64,0	67,0	11,6	8,0
<b>Totale anno 2019</b>		<b>110</b>	<b>101</b>	<b>92%</b>	<b>55,9</b>	<b>14,0</b>	<b>35,0</b>	<b>55,0</b>	<b>61,0</b>	<b>592,0</b>	<b>57,6</b>	<b>26,0</b>
2020	a) Estensioni	83	83	100%	43,8	19,0	33,0	36,0	45,0	354,0	36,3	12,0
	b) Nuove entità chimiche	34	32	94%	62,6	53,0	56,0	62,0	64,0	105,0	9,5	8,0
	c) Orfani	19	12	63%	55,8	4,0	54,5	60,5	65,0	78,0	18,5	10,5
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>136</b>	<b>127</b>	<b>93%</b>	<b>49,7</b>	<b>4,0</b>	<b>35,0</b>	<b>42,0</b>	<b>60,0</b>	<b>354,0</b>	<b>31,3</b>	<b>25,0</b>
	Generici	12	11	92%	80,3	50,0	56,0	60,0	85,0	215,0	48,9	29,0
<b>Totale anno 2020</b>		<b>148</b>	<b>138</b>	<b>93%</b>	<b>52,1</b>	<b>4,0</b>	<b>35,0</b>	<b>47,0</b>	<b>61,0</b>	<b>354,0</b>	<b>33,8</b>	<b>26,0</b>
2021	a) Estensioni	84	84	100%	49,0	18,0	32,0	36,0	45,0	398,0	52,2	13,0
	b) Nuove entità chimiche	35	34	97%	52,8	1,0	55,0	56,0	60,0	68,0	13,3	5,0
	c) Orfani	22	21	95%	66,8	49,0	60,0	63,0	67,0	127,0	16,6	7,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>141</b>	<b>139</b>	<b>99%</b>	<b>52,6</b>	<b>1,0</b>	<b>35,0</b>	<b>47,0</b>	<b>60,0</b>	<b>398,0</b>	<b>41,9</b>	<b>25,0</b>
	Generici	19	18	95%	98,3	46,0	56,0	58,5	64,0	422,0	112,4	8,0
<b>Totale anno 2021</b>		<b>160</b>	<b>157</b>	<b>98%</b>	<b>57,8</b>	<b>1,0</b>	<b>35,0</b>	<b>55,0</b>	<b>60,0</b>	<b>422,0</b>	<b>56,1</b>	<b>25,0</b>
2022	a) Estensioni	71	67	94%	45,0	16,0	32,0	36,0	56,0	238,0	27,1	24,0
	b) Nuove entità chimiche	27	23	85%	73,6	33,0	56,0	60,0	63,0	225,0	42,9	7,0
	c) Orfani	19	13	68%	58,7	42,0	60,0	61,0	62,0	67,0	7,0	2,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>117</b>	<b>103</b>	<b>88%</b>	<b>53,1</b>	<b>16,0</b>	<b>35,0</b>	<b>55,0</b>	<b>60,0</b>	<b>238,0</b>	<b>32,0</b>	<b>25,0</b>
	Generici	18	16	89%	67,4	1,0	58,5	61,0	74,0	156,0	31,0	15,5
<b>Totale anno 2022</b>		<b>135</b>	<b>119</b>	<b>88%</b>	<b>55,0</b>	<b>1,0</b>	<b>36,0</b>	<b>56,0</b>	<b>61,0</b>	<b>238,0</b>	<b>32,1</b>	<b>25,0</b>
2018-2022	a) Estensioni	346	340	98%	46,2	14,0	32,0	36,0	47,0	592,0	45,4	15,0
	b) Nuove entità chimiche	149	136	91%	61,9	1,0	56,0	57,0	63,0	225,0	24,2	7,0
	c) Orfani	88	72	82%	66,1	4,0	56,5	62,0	67,0	351,0	38,5	10,5
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>583</b>	<b>548</b>	<b>94%</b>	<b>52,7</b>	<b>1,0</b>	<b>35,0</b>	<b>47,0</b>	<b>60,0</b>	<b>592,0</b>	<b>41,1</b>	<b>25,0</b>
	Generici	86	76	88%	75,1	1,0	56,5	60,0	64,0	422,0	62,0	7,5
<b>Periodo 2018-2022</b>		<b>669</b>	<b>624</b>	<b>93%</b>	<b>55,4</b>	<b>1,0</b>	<b>35,0</b>	<b>55,0</b>	<b>61,0</b>	<b>592,0</b>	<b>44,7</b>	<b>26,0</b>

\*entrate e analizzate, su cui è stato possibile stimare l'indicatore (ultima data > prima data)

**Figura 4:** boxplot dell'indicatore CHMP-CE (in giorni) negli anni.

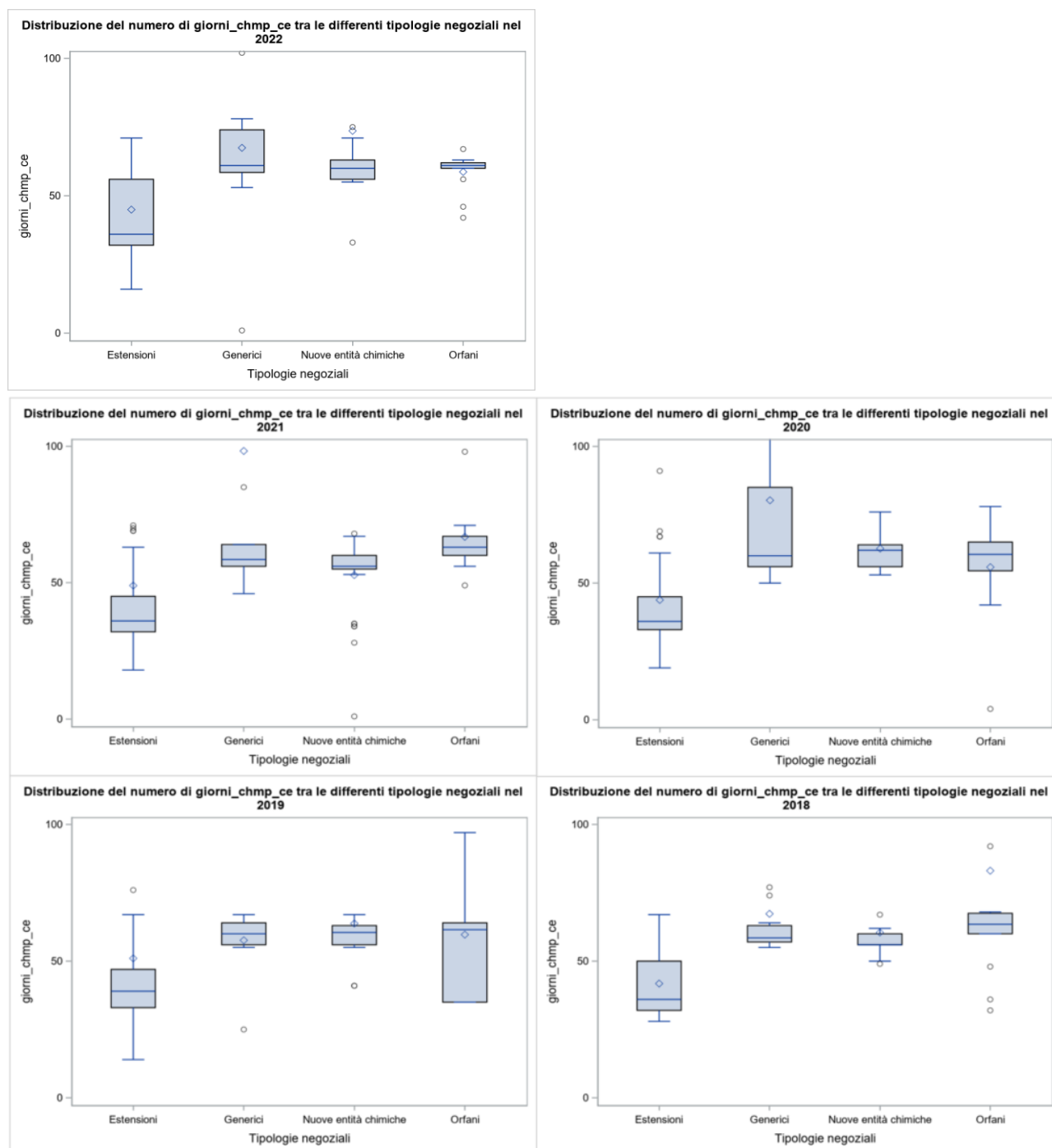


**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2019 per le estensioni delle indicazioni pari a 592 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

In Figura 4 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.

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. Soltanto l'anno 2020 mostra una maggior variazione di tempo CHMP-CE tra le procedure dei generici.

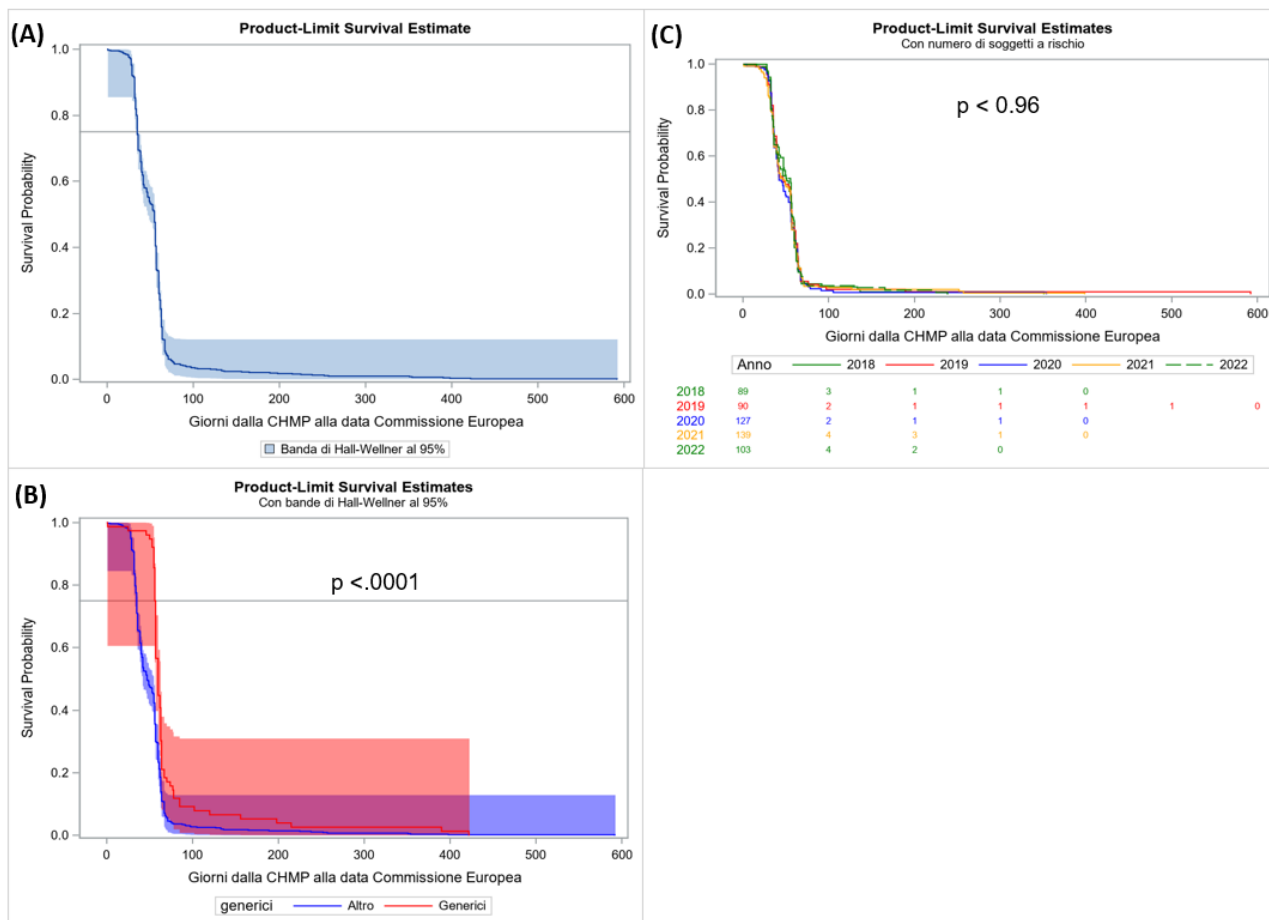
**Figura 5:** boxplot dell'indicatore CHMP-CE (in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2019 per le estensioni delle indicazioni pari a 592 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

Nella Figura 5 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore: è possibile notare come l'aumento medio complessivo del 2021 (in valori assoluti si è passati da 52,1 giorni medi nel 2020 a 57,8 giorni medi nel 2021) è imputabile ai farmaci generici, per i quali infatti si osservano dei valori *outliers* oltre l'estremo superiore. Complessivamente si può affermare che, a meno di qualche anno particolare, le tipologie negoziali mostrate sono stabili negli anni e con bassa variabilità osservabile dall'ampiezza dallo scarto interquartile.

**Figura 6:** 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 6 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di raggiungere l'approvazione della Commissione Europea delle procedure nel periodo 2018-2022. Osservando la curva (A), il 75% delle procedure ha un valore di indicatore stimato (tempo-giorni) al massimo pari a 61,0 giorni, non riportando differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2022. 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 significa che si osserva una differenza in termini di tempistiche tra le procedure relative a farmaci generici e quelle relative a farmaci non generici, dove per questi ultimi i tempi sono più ridotti. 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 ( $p < 0,96$ ). 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 non generici.

## 2. CE-sottomissione dossier P&R

L'indicatore "CE-sottomissione dossier P&R" 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.

In media nel periodo 2018-2022, tra tutte le tipologie negoziali, è stato concluso il 99% delle procedure entrate e in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a 333,9 giorni. Il tempo medio nel periodo 2018-2022 è pari a 541,3 giorni per le procedure relative a farmaci generici e 302,9 giorni medi per tutte le altre procedure non generiche. Tra le procedure non generiche il tempo è più dilatato per le nuove entità chimiche (332,9 giorni medi nel periodo).

E' stato perfezionato l'indicatore andando a considerare anche le istanze P&R sottomesse direttamente ad AIFA relative ai farmaci orfani e nuove entità chimiche (per la L. Balduzzi n. 189/2012) per le quali la sottomissione dell'istanza è avvenuta in un momento antecedente alla decisione dalla Commissione Europea.

Per il 2018 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99% delle procedure entrate nel 2018 ed è pari a 274,6 giorni medi: sono stati impiegati in media 287,4 giorni per i non generici e 217,3 giorni per i generici (da 10 mesi se non generico a 7,2 mesi se generico). Il restante 1% 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 98% delle istanze di P&R sottomesse nel 2019 ed è pari a 336,3 giorni medi: sono stati impiegati per i non generici 279,3 giorni e per i generici 663,6 giorni (da 9,3 mesi se non generico e quasi 2 anni se generico).

Per il 2020 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 100% delle istanze di P&R sottomesse nel 2020 ed è pari a 436 giorni medi: sono stati impiegati per i non generici 440,7 giorni e per i generici 382,3 giorni (da poco più di 1 anno se non generico a quasi 1 anno se generico).

Per il 2021 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99% delle procedure entrate nel 2021 ed è pari a 332 giorni medi: sono stati impiegati per i non generici 282,4 giorni e per i generici 694,6 giorni (da 9,4 mesi se non generici a quasi 2 anni se generici). Il restante 1% è relativo alle procedure entrate nel 2018 e per le quali non è presente almeno una data nell'intervallo.

Per il 2022 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99% delle procedure entrate nel 2022 ed è pari a 272,2 giorni medi: sono stati impiegati per i non generici 197,4 giorni e per i generici 754,5 giorni (da 7 mesi se non generici a quasi 2 anni se generici). Il restante 1% 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.

Complessivamente si osserva un andamento stabile negli anni, passando in termini medi da 275 giorni nel 2018 a 272 giorni nel 2022 e in termini mediani da 99 giorni nel 2018 a 92 giorni nel 2022, a meno dell'anno 2020 per i quali si osservano maggiori *outliers*.

La variabilità è sempre molto alta tra gli anni (valori di IQR tendenzialmente oltre i 200 giorni), maggiormente attribuibile alle procedure relative a farmaci generici.

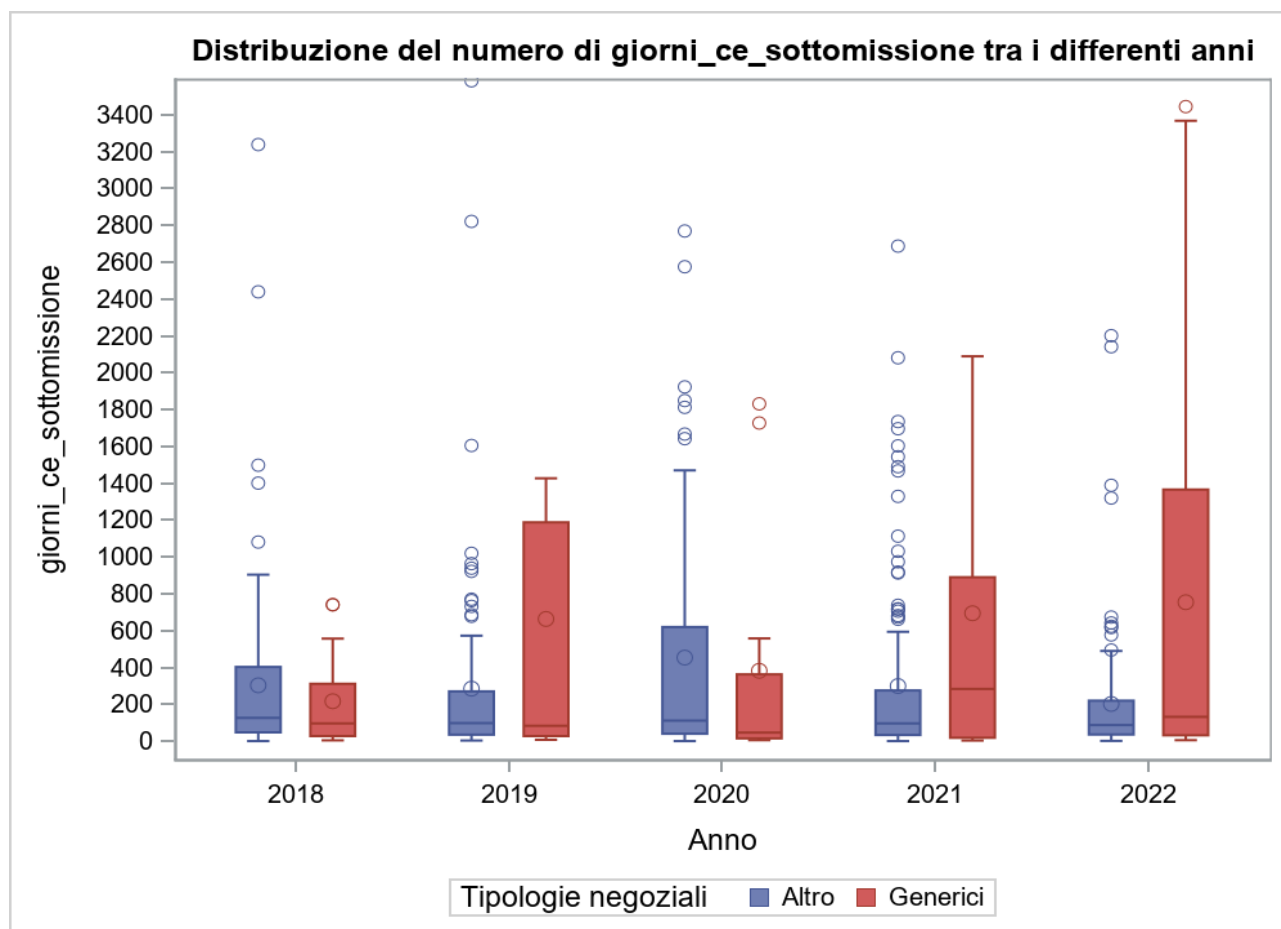
Dalla Tabella 8 è possibile osservare come il valore mediano per tale indicatore è in ogni anno e per ciascuna tipologia negoziale, molto distante dalla media, ma comunque alto: questo suggerisce la presenza di diversi valori outliers che spostano la media verso valori alti. Infatti, nel campione sono presenti circa 79 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.

**Tabella 8:** indicatore CE-sottomissione (in giorni) nel periodo 2018-2022, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno di sottomissione in AIFA	Tipologia negoziale	N° procedure Centralizzate analizzate	N° procedure Centralizzate stimate *	(%) Procedure analizzate	Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR
2018	a) Estensioni	53	52	98%	323,0	11,0	55,0	127,0	410,0	3.238,0	563,3	355,0
	b) Nuove entità chimiche	24	24	100%	193,0	-	20,0	128,0	216,0	1.081,0	263,1	196,0
	c) Orfani	18	18	100%	310,8	-	31,0	61,0	592,0	1.498,0	486,8	561,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>95</b>	<b>94</b>	<b>99%</b>	<b>287,4</b>	<b>-</b>	<b>37,0</b>	<b>110,0</b>	<b>403,0</b>	<b>3.238,0</b>	<b>487,4</b>	<b>366,0</b>
	Generici	21	21	100%	217,3	5,0	28,0	97,0	312,0	742,0	244,8	284,0
<b>Totale anno 2018</b>		<b>116</b>	<b>115</b>	<b>99%</b>	<b>274,6</b>	<b>-</b>	<b>33,0</b>	<b>99,0</b>	<b>392,0</b>	<b>3.238,0</b>	<b>452,8</b>	<b>359,0</b>
2019	a) Estensioni	55	53	96%	259,3	5,0	36,0	113,0	283,0	1.605,0	332,8	247,0
	b) Nuove entità chimiche	29	29	100%	214,9	-	19,0	70,0	190,0	2.821,0	533,8	171,0
	c) Orfani	10	10	100%	572,0	40,0	90,0	218,0	385,0	3.584,0	1.078,3	295,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>94</b>	<b>92</b>	<b>98%</b>	<b>279,3</b>	<b>-</b>	<b>33,5</b>	<b>93,5</b>	<b>268,5</b>	<b>3.584,0</b>	<b>526,2</b>	<b>235,0</b>
	Generici	16	16	100%	663,6	8,0	28,0	84,0	1.188,0	4.340,0	1.119,7	1.160,0
<b>Totale anno 2019</b>		<b>110</b>	<b>108</b>	<b>98%</b>	<b>336,3</b>	<b>-</b>	<b>33,5</b>	<b>89,0</b>	<b>278,5</b>	<b>4.340,0</b>	<b>655,8</b>	<b>245,0</b>
2020	a) Estensioni	83	83	100%	416,9	8,0	48,0	118,0	617,0	4.802,0	748,3	569,0
	b) Nuove entità chimiche	34	34	100%	620,6	-	18,0	106,0	936,0	4.725,0	1.039,9	918,0
	c) Orfani	19	19	100%	223,0	-	1,0	61,0	315,0	1.195,0	344,3	314,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>136</b>	<b>136</b>	<b>100%</b>	<b>440,7</b>	<b>-</b>	<b>36,0</b>	<b>102,0</b>	<b>578,5</b>	<b>4.802,0</b>	<b>797,1</b>	<b>542,5</b>
	Generici	12	12	100%	382,3	6,0	15,5	47,0	363,0	1.831,0	670,7	347,5
<b>Totale anno 2020</b>		<b>148</b>	<b>148</b>	<b>100%</b>	<b>436,0</b>	<b>-</b>	<b>31,5</b>	<b>97,0</b>	<b>549,0</b>	<b>4.802,0</b>	<b>785,8</b>	<b>517,5</b>
2021	a) Estensioni	84	82	98%	265,7	1,0	35,0	100,5	276,0	1.735,0	376,0	241,0
	b) Nuove entità chimiche	35	35	100%	284,1	-	15,0	62,0	239,0	2.081,0	505,1	224,0
	c) Orfani	22	22	100%	341,9	-	-	74,0	243,0	2.687,0	670,2	243,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>141</b>	<b>139</b>	<b>99%</b>	<b>282,4</b>	<b>-</b>	<b>32,0</b>	<b>91,0</b>	<b>259,0</b>	<b>2.687,0</b>	<b>463,6</b>	<b>227,0</b>
	Generici	19	19	100%	694,6	4,0	19,0	284,0	890,0	4.281,0	1.076,5	871,0
<b>Totale anno 2021</b>		<b>160</b>	<b>158</b>	<b>99%</b>	<b>332,0</b>	<b>-</b>	<b>32,0</b>	<b>95,0</b>	<b>331,0</b>	<b>4.281,0</b>	<b>583,0</b>	<b>299,0</b>
2022	a) Estensioni	71	70	99%	188,1	2,0	55,0	117,0	236,0	1.389,0	218,2	181,0
	b) Nuove entità chimiche	27	27	100%	285,1	-	25,0	49,0	115,0	2.201,0	605,3	90,0
	c) Orfani	19	19	100%	106,7	-	5,0	33,0	147,0	617,0	157,9	142,0
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>117</b>	<b>116</b>	<b>99%</b>	<b>197,4</b>	<b>-</b>	<b>31,0</b>	<b>85,0</b>	<b>218,0</b>	<b>2.201,0</b>	<b>344,3</b>	<b>187,0</b>
	Generici	18	18	100%	754,5	6,0	32,0	132,5	1.366,0	3.444,0	1.180,9	1.334,0
<b>Totale anno 2022</b>		<b>135</b>	<b>134</b>	<b>99%</b>	<b>272,2</b>	<b>-</b>	<b>32,0</b>	<b>91,5</b>	<b>236,0</b>	<b>3.444,0</b>	<b>563,1</b>	<b>204,0</b>
2018-2022	a) Estensioni	346	340	98%	294,4	1,0	45,0	116,0	345,5	4.802,0	500,2	300,5
	b) Nuove entità chimiche	149	149	100%	332,9	-	18,0	70,0	239,0	4.725,0	674,3	221,0
	c) Orfani	88	88	100%	285,2	-	7,5	64,5	283,0	3.584,0	568,2	275,5
	<b>Totale (a+b+c)</b>	<b>583</b>	<b>577</b>	<b>99%</b>	<b>302,9</b>	<b>-</b>	<b>33,0</b>	<b>94,0</b>	<b>302,0</b>	<b>4.802,0</b>	<b>559,6</b>	<b>269,0</b>
	Generici	86	86	100%	541,3	4,0	23,0	124,0	558,0	4.340,0	930,1	535,0
<b>Periodo 2018-2022</b>		<b>669</b>	<b>663</b>	<b>99%</b>	<b>333,9</b>	<b>-</b>	<b>32,0</b>	<b>97,0</b>	<b>329,0</b>	<b>4.802,0</b>	<b>624,5</b>	<b>297,0</b>

\*solo per le nuove entità chimiche e per i farmaci orfani è possibile, per la legge 648, che l'azienda presenti l'istanza P&R direttamente in AIFA.

**Figura 7:** boxplot dell'indicatore CE-sottomissione (in giorni) negli anni.

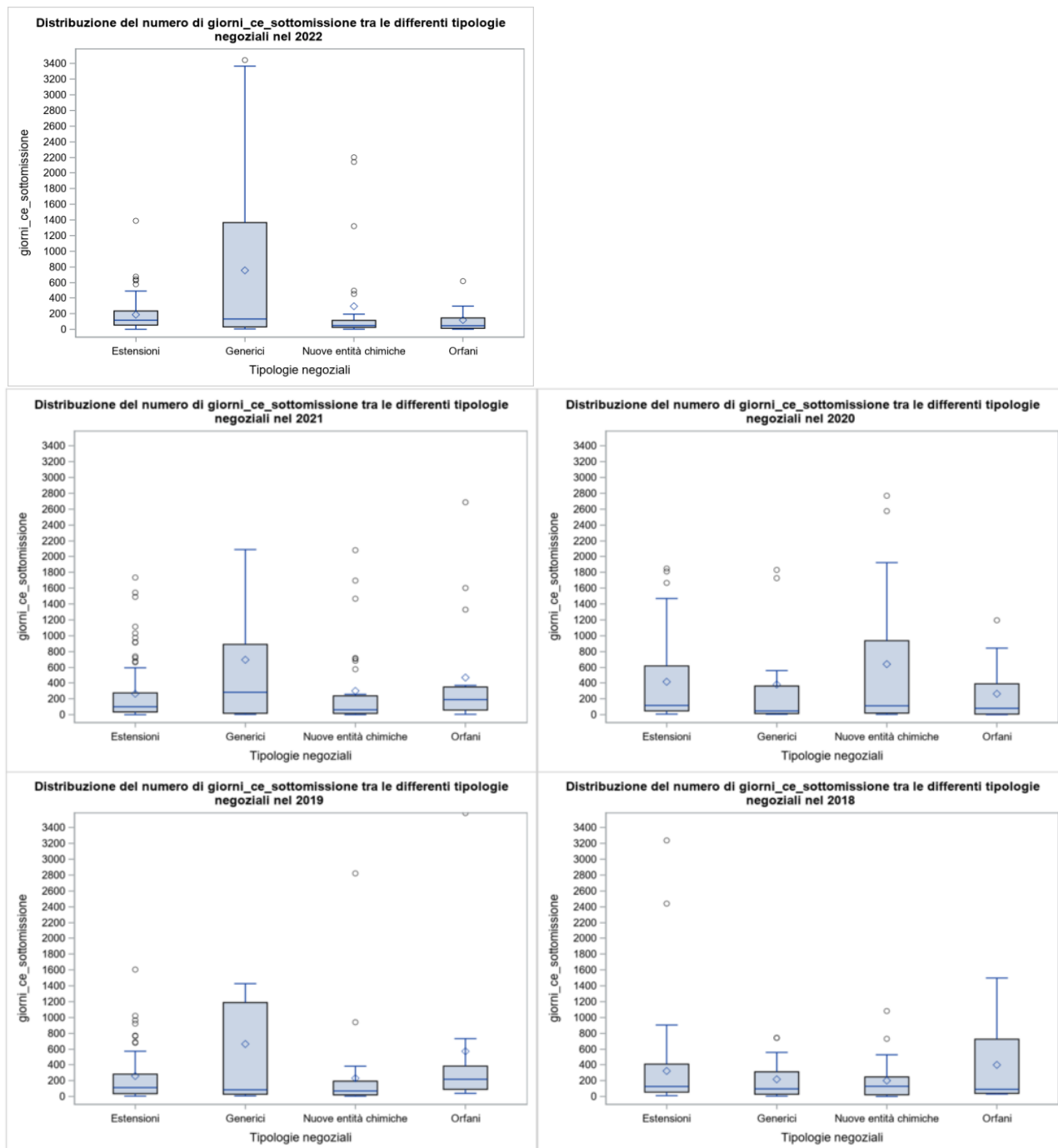


**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2020 per le estensioni delle indicazioni pari a 4802 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

In Figura 7 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, 2021 e 2022 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, 2021 e 2022 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. Le mediane dunque sono sovrapponibili tranne che nel 2021.



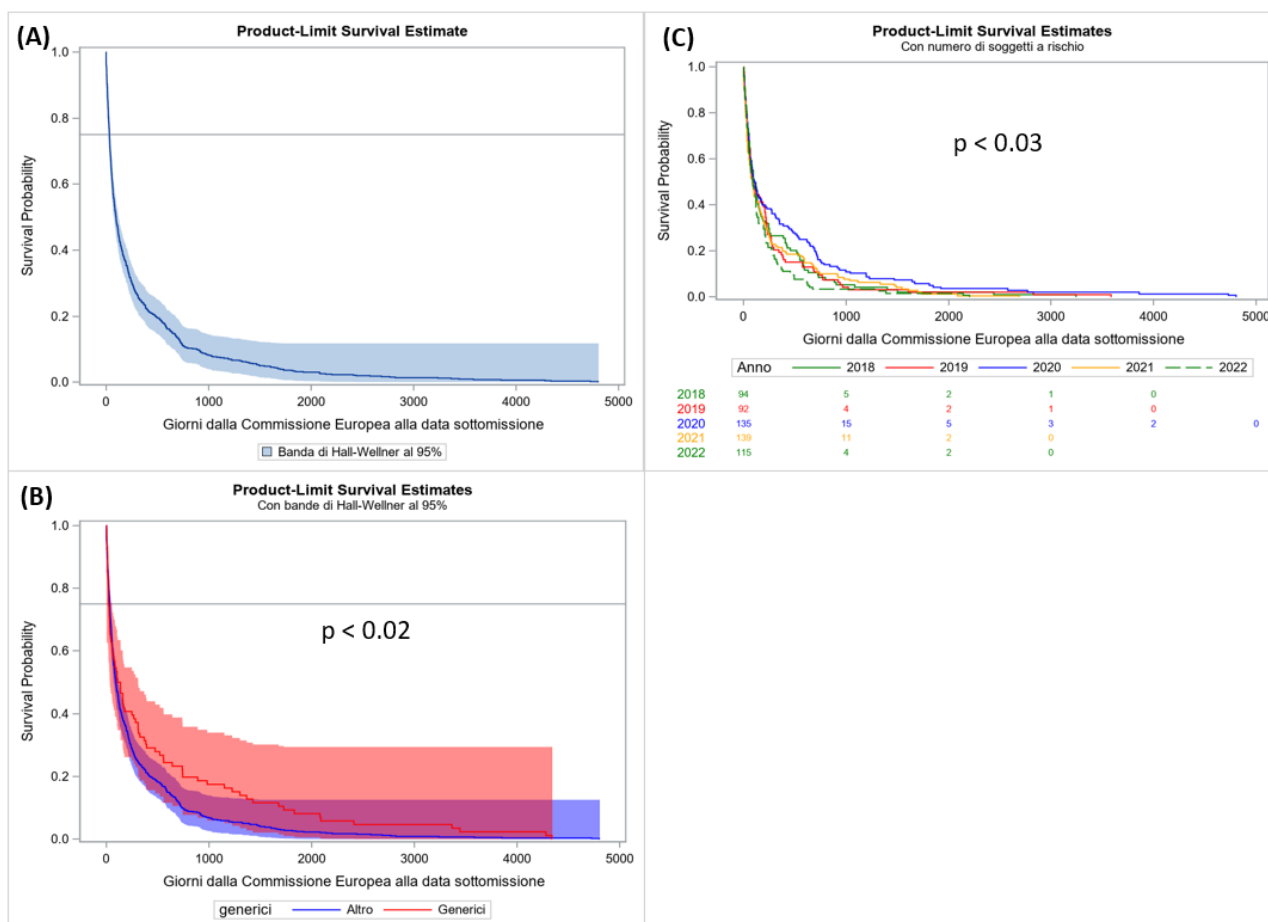
**Figura 8:** boxplot dell'indicatore CE-sottomissione (in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2020 per le estensioni delle indicazioni pari a 4802 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

Nella Figura 8 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore negli anni. L'indicatore è stabile negli anni, infatti le mediane delle diverse tipologie negoziali sono sovrapponibili tranne che nel 2021. La variabilità maggiore negli anni si osserva per le procedure relative a farmaci generici. A totale nel periodo 2018-2022, la mediana relativa ai farmaci generici è pari a 124 giorni, mentre per i farmaci non generici è pari a 94 giorni.

**Figure 9:** curve di Kaplan-Meier dell'indicatore CE-sottomissione (in giorni) per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B) e per singolo anno nei non generici (C).



La Figura 9 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di raggiungere la sottomissione delle procedure nel periodo 2018-2022 in AIFA 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 329 giorni, non presentando differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2022. 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 sottomissione dell'istanza di P&R nel sistema NPR, tra i farmaci generici (rosso) e i non generici (blu), rilevata attraverso il Test Log-Rank, è ai limiti della significatività ( $p < 0,02$ ). Si osserva dunque molta variabilità nelle tempistiche, ma comunque vi è una differenza tra le tempistiche relative alle procedure di farmaci generici con quelle dei non generici, questi ultimi con tempi più ridotti. Nel terzo grafico delle curve di sopravvivenza dei soli farmaci non generici (C), la presenza della differenziazione degli anni nelle curve è ai limiti della significatività per il processo decisionale dal CE alla sottomissione in AIFA ( $p < 0,03$ ). Si osserva, infatti, che le curve non sono molto sovrapponibili e, dunque, c'è differenza negli anni, per il tempo in questione, per i farmaci non generici e vi è un miglioramento negli anni, con un minimo raggiunto nel 2022.

### 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 9: si osserva che per ciascun anno la quasi totalità delle procedure inserite nel sistema NPR sono state concluse e in tempi ridotti. La media nel periodo 2018-2022 è pari a 7,6 giorni, in media 6,3 giorni per le procedure dei generici e 9,3 giorni per tutte le altre procedure non generiche.

Per il 2018 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 100% delle procedure entrate nel 2018: sono stati impiegati in media per i non generici 17,1 giorni e per i generici 10,1 giorni.

Per il 2019 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 100% delle procedure entrate nel 2019: sono stati impiegati in media per i non generici 12,9 giorni e per i generici 9,7 giorni.

Per il 2020 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 100% delle procedure entrate nel 2020: sono stati impiegati in media per i non generici 6,7 giorni e per i generici 6,1 giorni.

Per il 2021 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 100% delle procedure entrate nel 2021: sono stati impiegati in media per i non generici 7,2 giorni e per i generici 2,7 giorni.

Per il 2022 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 99,3% delle procedure entrate nel 2022: sono stati impiegati in media per i non generici 4,2 giorni e per i generici 1,7 giorni. Il restante 0,7% è attribuibile alla mancata segnalazione della data della verifica amministrativa nel sistema.

Complessivamente si può affermare che quest'indicatore si è ridotto del 50% dal 2020 al 2022, assumendo sempre di più una bassa variabilità.

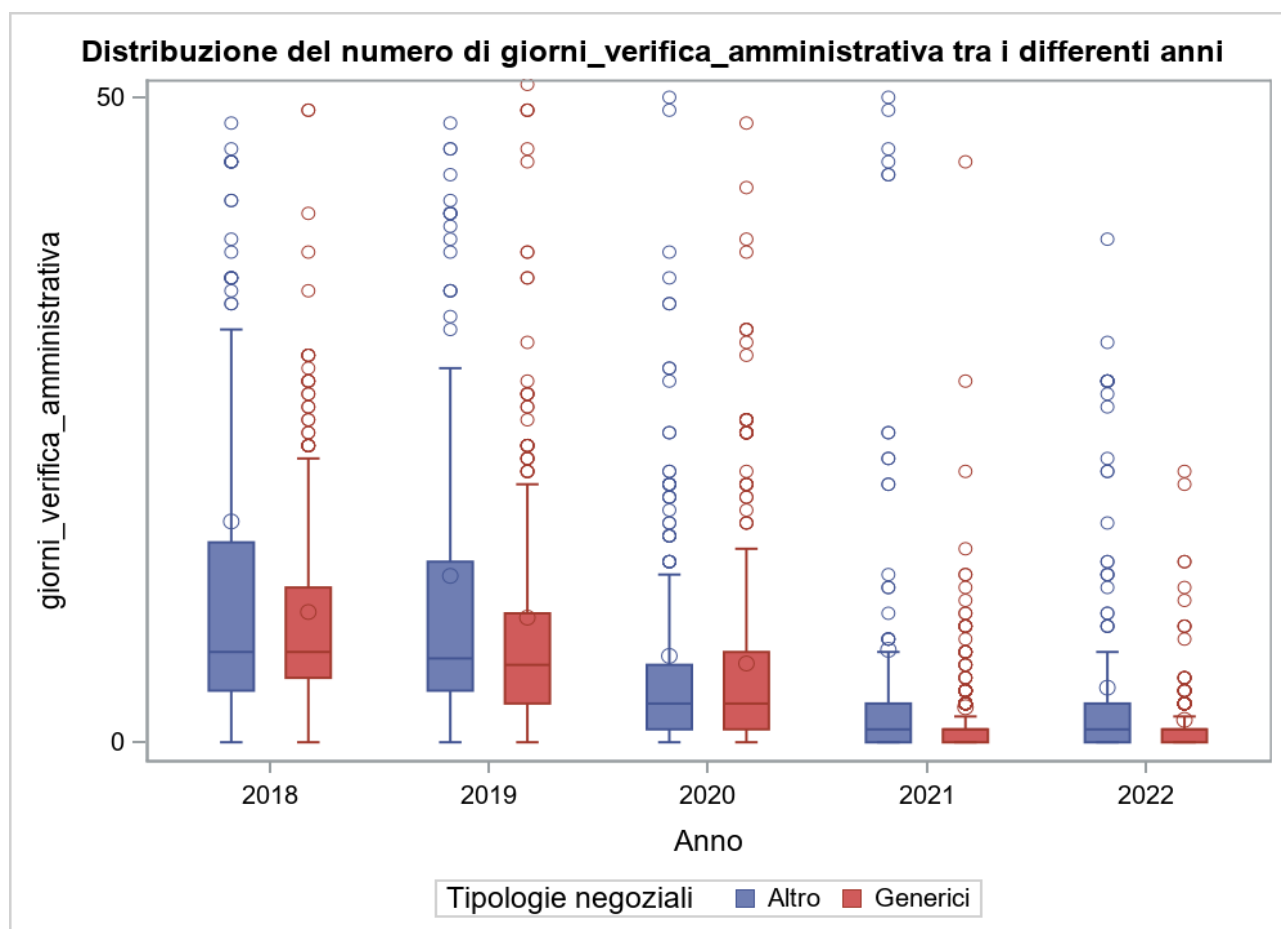
Oltre che nella tabella di sintesi, anche nei boxplot della Figura 11 si osserva il progressivo miglioramento nella riduzione dei tempi nel corso del periodo considerato.

Nella Tabella 9 è, inoltre, possibile osservare che il valore mediano è abbastanza vicino al valore medio per tutti gli anni e, dunque, il risultato dell'indicatore ottenuto con la media è robusto.

**Tabella 9:** indicatore Verifica amministrativa (in giorni) nel periodo 2018-2022, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno di sottomissione in AIFA	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	Procedure entrate e analizzate		Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR
			N°	%								
2018	Altro	348	348	100,0%	17,1	-	4,0	7,0	15,5	264,0	28,4	11,5
	Generici	589	589	100,0%	10,1	-	5,0	7,0	12,0	196,0	13,4	7,0
<b>Totale anno 2018</b>		<b>937</b>	<b>937</b>	<b>100,0%</b>	<b>12,7</b>	-	<b>5,0</b>	<b>7,0</b>	<b>13,0</b>	<b>264,0</b>	<b>20,6</b>	<b>8,0</b>
2019	Altro	288	288	100,0%	12,9	-	4,0	6,5	14,0	304,0	23,3	10,0
	Generici	388	388	100,0%	9,7	-	3,0	6,0	10,0	249,0	16,2	7,0
<b>Totale anno 2019</b>		<b>676</b>	<b>676</b>	<b>100,0%</b>	<b>11,0</b>	-	<b>3,0</b>	<b>6,0</b>	<b>12,0</b>	<b>304,0</b>	<b>19,6</b>	<b>9,0</b>
2020	Altro	413	413	100,0%	6,7	-	1,0	3,0	6,0	116,0	14,3	5,0
	Generici	418	418	100,0%	6,1	-	1,0	3,0	7,0	123,0	10,9	6,0
<b>Totale anno 2020</b>		<b>831</b>	<b>831</b>	<b>100,0%</b>	<b>6,4</b>	-	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>7,0</b>	<b>123,0</b>	<b>12,7</b>	<b>6,0</b>
2021	Altro	441	441	100,0%	7,2	-	-	1,0	3,0	413,0	32,8	3,0
	Generici	507	507	100,0%	2,7	-	-	1,0	1,0	466,0	21,2	1,0
<b>Totale anno 2021</b>		<b>948</b>	<b>948</b>	<b>100,0%</b>	<b>4,8</b>	-	-	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>466,0</b>	<b>27,3</b>	<b>2,0</b>
2022	Altro	361	357	98,9%	4,2	-	-	1,0	3,0	221,0	15,8	3,0
	Generici	369	368	99,7%	1,7	-	-	1,0	1,0	156,0	8,4	1,0
<b>Totale anno 2022</b>		<b>730</b>	<b>725</b>	<b>99,3%</b>	<b>3,0</b>	-	-	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>221,0</b>	<b>12,7</b>	<b>2,0</b>
<b>2018-2022</b>	Altro	1851	1847	99,8%	9,3	-	1,0	3,0	7,0	413,0	24,6	6,0
	Generici	2271	2270	100,0%	6,3	-	1,0	3,0	7,0	466,0	15,4	6,0
<b>Periodo 2018-2022</b>		<b>4122</b>	<b>4117</b>	<b>99,9%</b>	<b>7,6</b>	-	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>7,0</b>	<b>466,0</b>	<b>20,1</b>	<b>6,0</b>

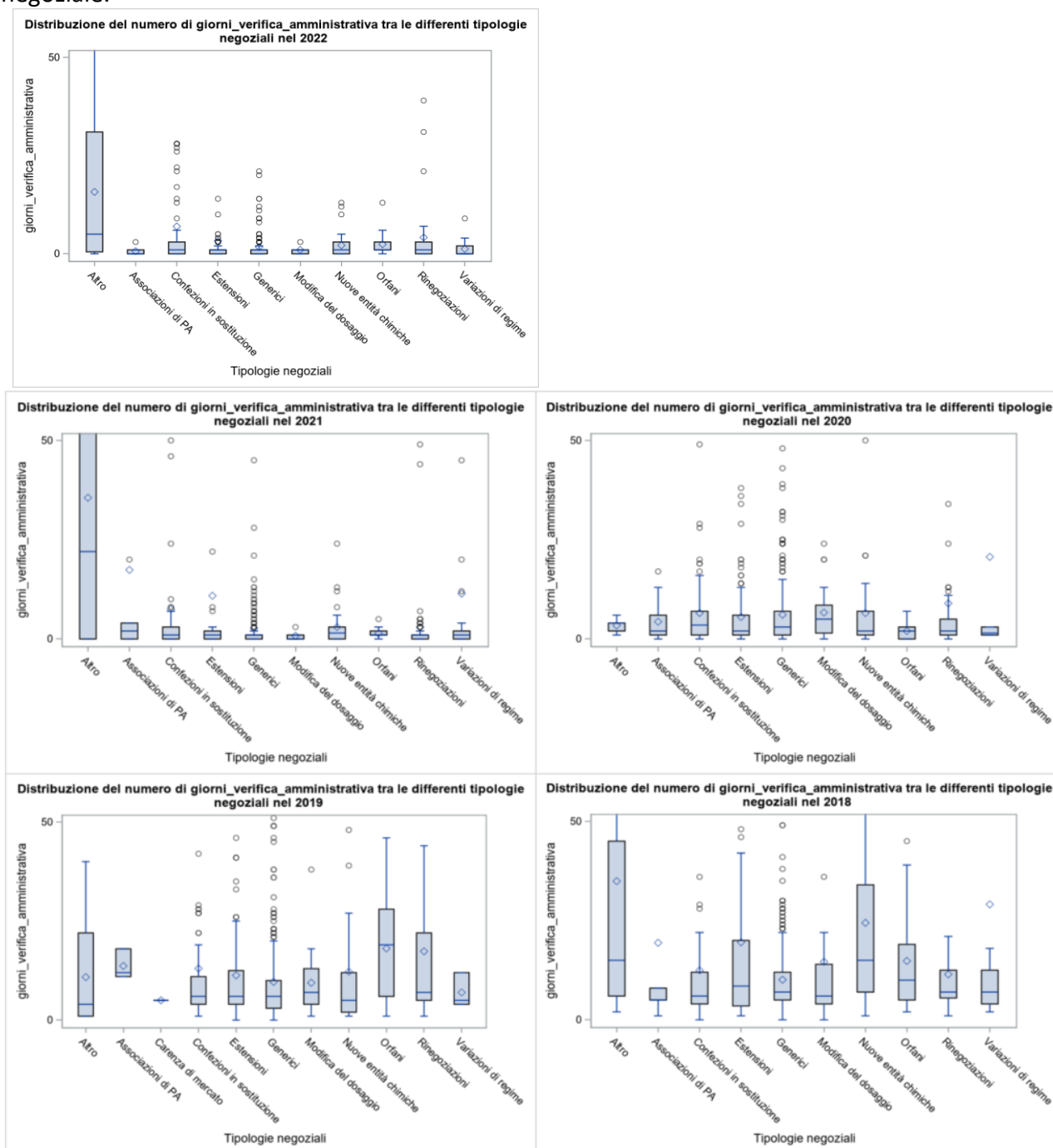
**Figura 10:** boxplot dell'indicatore Verifica amministrativa (in giorni) negli anni.



**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2021 per i generici pari a 466 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

In Figura 10 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 a 7 giorni nel periodo 2018-2022. 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.

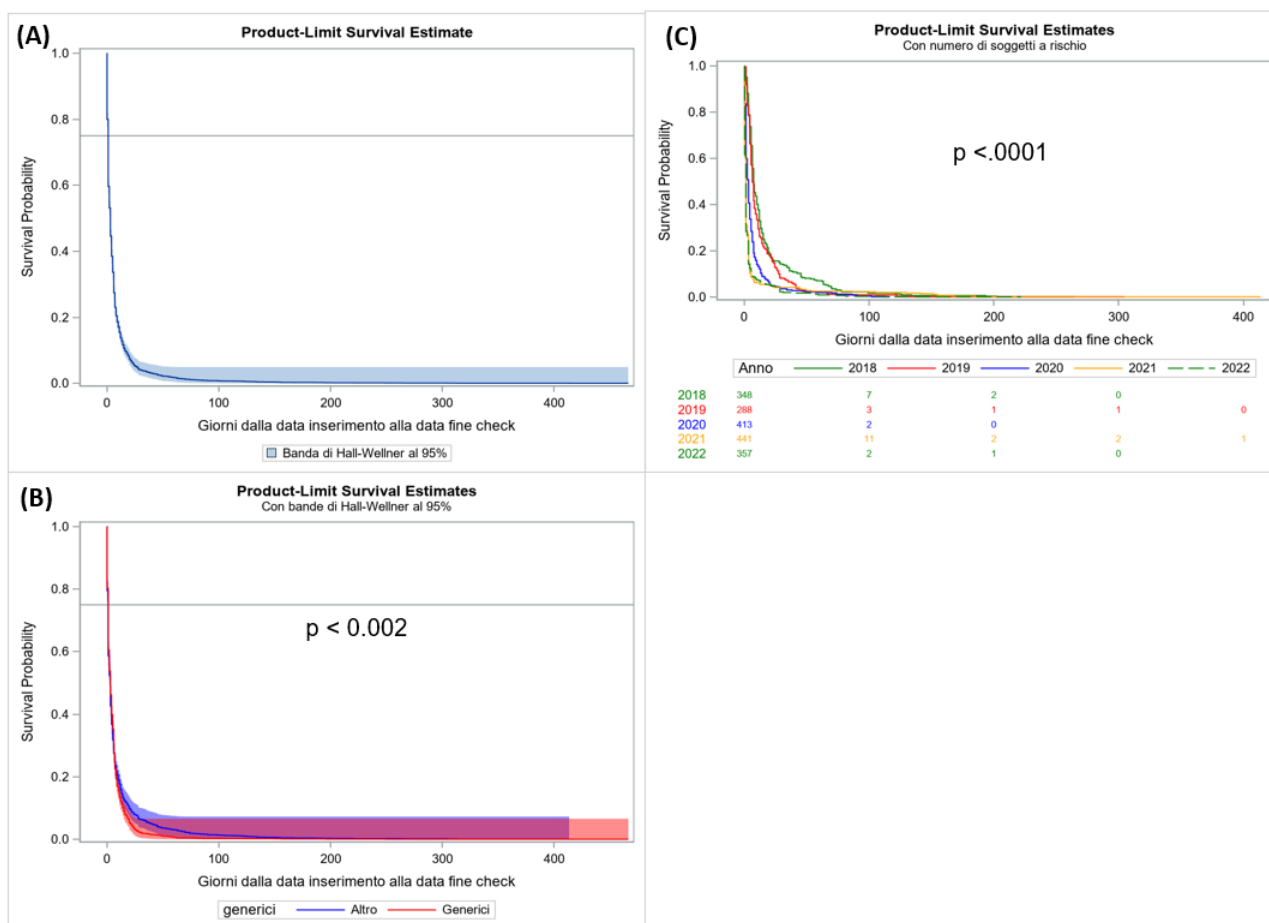
**Figura 11:** boxplot dell'indicatore Verifica amministrativa (in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2021 per i generici pari a 466 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

Nella Figura 11 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore: è possibile notare che maggiormente nel 2018 è presente maggiore variabilità nelle tempistiche per le diverse tipologie negoziali, soprattutto per le nuove entità chimiche, nel 2019 per i farmaci orfani e le rinegoziazioni, nel 2020 per le modifiche del dosaggio e per i generici. Nel 2021 e nel 2022 la variabilità è sostanzialmente assente per ciascuna tipologia negoziale (fatta eccezione per la categoria "Altro").

**Figure 12:** curve di Kaplan-Meier dell'indicatore verifica amministrativa (in giorni) per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B) e per singolo anno nei non generici (C).



La Figura 12 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di raggiungere il termine della verifica amministrativa delle procedure nel periodo 2018-2022 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 7 giorni, non facendo differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2022. 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 significativa ( $p < 0,002$ ): ciò vuol dire che il tempo impiegato per le procedure di farmaci generici è più breve rispetto alle altre tipologie negoziali. 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 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 2022 per i farmaci non generici emerge una progressiva riduzione dei tempi che è massima nel 2021 e nel 2022.

## 4. Durata intero procedimento

L'indicatore "Durata intero procedimento" misura il tempo impiegato dal completamento della verifica amministrativa alla data di conclusione dell'iter valutativo, 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 11 si osserva che, per ciascun anno, quasi la totalità delle procedure entrate nel sistema NPR sono state concluse. In media nel periodo 2018-2022, per tutte le tipologie negoziali, si è concluso il 90,4% delle procedure di P&R sottomesse ed in media il tempo stimato su tutto il periodo per tutte le tipologie negoziali è risultato pari a 164,1 giorni. Il tempo medio nel periodo 2018-2022 è pari a 88 giorni per le procedure relative ai generici e 273,1 giorni medi per tutte le altre procedure non generiche.

Per il 2018 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 100% delle procedure entrate nel 2018: sono stati impiegati, in media per i non generici 305,7 giorni e per i generici 97,2 giorni (da 10 mesi se non generico a 3,2 mesi se generico).

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 278 giorni e per i generici 105,4 giorni (da 9,2 mesi se non generico a 3,5 mesi se generico). Il restante 0,4% 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 98,7% delle procedure entrate nel 2020: sono stati impiegati, in media per i non generici 314,6 giorni e per i generici 103,7 giorni (da 10,5 mesi e mezzo se non generico a 3,5 mesi se generico). Il restante 1,3% 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 92,4% delle procedure entrate nel 2021: sono stati impiegati, in media per i non generici 243,3 giorni e per i generici 74,2 giorni (da 8,1 mesi e mezzo se non generico a 2,5 mesi se generico). Il restante 7,6% 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 2022 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 57,4% delle procedure entrate nel 2022: sono stati impiegati, in media per i non generici 114,7 giorni e per i generici 49,6 giorni (da 3,8 mesi e mezzo se non generico a 1,7 mesi se generico). Il restante 42,6% 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. Il dato è robusto per i generici perché risponde all'82,1% delle procedure, mentre è meno affidabile per la categoria dei non generici in quanto devono chiudersi ancora oltre la metà delle procedure e pertanto non è ancora possibile effettuare alcune interpretazioni.

Complessivamente si osserva una riduzione delle medie e mediane negli anni, in particolare tale riduzione si osserva per i farmaci orfani, le nuove entità chimiche e le estensioni delle indicazioni,



per i quali si passa da un valore medio rispettivamente pari a 380, 380 e 307 giorni nel 2018 a 371, 265 e 276 giorni nel 2021 e da un valore mediano rispettivamente pari a 369, 351 e 270 giorni nel 2018 a 380, 261 e 290 giorni nel 2021.

Dalla Tabella 11 è possibile osservare come il valore mediano per tale indicatore risulta essere vicino alla media per i 4 anni consolidati (2018, 2019, 2020 e 2021) e, dunque, il risultato dell'indicatore ottenuto con la media è da considerarsi 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".

**Tabella 11:** indicatore durata intero procedimento (in giorni) nel periodo 2018-2022, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno di sottomissione in AIFA	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	Procedure entrate e concluse		Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR
			N°	%								
2018	Estensioni	96	96	100,0%	307,1	53,0	131,0	269,5	401,0	1.281,0	228,6	270,0
	Nuove entità chimiche	30	30	100,0%	380,0	55,0	246,0	351,0	450,0	942,0	204,7	204,0
	Orfani	18	18	100,0%	380,1	100,0	285,0	368,5	469,0	796,0	164,4	184,0
	Rinegoziazioni	36	36	100,0%	401,0	37,0	223,0	294,5	408,0	1.564,0	384,7	185,0
	Confezioni in sostituzione	116	116	100,0%	253,1	53,0	154,0	232,0	320,5	1.281,0	156,1	166,5
	<b>Totale non generici</b>	<b>348</b>	<b>348</b>	<b>100,0%</b>	<b>305,7</b>	<b>24,0</b>	<b>153,5</b>	<b>252,0</b>	<b>365,5</b>	<b>1.636,0</b>	<b>236,2</b>	<b>212,0</b>
	Generici	589	589	100,0%	97,2	17,0	52,0	79,0	108,0	1.203,0	98,8	56,0
<b>Totale anno 2018</b>		<b>937</b>	<b>937</b>	<b>100,0%</b>	<b>174,7</b>	<b>17,0</b>	<b>63,0</b>	<b>103,0</b>	<b>224,0</b>	<b>1.636,0</b>	<b>192,3</b>	<b>161,0</b>
2019	Estensioni	80	80	100,0%	325,0	49,0	186,5	296,5	407,0	895,0	196,1	220,5
	Nuove entità chimiche	37	37	100,0%	362,2	27,0	244,0	338,0	505,0	715,0	191,8	261,0
	Orfani	10	10	100,0%	437,3	226,0	360,0	405,5	470,0	849,0	165,8	110,0
	Rinegoziazioni	41	41	100,0%	301,2	97,0	195,0	281,0	373,0	703,0	151,4	178,0
	Confezioni in sostituzione	90	89	98,9%	194,8	41,0	112,0	169,0	238,0	701,0	118,1	126,0
	<b>Totale non generici</b>	<b>288</b>	<b>287</b>	<b>99,7%</b>	<b>278,0</b>	<b>27,0</b>	<b>139,0</b>	<b>244,0</b>	<b>362,0</b>	<b>895,0</b>	<b>177,7</b>	<b>223,0</b>
	Generici	388	386	99,5%	105,4	6,0	55,0	80,0	111,0	1.337,0	117,6	56,0
<b>Totale anno 2019</b>		<b>676</b>	<b>673</b>	<b>99,6%</b>	<b>179,0</b>	<b>6,0</b>	<b>70,0</b>	<b>111,0</b>	<b>235,0</b>	<b>1.337,0</b>	<b>169,3</b>	<b>165,0</b>
2020	Estensioni	114	113	99,1%	326,5	23,0	170,0	327,0	452,0	838,0	189,6	282,0
	Nuove entità chimiche	39	39	100,0%	415,8	29,0	290,0	366,0	547,0	830,0	206,9	257,0
	Orfani	19	19	100,0%	417,3	148,0	299,0	399,0	492,0	829,0	163,2	193,0
	Rinegoziazioni	93	86	92,5%	332,4	30,0	190,0	309,0	455,0	702,0	173,6	265,0
	Confezioni in sostituzione	96	96	100,0%	230,0	27,0	124,0	185,0	312,5	692,0	155,2	188,5
	<b>Totale non generici</b>	<b>413</b>	<b>405</b>	<b>98,1%</b>	<b>314,6</b>	<b>23,0</b>	<b>169,0</b>	<b>299,0</b>	<b>420,0</b>	<b>838,0</b>	<b>185,5</b>	<b>251,0</b>
	Generici	418	415	99,3%	103,7	15,0	42,0	74,0	113,0	912,0	110,5	71,0
<b>Totale anno 2020</b>		<b>831</b>	<b>820</b>	<b>98,7%</b>	<b>207,9</b>	<b>15,0</b>	<b>69,0</b>	<b>135,0</b>	<b>317,0</b>	<b>912,0</b>	<b>185,1</b>	<b>248,0</b>
2021	Estensioni	109	97	89,0%	276,4	41,0	161,0	290,0	381,0	588,0	134,5	220,0
	Nuove entità chimiche	40	29	72,5%	264,5	37,0	152,0	261,0	345,0	630,0	144,0	193,0
	Orfani	22	18	81,8%	370,8	119,0	293,0	379,5	449,0	654,0	129,1	156,0
	Rinegoziazioni	122	89	73,0%	276,0	25,0	170,0	242,0	371,0	636,0	129,0	201,0
	Confezioni in sostituzione	105	100	95,2%	179,8	33,0	99,0	151,5	246,0	502,0	112,4	147,0
	<b>Totale non generici</b>	<b>441</b>	<b>374</b>	<b>84,8%</b>	<b>243,3</b>	<b>22,0</b>	<b>132,0</b>	<b>225,0</b>	<b>345,0</b>	<b>654,0</b>	<b>136,5</b>	<b>213,0</b>
	Generici	507	502	99,0%	74,2	13,0	35,0	51,0	80,0	474,0	71,0	45,0
<b>Totale anno 2021</b>		<b>948</b>	<b>876</b>	<b>92,4%</b>	<b>146,4</b>	<b>13,0</b>	<b>43,0</b>	<b>89,0</b>	<b>219,0</b>	<b>654,0</b>	<b>133,6</b>	<b>176,0</b>
2022	Estensioni	103	24	23,3%	94,5	17,0	34,5	68,0	98,5	295,0	86,0	64,0
	Nuove entità chimiche	33	2	6,1%	206,5	83,0	83,0	206,5	330,0	330,0	174,7	247,0
	Orfani	19	0	0,0%	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rinegoziazioni	58	11	19,0%	122,4	81,0	85,0	104,0	139,0	267,0	56,2	54,0
	Confezioni in sostituzione	103	58	56,3%	118,5	9,0	76,0	110,0	137,0	295,0	63,2	61,0
	<b>Totale non generici</b>	<b>361</b>	<b>116</b>	<b>32,1%</b>	<b>114,7</b>	<b>9,0</b>	<b>61,0</b>	<b>99,5</b>	<b>135,5</b>	<b>330,0</b>	<b>74,5</b>	<b>74,5</b>
	Generici	369	303	82,1%	49,6	10,0	27,0	41,0	58,0	225,0	32,5	31,0
<b>Totale anno 2022</b>		<b>730</b>	<b>419</b>	<b>57,4%</b>	<b>67,6</b>	<b>9,0</b>	<b>30,0</b>	<b>49,0</b>	<b>87,0</b>	<b>330,0</b>	<b>56,0</b>	<b>57,0</b>

Anno di sottomissione in AIFA	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	Procedure entrate e concluse		Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR
			N°	%								
2018-2022	Estensioni	502	410	81,7%	296,2	17,0	140,0	284,5	398,0	1.281,0	192,3	258,0
	Nuove entità chimiche	179	137	76,5%	358,4	27,0	229,0	341,0	468,0	942,0	196,0	239,0
	Orfani	88	65	73,9%	397,2	100,0	294,0	397,0	453,0	849,0	153,7	159,0
	Rinegoziazioni	350	263	75,1%	309,1	25,0	175,0	266,0	388,0	1.564,0	204,8	213,0
	Confezioni in sostituzione	510	459	90,0%	204,0	9,0	110,0	174,0	266,0	1.281,0	137,3	156,0
	<b>Totale non generici</b>	<b>1851</b>	<b>1530</b>	<b>82,7%</b>	<b>273,1</b>	<b>9,0</b>	<b>133,0</b>	<b>238,0</b>	<b>363,0</b>	<b>1.636,0</b>	<b>188,3</b>	<b>230,0</b>
	Generici	2271	2195	96,7%	88,0	6,0	40,0	64,0	100,0	1.337,0	94,9	60,0
<b>Periodo 2018-2022</b>		<b>4122</b>	<b>3725</b>	<b>90,4%</b>	<b>164,1</b>	<b>6,0</b>	<b>54,0</b>	<b>99,0</b>	<b>225,0</b>	<b>1.636,0</b>	<b>167,8</b>	<b>171,0</b>

\* anno 2022 non completo per la categoria "Totale non generici" e dunque il valore dell'indicatore non è consolidato

**Tabella 12:** indicatore durata intero procedimento (in giorni) nel periodo 2018-2022, stratificazione per tipologia negoziale.

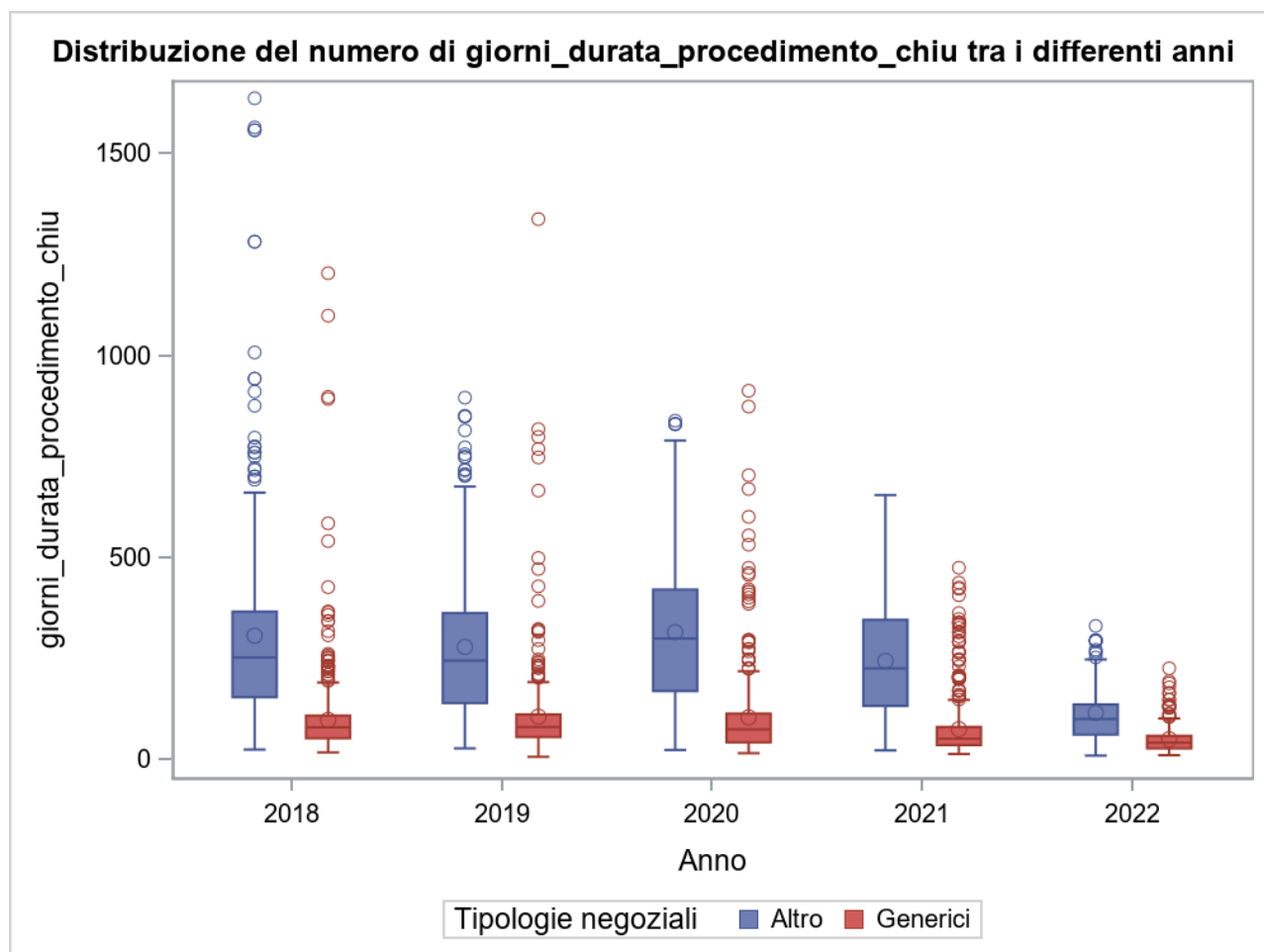
Tipologia negoziale	N° procedure	N° procedure concluse	%	Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.
<b>Altre tipologie negoziali non generici</b>	1851	1530	<b>83%</b>	273,1	9	133	238	363	1636	188,3
<b>Generici</b>	2271	2195	<b>97%</b>	88	6	40	64	100	1337	94,9
Associazione di principi attivi noti	45	38	<b>84%</b>	349,9	33	225	327,5	453	700	174,9
Carenza di mercato	1	1	<b>100%</b>	241	241	241	241	241	241	.
Confezioni in sostituzione o nuove	510	459	<b>90%</b>	204	9	110	174	266	1281	137,3
Estensione delle indicazioni	502	410	<b>82%</b>	296,2	17	140	284,5	398	1281	192,3
Farmaci orfani per malattie rare	88	65	<b>74%</b>	397,2	100	294	397	453	849	153,7
Modifica del dosaggio unitario	73	68	<b>93%</b>	280	24	121	267,5	369,5	848	191,9
Nuove entità chimiche	179	137	<b>77%</b>	358,4	27	229	341	468	942	196
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	350	263	<b>75%</b>	309,1	25	175	266	388	1564	204,8
Variazioni del regime di rimborsabilità	67	57	<b>85%</b>	150,1	28	70	100	154	1636	216,8
Altro (tipologia)	36	32	<b>89%</b>	172,2	22	94	156,5	226	444	101,5
<b>Totale generale</b>	<b>4122</b>	<b>3725</b>	<b>90%</b>	<b>164,1</b>	<b>6</b>	<b>54</b>	<b>99</b>	<b>225</b>	<b>1636</b>	<b>167,8</b>

Dalla Tabella 12 è possibile osservare a totale nel periodo analizzato 2018-2022 il dettaglio delle statistiche descrittive per i farmaci generici e non generici e per tutte le tipologie negoziali.

Si osserva che per tutte le tipologie negoziali la media e mediana in generale è abbastanza vicina, in particolare: a totale la stima dell'indicatore si attesta intorno ai 100 giorni e per i non generici risulta intorno ai 238 giorni mediani, mentre per i generici 64 giorni.

In particolare per le nuove entità chimiche, le estensioni delle indicazioni e i farmaci orfani con completamento di oltre il 70% delle procedure sottomesse nel periodo 2018-2022, si osserva una media di tempi pari rispettivamente a 358, 296 e 397 giorni, con una mediana corrispondente a 341, 284 e 397 giorni.

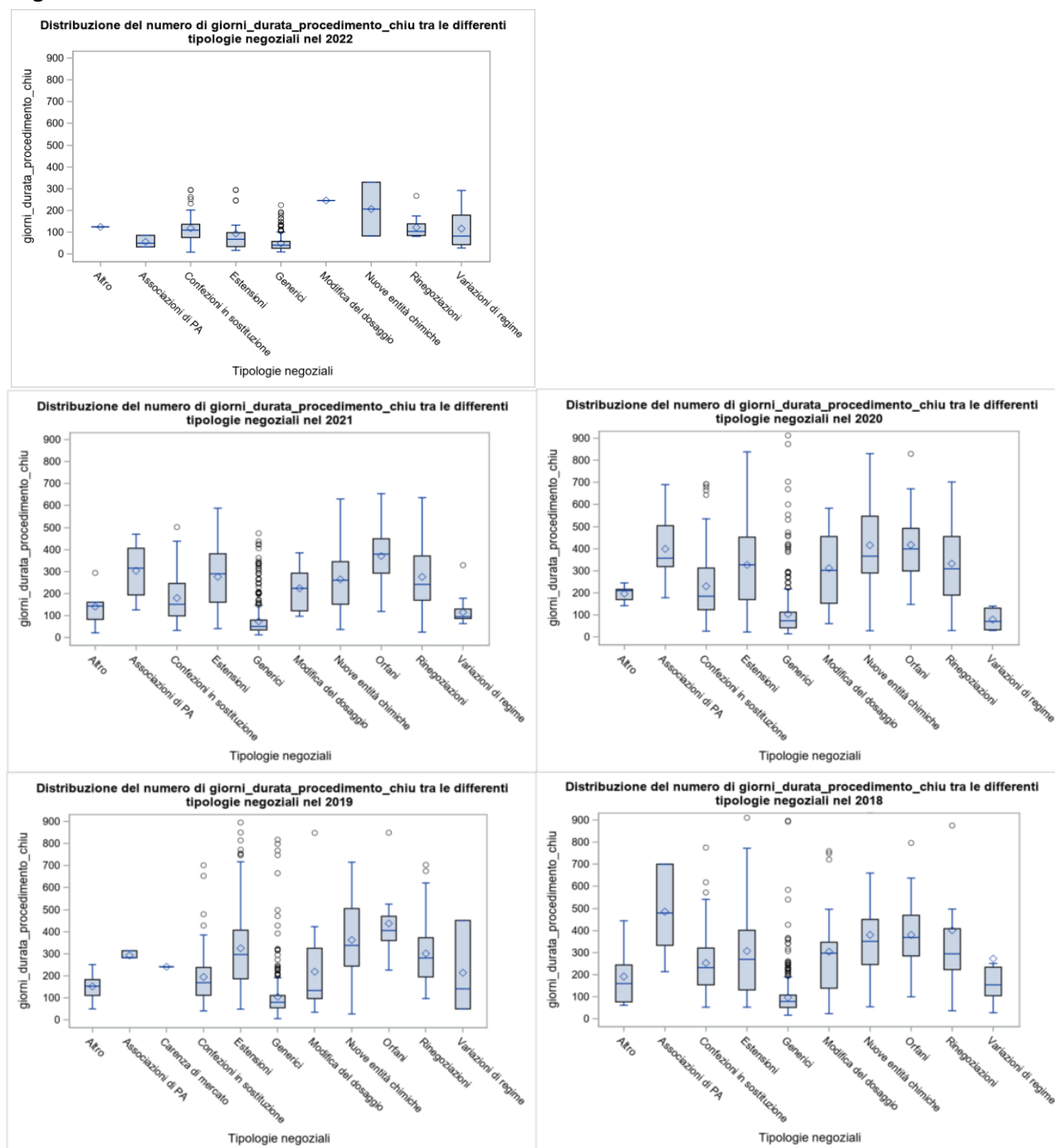
**Figura 14:** boxplot dell'indicatore durata intero procedimento (in giorni) negli anni.



**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2018 per le variazioni di regime di fornitura pari a 1.636 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

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. 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. 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; i trend di "Altro" e "Generici" tendono a diminuire negli anni, per i quali si osservano inoltre delle variabilità che si riducono dal 2018 al 2021 (IQR ridotto). Per il 2022, come anticipato, è possibile commentare soltanto l'andamento dei generici in quanto sono dati più robusti data la conclusione della maggior parte delle procedure (82% rispetto al 32% delle procedure concluse per le altre tipologie negoziali non generici). Infatti il trend delle tempistiche relative a procedure di farmaci generici è in progressiva riduzione soprattutto negli ultimi anni passando da 104 giorni medi nel 2020 a 74 giorni medi nel 2021, il che potrebbe essere influenzato dalle procedure di 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" (<https://www.AIFA.gov.it/-/procedura-semplificata-di-prezzo-e-rimborso-per-i-farmaci-equivalenti-biosimilari>).

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



**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2018 per le variazioni di regime di fornitura pari a 1.636 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

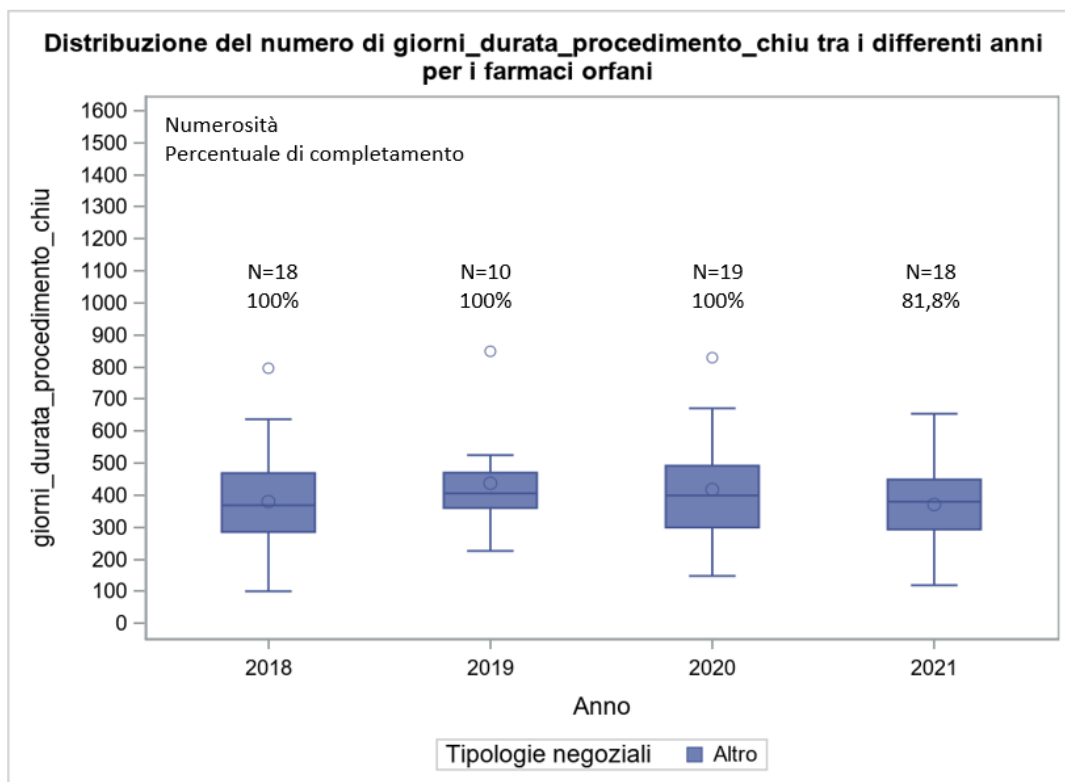
Nella Figura 15 si osserva nel dettaglio la suddivisione delle tipologie negoziali analizzate per questo indicatore: nel 2018 i valori medi e mediani più alti corrispondono alle tipologie di negoziazione associazioni di principi attivi (485,2 e 479 con n=5), farmaci orfani (380,1 e 368,5 con n=18) e nuove entità chimiche (380 e 351 con n=30), mentre valori bassi si rilevano per i farmaci generici (97,2 e 79 con n=589) e per le altre tipologie (191,8 e 160 con n=13); nel 2019 i valori medi e mediani più alti corrispondono ai farmaci orfani (437,3 e 405,5 con n=10), nuove entità chimiche (362,2 e 338 con n=37) ed estensioni delle indicazioni (325 e 296,5 con n=80), mentre i valori più bassi si

riscontrano per i farmaci generici (105,4 e 80 con n=386); nel 2020 le medie e le mediane tornano ad essere più alte per le tipologie delle associazioni di principi attivi (399,1 e 357 con n=17), farmaci orfani (417,3 e 399 con n=19) e nuove entità chimiche (415,8 e 366 con n=39), 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 (103,7 e 74 con n=415) che hanno subito una maggiore varietà; nel 2021 i valori medi e mediani più alti corrispondono ai farmaci orfani (370,8 e 379,5 con n=18), nuove entità chimiche (264,5 e 261 con n=29) ed estensioni delle indicazioni (276,4 e 290 con n=97), mentre i valori più bassi si riscontrano per i farmaci generici (74,2 e 51 con n=502).

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 116 (concluse in 253,1 giorni medi e 232 giorni mediani), nel 2019 pari a 89 (concluse in 194,8 giorni medi e 169 giorni mediani), nel 2020 pari a 96 (concluse in 230 giorni medi e 185 giorni mediani) e nel 2021 pari a 100 procedure (concluse in 179,8 giorni medi e 151,5 giorni mediani).

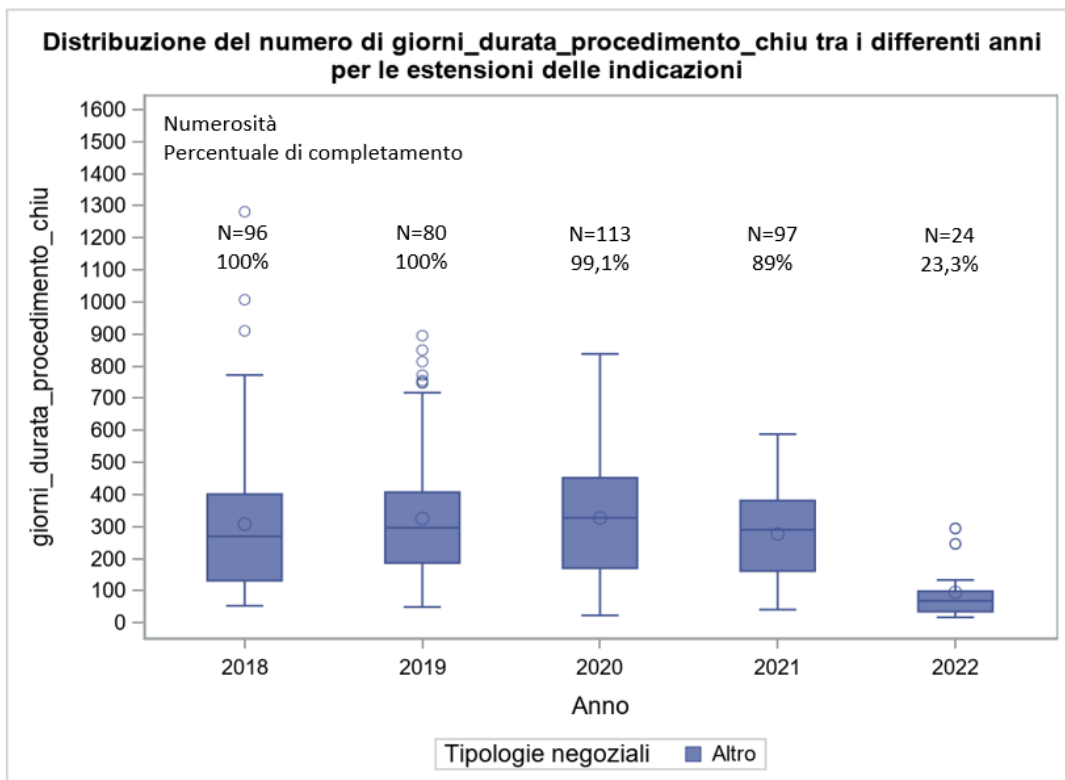
Nel dettaglio vengono presentate le Figure 16, 17, 18 e 19 relative ai boxplot sulle tempistiche dell'intero procedimento negli anni, rispettivamente per i farmaci orfani, le estensioni delle indicazioni, le nuove entità chimiche e le rinegoziazioni. È possibile osservare meglio le statistiche descrittive delle tipologie negoziali più importanti e complesse all'interno del procedimento di valutazione AIFA. L'ultimo anno consolidato per queste tipologie di farmaci non generici è il 2021, per il quale si osserva una riduzione rispetto agli anni precedenti sia in termini di media che di mediana. Dal 2018 al 2021 per i farmaci orfani, le estensioni delle indicazioni e le nuove entità chimiche si è ridotta la variabilità data dalla distanza dal 25° e il 75° percentile. Inoltre per le nuove entità chimiche si è ridotta notevolmente la media e la mediana passato dal 2018 rispettivamente con 380 e 351 giorni al 2021 con 265 e 261 giorni.

**Figura 16:** boxplot dell'indicatore durata intero procedimento (in giorni) negli anni per i farmaci orfani.



\* anno 2022 non presente perché non osservate procedure relative a farmaci orfani sottmesse nel 2022 e concluse

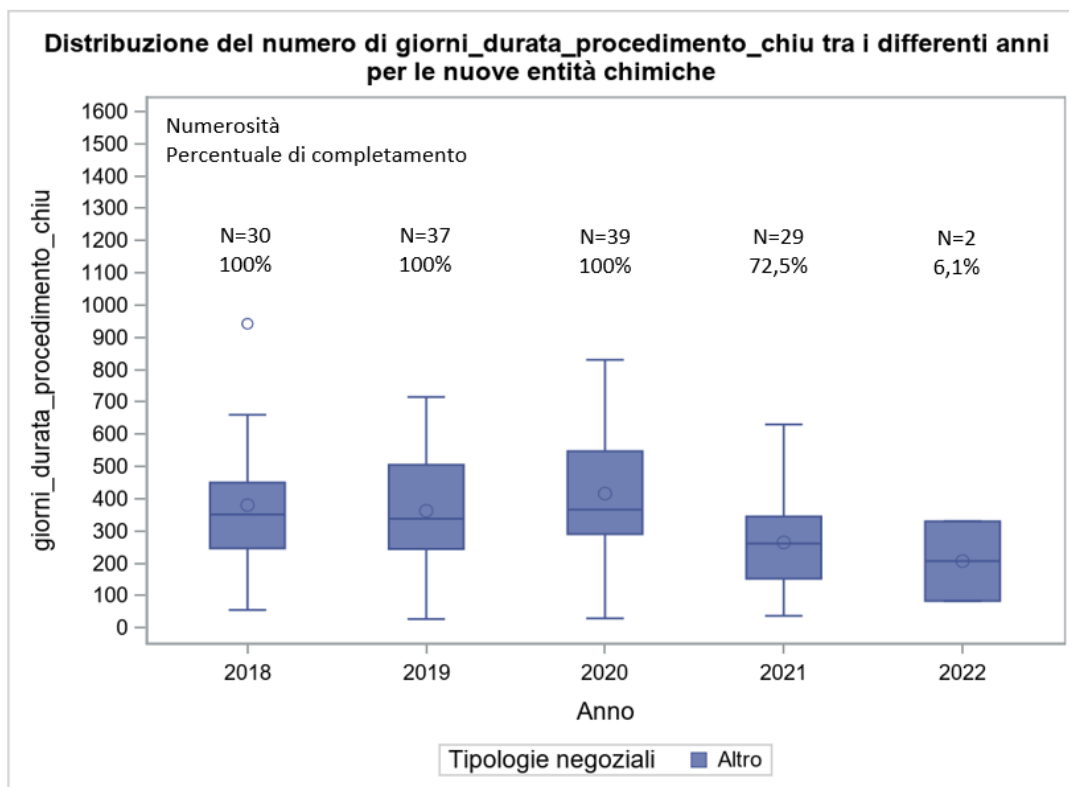
**Figura 17:** boxplot dell'indicatore durata intero procedimento (in giorni) negli anni per le estensioni delle indicazioni.



\* anno 2022 non completo e dunque il valore dell'indicatore non è consolidato

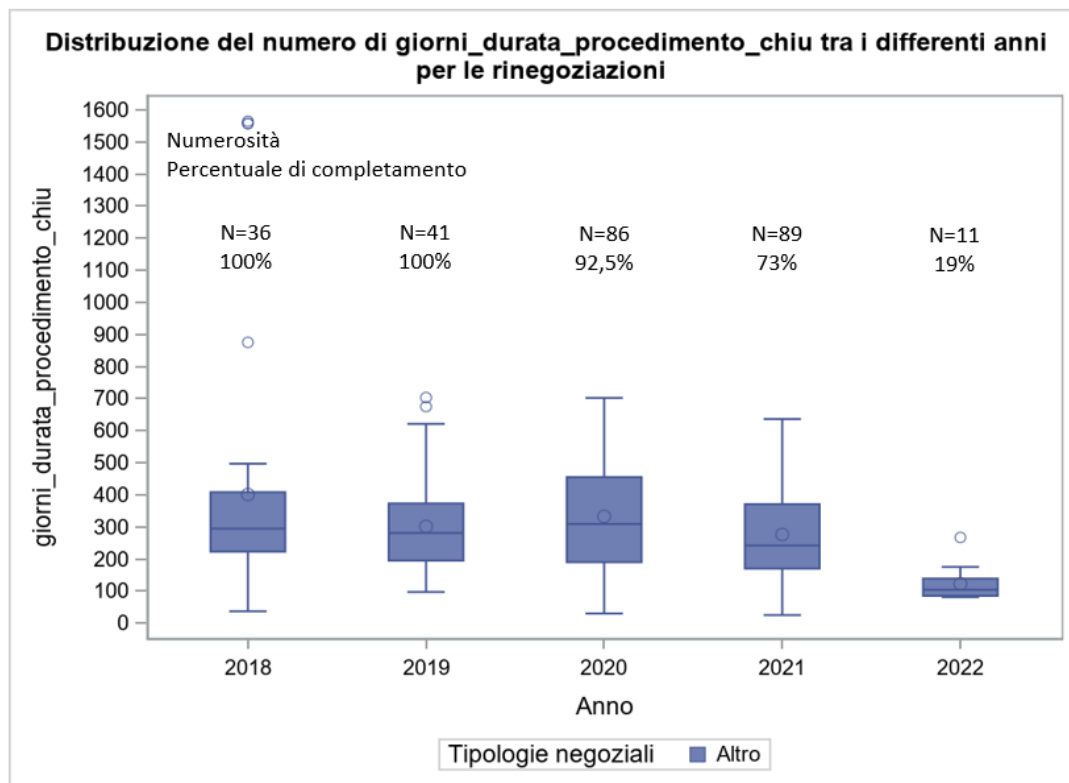


**Figura 18:** boxplot dell'indicatore durata intero procedimento (in giorni) negli anni per le nuove entità chimiche.



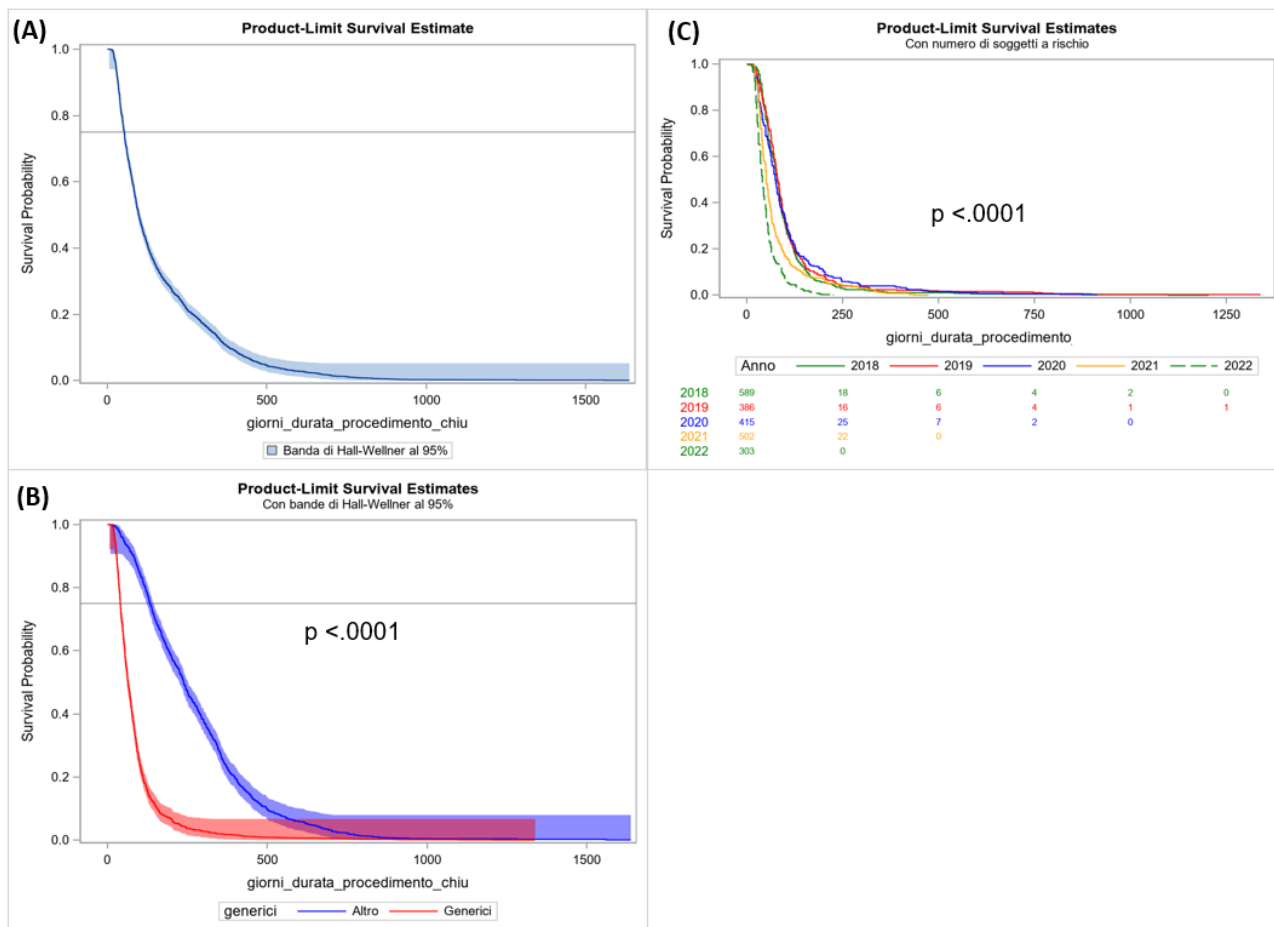
\* anno 2022 non completo e dunque il valore dell'indicatore non è consolidato

**Figura 19:** boxplot dell'indicatore durata intero procedimento (in giorni) negli anni per le rinegoziazioni.



\* anno 2022 non completo e dunque il valore dell'indicatore non è consolidato

**Figura 20:** curve di Kaplan-Meier dell'indicatore durata intero procedimento tempo-giorni per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B), per singolo anno e per i generici (C).



La Figura 20 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di raggiungere la conclusione del procedimento delle procedure nel periodo 2018-2022, 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 225 giorni, non facendo differenze tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2022. 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 vuol dire che le tempistiche osservate per le procedure relative a farmaci generici a confronto con quelle di farmaci non generici sono differenti e per queste ultime risultano tempi più lunghi per la conclusione dell'intero procedimento. 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, con un miglioramento massimo che si osserva nel 2022.

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

L'indicatore "Tempo per la trasmissione in G.U.R.I." misura il tempo impiegato dal completamento dell'iter valutativo alla trasmissione in G.U.R.I. del provvedimento autorizzativo ai fini di P&R.

Dalla Tabella 13 si osserva che, per ciascun anno, quasi la totalità delle procedure entrate nel sistema NPR sono state concluse dall'AIFA. In media nel periodo 2018-2022, di tutte le tipologie negoziali, è stato concluso il 68,5% delle procedure sottomesse ed in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a 66,3 giorni. Tale indicatore risulta poco robusto per via di molti dati mancanti e dunque è stato possibile effettuare la stima dei giorni medi per al più il 70% delle procedure sottomesse in ciascun anno.

Il tempo medio di impiego nel periodo 2018-2022 è pari a 64,3 giorni per le procedure dei generici e 69,6 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 79,2 giorni e per i generici 74,4 giorni (da 2,6 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 82,2% delle procedure entrate nel 2019: sono stati impiegati in media per i non generici 65,5 giorni e per i generici 82 giorni (da 2,2 mesi se non generico a 2,7 mesi se generico). Il restante 17,8% 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 74,8% delle procedure entrate nel 2020: sono stati impiegati in media per i non generici 73,1 giorni e per i generici 57,3 giorni (da 2,4 mesi se non generico a 1,9 mesi se generico). Il restante 25,2% 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 73,1% delle procedure entrate nel 2021: sono stati impiegati in media per i non generici 61,1 giorni e per i generici 51,1 giorni (da 2 mesi se non generico a 1,7 mesi se generico). Il restante 26,9% 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 2022 la stima dei giorni medi è stata effettuata sul 37,4% delle procedure entrate nel 2022: sono stati impiegati in media per i non generici 63,1 giorni e per i generici 56,3 giorni (da 2,1 mesi se non generico a 1,9 mesi se generico). Il restante 62,6% 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.

Complessivamente si osserva un comportamento abbastanza simile tra le procedure relative a farmaci generici e non generici. Si riduce nel tempo l'IQR dal 2018 al 2021, passando a totale da 45 a 27 giorni. La media e la mediana si riducono dal 2018 al 2021 passando rispettivamente da 76 e 51 giorni nel 2018 a 55 e 45 giorni nel 2021.

Dalla Tabella 13 è possibile osservare come il valore mediano per tale indicatore risulti essere abbastanza vicino alla media per i quattro anni consolidati (2018, 2019, 2020 e 2021), e dunque il risultato dell'indicatore ottenuto con la media risulta essere robusto.

**Tabella 13:** Indicatore trasmissione in G.U.R.I. (in giorni) nel periodo 2018-2022, stratificazione delle procedure per farmaci generici e non generici.

Anno di sottomissione in AIFA	Tipologia negoziale	N° procedure entrate	Procedure entrate, concluse e pubblicate in G.U.R.I.		Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR	Procedure entrate, concluse e pubblicate nello stesso anno	
			N°	%									N°	%
2018	Altro	348	245	70,4%	79,2	2,0	37,0	50,0	92,0	690,0	92,9	55,0	186	53,4%
	Generici	589	436	74,0%	74,4	13,0	40,0	53,0	81,0	743,0	70,7	41,0	369	62,6%
<b>Totale anno 2018</b>		<b>937</b>	<b>681</b>	<b>72,7%</b>	<b>76,1</b>	<b>2,0</b>	<b>39,0</b>	<b>51,0</b>	<b>84,0</b>	<b>743,0</b>	<b>79,4</b>	<b>45,0</b>	<b>555</b>	<b>59,2%</b>
2019	Altro	288	237	82,3%	65,5	7,0	34,0	51,0	76,0	489,0	55,4	42,0	194	67,4%
	Generici	388	319	82,2%	82,0	14,0	29,0	40,0	63,0	1.056,0	142,5	34,0	266	68,6%
<b>Totale anno 2019</b>		<b>676</b>	<b>556</b>	<b>82,2%</b>	<b>75,0</b>	<b>7,0</b>	<b>32,0</b>	<b>43,0</b>	<b>70,5</b>	<b>1.056,0</b>	<b>114,1</b>	<b>38,5</b>	<b>460</b>	<b>68,0%</b>
2020	Altro	413	289	70,0%	73,1	6,0	36,0	53,0	85,0	443,0	65,7	49,0	239	57,9%
	Generici	418	333	79,7%	57,3	11,0	33,0	41,0	57,0	540,0	60,7	24,0	284	67,9%
<b>Totale anno 2020</b>		<b>831</b>	<b>622</b>	<b>74,8%</b>	<b>64,6</b>	<b>6,0</b>	<b>33,0</b>	<b>46,0</b>	<b>69,0</b>	<b>540,0</b>	<b>63,5</b>	<b>36,0</b>	<b>523</b>	<b>62,9%</b>
2021	Altro	441	248	56,2%	61,1	4,0	31,0	50,0	79,0	262,0	42,7	48,0	222	50,3%
	Generici	507	445	87,8%	51,1	11,0	32,0	44,0	56,0	311,0	36,9	24,0	384	75,7%
<b>Totale anno 2021</b>		<b>948</b>	<b>693</b>	<b>73,1%</b>	<b>54,6</b>	<b>4,0</b>	<b>31,0</b>	<b>45,0</b>	<b>58,0</b>	<b>311,0</b>	<b>39,4</b>	<b>27,0</b>	<b>606</b>	<b>63,9%</b>
2022 *	Altro	361	48	13,3%	63,1	7,0	34,0	58,0	83,0	178,0	36,8	49,0	48	13,3%
	Generici	369	225	61,0%	56,3	13,0	39,0	45,0	69,0	218,0	30,2	30,0	225	61,0%
<b>Totale anno 2022</b>		<b>730</b>	<b>273</b>	<b>37,4%</b>	<b>57,5</b>	<b>7,0</b>	<b>38,0</b>	<b>46,0</b>	<b>74,0</b>	<b>218,0</b>	<b>31,5</b>	<b>36,0</b>	<b>273</b>	<b>37,4%</b>
<b>2018-2022</b>	Altro	1851	1067	57,6%	69,6	2,0	34,0	51,0	83,0	690,0	66,0	49,0	889	48,0%
	Generici	2271	1758	77,4%	64,3	11,0	34,0	44,0	64,0	1.056,0	78,9	30,0	1528	67,3%
<b>Periodo 2018-2022</b>		<b>4122</b>	<b>2825</b>	<b>68,5%</b>	<b>66,3</b>	<b>2,0</b>	<b>34,0</b>	<b>46,0</b>	<b>72,0</b>	<b>1.056,0</b>	<b>74,3</b>	<b>38,0</b>	<b>2417</b>	<b>58,6%</b>

\* anno 2022 non completo per la categoria "Altro" e dunque il valore dell'indicatore non è consolidato

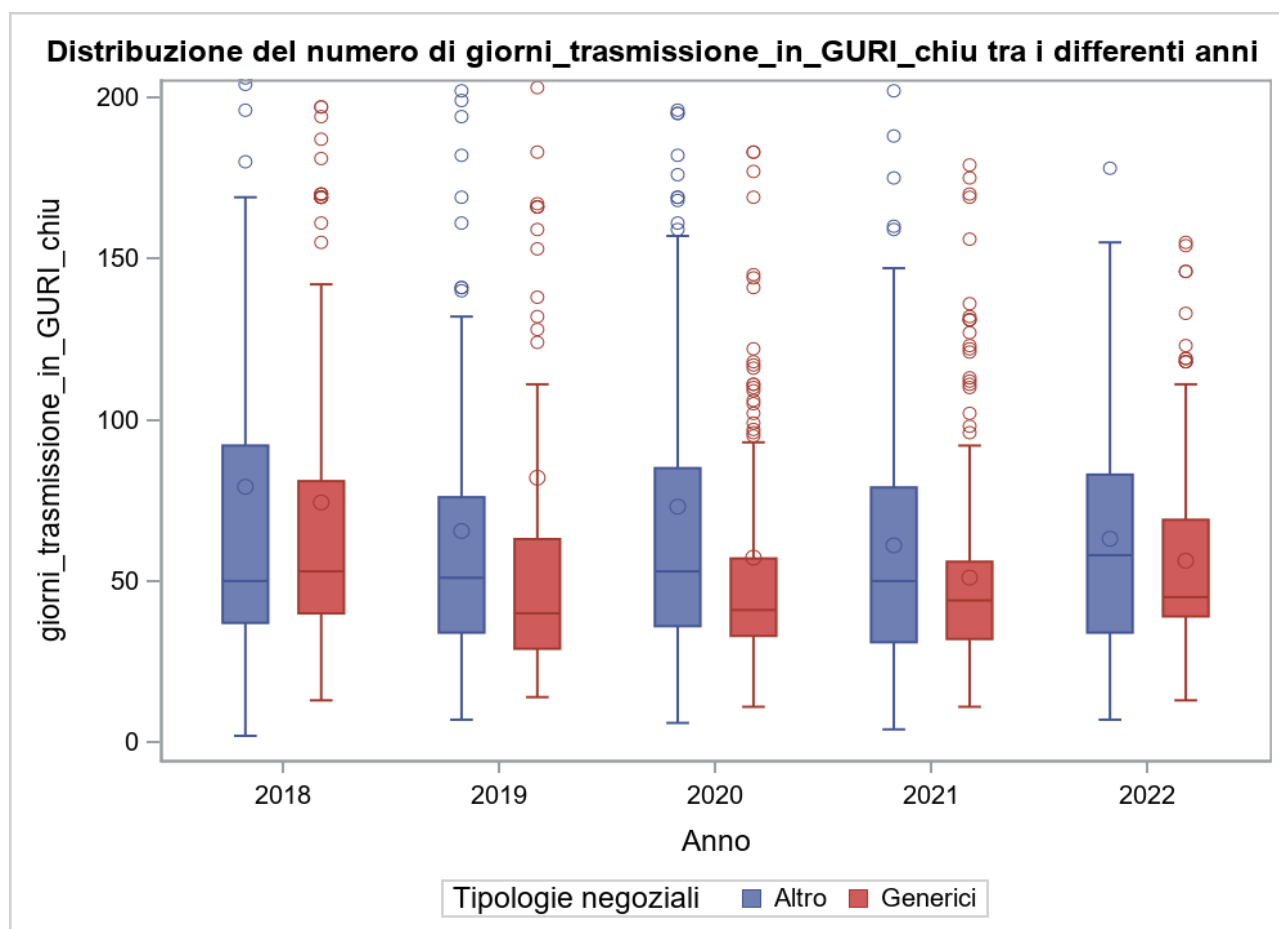
**Tabella 14:** Indicatore trasmissione in G.U.R.I. (in giorni) nel periodo 2018-2022, stratificazione delle procedure per tipologia negoziale.

Totale Tipologia negoziale	N° procedure	N° procedure concluse	%	Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.
Altre tipologie	1851	1067	58%	69,6	2	34	51	83	690	66,0
Generici	2271	1758	77%	64,3	11	34	44	64	1056	78,9
Altro (tipologia)	36	28	78%	76,9	11	36,5	62	92,5	392	72,9
Associazione di principi attivi noti	45	34	76%	84,3	21	36	50	99	416	90,4
Carenza di mercato	1	1	100%	35,0	35	35	35	35	35	.
Confezioni in sostituzione o nuove	510	331	65%	67,6	11	36	51	78	690	66,8
Estensione delle indicazioni	502	259	52%	68,7	4	34	50	83	667	67,4
Farmaci orfani per malattie rare	88	50	57%	54,0	5	26	42	75	154	37,0
Modifica del dosaggio unitario	73	52	71%	71,7	14	34,5	46	83,5	350	64,1
Totale Nuove entità chimiche	179	96	54%	62,7	13	32	48,5	79,5	287	47,1
Rinegoziazione prezzo e/o condizioni	350	193	55%	77,1	2	37	57	92	619	71,9
Variazioni del regime di rimborsabilità	67	23	34%	72,1	20	35	47	98	223	54,2
<b>Totale generale</b>	<b>4122</b>	<b>2825</b>	<b>69%</b>	<b>66,3</b>	<b>2</b>	<b>34</b>	<b>46</b>	<b>72</b>	<b>1056</b>	<b>74,3</b>

Dalla Tabella 14 è possibile osservare a totale nel periodo analizzato 2018-2022 il dettaglio delle statistiche descrittive per i farmaci generici e non generici e per tutte le tipologie negoziali.

Si osserva che per tutte le tipologie negoziali la media e mediana in generale sono abbastanza vicine, in particolare: la media generale per le tipologie negoziali di farmaci non generici è pari a 69,6 giorni mentre per le tipologie negoziali di farmaci generici è pari a 64,3 giorni; la mediana invece è pari rispettivamente a 51 e 44 giorni.

**Figura 21:** boxplot dell'indicatore trasmissione in G.U.R.I. (in giorni) negli anni.

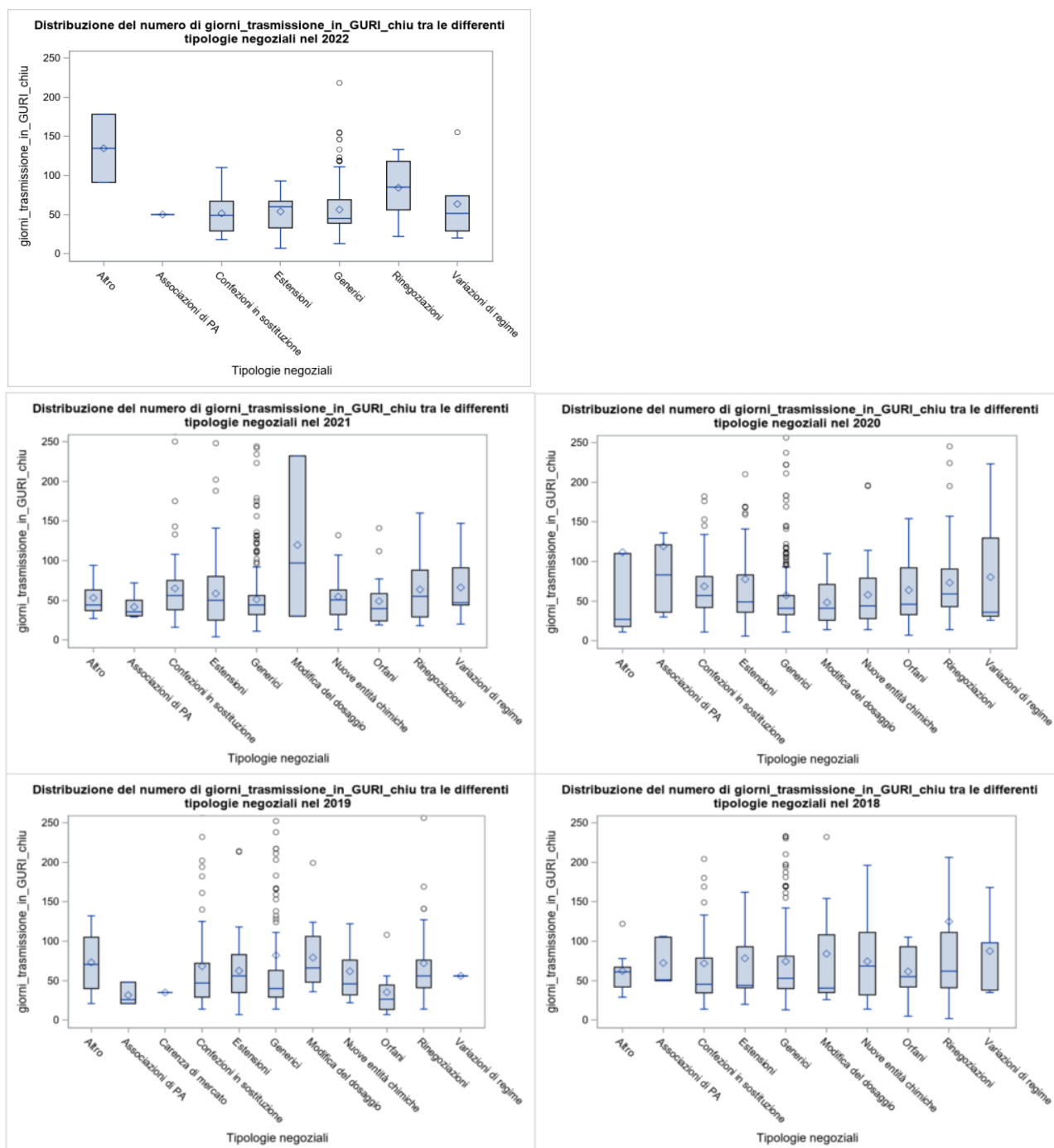


**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2019 per i generici pari a 1.056 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

Oltre che alla tabella di sintesi, anche dai boxplot della Figura 21, si osserva che l'indicatore è rimasto stabile da un anno all'altro.

Dalla figura si osserva che i trend delle tempistiche osservate per le tipologie negoziali "Altro" e "Generici" tendono a diminuire negli anni, sia a totale che dal punto di vista della media e della mediana, e che la variabilità dell'indicatore (ampiezza IQR) è maggiore per la categoria negoziale dei farmaci non generici piuttosto che per i generici; la variazione per le procedure relative ai farmaci generici si riduce nel tempo. L'andamento dell'indicatore negli anni, differenziato per tipologia, è comunque abbastanza stabile nel tempo e la distanza tra la media e la mediana negli anni è andata piuttosto a diminuire nei due gruppi.

**Figura 22:** boxplot dell'indicatore trasmissione in G.U.R.I. (in giorni) negli anni e per tipologia negoziale.



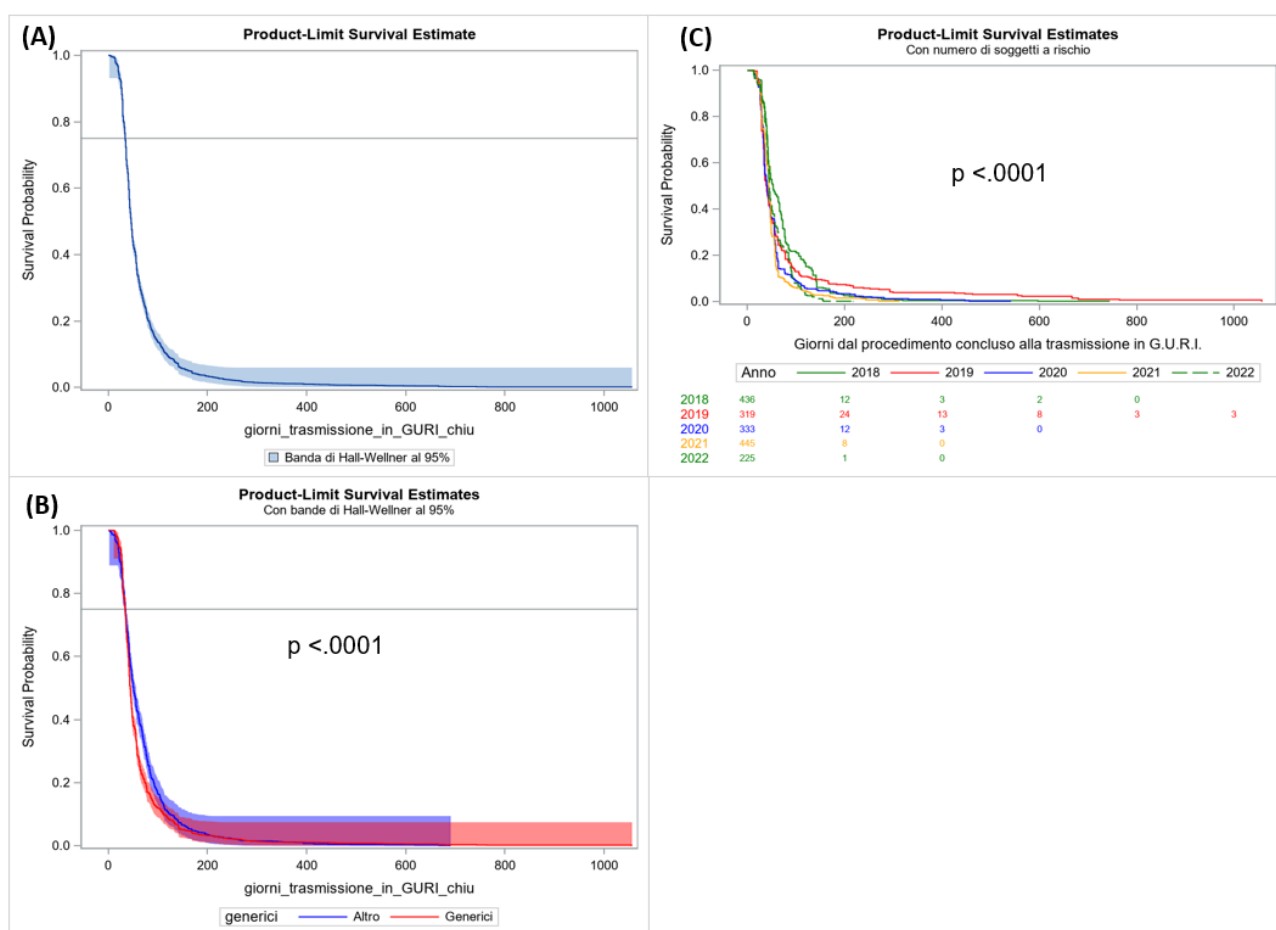
**Nota:** l'asse delle ordinate va da 0 al massimo osservato negli anni, ovvero nel 2019 per i generici pari a 1.056 giorni, ma è stato ridotto per facilitare la lettura dell'andamento.

Nella Figura 22 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 (124,8 e 62 con n=25), variazioni di regime (87,4 e 98 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 ai generici (82 e 40 con n=319), 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 (119,2 e 83 con



n=17) e variazioni del regime di fornitura (80,3 e 36,0 con n= 4), mentre i valori più bassi si rilevano per i generici (57,3 e 41 con n=333). 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 il tempo medio dell'indicatore sia in progressiva riduzione. 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 68 giorni medi e 47 giorni mediani), nel 2020 sono pari a 73 (concluse in 68,7 giorni medi e 57 giorni mediani), nel 2021 sono pari a 70 (concluse in 65 giorni medi e 38 giorni mediani).

**Figura 23:** curve di Kaplan-Meier dell'indicatore trasmissione in G.U.R.I. tempo-giorni per totale anni (A), per procedure farmaceutiche (B), per singolo e per i generici (C).



La Figura 23 mostra l'analisi di sopravvivenza che mette in relazione la probabilità di raggiungere la trasmissione in Gazzetta Ufficiale delle procedure nel periodo 2018-2022 in base al tempo in giorni di elaborazione delle procedure dalla data di conclusione del procedimento alla data di 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 72 giorni, non differenziando tra le tipologie negoziali e nel periodo 2018-2022.

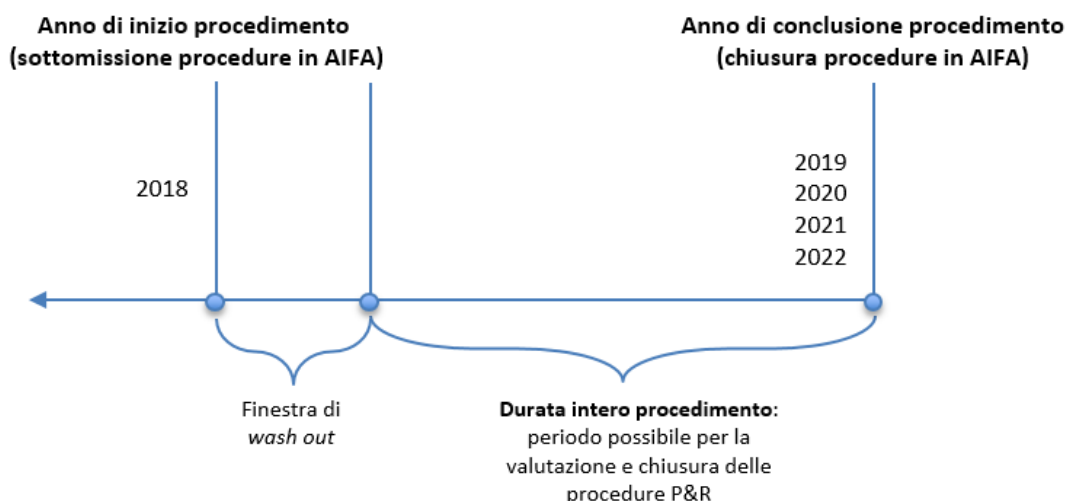
Nel secondo grafico delle curve di sopravvivenza (B), la differenza in termini di tempo che intercorre dalla data di inserimento dell'istanza di P&R alla data di conclusione del procedimento tra i farmaci

generici (rosso) e non generici (blu), rilevata attraverso il Test Log-Rank, è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ): ciò vuol dire che vi è una differenza tra le tempistiche delle procedure relative a farmaci generici e non generici e per questi ultimi i tempi sono più lunghi. 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, con un minimo osservato nel 2021.

## 6. Analisi di sensibilità: valutazione dell'intero procedimento dal punto di vista dell'anno di chiusura

Per avere una stima confrontabile e più aggiornata sull'ultimo anno 2022 nel quale solo il 57,4% delle procedure entrate sono state concluse (Tabella 11), è stata effettuata un'analisi che stima la durata in giorni dell'intero procedimento in relazione all'anno di conclusione procedimento in AIFA. Tale analisi di sensibilità è stata condotta in modo differente rispetto alle precedenti analisi (paragrafo 4) per le quali i valori descrittivi sono stati stratificati per anno di sottomissione in AIFA. Nell'analisi di sensibilità, le procedure considerate sono quelle che sono state chiuse negli anni dal 2019 al 2022 e che possono essere state sottomesse a partire da gennaio 2018, per un totale di 3228 procedure e la stratificazione è stata fatta per anno di conclusione procedimento in AIFA. Nello specifico, viene rappresentato graficamente il metodo in Figura 24.

**Figura 24:** metodologia per replicare le stime dell'indicatore “durata intero procedimento” considerando come variabile di stratificazione l'anno di conclusione procedimento in AIFA.



Su tali procedure è stata successivamente applicata un'ulteriore selezione, sulla quale è stato effettuato quello che di seguito verrà chiamato “metodo 2” per poterlo confrontare con quello che viene definito “metodo 1” relativo al paragrafo 4 sullo stesso indicatore.

Il tempo di durata dell'intero procedimento è stato dunque stimato con due metodi:

- Metodo 1, N=3725 (paragrafo 4): indicatore ottenuto come intervallo di tempo dalla data fine check alla data di conclusione procedimento e considerando tutte le procedure entrate dal 2018 al 2022;
- Metodo 2, N=3111 (paragrafo 6): indicatore ottenuto con la stessa differenza tra date del metodo 1, a meno del fatto che sono state considerate soltanto una parte delle procedure e osservate dal punto di vista della stratificazione per anno di conclusione in AIFA. Partendo dalle 3228 procedure concluse dal 2019 al 2022, sono state escluse sia quelle che hanno avuto una durata di intero procedimento oltre i 634 giorni (valore massimo dell'anno di

conclusione 2019) sia quelle concluse nel 2018 dal momento che l'anno di sottomissione 2018 è stato utilizzato come finestra di *wash-out*.

Nella prossima Tabella 15 vengono mostrati i risultati del "metodo 2" applicato.

**Tabella 15:** Indicatore durata intero procedimento (in giorni) per anno di conclusione del procedimento, per tipologia di farmaco generico e non generico, escludendo per ciascun anno le procedure che superano il primo massimo osservato tra gli anni (ovvero vengono escluse tutte le procedure con tempi oltre 634 giorni).

Anno 2019, massimo: 634

Anno di conclusione procedimento in AIFA	N° procedure concluse	N° procedure per le quali è possibile stimare l'indicatore	N° procedure analizzate (metodo 2)	%	N° procedure escluse (metodo 2)	%
<b>2019</b>	743	742	741	<b>99,7%</b>	1	<b>0,3%</b>
<b>2020</b>	705	700	685	<b>97%</b>	15	<b>3%</b>
<b>2021</b>	959	948	919	<b>96%</b>	29	<b>4%</b>
<b>2022</b>	821	804	766	<b>93%</b>	38	<b>7%</b>
<b>Totale</b>	<b>3228</b>	<b>3194</b>	<b>3111</b>	<b>96%</b>	<b>83</b>	<b>4%</b>

Anno di conclusione procedimento in AIFA <sup>(Δ)</sup>	Tipologia negoziale	N° procedure concluse	Procedure analizzate (*)			Media	Minimo	1° Quartile	Mediana	3° Quartile	Massimo	Dev. Std.	IQR
			N°	% analizzate	% escluse (*)								
2019	Altro	291	290	99,7%	0,3%	245,3	27	143	237	342	618	118,4	199
	Generici	452	451	99,8%	0,2%	93,9	6	55	79	111	584	65,1	56
<b>Totale anno 2019</b>		<b>743</b>	<b>741</b>	<b>99,7%</b>	<b>0,3%</b>	<b>153,2</b>	<b>6</b>	<b>70</b>	<b>109</b>	<b>219</b>	<b>618</b>	<b>116,3</b>	<b>149</b>
2020	Altro	322	306	95%	5%	232,5	23	128	208	324	624	134,4	196
	Generici	383	379	99%	1%	91,2	15	41	75	112	540	72,6	71
<b>Totale anno 2020</b>		<b>705</b>	<b>685</b>	<b>97%</b>	<b>3%</b>	<b>154,3</b>	<b>15</b>	<b>63,0</b>	<b>112,0</b>	<b>212,0</b>	<b>624</b>	<b>126,2</b>	<b>149</b>
2021	Altro	410	380	93%	7%	254,9	22	140,5	240	355	628	141,1	214,5
	Generici	549	539	98%	2%	78,8	13	36	54	87	600	76,3	51
<b>Totale anno 2021</b>		<b>959</b>	<b>919</b>	<b>96%</b>	<b>4%</b>	<b>151,6</b>	<b>13</b>	<b>47</b>	<b>91</b>	<b>224</b>	<b>628</b>	<b>138,5</b>	<b>177</b>
2022	Altro	421	374	89%	11%	273,3	9	128	266,5	396	630	160,2	268
	Generici	400	392	98%	2%	71,5	10	31	49	66,5	474	78,9	35,5
<b>Totale anno 2022</b>		<b>821</b>	<b>766</b>	<b>93%</b>	<b>7%</b>	<b>170,0</b>	<b>9</b>	<b>44</b>	<b>90</b>	<b>292</b>	<b>630</b>	<b>160,8</b>	<b>248</b>
<b>2019-2022</b>	Altro	1444	1350	93%	7%	252,9	9	134,0	238,0	355,0	630	141,4	221
	Generici	1784	1761	99%	1%	83,7	6	39,0	63,0	98,0	600	73,9	59
<b>Periodo 2019-2022</b>		<b>3228</b>	<b>3111</b>	<b>96%</b>	<b>4%</b>	<b>157,1</b>	<b>6</b>	<b>53,0</b>	<b>100,0</b>	<b>233,0</b>	<b>630</b>	<b>137,1</b>	<b>180</b>

(Δ) con anno sottomissione almeno 2018.

(\*) le procedure analizzate sono tutte le procedure a meno di quelle oltre il primo massimo osservato nel 2019, pari a 634 giorni, e considerando solo quelle per le quali è stato possibile stimare l'indicatore (indicatore>0).

A conclusione delle stime ottenute per l'indicatore durata intero procedimento considerato nei due metodi, stratificandolo una volta per anno di sottomissione AIFA e una volta per anno di conclusione AIFA, si può osservare che la stima della mediana a confronto nel periodo 2018-2022 nel metodo 1 (Tabella 11) e nel periodo 2019-2022 nel metodo 2 (Tabella 15) è intorno ai 100 giorni in entrambi i metodi, considerando tutte le procedure sia se esse siano relative a farmaci generici che a farmaci non generici. Le stime dei due metodi non risultano molto lontane: ad esempio per il 2021 il tempo medio relativo alle procedure di farmaci generici è risultato pari a 74,2 giorni nel metodo 1 e a 78,8 giorni nel metodo 2, mentre il tempo medio relativo alle procedure di farmaci non generici è risultato pari a 243,4 giorni nel metodo 1 e a 254,9 giorni nel metodo 2.

È stato verificato che i due metodi non considerano lo stesso gruppo di procedure per ciascun anno, dal momento che la variabile di stratificazione nei due metodi è differente. Infatti, come si osserva dalla Tabella 16, i due campioni si sovrappongono in alcuni casi anche meno del 50% dei casi nel 2020.

**Tabella 16:** confronto del numero di procedure analizzate per stimare la sovrapposibilità del campione

ANNI	METODO 1 (paragrafo 4)				METODO 2			
	N° procedure analizzate							
	NO	SI	Totale	% successo	NO	SI	Totale	% successo
<b>2019</b>	307	366	<b>673</b>	<b>54%</b>	375	366	<b>741</b>	<b>49%</b>
<b>2020</b>	421	399	<b>820</b>	<b>49%</b>	286	399	<b>685</b>	<b>58%</b>
<b>2021</b>	315	561	<b>876</b>	<b>64%</b>	358	561	<b>919</b>	<b>61%</b>
<b>2022</b>	10	409	<b>419</b>	<b>98%</b>	357	409	<b>766</b>	<b>53%</b>

Legenda:

NO: procedure non presenti nell'altro metodo (non sovrapposibilità dei due campioni)

SI: procedure coincidenti in entrambi i metodi (sovrapposibilità dei due campioni)

% successo: N° procedure analizzate "SI" / TOT, percentuale di sovrapposibilità dei due campioni

Tuttavia, complessivamente si osserva che i valori medi e mediani ottenuti sono in linea nei due metodi anche se il paniere considerato è differente. Per i generici la vicinanza delle stime ottenute è ancora più evidente.

Pertanto le stime dei tempi di approvazione presentati negli anni sono da considerarsi realistiche ed è possibile anticipare che nel 2022, essendo consolidato alla fine del 2023, potrà essere confrontabile con gli anni precedenti.

## Conclusioni

Dall'analisi condotta per il quadriennio 2018-2022, 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 824 (osservando un numero minimo nel 2019 pari a 676 procedure totali e un massimo nel 2021 pari a 948 procedure totali).

Le procedure più numerose, calcolate tra tutte le tipologie negoziali, sul totale delle procedure dal 2018 al 2022, 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, nuove entità chimiche ed estensioni delle indicazioni sono costanti per anno, mentre sono in diminuzione le rinegoziazioni del prezzo nel 2022.

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) nel periodo 2018-2022 è pari in media a 164,1 giorni e in termini mediani a 99 giorni. Si osserva un miglioramento dei trend sia per le procedure di farmaci generici che per le procedure di farmaci non generici. In particolare in questi ultimi le nuove entità chimiche, i farmaci orfani e le estensioni delle indicazioni sono passate rispettivamente da 380, 380 e 307 giorni medi nel 2018 a 265, 371 e 276 giorni medi nel 2021, avendo osservando anche una riduzione in termini di variabilità. I tempi relativi ai farmaci generici si sono ridotti ulteriormente passando da 97 giorni medi nel 2018 a 74 giorni medi nel 2021.

Per il 2022 l'indicatore relativo al tempo di valutazione della procedura sarà consolidato nel corso del 2023, poiché il numero delle procedure non concluse risulta ancora elevato al momento dell'estrazione effettuata il 5 gennaio 2023, ma è possibile osservare una sostanziale confrontabilità con il 2021.

## Limiti

L'analisi condotta presenta alcune limitazioni dovute principalmente alle differenti percentuali di completamento delle istanze presentate nel quinquennio considerato che producono i propri effetti anche in termini di confrontabilità dei risultati nei singoli anni del quinquennio. Tali effetti saranno valutati in analisi successive, attraverso nuove estrazioni dei dati delle tempistiche delle procedure, quando queste verranno completate nell'anno 2023, consolidando ulteriormente i risultati relativi all'anno 2022.

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.