

# Ridiscussioni nel processo decisionale dell’Agenzia Italiana del Farmaco: una valutazione quantitativa di cause e implicazioni

Michele Caimmi , Beatrice Canali , Anita Ciarlo , Gloria Lombardi, Chiara Vassallo , Laura Candelora 

Real World Solutions, IQVIA Solutions S.r.l., Milano - Italy

## Re-discussions in the decision process of the Italian Medicine Agency: a quantitative assessment of causes and implications

**Introduction:** Until 2024, Pricing and Reimbursement (P&R) requests for medicinal products in Italy were assessed by two separate bodies within AIFA: at first by the Technical Scientific Committee (CTS), then by the Pricing and Reimbursement Committee (CPR), occasionally requiring CTS re-discussion after CPR review, potentially extending the time to reimbursement (TTR). In March 2024, the Scientific and Economic Commission (CSE) replaced CTS and CPR. This study investigates the impact of CTS re-discussions on TTR, identifying common features and negotiation outcomes.

**Methods:** We analyzed P&R procedures completed from 2016 through a proprietary IQVIA database tracking therapies approved by the European Commission. Re-discussions were defined as procedures evaluated by CTS after CPR review. Analyses included univariate statistics to evaluate average TTR differences, logistic regressions to identify factors associated with re-discussion, and Fisher’s exact tests to examine re-discussion rates by negotiation outcomes.

**Results:** Among 474 requests, 14.98% were re-discussed. Re-discussion was associated with a significantly longer TTR (+50.41%;  $p < 0.001$ ). Odds of re-discussion were higher for new active substances (OR=1.94), orphan drugs (OR=1.72), and evaluation during Covid-19 (OR=2.83). Lower odds were seen for biologics, hospital-use, and solid tumor indications. Only Managed Entry Agreements were significantly associated with re-discussion among negotiation outcomes. Average TTR dropped after CSE introduction in all the subgroups that led to a significant probability of re-discussion.

**Conclusions:** Findings suggest that integrated CSE evaluation has the potential to reduce TTR, underscoring the efficiency of an integrated approach to technical-scientific and economic-financial evaluations.

**Keywords:** AIFA, CPR, CSE, CTS, Negotiation outcomes, Re-discussion, Time to reimbursement

## Introduzione

Nel contesto delle politiche sanitarie, la negoziazione dei prezzi e del rimborso dei farmaci rappresenta un processo atto a garantire l’accesso equo e sostenibile dei pazienti alle nuove terapie (1). Per i medicinali autorizzati a livello europeo tramite procedura centralizzata a seguito dell’opinione positiva da parte del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) della European Medicines Agency (EMA), la procedura di negoziazione della rimborsabilità e di definizione

del prezzo a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano è generalmente avviata dall’azienda farmaceutica, che presenta all’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la richiesta di rimborsabilità e prezzo di un medicinale in relazione a una specifica indicazione terapeutica (2). A seguito del *check* amministrativo e dell’istruttoria a supporto della valutazione da parte degli Uffici dell’AIFA, la richiesta viene esaminata dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) (2). In caso di raggiungimento di un accordo negoziale, la procedura si conclude mediante la ratifica da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) dell’accordo tra l’AIFA e l’azienda farmaceutica sulle condizioni di rimborsabilità e prezzo e la pubblicazione della determina di prezzo e rimborso nella Gazzetta Ufficiale (GU) della Repubblica Italiana (2). La CSE dell’AIFA, insediata a marzo 2024 (3), svolge le funzioni in precedenza attribuite a due Commissioni che lavoravano in maniera integrata: la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) (4,5).

**Received:** December 30, 2025

**Accepted:** March 23, 2026

**Published online:** April 22, 2026

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Michele Caimmi

email: [michele.caimmi@iqvia.com](mailto:michele.caimmi@iqvia.com)



Prima dell'istituzione della CSE, la CTS esprimeva pareri vincolanti sul valore terapeutico dei farmaci, individuandone il *place in therapy*, e sul regime di fornitura; definiva inoltre la loro classificazione ai fini della rimborsabilità da parte del SSN e individuava i parametri tecnici ai fini dell'eventuale applicazione di meccanismi di rimborso condizionato (MEA, *Managed Entry Agreements*) (6). Alla CTS spettava inoltre la valutazione del requisito dell'innovatività, secondo quanto previsto dai criteri di bisogno insoddisfatto nell'area terapeutica di riferimento, di valore terapeutico aggiunto del medicinale e di qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta (7). Seguendo un *iter* ordinario, le pratiche in relazione alle quali la CTS esprimeva parere favorevole in merito alla rimborsabilità venivano trasmesse al CPR, responsabile dell'istruttoria della pratica negoziale del prezzo dei farmaci, sulla base dei criteri stabiliti dalla CTS relativamente al *place in therapy*, all'innovatività e al regime di fornitura (6).

In particolari circostanze, la coesistenza di CTS e CPR quali organismi distinti ma che lavoravano in maniera integrata poteva comportare la necessità di ridiscutere una pratica negoziale in CTS dopo l'istruttoria CPR, allo scopo di rivalutare parametri tecnico-scientifici rilevanti per la negoziazione del prezzo. Nello specifico, il concretizzarsi di tale necessità rendeva l'*iter* della pratica straordinario e avrebbe potuto, in taluni casi, comportare un prolungamento dei tempi per la valutazione della rimborsabilità dei medicinali (*time to reimbursement*, TTR).

Sebbene diversi studi abbiano analizzato il TTR dei farmaci nel contesto italiano (2, 8-12), non sono stati riscontrati in letteratura approfondimenti specifici sul tema delle ridiscussioni delle pratiche. In materia, l'unico dato disponibile proviene da un'analisi che rileva un tasso di ridiscussione da parte della CTS del 12,5% su un campione di 88 farmaci rimborsati da AIFA tra ottobre 2018 e aprile 2022 (13).

Il presente studio si pone l'obiettivo di valutare le implicazioni in termini di TTR del fenomeno della ridiscussione delle pratiche negoziali, esplorando le caratteristiche delle pratiche che hanno comportato una maggiore frequenza di ridiscussione e le potenziali correlazioni con specifici esiti negoziali, contribuendo ad arricchire il panorama delle evidenze scientifiche sull'accesso ai medicinali in Italia.

Inoltre, questo studio, fornendo dati di TTR delle pratiche analizzate dalla CSE, può fornire un *benchmark* di riferimento per future analisi comparative che prendano in considerazione l'impatto di cambiamenti di *policy* pianificati o in atto sulle tempistiche di accesso.

## Metodi

Ai fini dell'analisi, sono state definite come ridiscusse tutte le pratiche la cui ultima data di valutazione da parte della CTS fosse successiva a quella di inizio istruttoria CPR. Il TTR è stato invece definito come tempo intercorso, in giorni, tra la data della prima seduta della CTS in cui ciascuna pratica è stata formalmente discussa e la data di pubblicazione in GU della relativa determina di prezzo e rimborso. Ai fini dell'identificazione della data di apertura della pratica, è stata dunque considerata la prima seduta con esito utile,

escludendo eventuali sedute in cui la valutazione non è stata effettivamente avviata ma rinviata.

## Fonte dei dati

Il fenomeno della ridiscussione delle pratiche in CTS è stato analizzato utilizzando un *database* di proprietà di IQVIA sulle dinamiche negoziali in Italia. Il *database* include tutte le nuove entità terapeutiche e le relative indicazioni che hanno ricevuto opinione positiva per l'approvazione da parte del CHMP a partire da gennaio 2015 e, per ciascuna di esse, traccia le pratiche di negoziazione del nuovo principio attivo e delle rispettive nuove indicazioni, le pratiche di rinegoziazione e le pratiche relative a nuove confezioni. Nel *database* non sono inclusi farmaci generici e biosimilari.

All'interno del *database*, ogni combinazione unica di principio attivo, indicazione terapeutica, tipologia di negoziazione e confezione è descritta tramite variabili che riportano informazioni sul farmaco e sulla patologia per cui è approvato, l'*iter* approvativo e di accesso, l'esito negoziale e la commercializzazione.

- Le variabili relative a farmaco e patologia includono il nome commerciale, il principio attivo e l'azienda detentrica dall'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, la via di somministrazione, il numero di indicazioni precedentemente autorizzate a livello europeo e rimborsate in Italia, informazioni relative all'area terapeutica e alla linea di trattamento, l'eventuale designazione di farmaco orfano e il dosaggio totale contenuto nella confezione.
- Le variabili relative all'*iter* approvativo e di accesso includono le date del parere positivo del CHMP, della decisione della Commissione Europea in relazione all'autorizzazione all'immissione in commercio, di apertura e di chiusura delle valutazioni di CTS, CPR e CSE e della pubblicazione della determina di prezzo e rimborso in GU. Inoltre, appartengono a questa categoria altre variabili relative al requisito dell'innovatività terapeutica e alla presenza di programmi di accesso precoce (EAP, *Early Access Program*) al mercato.
- Le variabili relative all'esito negoziale includono la classe di rimborso, il prezzo *ex-factory*, la presenza di sconti confidenziali, di strumenti di monitoraggio e di MEA, il regime di dispensazione e la stima dello sconto complessivo associato al principio attivo, rappresentato da un'elaborazione statistica di dati di vendita di proprietà di IQVIA provenienti da un *panel* di ospedali e inclusivo dello sconto negoziato con l'AIFA e di sconti commerciali e di gara.
- Infine, le variabili relative alla commercializzazione includono la data di prima vendita in ciascuna regione italiana e la spesa per principio attivo sostenuta dal SSN nell'anno successivo alla pubblicazione della relativa GU di rimborso.

Il *database* è popolato da informazioni provenienti dal sito web dell'EMA (14), dal sito web dell'AIFA (15), dalla GU (16) e dai dati di vendita di proprietà di IQVIA (17).



### Criteria di inclusione

Ai fini dello studio, nel campione d'analisi sono state incluse tutte le pratiche di negoziazione di nuovi principi attivi e per nuove indicazioni terapeutiche disponibili nel *database*, mentre sono state escluse le pratiche relative a nuove confezioni, vaccini e rinegoziazioni. Sono state inoltre escluse le pratiche valutate solo in CTS o solo in CPR poiché non sottoponibili a riddiscussione. Nel primo caso, queste sono rappresentate in larga parte da procedure conclusesi con una classificazione in classe C a seguito di richiesta dell'azienda o di diniego della rimborsabilità da parte della CTS. Nel secondo caso, si tratta principalmente di rinegoziazioni.

Relativamente all'orizzonte temporale considerato, ai fini dell'analisi principale sono state considerate tutte le pratiche la cui valutazione è stata condotta dalla CTS e dal CPR e si è conclusa prima dell'insediamento della CSE a marzo 2024 (3). Successivamente, è stata condotta un'analisi esplorativa considerando nel campione di studio anche le pratiche trattate dalla CSE e con determina di prezzo e rimborso pubblicata in GU entro ottobre 2025.

### Analisi statistica

L'analisi statistica si è articolata in tre fasi: una prima fase descrittiva volta a validare la rilevanza della domanda di ricerca e due fasi inferenziali per investigare, da un lato, se vi siano delle caratteristiche della pratica che impattino la probabilità di andare incontro a una riddiscussione della stessa in CTS e quali siano e, dall'altro, se la riddiscussione sia significativamente associata a specifici esiti negoziali. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software statistico STATA®/MP (StataCorp LP, Texas, USA), versione 14.

Nella prima fase di analisi, il campione è stato distinto in due sotto-campioni: uno costituito da pratiche riddiscusse e uno costituito da pratiche che hanno seguito un *iter* ordinario. È stato quindi eseguito un *t-test* dei due sotto-campioni per valutare differenze nei rispettivi TTR medi.

La seconda fase dell'analisi statistica ha avuto come oggetto lo studio del potenziale impatto di variabili endogene ed esogene sulla probabilità di riddiscussione delle pratiche, utilizzando innanzitutto regressioni logistiche univariate. Le variabili considerate erano relative alle caratteristiche del farmaco e dell'indicazione terapeutica oggetto della negoziazione e a fattori esogeni come la pandemia di Covid-19 e l'entrata in vigore del Decreto del Ministero della Salute (DM) del 2 agosto 2019, che ha definito nuovi criteri e modalità con cui l'AIFA determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN (18). La pandemia di Covid-19 è tracciata con una variabile binaria con valore unitario per le negoziazioni con data di apertura CTS antecedente e data di chiusura CPR successiva al marzo 2020, in linea con la metodologia utilizzata in un recente studio che ha evidenziato, per queste negoziazioni, tempistiche di rimborso significativamente maggiori (9). Il potenziale impatto del DM 2 agosto 2019 è stato invece analizzato utilizzando una variabile categorica che associa ciascuna pratica a uno specifico periodo tra "pre-Decreto" (chiusura CPR antecedente a luglio 2020, data di entrata in vigore dello stesso), "inter-Decreto" (apertura CTS antecedente e chiusura CPR successiva a luglio 2020)

e "post-Decreto" (apertura CTS successiva a luglio 2020). La scelta della tecnica statistica e l'utilizzo di variabili indipendenti non determinabili dall'AIFA, non imputabili quindi al concretizzarsi della riddiscussione, sono motivati dalla possibilità di formulare ipotesi di relazioni di causa-effetto. Successivamente, le variabili risultate significativamente associate alla probabilità di riddiscussione sono state valutate congiuntamente, previa gestione della multicollinearità, in un'analisi di regressione logistica multivariata.

In seguito, nella terza fase, è stato utilizzato il test esatto di Fisher per analizzare la proporzione di pratiche riddiscusse in CTS rispetto a specifici esiti negoziali. Gli esiti negoziali presi in considerazione sono stati la formulazione di richiesta di innovatività terapeutica da parte dell'azienda, la decisione riguardante il rimborso, l'applicazione di strumenti di monitoraggio e la negoziazione di *financial-based* e *outcome-based* MEA, valutati congiuntamente date le numeriche limitate per i secondi. In questo caso, la scelta della tecnica statistica è motivata dal fatto che la definizione e l'introduzione dei suddetti esiti negoziali non sono ascrivibili in maniera univoca a una determinata fase negoziale e non è stato pertanto possibile assumere che la loro definizione fosse nota al CPR prima di inoltrare la pratica alla CTS. Inoltre, il test esatto di Fisher ha trovato utilizzi simili nella letteratura contestuale al presente studio (19,20).

È stata infine condotta un'analisi esplorativa in cui sono stati analizzati i dati medi di TTR per pratiche caratterizzate da specifici attributi di interesse, identificati nelle fasi precedenti, in relazione all'introduzione della CSE. Il campione analizzato è stato ampliato, includendo anche le prime pratiche trattate dalla CSE, e suddiviso in tre periodi distinti: "pre-CSE" (pratiche mai valutate dalla CSE), "partial-CSE" (pratiche valutate dalla CSE dopo una precedente valutazione da parte di CTS o CPR) e "full-CSE" (pratiche valutate unicamente dalla CSE). L'analisi ha dunque consentito una prima valutazione, di natura esplorativa, dell'evoluzione delle tempistiche di negoziazione in funzione delle modifiche organizzative intervenute.

### Risultati

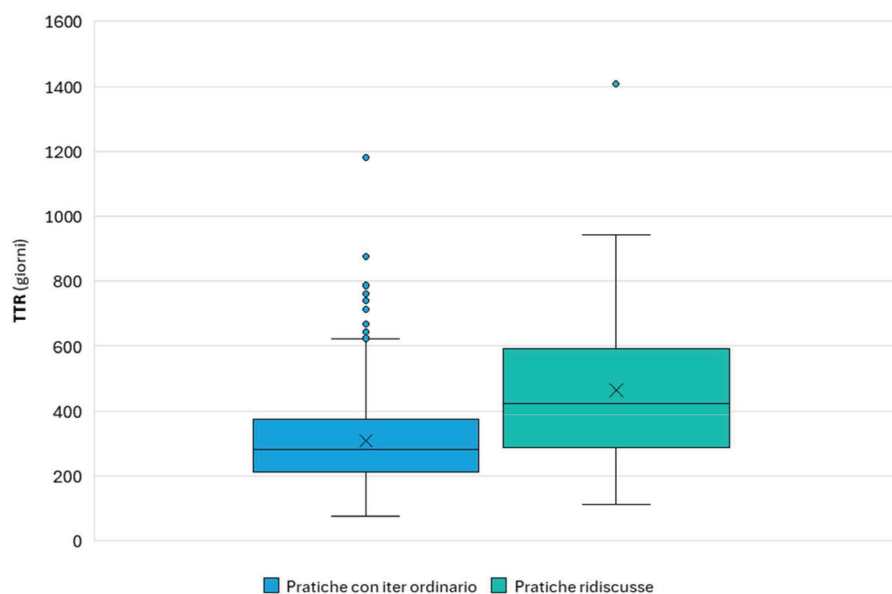
Applicando i criteri di inclusione enunciati sopra, il campione selezionato per le analisi principali includeva 474 pratiche che hanno concluso il processo di rimborsabilità e prezzo tra il 2016 e il 2024, relative a 298 diverse entità terapeutiche. In particolare, 321 pratiche erano riferite a prime indicazioni terapeutiche e le restanti 153 a nuove indicazioni terapeutiche. Complessivamente, le pratiche riddiscusse erano 71 (14,98%).

Il TTR medio e quello mediano dell'intero campione sono risultati pari a 331,30 (Deviazione Standard [DS] = 166,70) e a 292,00 giorni, rispettivamente. Nella stratificazione per presenza di riddiscussione, il *t-test* dei due campioni rivela una differenza statisticamente significativa di 155,30 giorni ( $p < 0,001$ ), pari a circa cinque mesi, tra il TTR medio di pratiche con *iter* ordinario (308,04 giorni; DS = 138,32) e pratiche riddiscusse (463,34 giorni; DS = 238,97). In termini percentuali, per le pratiche riddiscusse è stato dunque stimato un TTR medio del 50,41% superiore rispetto alle pratiche con *iter* ordinario. La distribuzione dei TTR nei due sotto-campioni è riportata nella Figura 1.

**TABELLA 1** - Risultati delle regressioni logistiche univariate sulla probabilità di ridiscussione

Variabile	OR (SE)	p-value	95% CI	N <sup>^</sup>
Categoria farmaceutica				
ATMP ( <i>vs. chimici</i> )	0,569 (0,439)	0,465	0,128-2,578	17
Biologici ( <i>vs. chimici</i> )	0,490 (0,138)	0,011**	0,283-0,850	204
Somministrazione endovenosa				
	0,362 (0,114)	0,001***	0,195-0,671	177
Area terapeutica				
Oncologia solida ( <i>vs. altre non oncoematologia</i> )	0,523 (0,169)	0,045**	0,277-0,985	137
Oncoematologia ( <i>vs. altre non oncologia solida</i> )	0,668 (0,274)	0,325	0,299-1,493	63
Designazione di farmaco orfano				
	1,719 (0,464)	0,044**	1,013-2,917	133
Procedura autorizzativa EMA accelerata				
	1,187 (0,519)	0,695	0,504-2,796	41
Autorizzazione condizionata EMA				
	1,848 (0,504)	0,025**	1,082-3,155	122
Accesso precoce al mercato <sup>a</sup>				
	0,707 (0,240)	0,307	0,364-1,374	102
Regime di fornitura OSP				
	0,415 (0,128)	0,004***	0,227-0,760	173
Richiesta di valutazione dell'innovatività terapeutica				
	1,444 (0,376)	0,158	0,867-2,406	178
Negoziazione per prima indicazione				
	1,944 (0,602)	0,032**	1,060-3,565	321
Decreto 2/8/2019				
Negoziazione inter-Decreto ( <i>vs. pre-Decreto</i> )	1,611 (0,669)	0,251	0,714-3,635	36
Negoziazione post-Decreto ( <i>vs. pre-Decreto</i> )	0,453 (0,128)	0,005***	0,260-0,788	246
Negoziazione in periodo Covid-19				
	2,832 (1,061)	0,005***	1,359-5,901	39

**Note:** <sup>a</sup>: inclusione nell'elenco istituito ai sensi della Legge 648/1996 (21) o attivazione di un programma di uso compassionevole ai sensi del Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 (22); \*: significatività al 10%; \*\*: significatività al 5%; \*\*\*: significatività all'1%; ^: il dato si riferisce al numero di osservazioni nel campione che presentano la caratteristica.

**FIGURA 1** - Distribuzione del TTR nei sotto-campioni di pratiche con *iter* ordinario e ridiscusse.

Il TTR è definito come il tempo intercorso, per ciascuna pratica, tra la data di prima discussione da parte della CTS e la pubblicazione della determina di prezzo e rimborso in GU. Nel grafico, il rettangolo (*box*) racchiude il 50% dei dati (dal primo quartile Q1 al terzo quartile Q3, le estremità dello stesso), la linea orizzontale e la "X" al suo interno rappresentano rispettivamente la mediana e la media, mentre le linee verticali (*whiskers*) si estendono fino ai valori minimi e massimi escludendo eventuali *outliers*, rappresentati dai singoli punti.

L'analisi logistica univariata, i cui risultati sono riportati nella Tabella 1, mostra che le pratiche che hanno una probabilità di essere ridiscusse significativamente più elevata rispetto alle reciproche alternative siano quelle relative a prime indicazioni terapeutiche (Odds Ratio [OR] = 1,94; p = 0,032), quelle che hanno ricevuto un'autorizzazione condizionata da

parte di EMA (OR = 1,85; p = 0,025), quelle relative a farmaci orfani (OR = 1,72; p = 0,044) e quelle condotte durante la pandemia di Covid-19 (OR = 2,83; p = 0,005). Nello specifico, si nota come la magnitudine dell'OR e la significatività ad esso associata identifichino le negoziazioni condotte in periodo Covid-19 come quelle maggiormente soggette a essere

ridiscusse, con una probabilità di andarci incontro quasi triplicata rispetto alle negoziazioni condotte in altri periodi coperti dal campione. Si osserva invece la relazione opposta per le pratiche relative a farmaci biologici (OR = 0,49; p = 0,011), somministrati per via endovenosa (OR = 0,36; p = 0,001), a esclusivo uso ospedaliero (OR = 0,42; p = 0,004) e indicati per il trattamento di tumori solidi (OR = 0,52; p = 0,045). La presenza di queste caratteristiche, spesso condivise dallo stesso farmaco, è associata in maniera statisticamente significativa a una minore probabilità di andare incontro a ridiscussione. L'introduzione del DM 2 agosto 2019 è stata infine stimata come associata in maniera statisticamente significativa a una minore probabilità di ridiscussione solo per procedure iniziate in seguito alla sua introduzione (OR = 0,45; p = 0,005) rispetto a quelle conclusesi entro luglio 2020. Il periodo

“inter-Decreto” non è invece associato a un impatto significativo, analogamente a tutte le altre variabili testate.

L'inclusione simultanea di tutte le variabili significative in un'analisi multivariata ha inizialmente generato un modello con un *variance inflation factor* (VIF) pari a 4,22, dovuto all'elevata correlazione tra (i) designazione di farmaco orfano e autorizzazione condizionata EMA e (ii) farmaci biologici, infusionali e ad uso esclusivamente ospedaliero. Per ridurre la multicollinearità, è stata mantenuta per ciascun gruppo la variabile ritenuta più rilevante ai fini dello studio delle dinamiche negoziali. I risultati dell'analisi di regressione multivariata che ne è conseguita, in questo caso caratterizzata da un VIF di 1,55, sono riportati nella Tabella 2. Le negoziazioni relative a farmaci biologici (OR = 0,50; p = 0,015) e condotte interamente a seguito dell'introduzione del DM 2 agosto 2019

**TABELLA 2** - Risultati della regressione logistica multivariata sulla probabilità di ridiscussione

Variabile	OR (SE)	p-value	95% CI	N <sup>^</sup>
Categoria farmaceutica				
ATMP (vs. <i>chimici</i> )	0,436 (0,339)	0,286	0,095-2,000	17
Biologici (vs. <i>chimici</i> )	0,497 (0,142)	0,015**	0,284-0,872	204
Area terapeutica				
Oncologia solida (vs. <i>altre non oncoematologia</i> )	0,633 (0,208)	0,165	0,332-1,207	137
Oncoematologia (vs. <i>altre non oncologia solida</i> )	0,629 (0,284)	0,304	0,260-1,522	63
Designazione di farmaco orfano	1,896 (0,562)	0,031**	1,060-3,390	133
Negoziante per prima indicazione	1,196 (0,417)	0,607	0,604-2,368	321
Decreto 2/8/2019				
Negoziante inter-Decreto (vs. <i>pre-Decreto</i> )	0,965 (0,495)	0,945	0,354-2,636	36
Negoziante post-Decreto (vs. <i>pre-Decreto</i> )	0,484 (0,143)	0,014**	0,271-0,863	246
Negoziante in periodo Covid-19	2,234 (1,153)	0,119	0,813-6,141	39

**Note:** \*: significatività al 10%; \*\*: significatività al 5%; \*\*\*: significatività all'1%; ^ il dato si riferisce al numero di osservazioni nel campione che presentano la caratteristica.

(OR = 0,48; p = 0,014) si sono confermate come significativamente associate a una riduzione nella probabilità di ridiscussione. Similmente, è stata confermata l'associazione tra pratiche relative a farmaci orfani e maggiori probabilità di ridiscussione (OR = 1,90; p = 0,031).

I risultati del test esatto di Fisher sono riportati nella Tabella 3, in aggiunta alle tabelle di contingenza su cui esso si basa. I *p-value* risultanti indicano che, tra quelli testati, l'unico esito negoziale significativamente associato alla ridiscussione è la negoziazione di MEA. Nello specifico, si nota come tra le pratiche che hanno previsto nell'accordo negoziale un MEA (N = 80), la quota di ridiscussione sia maggiore rispetto che tra le pratiche per cui nessun tipo di accordo di accesso condizionato sia stato previsto e applicato (33,75% considerando congiuntamente le due tipologie di MEA e 11,17%, rispettivamente). In tutti gli altri *cluster* definiti da esiti o accordi negoziali, la quota di pratiche ridiscusse è simile e in linea con la media del campione complessivo (14,98%).

Dall'analisi di contingenza emerge infine che la quota di ridiscussioni tra le pratiche concluse con una non

rimborsabilità del medicinale o dell'indicazione terapeutica da parte del SSN (N = 32) sia maggiore rispetto alla quota di ridiscussioni tra le pratiche concluse con un accordo di rimborsabilità (21,88% vs. 14,48%), sebbene non vi sia una significatività statistica (p = 0,301) (Tab. 3).

La Tabella 4 riporta, per ciascuna caratteristica del farmaco, indicazione o negoziazione risultata significativamente associata alla probabilità di ridiscussione nelle analisi precedenti, il dato medio di TTR nei tre periodi definiti dall'introduzione della CSE. In generale, si nota come il TTR medio risulti diminuito a seguito dell'introduzione della CSE in tutte le stratificazioni considerate. Le riduzioni maggiori si osservano per le pratiche relative ai farmaci oncologici, con tempi quasi dimezzati (-49,44%), e per le prime indicazioni (-42,33%).

## Discussione

Lo studio fornisce per la prima volta un'analisi dettagliata della ridiscussione delle pratiche negoziali da parte dell'AIFA, un fenomeno che ha riguardato una quota rilevante (14,98%)

**TABELLA 3** - Risultati del test di Fisher sulla quota di ridiscussioni in *cluster* definiti da esiti negoziali

Esito negoziale	Cluster	Ridiscussione			p-value
		Sì	No	% Ridiscussioni	
Innovatività	Piena	10	49	16,95%	0,632
	Condizionata	9	43	17,31%	
	No <sup>a</sup>	12	54	18,18%	
Rimborso	Sì	64	378	14,48%	0,301
	No	7	25	21,88%	
Monitoraggio AIFA <sup>b</sup>	Sì	54	290	15,70%	0,564
	No	17	113	13,08%	
MEA	Sì	27	53	33,75%	0,000***
	No	44	350	11,17%	

**Note:** <sup>a</sup>: sono considerate solo le pratiche in cui l'azienda farmaceutica ha richiesto e non ottenuto l'innovatività; <sup>b</sup>: presenza di Registro di Monitoraggio, piano terapeutico o scheda di prescrizione; \*: significatività al 10%; \*\*: significatività al 5%; \*\*\*: significatività all'1%.

**TABELLA 4** - Confronto delle tempistiche medie di negoziazione a seguito dell'introduzione della CSE

Variabile	pre-CSE		partial-CSE		full-CSE	
	Media (SD)	N	Media (SD)	N	Media (SD)	N
Totale ( <i>campione complessivo</i> )	331,30 (166,70)	474	488,96 (202,49)	53	192,58 (75,47)	50
Biologici	313,05 (132,13)	204	402,13 (156,25)	24	202,81 (56,94)	21
Somministrazione endovenosa	321,47 (148,48)	177	501,59 (229,19)	22	212,50 (77,48)	18
Oncologia solida	334,24 (166,00)	137	484,23 (190,27)	13	169,00 (67,86)	19
Designazione di farmaco orfano	355,94 (192,76)	133	595,73 (241,06)	11	221,50 (95,98)	16
Autorizzazione condizionata EMA	360,84 (197,77)	122	595,73 (241,06)	11	254,00 (35,36)	2
Regime di fornitura OSP	329,87 (154,58)	173	530,20 (222,86)	20	225,26 (83,34)	19
Negoziazione per prima indicazione	338,55 (172,83)	321	507,10 (224,37)	30	195,24 (93,83)	29
MEA	325,44 (195,38)	80	803,00 (111,72)	2	-	0

delle pratiche valutate dall'Agenzia a partire dal 2016 e fino all'istituzione della CSE.

L'analisi mostra come la necessità di ridiscutere una pratica negoziale in CTS dopo l'istruttoria CPR comporti un TTR medio significativamente più elevato che per le pratiche non ridiscusse e come la probabilità di ridiscussione sia associata in maniera statisticamente significativa sia a caratteristiche intrinseche dei farmaci che a variabili temporali. In particolare, emerge come, quando la conoscenza e l'esperienza sull'area terapeutica o sulla molecola sono inferiori, come nel caso di farmaci orfani, vi sia più spesso la necessità di una

valutazione tecnico-scientifica maggiormente approfondita a supporto della definizione delle condizioni negoziali.

Alcuni dei risultati osservati confermano l'impegno dell'AIFA nel garantire l'accesso universale e rapido ai farmaci sul territorio nazionale (23). Innanzitutto, si stima che l'introduzione del DM 2 agosto 2019 abbia impattato positivamente sull'efficienza del processo negoziale italiano, riducendo significativamente la probabilità di ridiscussione per le negoziazioni iniziate a seguito della sua entrata in vigore. Ciò suggerisce che le modifiche introdotte dal Decreto, quali procedure e criteri più chiari per la valutazione e la negoziazione

dei medicinali, abbiano contribuito a rendere il processo più efficiente e meno soggetto a revisioni multiple. In questo contesto, la riduzione della probabilità di ridiscussione osservata per le pratiche avviate successivamente all'entrata in vigore del DM 2 agosto 2019 può essere interpretata anche alla luce del quadro più strutturato e formalizzato introdotto dal Decreto in merito alla definizione dei comparatori. Il rafforzamento della chiarezza e della coerenza metodologica nella definizione dei comparatori fin dalle fasi iniziali del processo valutativo può aver contribuito a ridurre le incertezze legate al posizionamento terapeutico dei nuovi medicinali, limitando la necessità di successive ridiscussioni dei parametri tecnico-scientifici nel corso della negoziazione. Il risultato è inoltre interpretabile come una progressiva riduzione nel tempo della probabilità di ridiscussione e si pone in contraddizione con quanto osservato per le pratiche valutate durante la pandemia da Covid-19, significativamente più soggette a una ridiscussione in analisi univariata e con TTR medio maggiore, in linea con precedenti studi (9). In secondo luogo, si osserva che, sebbene non vi sia significatività statistica, le pratiche concluse con una classificazione del medicinale in classe C nella specifica indicazione terapeutica presentano una quota maggiore di ridiscussioni rispetto a quelle concluse con un accordo di rimborsabilità. Il risultato è interpretabile come prova dell'impegno da parte dell'Agenzia a effettuare ridiscussioni della pratica negoziale prima di giungere a un mancato accordo di rimborsabilità e prezzo.

In merito alla correlazione tra la ridiscussione di una pratica e specifici esiti negoziali, l'analisi ha mostrato che la presenza di MEA rappresenta il solo esito negoziale, tra quelli considerati, per cui si ha una quota di pratiche rivalutate significativamente superiore rispetto a quanto osservato in assenza di MEA (33,75% e 11,17%, rispettivamente). Il dato suggerisce che l'adozione di strumenti di accesso condizionato al mercato, il cui utilizzo permette di gestire l'incertezza relativa agli *outcome* clinici e finanziari di un nuovo medicinale (24-27), potrebbe comportare una maggiore complessità e una conseguente necessità di ridiscussione delle pratiche negoziali, con un conseguente aumento del TTR, come precedentemente osservato in letteratura (28). Inoltre, nel caso di MEA *outcome-based*, la ridiscussione della pratica da parte della CTS poteva rendersi necessaria per la definizione dei criteri e delle soglie degli *outcome* inseriti nell'accordo di rimborsabilità e prezzo.

Infine, è interessante notare come, con l'entrata in vigore di una Commissione unica che riunisce le competenze precedentemente suddivise tra la CTS e il CPR, si stia assistendo a una riduzione nei tempi per la valutazione della rimborsabilità dei farmaci, attribuibile alla gestione coordinata e integrata delle pratiche negoziali. L'analisi delle tempistiche osservate nei diversi periodi considerati può essere letta anche alla luce di una diversa organizzazione del processo negoziale e dell'evoluzione delle modalità operative con cui vengono gestite le negoziazioni. Infatti, se nel modello precedente il processo negoziale prevedeva più frequentemente momenti di audizione dell'azienda da parte di CTS e CPR, che potevano rendersi necessari per chiarire aspetti clinici, di posizionamento terapeutico o di sostenibilità economica emersi in fasi successive dell'istruttoria, con l'introduzione della CSE e l'integrazione delle competenze tecnico-scientifiche ed economico-finanziarie in un unico organismo, il

confronto tende a svilupparsi prevalentemente attraverso richieste di chiarimento e integrazioni documentali veicolate per iscritto. Questo cambiamento organizzativo può aver contribuito a ridurre la frammentazione del confronto negoziale, favorendo una gestione più lineare e coordinata delle valutazioni e, di conseguenza, una riduzione complessiva delle tempistiche di negoziazione osservata nelle pratiche valutate unicamente dalla CSE.

Lo studio presenta alcune limitazioni. Innanzitutto, è fondamentale considerare che, a partire da marzo 2020, è stata istituita all'interno della CTS una specifica sessione di discussione dedicata alla valutazione degli strumenti di monitoraggio dei medicinali (Ufficio Registri di Monitoraggio). Tale modifica organizzativa nell'agenda di lavoro della CTS potrebbe aver contribuito a rendere il processo più efficiente, permettendo di portare avanti in parallelo la discussione relativa agli strumenti di monitoraggio e la negoziazione del prezzo in CPR. Inoltre, anche la maggiore probabilità di ridiscussione delle pratiche concluse con l'inclusione di un MEA all'interno dell'accordo negoziale potrebbe essere stata impattata dall'introduzione dell'Ufficio Registri di Monitoraggio all'interno della CTS. La seconda limitazione che si osserva nello studio è rappresentata dall'utilizzo del test esatto di Fisher sulla quota di ridiscussioni per esito negoziale. Nonostante tale tecnica statistica trovi ulteriori utilizzi nella letteratura contestuale al presente studio (19, 20), il test esatto di Fisher non implica causalità e non è dunque possibile imputare la definizione di uno specifico esito negoziale al verificarsi della ridiscussione.

In relazione alle modifiche di *policy* in corso in Italia, i risultati dello studio suggeriscono che l'introduzione di normative più chiare e strutturate come il DM 2 agosto 2019 e, in prospettiva, il consolidamento della CSE possano rappresentare ulteriori passi verso un sistema negoziale più efficiente e rapido, come auspicato dalla riforma stessa del 2024 e riscontrato dai primi dati osservati nella presente analisi.

Similmente, è possibile ipotizzare che anche l'entrata in vigore, dal 12 gennaio 2025, del Regolamento Europeo sull'HTA (HTA-R) e l'implementazione del relativo processo di *Joint Clinical Assessment* (JCA) per i farmaci oncologici e ATMP possano rappresentare un'analoga occasione di efficientamento del processo negoziale italiano, con un potenziale impatto positivo sulle tempistiche di negoziazione. Le evidenze generate grazie al processo europeo di valutazione congiunta dovranno infatti essere rese tempestivamente disponibili ai singoli Stati Membri, che non potranno duplicare la richiesta di informazioni alle aziende e che, grazie a tale processo, potranno avere a disposizione tutte le evidenze disponibili ai fini della valutazione clinica del farmaco (29).

Al fine di verificare tali ipotesi, saranno necessarie ulteriori analisi sulle tempistiche di negoziazione a seguito della disponibilità di maggiori numeriche relative al periodo successivo all'entrata a regime della CSE e nel momento in cui saranno disponibili dati sul processo negoziale dei medicinali sottoposti al processo di JCA.

## Conclusioni

Lo studio evidenzia come la ridiscussione delle pratiche negoziali abbia rappresentato un elemento rilevante nell'evoluzione delle tempistiche di accesso ai farmaci in Italia, con

specifiche caratteristiche dei farmaci e del contesto regolatorio associate alla probabilità di ridiscussione. In questo contesto, la riduzione della probabilità di ridiscussione a seguito dell'introduzione del DM 2 agosto 2019 e i dati preliminari osservati a seguito dell'introduzione della CSE, che mostrano una riduzione nelle tempistiche di accesso, forniscono indicazioni utili per individuare l'orientamento e gli impatti di alcune modifiche normative e organizzative sui *trend* e sulle tempistiche di rimborso. Pertanto, continuerà a essere essenziale il monitoraggio dell'impatto dell'introduzione della CSE, così come dell'imminente entrata a regime del processo di JCA, per orientare e analizzare gli impatti di ulteriori interventi di *policy*.

## Acknowledgements

Preliminary results and insights of this study were presented at the 3<sup>rd</sup> GIRF (Group ISPOR Roma for Future) National Congress (June 19-20, 2024; Bologna, Italy).

## Disclosures

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

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

**Authors' contribution:** MC had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All Authors were involved in model conceptualization and construction, coding and data analysis, results review and interpretation, and manuscript review and editing. All Authors have approved the final manuscript.

**Data availability statement:** The database used for the analysis includes IQVIA proprietary data which cannot be publicly disclosed due to confidentiality.

## Bibliografia

1. OECD. Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market, 2008. OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. 2008. [CrossRef](#)
2. AIFA. Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel periodo Gennaio 2018 – 2022. 2023. [Online](#) (Accessed December 2025)
3. AIFA. Comunicato Stampa n.2/2024 - Insediata la nuova Commissione Scientifica ed economica (CSE) dell'AIFA, 2024. [Online](#) (Accessed December 2025)
4. AIFA. Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della Commissione Scientifico-Economica del Farmaco dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 2024. [Online](#) (Accessed December 2025)
5. AIFA. Decreto 8 gennaio 2024, n.3, Regolamento recante modifiche al regolamento sull'organizzazione e sul funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, GU Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024. [Online](#) (Accessed December 2025)
6. AIFA. Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso, 2014 [Online](#) (Accessed December 2025)
7. AIFA. Criteri per la valutazione dell'innovatività. [Online](#) (Accessed December 2025)
8. Raimondo P, Casilli G, Isernia M, et al. Le tempistiche autorizzative di AIFA: un confronto tra le due commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi nel periodo 2015-2020. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2020;7:109-114. [CrossRef PubMed](#)
9. Canali B, Candelora L, Fiorentino F, et al. COVID-19 impact on the decision process of the Italian Medicine Agency: a quantitative assessment. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2023;10(1):46-52. [CrossRef PubMed](#)
10. Marcellusi A, Raimondo P, Galeone C, Canonico PL. Time to market access in Italia: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2023;10:79-88. [CrossRef PubMed](#)
11. Berruto F, Canali B, Caimmi M, Candelora L, Fiorentino F, Urbinati D; The Impact of Innovative Status on Negotiation Outcomes in Italy. Poster presented at ISPOR Europe, 2024. [Online](#) (Accessed December 2025)
12. Candelora L, Canali B, Fattore C, et al. Negotiating New Therapeutic Indications in Italy: Which Impact on Drug Reimbursement Conditions and Timing? *Value Health.* 2022;25(12):S253-S254. [CrossRef](#)
13. ExploRare. Rare disease deep dive & proposals, Feb 2023. [Online](#) (Accessed December 2025)
14. European Medicines Agency. [Online](#) (Accessed December 2025)
15. Agenzia Italiana del Farmaco. [Online](#) (Accessed December 2025)
16. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. [Online](#) (Accessed December 2025)
17. IQVIA Proprietary Sales Data. 2015-2025.
18. AIFA. Decreto 2 agosto 2019. "Criteri e modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. GU Serie Generale, n. 185 del 24 luglio 2020". [Online](#) (Accessed December 2025)
19. C. Galeone, P. Bruzzi, C. Jommi. Key drivers of innovativeness appraisal for medicines: the Italian experience after the adoption of the new ranking system. *BMJ Open.* 2021;11(1):e041259. [CrossRef](#)
20. S. Pirri, C. Moreno, M. Sanna, C. Garimberti and E. Nannetti, Il ruolo dei criteri di innovatività nel processo di valutazione AIFA dei farmaci innovativi. Poster presented at ISPOR Italy, 2022. [Online](#) (Accessed December 2025)
21. Normattiva. Legge 23 dicembre 1996, n.648. [Online](#) (Accessed December 2025)
22. Ministero della Salute, Decreto 7 settembre 2017 - Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, GU Serie Generale, n. 256 del 02 novembre 2017. [Online](#) (Accessed December 2025)
23. AIFA, Piano integrato di attività e organizzazione (PIAO) 2023–2025. [Online](#) (Accessed December 2025)
24. D. Urbinati, A. Rova and M. Mantuano, The Impact of Managed Entry Agreements on Drug Time to Market in Italy, *Value in Health.* 2017;20(9):703. [CrossRef](#)
25. F. Trotta, M. A. Guerrizio, A. Di Filippo and A. Cangini, Financial Outcomes of Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in Italy, *JAMA Health Forum.* 2023; 4(12):e234611. [CrossRef](#)
26. Callenbach MHE, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, Trusheim M. Creating win-win-win situations with managed entry agreements? Prioritizing gene and cell therapies within the window of opportunity. *Drug Discov Today.* 2024;29(7):104048. [CrossRef PubMed](#)
27. Caimmi M, Canali B, Candelora L, et al. Price regulation and competition among on-patent anticancer drugs in Italy. *Health Policy.* 2025;157:105348. [CrossRef PubMed](#)
28. Prada M, Rossi L, Mantovani M. Time to reimbursement and negotiation condition in Italy for drugs approved by the European Medicines Agency during the period 2014-2019. *AboutOpen.* 2020;7(1):89-94. [CrossRef](#)
29. Commissione Europea. Attuazione del regolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie. [Online](#) (Accessed December 2025)

