

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 9 luglio 2025.

Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e degli agenti antifettivi per infezioni da germi multiresistenti, ai sensi della legge 30 dicembre 2024, n. 207, articolo 1, commi 281-292. (Determina n. 966/2025).

IL PRESIDENTE

Visto l'art. 9 della Costituzione;

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «Riforma dell'organizzazione del Governo, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59», e successive modificazioni;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», con il quale è stata istituita l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto l'art. 1, commi 574 e successivi, della legge 30 dicembre 2018, n. 145, recante «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021»;

Visto il decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 giugno 2019, n. 60, recante «Misure emergenziali per il servizio sanitario della Regione Calabria e altre misure urgenti in materia sanitaria» e, in particolare, l'art. 13, comma 1-bis, che ha previsto, a supporto dell'allora direttore generale, l'istituzione delle figure dirigenziali di livello generale del direttore amministrativo e del direttore tecnico-scientifico, nonché l'adeguamento della dotazione organica e dell'organizzazione e del funzionamento dell'Agenzia da attuarsi mediante l'adozione del decreto ai sensi dell'art. 48, comma 13 del decreto-legge n. 269/2003 sopra citato;

Visto l'art. 3 del decreto-legge 8 novembre 2022, n. 169, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 dicembre 2022, n. 196, recante «Proroga della Commissione consultiva tecnico scientifica e del Comitato prezzi e rimborso operanti presso l'Agenzia italiana del farmaco, loro successiva soppressione e istituzione della Commissione scientifica ed economica del farmaco», che disciplina, tra l'altro, la nuova organizzazione dell'Agenzia;

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241, recante «Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi»;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, avente ad oggetto «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», e successive modificazioni;

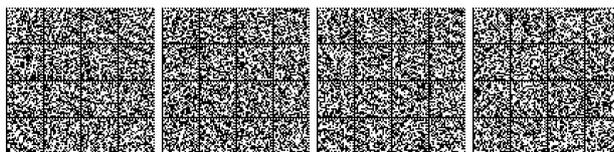
Visto il decreto del Ministro della salute del 9 febbraio 2024, con il quale il dott. Pierluigi Russo è nominato direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute del 5 aprile 2024, con il quale il prof. Robert Giovanni Nisticò è nominato presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco;

Considerato che, ai sensi dell'art. 7 del sopra citato decreto ministeriale n. 245/2004 «il presidente ha la rappresentanza legale dell'Agenzia, ai sensi dell'art. 3, comma 1-bis del decreto-legge n. 169 del 2022, e cura l'espletamento dei compiti e l'esercizio delle funzioni di cui all'art. 48, comma 3, della legge di riferimento»;

Vista la delibera n. 6 del 17 aprile 2024, di adozione del «Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della Commissione scientifica ed economica del farmaco dell'Agenzia italiana del farmaco», in corso di approvazione;

Vista la legge 11 dicembre 2016, n. 232, art. 1, comma 401, dell'art. 1, il quale dispone che «a decorrere dal 1° gennaio 2022, nello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze è istituito un Fondo, con una dotazione di 1.000 milioni di euro annui, per il concorso al rimborso alle regioni delle spese sostenute per l'acquisto dei farmaci innovativi. Resta ferma la competenza del Ministero della salute a disciplinare le modalità operative di erogazione delle risorse stanziare, sulla base dei criteri stabiliti con il decreto adottato ai sensi del comma 405» (d'ora innanzi il Fondo farmaci innovativi);



Vista la determina del direttore generale p.t. dell'Agenzia italiana del farmaco n. 1535 del 12 settembre 2017, recante «Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, e dei farmaci oncologici innovativi, ai sensi dell'art. 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 218 del 18 settembre 2017 e sul sito istituzionale dell'agenzia stessa, entrata in vigore il 19 settembre 2017;

Visto il decreto-legge 25 maggio 2021, n. 73, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 luglio 2021, n. 106, e, in particolare, l'art. 35-ter, rubricato «Unificazione dei Fondi per il rimborso dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi»;

Vista la legge 30 dicembre 2021, n. 234 art. 1, comma 259, il quale dispone che «Il fondo di cui all'art. 1, comma 401 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, relativo al concorso al rimborso alle regioni delle spese sostenute per l'acquisto dei farmaci innovativi è incrementato di 100 milioni di euro per l'anno 2022, di 200 milioni di euro per l'anno 2023 e di 300 milioni di euro a decorrere dall'anno 2024. Gli importi di cui al presente comma integrano il finanziamento di cui al comma 258»;

Vista la legge 30 dicembre 2024, n. 207, recante «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027» e, in particolare, l'art. 1, commi 281-292;

Visto, in particolare, il comma 285 della suddetta legge, il quale prevede che «All'esito della valutazione condotta dalla Commissione scientifica ed economica dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sentiti i portatori di interesse e le associazioni di pazienti e cittadini, l'agenzia stessa, con determina del presidente, su proposta del direttore tecnico-scientifico da adottare entro il 31 marzo 2025, definisce i criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica che consente il finanziamento dell'accesso al rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale con le risorse del fondo di cui al comma 283»;

Viste le decisioni della CSE del 28 gennaio 2025 e del 6 marzo 2025, con le quali è stata approvata la prima versione del documento relativo ai criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e per la gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti;

Preso atto, ai sensi del comma 285 sopra citato, delle osservazioni pervenute all'attenzione dell'AIFA a seguito della consultazione pubblica avviata in data 12 marzo 2025, nei confronti dei portatori di interesse, delle associazioni di pazienti e dei cittadini e conclusa in data 22 marzo 2025;

Viste le decisioni della CSE del 31 marzo 2025 e del 7-11 aprile 2025 che hanno aggiornato, a esito delle osservazioni pervenute nell'ambito della consultazione pubblica, il documento relativo ai criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e per la gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti;

Su proposta del direttore tecnico-scientifico;

Determina:

Art. 1.

Nuovi criteri di attribuzione

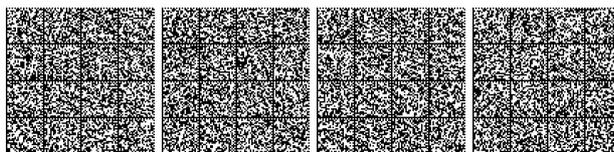
1. Sono definiti i criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e per la gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, di cui all'allegato n. 1 del presente provvedimento, accluso alla presente quale parte integrante.

2. Sono definiti, altresì, il modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività terapeutica e il modulo per la richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, di cui rispettivamente agli allegati n. 2 e n. 3, che costituiscono parte integrante del presente provvedimento.

Art. 2.

Elenchi di medicinali

1. Nel rispetto di quanto disposto dalla legge 30 dicembre 2024, n. 207, art. 1, comma 290, i medicinali ai quali, alla data del 1° gennaio 2025, è stato attribuito il requisito dell'innovatività terapeutica sono inseriti nell'elenco di cui all'allegato 4a. Sono altresì inseriti nell'elenco di cui all'allegato 4a i medicinali ai quali è stato attribuito il requisito dell'innovatività terapeutica successivamente al 1° gennaio 2025 e, comunque, entro la data dell'entrata in vigore del presente provvedimento.



2. Nel rispetto di quanto disposto dalla legge 30 dicembre 2024, n. 207, art. 1, comma 288, i medicinali ai quali, alla data del 1° gennaio 2025, è stato attribuito il requisito dell'innovatività condizionata sono inseriti nell'elenco di cui all'allegato 4b. Sono altresì inseriti nell'elenco di cui all'allegato 4b i medicinali ai quali è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività condizionata successivamente al 1° gennaio 2025 e, comunque, entro la data dell'entrata in vigore del presente provvedimento, sono inseriti nell'elenco di cui all'allegato 4b.

3. Gli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti classificati come «*reserve*», secondo la nomenclatura «*Access, Watch, Reserve*» (AWaRe) dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) nonché attivi nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco «*Bacterial Priority Pathogens List*» dell'OMS, individuati secondo le modalità di cui all'allegato 1, sono inseriti nell'allegato 4c.

4. Nel rispetto del tetto di spesa di cui ai commi 288 e 290 dell'art. 1, legge n. 207/2024, è approvato l'allegato 5 recante i medicinali di cui agli allegati 4a e 4b. nell'allegato 5 è indicato il nome del medicinale, il nome dell'azienda farmaceutica titolare dell'A.I.C., l'indicazione terapeutica innovativa, la data di inizio e di fine del periodo di innovatività. Tale elenco sarà aggiornato a seguito dell'adozione dei provvedimenti di rimborsabilità di farmaci innovativi.

5. Nel rispetto del tetto di spesa di cui ai commi 289 dell'art. 1, legge n. 207/2024, è approvato l'allegato 6 recante i medicinali di cui all'allegato 4c. nell'allegato 6 è indicato il nome del medicinale, il nome dell'azienda farmaceutica titolare dell'A.I.C., la data di inizio e di fine del periodo di copertura brevettuale o di protezione normativa dei dati. Tale elenco sarà aggiornato a seguito dell'adozione dei provvedimenti di rimborsabilità di agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti.

6. Fermi restando i benefici previsti dalla normativa di riferimento nonché indicati nel documento relativo ai criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e per la gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, di cui all'allegato n. 1, i medicinali di cui agli allegati 5 e 6 restano esclusi, ai sensi dei commi 577 e 578, dell'art. 1 della legge n. 145/2018, dal calcolo dell'ammontare complessivo della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti ai fini del rilevamento del superamento del tetto e dalla determina della quota di mercato a carico dell'azienda farmaceutica titolare di A.I.C.

7. Gli allegati 4a, 4b, 4c, 5 e 6 di cui ai commi precedenti costituiscono parte integrante della presente determina e sono suscettibili, ove necessario, di successivo aggiornamento.

Art. 3.

Promozione della ricerca nazionale in ambito farmaceutico

1. Al fine di promuovere la ricerca e lo sviluppo in Italia, nella valutazione dei criteri indicati nell'allegato 1, la Commissione scientifica ed economica del farmaco, nel rispetto delle proprie funzioni, potrà tenere conto che il farmaco sia stato elaborato e condotto in via prevalente in Italia, ove sia soddisfatta almeno una delle due condizioni:

a) sviluppo preclinico del farmaco oggetto della richiesta di innovatività, sponsorizzato da un ente profit o non-profit, pubblico o privato, con sede legale in Italia e non, purché il centro di ricerca abbia sede operativa sul territorio nazionale, anche mediante il coordinamento di altri centri internazionali;

b) sviluppo in almeno una fase clinica (fase I, II e III) del farmaco oggetto della richiesta di innovatività, il cui ricercatore principale (*Coordinating investigator*) appartenga a un ente autorizzato con sede nel territorio nazionale.

Art. 4.

Entrata in vigore

1. Il presente provvedimento, che sostituisce la determina dell'Agenzia italiana del farmaco n. 1535 del 12 settembre 2017 richiamata in premessa, entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* ed è, altresì, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco.

Roma, 9 luglio 2025

Il Presidente: NISTICÒ



CRITERI DI VALUTAZIONE PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITA' TERAPEUTICA E SULLA GESTIONE DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESENTI

L'innovatività di un farmaco è valutata sulla base della tecnologia di produzione del suo principio attivo, del suo meccanismo d'azione, della modalità della sua somministrazione al paziente, della sua efficacia clinica e sicurezza, dei suoi effetti sulla qualità della vita nonché delle sue implicazioni sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria.

Ai fini della valutazione dell'attribuzione dell'innovatività terapeutica, un farmaco si considera innovativo in funzione dei risultati di efficacia e sicurezza derivanti dal confronto con le alternative terapeutiche disponibili all'interno del prontuario farmaceutico nazionale prima della sua introduzione, in una definita indicazione terapeutica. Tenuto conto dell'indicazione terapeutica come descritta nella scheda tecnica del medicinale ad esito dell'autorizzazione ad immissione in commercio, l'indicazione terapeutica innovativa coincide con i criteri di limitazione della rimborsabilità applicati tramite il registro di monitoraggio dell'AIFA.

L'attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica è espressa tramite parere vincolante della Commissione Scientifica ed Economica dell'Agenzia (CSE) sulla base dei criteri stabiliti nel presente documento, redatto ai sensi dell'articolo 1, commi 281-292 della Legge 30 dicembre 2024, n. 207. Il processo di valutazione dell'innovatività terapeutica è un percorso multidimensionale, di natura tecnico-scientifica, volto a garantire una imparziale e consistente applicazione dei criteri per il riconoscimento dello *status* di medicinale innovativo e finalizzati all'accesso alle risorse del fondo istituito ai sensi dell'articolo 1, comma 401, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (di seguito Fondo Farmaci Innovativi).

I criteri dell'innovatività terapeutica definiti nel presente documento sono applicati limitatamente a quelle specifiche indicazioni relative a malattie o condizioni patologiche gravi a medio-basso impatto epidemiologico. Per patologia grave si intende una malattia o una condizione patologica in grado di determinare complicazioni letali o potenzialmente letali, indurre ospedalizzazioni ripetute, determinare una progressione della malattia ovvero causare una disabilità che compromette la qualità della vita dei pazienti. Inoltre, la CSE riconosce che l'impatto epidemiologico viene individuato sulla base delle stime di frequenza (prevalenza) della malattia o della condizione patologica. In particolare, la prevalenza si riferisce al numero dei pazienti potenzialmente trattabili con il medicinale nell'indicazione terapeutica ammessa alla



rimborsabilità, tenendo quindi conto delle restrizioni d'uso che sono previste dall'indicazione terapeutica autorizzata e dalle condizioni di accesso a carico del SSN, definite nell'ambito dei registri di monitoraggio AIFA.

Il titolare dell'AIC può richiedere l'attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica qualora il medicinale, nella specifica indicazione terapeutica, abbia dimostrato rispetto alle alternative terapeutiche (se presenti), di essere in grado di determinare la guarigione o di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o di rallentare la progressione della malattia o di migliorare la qualità della vita dei pazienti relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona, incluse le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative, nel caso specifico di malattie rare e ultra-rare.

Inoltre, AIFA non valuta la sussistenza del requisito dell'innovatività nelle seguenti condizioni:

- medicinale a base di principio attivo o di combinazioni di principi attivi che ha perso la copertura brevettuale o non ha mai goduto di tale copertura;
- medicinale per il quale è stata presentata all'AIFA istanza negoziale per una nuova indicazione terapeutica oltre il decimo anno dalla data di attribuzione del requisito dell'innovatività alla prima indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità;
- medicinale a base di agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti classificato come «*reserve*» secondo la nomenclatura «*Access, Watch, Reserve (AWaRe)*» dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ovvero attivo nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco «*Bacterial Priority Pathogens List*» dell'OMS, cosiddetto «*listed*».

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

1. bisogno terapeutico;
2. vantaggio terapeutico aggiunto;
3. qualità delle prove.



BISOGNO TERAPEUTICO

Il bisogno terapeutico è determinato dalla necessità di terapie utili nel trattamento di una malattia o condizione patologica per la quale non sono disponibili opzioni terapeutiche ovvero quando quelle eventualmente disponibili presentano un profilo di efficacia/sicurezza non soddisfacente. Rispetto al contesto terapeutico corrispondente alla specifica indicazione terapeutica del medicinale in valutazione, le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico sono le seguenti:

1. Miglior trattamento disponibile nella pratica clinica (*Best standard of care*): ogni altro trattamento farmacologico, chirurgico o una combinazione variabile di trattamenti, compresi eventuali dispositivi medici o terapie digitali, che costituiscono il migliore trattamento disponibile nei percorsi terapeutici assistenziali.
2. Medicinale con indicazione terapeutica sovrapponibile: si applica tale definizione ad ogni medicinale che condivide con il medicinale oggetto di valutazione la medesima (o clinicamente sovrapponibile) indicazione terapeutica (4.1 della scheda tecnica). Tale definizione include anche il caso di due medicinali che condividono la medesima indicazione terapeutica rimborsata.
3. Trattamento di confronto nella sperimentazione clinica autorizzata: il trattamento di confronto farmacologico o non farmacologico nella sperimentazione clinica autorizzata.

Ai fini della valutazione del criterio del bisogno terapeutico, si individuano cinque livelli:

- Massimo: assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia;
- Importante: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente;
- Moderato: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- Minore: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente;
- Assente: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.



VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO

Il vantaggio terapeutico aggiunto in una specifica indicazione è determinato dal beneficio clinico e dalla sua entità, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, dal beneficio complessivamente apportato dal farmaco in valutazione rispetto alle alternative disponibili, qualora presenti, all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale prima della sua introduzione. Ferme restando le opportune valutazioni della Commissione nel caso di malattie rare o ultra-rare, in termini generali, tale criterio è influenzato dalla robustezza delle evidenze cliniche a supporto dell'impiego del nuovo medicinale nell'indicazione terapeutica oggetto di discussione.

La valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto si basa sul confronto tra risultati di efficacia e sicurezza registrati per il medicinale oggetto di valutazione rispetto alle opzioni terapeutiche, se disponibili. Tale confronto si compone o nell'ambito di una sperimentazione clinica di tipo comparativo diretto con il medicinale oggetto di valutazione oppure ad esito di una comparazione indiretta con adeguata metodologia statistica (in linea i documenti tecnici sviluppati nell'ambito delle attività previste dal Regolamento Europeo di HTA n. 2021/2282 relativo alla valutazione delle Tecnologie Sanitarie). In generale, la sussistenza della connotazione di "alternativa terapeutica" si basa sul presupposto che il medico, di fronte ad uno dato paziente, potrebbe scegliere tra l'impiego del medicinale oggetto di valutazione o l'alternativa terapeutica.

Nella valutazione del medicinale nell'indicazione in esame, la CSE terrà conto della dimensione dell'effetto del beneficio clinico nonché della validità dell'*endpoint* primario o secondario previsti nell'ambito della sperimentazione clinica, in particolare terrà conto complessivamente dell'*endpoint* primario e secondario dello studio clinico di riferimento e ne valuterà la congruità rispetto agli esiti clinicamente rilevanti nella specifica patologia e linea di trattamento.

Ai fini della valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto, si individuano cinque livelli:

- Massimo: maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;
- Importante: maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita



relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona¹ derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia;

- Moderato: maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili;
- Minore: maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso *endpoint* secondari;
- Assente: nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;
- Non valutabile: le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.

Nella valutazione di questo criterio la Commissione terrà conto, quando disponibili e se validati, anche dei *Patient-Reported Outcomes Measures* (PROMs) e delle *Patients-Reported Experiences Measures* (PREMs) solo nei casi in cui questi siano in grado di dimostrare un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

QUALITÀ DELLE PROVE

La valutazione del criterio della qualità delle prove supporta la consistenza metodologica e la generalizzabilità delle evidenze di efficacia e di sicurezza del medicinale. Pertanto, un'elevata qualità delle prove testimonia la trasferibilità dei risultati ottenuti nel contesto della sperimentazione clinica pivotale alla pratica clinica. L'AIFA nella valutazione di tale criterio adotta il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; <http://www.iclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>). Riguardo alla valutazione della qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita che concorrono alla

¹ Nell'ambito di malattie rare e ultra-rare, il miglioramento della qualità della vita comprende anche le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative.



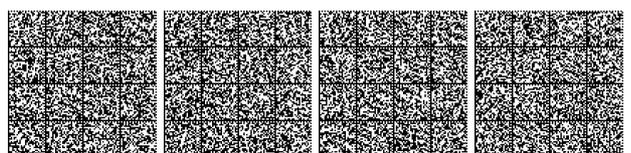
definizione del beneficio clinico del medicinale, i risultati devono derivare dall'uso di scale che hanno ottenuto una validazione nella popolazione italiana o ad essa assimilabile, attraverso l'utilizzo di una metodologia di rilevazione ed analisi rigorosa. Per i farmaci con indicazione per malattie rare e ultra-rare, nella valutazione delle qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà nel disegnare un piano di sviluppo del medicinale che contempli la progettazione di studi sperimentali di tipo comparativo o con un adeguato reclutamento dei pazienti. In questo specifico ambito è comunque necessario disporre almeno di serie storiche di casi che consentano la descrizione dell'andamento della malattia prima dell'introduzione del farmaco con indicazione per malattie rare e ultra-rare.

Inoltre, la Commissione nel valutare la generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica potrà tener conto anche del fatto che il piano di ricerca e sviluppo del medicinale sia stato disegnato e condotto nel contesto italiano.

Ai fini della valutazione del criterio della qualità delle prove, si individuano quattro livelli:

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

Al fine della valutazione dei modelli di confronto indiretto, tenuto conto dell'implementazione del Regolamento (UE) 2021/2282 cit., nella valutazione GRADE, i confronti indiretti ancorati e/o le metanalisi a rete sono valutati a partire dal livello di uno studio "randomizzato" nel caso in cui non sia possibile sviluppare un disegno sperimentale con confronto diretto. Di contro, i confronti indiretti non ancorati si considerano assimilabili al livello di studio "osservazionale".



PROCEDURA DI ATTRIBUZIONE DEL REQUISITO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività dovrà essere presentata utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse. All'interno del modulo, il richiedente dichiara la sussistenza degli elementi necessari ai fini della valutazione del requisito di innovatività previsti dai commi 282, 283, 285, 286 e 287 della Legge 30 dicembre 2024 n. 207, riportando gli opportuni elementi tecnico-scientifici a supporto di tale dichiarazione. Appurata l'ammissibilità della richiesta sulla base degli elementi riportati, si procede alla valutazione del bisogno terapeutico, del vantaggio terapeutico aggiunto e della qualità delle prove. L'attribuzione del requisito avviene sulla base degli esiti delle valutazioni dei suddetti parametri.

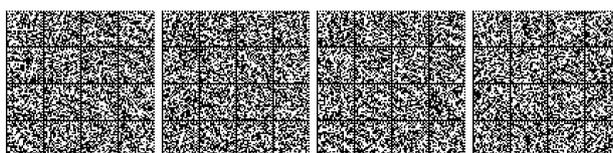
L'innovatività terapeutica è riconosciuta in presenza di un livello di un bisogno terapeutico, di un vantaggio terapeutico aggiunto e di una qualità delle prove almeno "Moderato". Nel caso specifico di farmaci con indicazione terapeutiche per malattie rare e ultra-rare, l'innovatività terapeutica potrà essere valutata anche in presenza di una qualità delle prove "Bassa".

Al termine del percorso, la CSE esprime il parere di competenza nel quale saranno riportate le valutazioni relative a ciascuno dei tre criteri considerati.

Il riconoscimento del requisito dell'innovatività terapeutica ad un medicinale nella specifica indicazione terapeutica ha una durata massima di 36 mesi, non ulteriormente prorogabile. Ogni eventuale modificazione dell'indicazione terapeutica alla quale era stato già attribuito il requisito dell'innovatività terapeutica, successivamente intervenuta nel processo di autorizzazione, rientra nel periodo di validità di 36 mesi originariamente riconosciuto. Ogni eventuale ulteriore nuova indicazione terapeutica, la cui istanza di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo perviene all'AIFA entro il decimo anno dalla data di prima attribuzione del requisito dell'innovatività, può essere valutata ai fini dell'accesso al Fondo Farmaci Innovativi per una durata massima di 36 mesi. Ogni eventuale autorizzazione di un nuovo medicinale, la cui indicazione terapeutica è stata già riconosciuta come innovativa in relazione ad un'altra specialità medicinale appartenente alla medesima classe (che condivide il meccanismo d'azione), potrà eventualmente beneficiare dell'accesso al Fondo Farmaci Innovativi per il periodo residuale dei 36 mesi originariamente fissato (Innovatività di classe).

Il medicinale al quale viene riconosciuto il requisito di innovatività per una specifica indicazione terapeutica è soggetto al monitoraggio delle dispensazioni tramite registro AIFA limitatamente agli impieghi nell'indicazione innovativa.

Il riconoscimento del requisito dell'innovatività si associa ai seguenti benefici:



1: accesso alle risorse del Fondo istituito ai sensi dell'art. 1, comma 401, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232;

2: sospensione delle riduzioni di legge di cui alle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006 (5% + 5%). Si precisa che i farmaci a cui è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività condizionata e che sono considerati innovativi dal 1 gennaio 2025, non godranno automaticamente del beneficio di cui al presente punto, fermo restando che l'azienda titolare del medicinale avrà la facoltà di presentare istanza di rinegoziazione ai sensi della normativa vigente.

3: inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali ai sensi dell'articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189;

4: esclusione, ai sensi dei commi 577 e 578, dell'art. 1 della Legge n. 145 del 2018, dal calcolo dell'ammontare complessivo della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti ai fini del rilevamento del superamento del tetto nonché dalla determinazione della quota di mercato a carico del titolare di AIC.

L'esito finale e la relativa valutazione della CSE saranno resi pubblici sul portale istituzionale dell'AIFA.

Il richiedente, in fase di compilazione del modulo di cui all'allegato 2, potrà chiedere l'esclusione dalla pubblicazione di eventuali dati sensibili.

GESTIONE DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI

L'AIFA non valuta la sussistenza del requisito dell'innovatività in relazione alle indicazioni terapeutiche autorizzate di medicinali a base di principio attivo classificato come «*reserve*» secondo la nomenclatura «*Access, Watch, Reserve (AWaRe)*» dall'OMS ovvero attivo nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco «*Bacterial Priority Pathogens List*» dell'OMS, cosiddetti «*listed*». Questi medicinali, quando utilizzati in qualità di agenti antiinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, sono soggetti a monitoraggio delle dispensazioni tramite registro di monitoraggio dell'AIFA e rimborsati nell'ambito del Fondo Farmaci Innovativi nel limite di 100 milioni di euro annui, fino alla scadenza della copertura brevettuale o del periodo di protezione normativa dei dati. Pertanto, i criteri di accesso all'elenco che individua i medicinali rimborsati nell'ambito del Fondo Farmaci Innovativi, sono i seguenti e devono essere tutti contemporaneamente soddisfatti:

- medicinale inserito nella lista AWARE e classificato come «*reserve*» o attivo su patogeni contenuti nella lista OMS;
- limitatamente al trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti;
- medicinale soggetto a copertura brevettuale e/o a protezione normativa dei dati.



Dati i seguenti criteri di inclusione sono, invece, esclusi:

- medicinale che, pur rispondendo ai criteri di inclusione, non è rimborsato a carico del SSN;
- medicinale la cui istanza perviene oltre il termine della scadenza brevettuale o che non abbia mai goduto di copertura brevettuale;
- medicinale la cui istanza perviene oltre il termine del periodo di protezione normativa dei dati;
- medicinale non utilizzato nel trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti.

Ai fini del corretto governo della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti, per coerenza analogica con quanto previsto dai commi 577, 578 e 584 dell'art. 1 della Legge n. 145 del 2018, si rappresenta che la spesa generata per l'acquisto di medicinali con indicazioni terapeutiche autorizzate a base di principi attivi classificati come «*reserve*» ovvero «*listed*» e utilizzati in qualità di agenti antiinfettivi per infezioni da germi multiresistenti nei limiti dei 100 milioni di euro di cui al comma 289, dell'art. 1 della Legge n. 207 del 2024, non concorre al calcolo dell'ammontare della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti ai fini del rilevamento dell'eventuale superamento del rispettivo tetto né nella determinazione delle quote di mercato delle aziende farmaceutiche titolari di AIC.

PROCEDURA DI INSERIMENTO NELL'ELENCO DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI

Il titolare del medicinale invia la richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antiinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse. All'interno del modulo, il richiedente dichiara la sussistenza dei criteri sopra elencati.

La valutazione della sussistenza dei criteri di inserimento nell'elenco è espressa dalla CSE che provvede, inoltre, ad approvare il registro di monitoraggio finalizzato alla rilevazione delle dispensazioni di tali medicinali.

La permanenza nell'elenco finalizzato al rimborso con le risorse del Fondo Farmaci Innovativi degli agenti antiinfettivi per le infezioni da germi multiresistenti è subordinata alla vigenza della rispettiva copertura brevettuale o della protezione normativa dei dati.

L'inserimento nell'elenco degli agenti antiinfettivi per infezioni da germi multiresistenti si associa ai seguenti benefici:

- 1: accesso alle risorse del Fondo istituito ai sensi dell'art. 1, comma 401, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 fino al limite indicato all'art. 1, comma 289, della Legge del 30 dicembre 2024, n. 207;



2: esclusione, ai sensi dei commi 577 e 578, dell'art. 1 della Legge n. 145 del 2018, dal calcolo dell'ammontare complessivo della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti ai fini del rilevamento del superamento del tetto nonché dalla determinazione della quota di mercato a carico del titolare di AIC.

L'esito finale e la relativa valutazione della CSE saranno resi pubblici sul portale istituzionale dell'AIFA.

Il richiedente, in fase di compilazione del modulo di cui all'allegato 3, potrà chiedere l'esclusione dalla pubblicazione di eventuali dati sensibili.



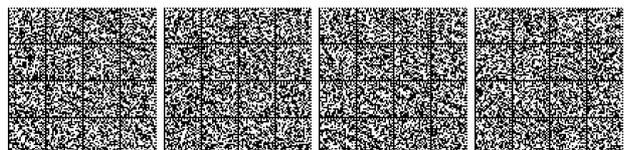
Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività terapeutica

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività terapeutica dovrà essere presentata utilizzando il presente modulo. In particolare, nella sezione dedicata alle informazioni preliminari è possibile selezionare più opzioni.

DATI SULLA SPECIALITÀ MEDICINALE		
N° Fascicolo:		
Data Protocollo:		
Tipologia di negoziazione:		
ATC:		
Specialità medicinale:		
Azienda richiedente:		
Tipo di procedura autorizzativa:		
Indicazione terapeutica per la quale si presenta la richiesta:		
Precedenti indicazioni terapeutiche (ove rimborsate):		
Prodotto <i>follower</i> (richiesta innovatività di classe) <input type="checkbox"/>		
Prodotto <i>first in class</i> <input type="checkbox"/>		
INFORMAZIONI PRELIMINARI		
REQUISITO	CRITERI	RAZIONALE (max 250 caratteri)
PATOLOGIA	Grave a medio impatto epidemiologico <input type="checkbox"/>	
	Grave a basso impatto epidemiologico <input type="checkbox"/>	
OUTCOME	Guarigione <input type="checkbox"/>	
	Riduzione rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali <input type="checkbox"/>	



	Rallentamento della progressione <input type="checkbox"/>	
	Miglioramento della capacità di movimento (qualità della vita) <input type="checkbox"/>	
	Miglioramento della cura della persona (qualità della vita) <input type="checkbox"/>	
	Riduzione del dolore (malattie rare/ultra-rare) <input type="checkbox"/>	
	Miglioramento delle attività abituali o lavorative (malattie rare e ultra-rare) <input type="checkbox"/>	
ULTERIORI INFORMAZIONI		
Esistono alternative terapeutiche rispetto alla medesima indicazione disponibili all'interno del prontuario farmaceutico nazionale?		NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Se SI, specificare quale alternativa
Quando scade la copertura brevettuale del medicinale?		
Quando è stato attribuito per la prima volta il requisito dell'innovatività ad una delle indicazioni terapeutiche del medicinale ammessa alla rimborsabilità?		



CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	<input type="checkbox"/>
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	<input type="checkbox"/>
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	<input type="checkbox"/>
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	<input type="checkbox"/>
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	<input type="checkbox"/>
<i>Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto della/e opzioni terapeutica/che disponibili nella specifica indicazione terapeutica oggetto di valutazione, coerentemente con quanto riportato nel dossier di prezzo e rimborso.</i>		



Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	<input type="checkbox"/>
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	<input type="checkbox"/>
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	<input type="checkbox"/>
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	<input type="checkbox"/>
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	<input type="checkbox"/>
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto della valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto, tra quelle complessivamente riportate nel Dossier di prezzo e rimborso.</i> ▪ <i>In questa sezione viene descritta la dimensione dell'effetto del beneficio clinico, nonché la validità dell'endpoint primario o secondario previsti nell'ambito della sperimentazione clinica e la loro congruità rispetto agli esiti clinicamente rilevanti nella specifica patologia e linea di trattamento.</i> ▪ <i>Si fa presente che, nell'ambito di malattie rare e ultra-rare, il miglioramento della qualità della vita deve comprendere anche le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative.</i> ▪ <i>Nella valutazione di questo criterio si terrà conto, quando disponibili e se validati, anche dei Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs) e delle Patients-Reported Experiences Measures (PREMs) solo nei casi in cui questi siano in grado di dimostrare un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.</i> 		



Qualità delle Prove			
Alta	<input type="checkbox"/>	Moderata	<input type="checkbox"/>
Bassa	<input type="checkbox"/>	Molto bassa	<input type="checkbox"/>
<p><i>Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto utile nella valutazione della qualità delle prove sulla base del metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series), tra quelle complessivamente riportate nel Dossier di prezzo e rimborso.</i></p>			



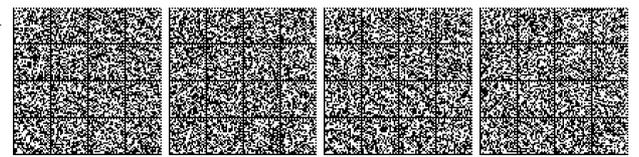
Modulo per la richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti

La richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti dovrà essere presentata utilizzando il presente modulo. Si precisa che i **criteri di inclusione** devono essere tutti contemporaneamente soddisfatti.

DATI SULLA SPECIALITÀ MEDICINALE	
N° Fascicolo:	
Data Protocollo:	
Tipologia di negoziazione: (nuova entità chimica/estensione delle indicazioni/rinegoziazione)	
ATC:	
Specialità medicinale:	
Azienda richiedente:	
Tipo di procedura autorizzativa:	
Indicazione terapeutica per la quale si presenta la richiesta:	
Precedenti indicazioni terapeutiche (ove rimborsate):	
CRITERI DI INCLUSIONE	
	RAZIONALE (max 250 caratteri)
Medicinale indicato per il trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti <input type="checkbox"/>	
Medicinale inserito nella lista AWARE e classificato come « <i>reserve</i> » <input type="checkbox"/> e/o Medicinale attivo su patogeni contenuti nella lista OMS (« <i>listed</i> ») <input type="checkbox"/>	
Medicinale soggetto a copertura brevettuale e/o a protezione normativa dei dati (specificare la data di scadenza) <input type="checkbox"/>	
NB: Si precisa che non verranno accolte le istanze nei seguenti casi:	
<ul style="list-style-type: none"> • medicinale che, pur rispondendo ai criteri di inclusione, non è rimborsato a carico del SSN; • medicinale la cui istanza perviene oltre il termine della scadenza brevettuale o che non abbia mai goduto di copertura brevettuale; • medicinale la cui istanza perviene oltre il termine del periodo di protezione normativa dei dati; • medicinale senza alcuna indicazione autorizzata per il trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti 	



Farmaco	Principio attivo	Titolare AIC	Indicazione innovativa	Tipologia Innovatività	Data inizio innovatività	Data fine innovatività	Spesa
BAVENICO	avelumab	Merck Europe B.V.	BAVENICO è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma, UC, focolare avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino.	Piena	19/03/2022	18/03/2025	33.866.709,12
BLINCYTO	blinatumomab	Amgen Europe B.V.	BLINCYTO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, positiva per il cromosoma Philadelphia, come parte della terapia di consolidamento.	Piena	22/09/2022	21/09/2025	175.165,32
BVLAV	odvolobab	Albireo AB	BVLAV è indicato per il trattamento della colite acuta intracapsula familiare progressiva (PFC) in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi	Piena	28/08/2022	27/08/2025	10.223.940,62
DARZALEX	daratumumab	Janssen-Cilag International NV	DARZALEX è indicato in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti in prima recidiva di mieloma multiplo (MM) in cui il trattamento precedente ha comportato la progressione della malattia. È indicato in associazione con bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti in prima recidiva di MM in cui il trattamento precedente ha comportato la progressione della malattia. È indicato in associazione con bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti in prima recidiva di MM in cui il trattamento precedente ha comportato la progressione della malattia.	Piena	28/01/2023	27/01/2026	21.564.384,20
ENERTHU	trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo Europe GmbH	ENERTHU in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile metastatico, che hanno ricevuto una o più precedenti regimi a base di anti-HER2.	Piena	04/07/2023	03/07/2026	94.228.153,25
ENERTHU	trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo Europe GmbH	ENERTHU in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante.	Piena	21/12/2023	20/12/2026	61.425.657,61
EQUINGAM	immunoglobuline equine anti-idiotipi T umani (eA5)	Pfizer S.r.l.	EQUINGAM è indicato per l'uso negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni per il trattamento della anemia aplastica da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia di prima linea. È indicato in associazione con androgeni al triptano in cui le staminali ematopoietiche (HCT) lo per il trattamento di pazienti adulti con anemia aplastica da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia di prima linea.	Piena	19/09/2023	18/09/2026	868.725,00
IMCIVREE	setmelanotide	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.	IMCIVREE è indicato per il trattamento dell'obesità e controllo della fame associata a deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.	Piena	28/08/2022	27/08/2025	1.356.615,70
IMCIVREE	setmelanotide	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.	IMCIVREE è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associata a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), geneticamente confermata negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai sei anni.	Piena	04/02/2024	05/02/2027	150.221,50
JEMPERLI	dotarilumab	GLAXOSMITHKLINE S.p.A	JEMPERLI è indicato in associazione a ciclofosfamide per il trattamento di pazienti adulti affette da mieloidi primarie non resecabili o ricorrenti con deficit del sistema di mismatch repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) in cui il trattamento precedente ha comportato la progressione della malattia.	Piena	17/04/2025	16/04/2028	14.835.150,00
KAFTRIO	ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	KAFTRIO è indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento di pazienti adulti affetti da fibrosi cistica (FC) che hanno almeno una mutazione F508del nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF).	Piena	29/09/2022	28/09/2025	23.262.765,67
KAYVEOCO	ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	KAYVEOCO compresse in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor compresse per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a sei e minore di dodici affetti da fibrosi cistica (FC) che hanno almeno una mutazione F508del nel gene CFTR (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF).	Piena	29/09/2022	28/09/2025	19.334.442,12
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V.	KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H/ microsatellite instability-high) o con deficit di riparazione dei mismatch (dMMR, mismatch repair deficient) negli adulti.	Piena	19/02/2022	18/02/2025	30.791.077,41
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V.	KEYTRUDA in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice cervicofacciale, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS maggiore o uguale a 1.	Piena	19/07/2023	18/07/2026	12.719.486,13
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V.	KEYTRUDA, in associazione a trastuzumab, chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea del adenocarcinoma dello stomaco o dell'esofago gastroesofageo HER2 positivo in pazienti adulti con metastasi o recidiva di malattia.	Piena	04/03/2025	03/03/2028	8.158.309,00
LIMMELDY	atidagogene autotemcel	Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.	LIMMELDY è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene ARSA (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA, nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia, e nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo (vedere paragrafo 5.1).	Piena	08/04/2022	07/04/2025	2.308.726,99
OPDIVO	nivolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	OPDIVO in associazione ad ipilimumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno pleurale peritoneale con istologia sarcomatosa.	Piena	17/09/2022	16/09/2025	6.595.489,62
OXLUCK	lumixian	Abbvie Netherlands B.V.	OXLUCK (ipilimumab) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastroenterico (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della tirosina, incluso masitinib.	Piena	03/04/2022	04/04/2025	9.746.163,29
ONLUCK	ripitinib	Debiopharmaceutica (Netherlands) B.V.	ONLUCK (ipilimumab) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastroenterico (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della tirosina, incluso masitinib.	Piena	16/09/2023	15/09/2026	6.646.633,21
SOLIRIS	eculizumab	Alexion Europe Sas	SOLIRIS è indicato in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDS (Expanded Disability Status Scale) 5-7.	Piena	09/09/2022	08/09/2025	25.944.665,58
TAGRESSO	osimertinib	AstraZeneca AB	TAGRESSO in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCL) in stadio II-IIIa il cui tumore presenta delezioni della esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).	Piena	10/09/2022	09/09/2025	30.417.656,96
TECARTUS	Cellule CD3 + antioligocle trasdotte anti-CD19	Kite Pharma EU B.V.	TECARTUS è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantelare (mantle lymphoma, MCL) ricorrente e refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina-chinasi di Bruton (Brentuximab vedotin, BR). TECENTRIQ, in combinazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HEC) avanzato e non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica.	Piena	12/03/2022	11/03/2025	12.289.365,00
TECENTRIQ	atezolizumab	ROCHE REGISTRATION GMBH	TECENTRIQ, in combinazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HEC) avanzato e non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica.	Piena	01/09/2022	31/05/2025	20.066.374,69
TRODELVY	sacituzumab govitecan	Gilead Sciences Ireland UC	TRODELVY in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo resecabile o non resecabile (metastatico triple-negative breast cancer, mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza una o più linee di terapia sistemica per il trattamento di prima linea di malattia metastatica.	Piena	10/08/2022	09/08/2025	24.884.599,72
UPSTAZA	eladogogene exuparovevec	PTC Therapeutics International Limited	UPSTAZA è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi definita di decorosissidi degli Leucinosidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo.	Piena	05/12/2023	04/12/2026	2.605.988,75
VENCLYTOD	venetoclax	Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG	VENCLYTOD in combinazione con azacitidina per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non idonea alla chemioterapia intensiva.	Piena	02/09/2023	01/04/2026	12.503.260,15
VOZZOSO	vosoritide	Biomarin International Limited	VOZZOSO è indicato nel trattamento dell'acromegalia in pazienti di età compresa tra i due e i quattordici anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acromegalia deve essere confermata da un'indagine di laboratorio appropriata in un centro specializzato.	Piena	13/09/2022	12/09/2025	34.578.704,70
XENPOZYME	elipidase sifia	Genzyme Europe B.V.	XENPOZYME è indicato in pazienti adulti, come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, nei centri (non-Central Nervous System) dei deficit di sfingomielinaasi acidi (Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASM2) di tipo A/B o B.	Piena	25/11/2023	24/11/2026	5.376.216,75
YERVOY	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	YERVOY in associazione a nivolumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile con istologia non epiteliale.	Piena	17/09/2022	16/09/2025	3.689.700,44
YESCARTA	axicabtagene ciltecelui	Kite Pharma EU B.V.	YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B e Linfoma a Cellule B ad Alto Grado (high-grade B-cell lymphoma, HGBL) refrattario alla chemioterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioterapia di prima linea.	Piena	12/12/2023	11/12/2026	40.513.730,40
Totale spesa							571.238.415,61

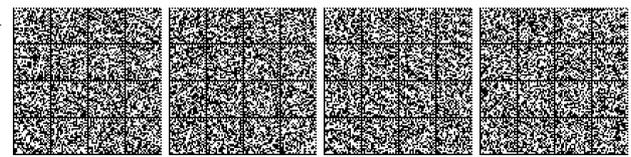


Farmaco	Principio attivo	Titolare AIC	Indicazione innovativa	Tipo di innovatività	Data inizio innovatività	Data fine innovatività	Valorizzazione Spesa 2024*
TRODELY	sacituzumab govitecan	GILEAD SCIENCES	Trodeley® in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non reseccabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato.	Condizionata	04/03/2025	03/03/2028	23.000.000
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in associazione a nivolumab; è indicato nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia.	Condizionata	19/07/2023	18/07/2026	16.063.775
PADCEV	enfortumab vedotin	Astellas Pharma Europe B.V.	Padcev come monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e un inibitore del recettore di morte programmata 1 o un inibitore del ligando di morte programmata 1.	Condizionata	13/07/2023	12/07/2026	14.497.280
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma in stadio IIB, IIC e che sono stati sottoposti a resezione completa.	Condizionata	19/07/2023	18/07/2026	13.993.797
VYVGART	efgartigimod	argenx BV	Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (MG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR).	Condizionata	12/07/2023	11/07/2026	12.581.632
LENVIMA	lenvatinib	Eisai Europe Ltd.	LENVIMA in associazione a pembrolizumab è indicato in pazienti adulti per il trattamento del carcinoma dell'endometrio (Endometrial carcinoma, EC) avanzato o ricorrente, che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino in qualsiasi contesto e che non siano candidati all'intervento chirurgico o alla radioterapia curativi.	Condizionata	19/07/2023	18/07/2026	8.629.505
ROCTAVIAN	Valoctogene roxaparvovec	BioMarin International Ltd.	ROCTAVIAN è indicato per il trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi inibitori anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5).	Condizionata	23/01/2024	22/01/2027	6.184.910
LYNPARZA	olaparib	AstraZeneca AB	LYNPARZA in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante.	Condizionata	27/10/2023	26/10/2026	5.770.531
TECARTUS	Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19	Kite Pharma EU B.V	TECARTUS è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.	Condizionata	05/12/2023	04/12/2026	5.507.380
LOARQIS	pegalarginasi	IMMEDICA PHARMA AB	Loarqis è indicato per il trattamento dei deficit di arginasi 1 (ARG1-D), noto anche come iperargininemia, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.	Condizionata	08/02/2025	07/02/2028	4.000.000
TECENTRIQ	atezolizumab	ROCHE REGISTRATION GMBH	TECENTRIQ in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK.	Condizionata	20/07/2023	19/07/2026	3.945.383
ABECMA	idecabtagene vicleucel	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	ABECMA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia.	Condizionata	09/02/2024	08/02/2027	3.179.282
EVKEEZA	evinacumab	Ultagenyx Germany GmbH	EVKEEZA è immorato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (FH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di LDL-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di LDL-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide.	Condizionata	28/10/2023	26/10/2026	2.773.718
ALECENSA	alectinib	ROCHE REGISTRATION GMBH	Alecensa in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante, dopo completa resezione del tumore, in pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo, ad alto rischio di recidiva (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).	Condizionata	16/05/2025	15/11/2026	1.720.000
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non reseccabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10.	Condizionata	19/07/2023	18/07/2026	1.381.229
CABOMETYX	cabozantinib	Ipsen Pharma	CABOMETYX è indicata come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (DTC) localmente avanzato o metastatico, refrattario o non eleggibile allo iodio radioattivo (RAI) che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistematica.	Condizionata	07/02/2024	06/02/2027	1.248.059
OPDIVO	nivolumab	Bristol-Myer's Squibb Pharma EEIG	OPDIVO in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non reseccabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 ≥ 1%.	Condizionata	11/08/2023	10/08/2026	1.155.165
SPEXOTRANS+FINLEE	trametinib+ dabrafenib	NOVARTIS FARMA SpA	Glomma a basso grado (LGG) trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glomma a basso grado (LGG) con una mutazione BRAF V600E che necessitano di una terapia sistematica.	Condizionata	16/10/2024	15/10/2027	486.000
DUPIKENT	dupilumab	SANOFI-AVENTIS GROUPE	Prurigo nodulare (PN) grave eleggibile per la terapia sistematica che presentano le seguenti caratteristiche: valutazione del prurito con scala NRS-7; presenza di numero di noduli ≥ 20; IGA-4	Condizionata	09/11/2024	08/11/2027	224.237
SPEXOTRANS+FINLEE	trametinib+ dabrafenib	NOVARTIS FARMA SpA	Glomma ad alto grado (HGG) trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glomma ad alto grado (HGG) con una mutazione BRAF V600E che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento radioterapico e/o chemioterapico.	Condizionata	16/10/2024	15/10/2027	194.000
SPEVIGO	Spesolimab	BOEHRINGER INGELHEIM IT.S	SPEVIGO® è indicato in monoterapia per il trattamento delle riacutizzazioni in pazienti adulti con psoriasi pustolosa generalizzata (generalised pustular psoriasis, GPP).	Condizionata	21/12/2024	20/12/2027	137.000

Totale spesa

126.672.924

* La spesa è stata stimata nel caso di medicinali le cui indicazioni terapeutiche sono prive di registro di monitoraggio nel 2024.

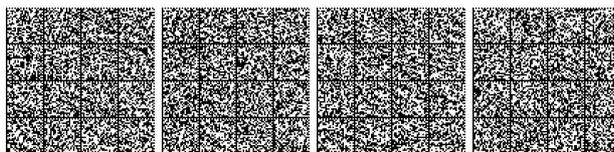


ALLEGATO 4C

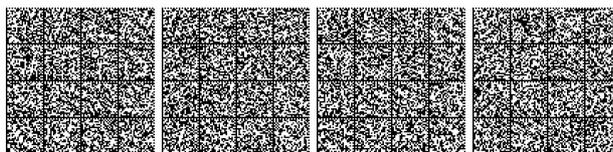
Farmaco	Principio attivo	Titolare AIC	Data inizio provvedimento	Data Scadenza Brevetto	Data Scadenza CCP	Spesa
FETCROJA	Cefiderocol	SHIONOGI & CO., LTD.	Data efficacia provvedimento	27/10/2029	27/10/2034	25.421.173
ZAVICEFTA	Ceftazidima/avibactam	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS	Data efficacia provvedimento	27/01/2023	27/01/2028	22.986.642
ZERBAXA	Ceftolozano/tazobactam	ASTELLAS PHARMA INC. e WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	Data efficacia provvedimento	27/10/2023	27/04/2029	16.700.951
VABOREM	Meropenem/vaborbactam	MELINTA THERAPEUTICS, INC.	Data efficacia provvedimento	08/08/2031	22/11/2033	13.964.208
RECARBRIO	Imipenem/cilastatin/relebactam	MERCK SHARP & DOHME LLC	Data efficacia provvedimento	15/01/2029	15/01/2034	4.954.580
SIVEXTRO	Tedizolid	DONG-A ST CO., LTD	Data efficacia provvedimento	17/12/2024	17/12/2029	571.927
XERAVA	Eravaciclina	TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.	Data efficacia provvedimento	07/08/2029	24/09/2033	105.747
Totale spesa						84.705.229



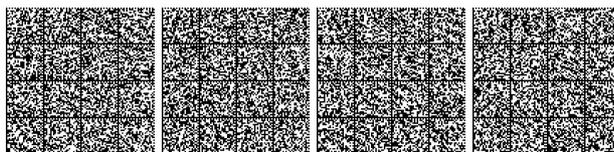
Farmaco	Principio attivo	Titolare AIC	Indicazione Innovativa	Data inizio innovatività	Data fine innovatività
ABECMA	idecabtagene vicleucel	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	ABECMA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia.	09/02/2024	08/02/2027
ALECENSA	alectinib	ROCHE REGISTRATION GMBH	Alecensa in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante dopo completa resezione del tumore in pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo, ad alto rischio di recidiva (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).	16/05/2025	15/11/2026
BAVENCIO	avelumab	Merck Europe B.V.	BAVENCIO è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urothelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino	19/03/2022	18/03/2025
BLINCYTO	blinatumomab	Amgen Europe B.V	BLINCYTO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia, come parte della terapia di consolidamento.	22/09/2022	21/09/2025
BYLVAY	odevixibat	Albireo AB	BYLVAY è indicato per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi	28/08/2022	27/08/2025
CABOMETYX	cabozantinib	Ipsen Pharma	CABOMETYX è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (DTC) localmente avanzato o metastatico, refrattario o non eleggibile allo iodio radioattivo (RAI) che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistemica.	07/02/2024	06/02/2027



DARZALEX	daratumumab	Janssen-Cilag International NV	DARZALEX e' indicato in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) di nuova diagnosi	28/01/2023	27/01/2026
DUPIXENT	dupilumab	SANOFI-AVENTIS GROUP	Prurigo nodulare (PN) grave eleggibili per la terapia sistemica che presentano le seguenti caratteristiche: valutazione del prurito con scala NRS≥7 presenza di numero di noduli≥20 IGA=4	09/11/2024	08/11/2027
ENERTHU	trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo Europe GmbH	ENERTHU in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2	04/07/2023	03/07/2026
ENERTHU	trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo Europe GmbH	ENERTHU in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante	21/12/2023	20/12/2026
EQUINGAM	immunoglobuline equine anti-linfociti T umani (eATG)	Pfizer S.r.l.	Equingam è indicato per l'uso negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni per il trattamento dell'anemia aplastica acquisita da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia immunosoppressiva standard in pazienti che non sono idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o per i quali non è disponibile un donatore di HSC idoneo.	19/09/2023	18/09/2026



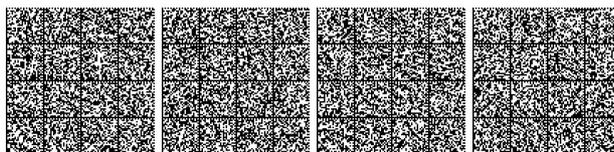
EVKEEZA	evinacumab	Ultragenyx Germany GmbH	EVKEEZA è rimborsato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di LDL-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di LDL-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide.	28/10/2023	26/10/2026
IMCIVREE	setmelanotide	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V	IMCIVREE è indicato per il trattamento dell'obesità e controllo della fame associati a deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni	28/08/2022	27/08/2025
IMCIVREE	setmelanotide	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V	Imcivree è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), geneticamente confermata negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai sei anni.	06/02/2024	05/02/2027
JEMPERLI	dostarlimab	GLAXOSMITHKLINE S.p.A	JEMPERLI® è indicato in associazione a carboplatino e paclitaxel per il trattamento di pazienti adulte affette da cancro endometriale primario avanzato o ricorrente con deficit del sistema di mismatch repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) e che sono candidate per la terapia sistemica	19/04/2025	18/04/2028
KAFTRIO	ivacaftor/tezacaftor/lexacaftor	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	KAFTRIO® è indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni che sono omozigoti per la mutazione F508del nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF).	29/09/2022	28/09/2025



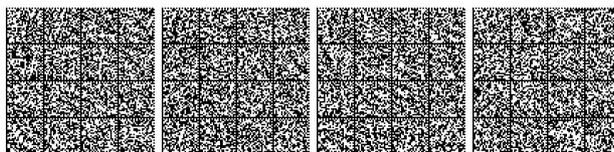
KALYDECO	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	KALYDECO compresse in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor compresse per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari e superiore a sei e minore di dodici affetti da fibrosi cistica (FC) che hanno almeno una mutazione F508del nel gene CFTR (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF)	29/09/2022	28/09/2025
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), microsatellite instability-high) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, mismatch repair deficient) negli adulti.	19/02/2022	18/02/2025
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS maggiore o uguale a 1.	19/07/2023	18/07/2026
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA, in associazione a trastuzumab, chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1.	04/03/2025	03/03/2028
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia;	19/07/2023	18/07/2026



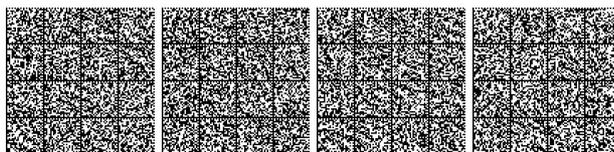
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER-2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥10.	19/07/2023	18/07/2026
KEYTRUDA	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma in stadio IIB, IIC e che sono stati sottoposti a resezione completa.	19/07/2023	18/07/2026
LENVIMA	lenvatinib	Eisai Europe Ltd.	LENVIMA in associazione a pembrolizumab è indicato in pazienti adulti per il trattamento del carcinoma dell'endometrio (Endometrial carcinoma, EC) avanzato o ricorrente, che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino in qualsiasi contesto e che non siano candidati all'intervento chirurgico o alla radioterapia curativi	19/07/2023	18/07/2026
LIBMELDY	atidarsagene autotemcel	Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V	Libmeldy è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: - nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia, - nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo (vedere paragrafo 5.1).	08/04/2022	07/04/2025
LOARGYS	pegzilarginasi	IMMEDICA PHARMA AB	Loargys è indicato per il trattamento del deficit di arginasi 1 (ARG1-D), noto anche come iperargininemia, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.	08/02/2025	07/02/2028



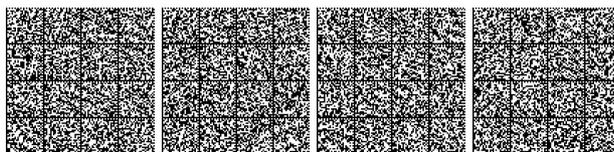
LYNPARZA	olaparib	AstraZeneca AB	LYNPARZA in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante.	27/10/2023	26/10/2026
OPDIVO	nivolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	OPDIVO in associazione ad ipilimumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile con istologia non epitelioide.	17/09/2022	16/09/2025
OPDIVO	nivolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	OPDIVO in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 \geq 1%.	11/08/2023	10/08/2026
OXLUMO	lumasiran	Alylam Netherlands B.V.	trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età	05/04/2022	04/04/2025
PADCEV	enfortumab vedotin	Astellas Pharma Europe B.V.	Padcev come monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e un inibitore del recettore di morte programmata 1 o un inibitore del ligando di morte programmata 1	13/07/2023	12/07/2026
QINLOCK	ripretinib	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	QINLOCK (ripretinib) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib	16/09/2023	15/09/2026
ROCTAVIAN	Valoctocogene roxap	BioMarin International Ltd.	ROCTAVIAN è indicato per il trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5).	23/01/2024	22/01/2027



SOLIRIS	eculizumab	Alexion Europe Sas	SOLIRIS è indicato nel trattamento di seconda linea, dopo rituximab, del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMO) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 7 .	09/09/2022	08/09/2025
SPEVIGO	Spesolimab	BOEHRINGER INGELHEIM	SPEVIGO® è indicato in monoterapia per il trattamento delle riacutizzazioni in pazienti adulti con psoriasi pustolosa generalizzata (generalised pustular psoriasis, GPP).	21/12/2024	20/12/2027
SPEXOTRANS+FINLEE	trametinib+ dabrafenib	NOVARTIS FARMA SPA	Gloma ad alto grado (HGG): trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da gloma ad alto grado (HGG) con una mutazione BRAF V600E che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento radioterapico e/o chemioterapico.	16/10/2024	15/10/2027
SPEXOTRANS+FINLEE	trametinib+ dabrafenib	NOVARTIS FARMA SPA	Gloma a basso grado (LGG): trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da gloma a basso grado (LGG) con una mutazione BRAF V600E che necessitano di una terapia sistemica.	16/10/2024	15/10/2027
TAGRISSO	osimertinib	AstraZeneca AB	TAGRISSO in monoterapia e' indicato per il trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IB-IIIa il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)	10/09/2022	09/09/2025
TECARTUS	Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19	Kite Pharma EU B.V	TECARTUS è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK).	12/03/2022	11/03/2025



TECARTUS	Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19	Kite Pharma EU B.V	TECARTUS è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria	05/12/2023	04/12/2026
TECENTRIQ	atezolizumab	ROCHE REGISTRATION GMBH	TECENTRIQ, in combinazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non reseccabile non sottoposti a precedente terapia sistemica.	01/06/2022	31/05/2025
TECENTRIQ	atezolizumab	ROCHE REGISTRATION GMBH	TECENTRIQ in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK	20/07/2023	19/07/2026
TRODELVY	sacituzumab govitecan	Gilead Sciences Ireland UC	TRODELVY in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non reseccabile (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.	10/08/2022	09/08/2025
TRODELVY	sacituzumab govitecan	GILEAD SCIENCES	Trodelvy® in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non reseccabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato.	04/03/2025	03/03/2028
UPSTAZA	eladocagene exuparvovecrrapreutics International		UPSTAZA è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi di deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo.	05/12/2023	04/12/2026
VENCLYXTO	venetoclax	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	VENCLYXTO® in combinazione con azacitidina per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva	02/04/2023	01/04/2026



VOXZOGO	vosoritide	marin International Limited	VOXZOGO è indicato nel trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i due e i quattordici anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica	13/09/2022	12/09/2025
VYVGART	efgartigimod	argenx BV	Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR).	12/07/2023	11/07/2026
XENPOZYME	olipudase alfa	Genzyme Europe B.V.	XENPOZYME è indicato, in pazienti pediatrici e adulti, come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali (non-Central Nervous System) del deficit di sfingomielinasi acida (Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASMD) di tipo A/B o B.	25/11/2023	24/11/2026
YERVOY	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	YERVOY in associazione a nivolumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile con istologia non epitelioide.	17/09/2022	16/09/2025
YESCARTA	axicabtagene ciloleucel	Kite Pharma EU B.V	YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B e Linfoma a Cellule B ad Alto Grado (high-grade B cell lymphoma, HGBL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea.	12/11/2023	11/11/2026



Nome medicinale	Principio attivo	Titolare AIC	Data inizio	Data Scadenza Brevetto	Data Scadenza CCP
FETCROJA	Cefiderocol	SHIONOGI BV/SHIONOGI srl	Data efficacia provvedimento	27/10/2029	27/10/2034
ZAVICEFTA	Ceftazidima/avibactam	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS/PFIZER ITALIA srl	Data efficacia provvedimento	27/01/2023	27/01/2028
ZERBAXA	Ceftolozano/tazobactam	MERK SHARP & DOHME BV/MSD ITALIA	Data efficacia provvedimento	27/10/2023	27/04/2029
XERAVA	Eravaciclina	PAION PHARMA GMBH/VIATRIS ITALIA srl	Data efficacia provvedimento	07/08/2029	24/09/2033
RECARBRIO	Imipenem/cilastatin/relebactam	MERK SHARP & DOHME BV/MSD ITALIA	Data efficacia provvedimento	15/01/2029	15/01/2034
VABOREM	Meropenem/vaborbactam	MENARINI INTERNAT. O.L.S.A./A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE srl	Data efficacia provvedimento	08/08/2031	22/11/2033
SIVEXTRO	Tedizolid	MERK SHARP & DOHME BV/MSD ITALIA	Data efficacia provvedimento	17/12/2024	17/12/2029

