

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE  
“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA**

**Valutazione economica dei farmaci a designazione orfana: una  
revisione delle evidenze sulla costo-efficacia**

**Relatore**

**Prof. Claudio Jommi**

**Candidato**

**Ludovica Scampini**

**SESSIONE ESTIVA A.A 2023/2024**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE  
“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA**

**Valutazione economica dei farmaci a designazione orfana: una  
revisione delle evidenze sulla costo-efficacia**

**Relatore**

**Prof. Claudio Jommi**

**Candidato**

**Ludovica Scampini**

**SESSIONE ESTIVA A.A 2023/2024**

# LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
BIA	Budget Impact Analysis
CBA	Analisi costo-beneficio
CEA	Analisi costo-efficacia
CMA	Analisi di minimizzazione dei costi
COMP	Comitato per i medicinali orfani
CUA	Analisi costo-utilità
EMA	European Medicines Agency
evLYG	Equal Value of Life Years Gained
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCSE	Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
UE	Unione Europea

# INDICE

Scopo del lavoro	1
Capitolo 1: Introduzione	2
1.1 L'Health Technology Assessment	2
1.2 La valutazione economica in campo sanitario	7
1.2.1 L'analisi costo-efficacia	8
1.3 I farmaci a designazione orfana: definizione e politiche di incentivo al loro sviluppo	10
1.4 Le complessità della costo-efficacia per i farmaci orfani	14
Capitolo 2: Materiali e metodi	17
2.1 Fonte dei dati: i criteri di inclusione ed esclusione	17
2.2 Il processo di costruzione del database: analisi delle variabili	19
2.3 Metodologie utilizzate per l'analisi dei dati	25
Capitolo 3: Risultati e discussione	26
3.1 Analisi dei risultati conseguiti	26
3.2 Le caratteristiche degli studi di costo-efficacia	45
3.3 Le evidenze sul rapporto incrementale di costo-efficacia	50
3.4 Significatività delle differenze e analisi di regressione	56
Capitolo 4: Conclusione e sviluppi futuri	62
Bibliografia	65
Sitografia	67

## SCOPO DEL LAVORO

La presente tesi si propone di analizzare sistematicamente le evidenze attualmente disponibili riguardo al rapporto incrementale di costo-efficacia per i farmaci a designazione orfana, a partire dall'ultima revisione sistematica realizzata in questo ambito. Tale rapporto rappresenta un indicatore di quanto un farmaco, rispetto ad un'eventuale alternativa terapeutica o al non trattare il paziente, genera un aumento di costo per unità di beneficio.

L'uso della costo-efficacia nelle negoziazioni delle condizioni di accesso al farmaco orfano (rimborso e prezzo) è molto dibattuto, date le incertezze esistenti sul profilo di beneficio e di eventuali costi evitati. Viene inoltre stigmatizzata la possibilità che gli orfani, dati i prezzi elevati (in parte collegati a volumi di vendita attesi più bassi) vengano sistematicamente esclusi dalla rimborsabilità, in presenza di valori soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia.

Nel *primo capitolo* verranno analizzate le valutazioni economiche nel più ampio contesto dell'Health Technology Assessment e le caratteristiche dei farmaci orfani (definizione e politiche volte a promuoverne lo sviluppo). Nel *secondo capitolo*, viene discusso il metodo di analisi: fonti dei dati, criteri di inclusione ed esclusione degli studi, struttura del database utilizzato per riportare tutti i dati significativi ed elaborazioni effettuate sui dati. Nel *terzo capitolo*, si esamineranno i risultati ottenuti nell'analisi condotta. Il *quarto capitolo* contiene una sintesi dei risultati, un confronto con le evidenze riportate dalla precedente revisione sistematica di letteratura e una discussione circa i limiti dello studio.

# Capitolo 1: INTRODUZIONE

## 1.1 L'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

L'Health Technology Assessment (HTA) è un processo interdisciplinare che raccoglie ed analizza in maniera esaustiva, chiara ed imparziale le indicazioni riguardanti gli aspetti clinici, economici, sociali ed etici legati all'utilizzo di tecnologie mediche (a).

Le tecnologie soggette a valutazione comprendono:

- beni e servizi finalizzati alla prevenzione, come vaccini e screening di popolazione;
- prestazioni/servizi di diagnostica strumentale e di laboratorio;
- terapie come farmaci;
- prestazioni di carattere riabilitativo (Orzella e Marceca, 2006).

L'HTA Core Model organizza le informazioni dividendole in nove domini.

### 1) Descrizione e caratteristiche della tecnologia

questo dominio fornisce informazioni dettagliate sulla tecnologia oggetto di valutazione, inclusi il tipo di dispositivo, la tecnica, la procedura, il meccanismo d'azione, quando è stato sviluppato, per quali scopi.

### 2) Problemi sanitari e uso attuale della tecnologia

Le informazioni analizzate in questo ambito descrivono la patologia trattata dalla tecnologia, il gruppo di pazienti a cui è destinata, come viene utilizzata e quali alternative sono disponibili. Si valuta anche l'onere, sia per gli individui che per la società, causato dalla patologia, nonché le alternative alla tecnologia in questione.

### 3) Efficacia clinica

In questo ambito si esaminano i benefici di una nuova tecnologia rispetto a una o più alternative (benefici relativi o comparativi).

È importante che gli interventi più rilevanti siano confrontati direttamente dove possibile e che gli studi includano pazienti tipici dei contesti sanitari di riferimento in cui le nuove tecnologie vengono utilizzate.

### 4) Sicurezza

Le informazioni presentate in questo dominio descrivono gli effetti indesiderati o dannosi causati dall'uso di una tecnologia sanitaria.

È essenziale trattare le questioni relative alla sicurezza in quanto importanti per i pazienti per guidare le decisioni degli operatori sanitari e dei decisori politici. Queste informazioni

sono fondamentali per quantificare il beneficio netto di un intervento e per poter formulare una visione equilibrata del valore diagnostico o terapeutico complessivo di una tecnologia.

I danni associati all'uso della tecnologia vengono identificati in termini di frequenza, incidenza, gravità e serietà, e vengono poi confrontati con quelli del comparatore.

5) Costi

6) Questioni etiche

7) Questioni legali

8) Questioni sociali

9) Impatti organizzativi

Gli ultimi cinque domini sono influenzati dal contesto locale e dalle esigenze della comunità e delle istituzioni coinvolte (EUnetHTA, 2015).

L'obiettivo finale dell'HTA è quello di raccogliere le migliori evidenze disponibili e valutarle in ottica multidisciplinare e *multistakeholder (assessment)*, supportando le decisioni in materia di politica sanitaria (rimborsabilità, prezzo, accordi di rimborso condizionato, acquisti, governo del comportamento prescrittivo).

L'HTA nasce da una parte dalla necessità di valutare in termini comparativi approcci/tecnologie che spesso vengono autorizzate/commercializzate senza un supporto di studi di confronto e dall'altra dalla presenza di risorse scarse e dalla necessità di:

- allocarle tra le diverse alternative a disposizione in modo razionale, ovvero massimizzando, per ogni paziente trattato, il beneficio rispetto ai costi sostenuti;
- valutare la coerenza tra impatto economico delle nuove tecnologie e risorse disponibili.

In particolare, un HTA può supportare le decisioni di politica sanitaria, soprattutto quando:

- una tecnologia è particolarmente complessa e presenta molte incertezze rispetto all'esito e costo generato;
- un trattamento è innovativo;
- una tecnologia consolidata subisce notevoli cambiamenti nell'utilizzo e nei risultati;
- una tecnologia implica costi elevati (Orzella e Marceca, 2006).

Il processo di HTA si compone idealmente di nove fasi.

1) Identificazione e scelta delle priorità per la tecnologia oggetto di studio

Uno degli aspetti più importanti di una valutazione riguarda la domanda (policy question) a cui si vuole dare una risposta, il che implica l'identificazione di un problema rilevante per i decisori in ambito sanitario.

2) Valutazione della tecnologia in termini di bisogno, efficacia, appropriatezza, sicurezza

Tale passaggio, conosciuto come *research question* in letteratura consiste nell'inquadrare il problema oggetto di studio. A seguito dell'inquadramento della tecnologia, infatti, è necessario esaminarla sotto ogni aspetto rispondendo a domande relative al bisogno, l'efficacia, l'appropriatezza e la sicurezza.

3) Raccolta delle prove

Uno dei compiti fondamentali all'interno di un processo di HTA consiste nell'acquistare prove relative ad una particolare tecnologia prima di procedere ad una qualunque sintesi delle informazioni. È quindi fondamentale consultare diverse fonti di dati in modo da aumentare le probabilità di raccogliere prove adeguate come ad esempio database su letteratura pubblicata, database su dati clinici e amministrativi, report e monografie di natura istituzionale e non istituzionale, riviste specializzate.

4) Analisi del contesto

Costituisce un punto fondamentale nel processo di HTA in quanto la valutazione della tecnologia deve tener conto di molteplici punti di vista. L'HTA si trova quindi ad integrare l'evidenza scientifica con contesti di natura sanitaria e sociale tra cui l'epidemiologia, l'analisi dell'efficacia, gli aspetti sociologici, organizzativi, economici, etici e politico/legali.

5) Interpretazione delle prove e dei dati

Questo passaggio tratta di un processo di classificazione degli studi con lo scopo di assegnare loro un peso e decidere se includerli o meno nella sintesi. In molti casi, in un HTA non esiste un risultato definitivo che indichi che una tecnologia è migliore ad un'altra. Spesso è necessario combinare i risultati di diversi studi e considerare contesti sociali ed economici più ampi.

6) Risultati e raccomandazioni

Il termine "risultati" è inerente alle conclusioni raggiunte alla fine dello studio, mentre con "raccomandazioni" i suggerimenti che emergono dai risultati. Questi consigli



possono essere formulati come strategie di sanità pubblica oppure come indirizzi organizzativi o clinici o linee guida pratiche.

#### 7) Diffusione e disseminazione dei risultati ottenuti

La “diffusione” riguarda la trasmissione dei rapporti di HTA prodotti, mentre la “disseminazione” un’attività inerente al preparare i destinatari finali ad un cambiamento nella pratica. Le strategie di disseminazione possono essere la pubblicazione in riviste internazionali di rilievo, la partecipazione a conferenze, corsi specifici e tutti i mezzi di comunicazione disponibili.

#### 8) Implementazione dei risultati nella pratica

L’implementazione è il passaggio più critico di un processo di HTA, perché comporta delle modifiche pratiche a tutti i livelli istituzionali, determinando l’adozione di strategie che modifichino aspetti organizzativi, amministrativi e anche culturali del contesto.

#### 9) Monitoraggio dell’impatto ottenuto dalla valutazione

Gli effetti che un report di HTA può generare sono:

- acquisizione o adozione di una nuova tecnologia;
- modifica della frequenza d’uso di una tecnologia;
- nuova allocazione di risorse nell’ambito sanitario regionale o nazionale.

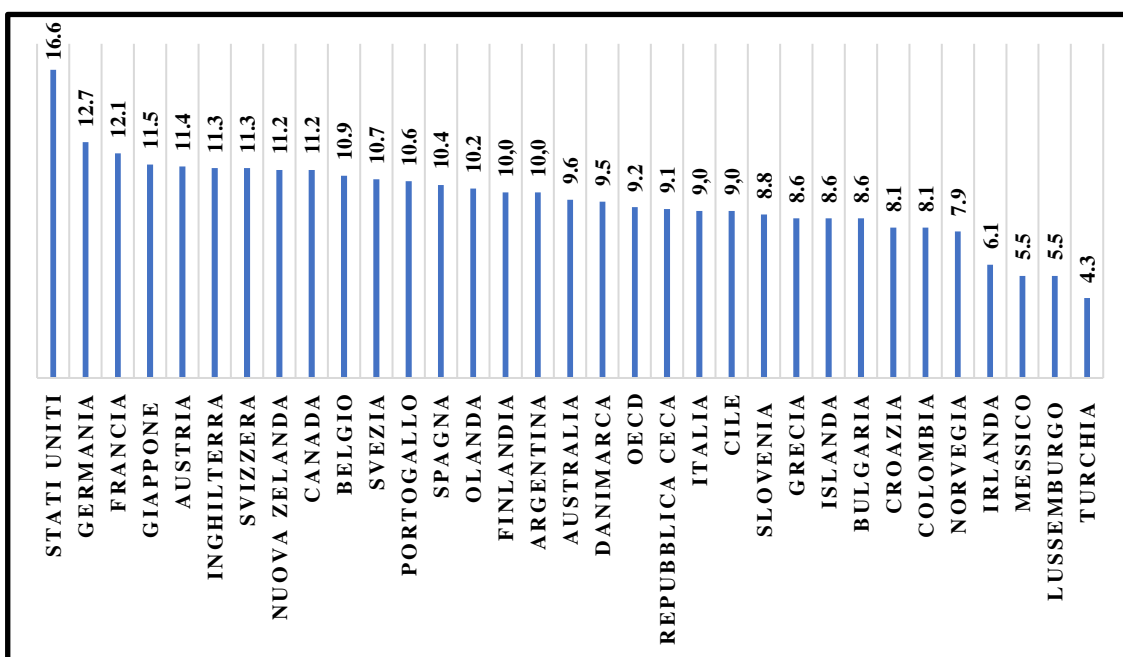
Come si evince dalla sua complessità multidisciplinare e *multistakeholder*, il processo di valutazione richiede la partecipazione di una serie di decisori come studiosi ed esperti nell’ambito di indagine, ma anche operatori sanitari. Oltre agli aspetti clinici, ne vanno evidenziati altri come quelli sociali, culturali ed etici, che coinvolgono in particolare i cittadini, utenti o pazienti del servizio sanitario pubblico (Orzella e Marceca, 2006).

L’HTA da una parte origina dalla necessità di contestualizzare una nuova tecnologia rispetto all’uso che si farà in pratica clinica, dall’altra dal valutare in modo appropriato le condizioni economiche di accesso per allocare al meglio le risorse e consentire una coerenza tra spesa generata e risorse disponibili.

Bisogna considerare che la spesa sanitaria continua a crescere: secondo il rapporto “Health a Glance 2023” dell’Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) pubblicato il 7 novembre 2023, la spesa sanitaria negli Stati Uniti rimane nettamente superiore rispetto al resto dell’Europa, rappresentando il 16,6% del PIL, ben al di sopra della Germania, il secondo paese con una spesa del 12,7%. Dopo gli Stati Uniti e la Germania, un gruppo di 15 paesi ad alto reddito, tra cui Canada, Francia e Giappone,

hanno speso più del 10,0% del proprio PIL per l'assistenza sanitaria. Nei paesi dell'OCSE dell'Europa centrale e orientale, così come nei nuovi membri dell'OCSE in America Latina, la spesa sanitaria varia tra il 6,0 e il 9,0% del PIL. Infine, Lussemburgo e Turchia hanno destinato meno del 6,0% del loro PIL all'assistenza sanitaria. In Italia, il rapporto spesa sanitaria/PIL nel 2022, pari al 9,0%, è inferiore rispetto a quanto registrato in media nei paesi dell'OCSE (OCSE, 2023).

Figura 1: Spesa sanitaria in rapporto al PIL, 2022



(OCSE, 2023)

Sempre nello stesso rapporto viene riportata un'analisi dell'andamento della spesa sanitaria pro capite e del PIL negli ultimi 15 anni ed emergono due fasi cruciali: la crisi economica e finanziaria nel 2008 e l'effetto del COVID-19 nel 2020. Mentre le economie dell'OCSE hanno subito un rapido decremento nel 2008 e nel 2009, la crescita della spesa sanitaria è stata mantenuta nel breve termine prima di stabilizzarsi appena sopra lo zero grazie all'implementazione di una serie di misure politiche volte a contenere la spesa pubblica sanitaria tra il 2010 e il 2012.

Nel 2020, i diffusi lockdown e altre misure di sanità pubblica, che hanno gravemente limitato l'attività economica e la spesa dei consumatori, hanno causato una brusca contrazione in molte economie dell'OCSE.

Nel 2021 si è verificata una ripresa con un aumento del PIL pro capite in media del 5,8%. Contemporaneamente l'investimento reale pro capite per la sanità è salito dal poco più del 4,0% nel 2020 all'8,0% nel 2021 a causa della destinazione di finanziamenti supplementari da parte dei Paesi per fronteggiare pandemia (OCSE, 2023).

## **1.2 LA VALUTAZIONE ECONOMICA IN CAMPO SANITARIO**

Come sopra specificato, essendo le risorse del sistema sanitario limitate, diventa essenziale il ricorso all'HTA e, nello specifico, alla valutazione economica, per decidere in modo ottimale come allocare queste risorse. Con il termine "valutazione economica in sanità" intendiamo l'analisi comparativa di due o più alternative in termini di costi e conseguenze differenziali (Lettieri e Masella, 2007). La valutazione economica è poi accompagnata da analisi di impatto sulla spesa (BIA – Budget Impact Analysis), finalizzata a verificare l'effetto che una nuova tecnologia ha sulla spesa a carico del sistema sanitario.

Esistono quattro tecniche di valutazione economica, che si differenziano per la modalità con cui sono valutate ed espresse le conseguenze di interventi alternativi:

- 1) analisi di minimizzazione dei costi (CMA);
- 2) analisi costo-efficacia (CEA);
- 3) analisi costo-utilità (CUA);
- 4) analisi costo-beneficio (CBA).

La CMA ipotizza, sulla base delle evidenze esistenti, che le conseguenze siano simili tra le alternative oggetto di confronto e si focalizza quindi sul differenziale di costo, indirizzando la decisione poi sull'alternativa meno costosa.

Nella CEA i differenziali di efficacia vengono misurati in unità fisiche e desunti dalle evidenze disponibili (ad esempio, anni di vita guadagnati o di progressione dalla patologia evitati). Esamineremo l'argomento in modo più approfondito nel paragrafo 1.2.1.

Nella CUA le diverse conseguenze sono valutate attraverso un'unità di misura univoca: i Quality Adjusted Life Year (QALY), ovvero anni di vita corretti per la qualità della stessa. Questa unità di misura consente, a differenza della CEA, il confronto tra programmi e interventi sanitari eterogenei. I risultati sono comunemente espressi in costo per QALY guadagnato. Esistono numerose analogie con la CEA e per questa ragione molti autori considerano la CUA un caso specifico di CEA. La CUA converte i numerosi

dati di efficacia, espressi ciascuno in una propria unità di misura naturale, nei QALY, incorporando sia l'incremento quantitativo della vita (effetto su mortalità ed aspettativa di vita) sia il miglioramento della qualità della vita correlata allo stato di salute. Mediante l'applicazione del metodo dei QALY, l'aggiustamento per la qualità è determinato da una serie di valori, noti come utilità, ognuno associato a uno specifico stato di salute, i quali riflettono la desiderabilità di tale condizione di salute, e che sono comprese tra un valore pari a 0 (morte o stadio vegetativo) e 1 (condizione di perfetta salute).

La CBA, contrariamente alle analisi precedentemente menzionate, implica che le conseguenze delle alternative decisionali siano valutate in termini monetari, consentendo così un più immediato confronto tra i costi aggiuntivi e i benefici specifici aggiuntivi. Di conseguenza il rapporto costo-beneficio rappresenta una misura dimensionale, che indica quante volte i benefici superano i costi.

La CBA si distingue per la sua completezza, poiché supera i limiti strutturali della CEA, della CUA e della CMA. Queste tecniche, infatti, richiedono, durante l'allocazione delle risorse per vari programmi, un confronto tra questi in termini di costo-opportunità delle risorse utilizzate, per determinare se perseguire un obiettivo specifico sia conveniente o meno. La CBA si concentra principalmente sull'efficienza nell'allocazione delle risorse. In caso di alternative nell'uso di risorse, attribuisce valori ai risultati sia sanitari sia non sanitari per determinare quale obiettivo debba avere la massima priorità.

La sfida della CBA risiede nelle difficoltà di valutare in termini monetari le conseguenze di programmi o tecnologie sanitarie differenti (Lettieri e Masella, 2007).

### **1.2.1 L'ANALISI COSTO-EFFICACIA**

Come accennato in precedenza, la CEA considera i costi e le conseguenze dei programmi o trattamenti sanitari, fornendo ai decisori un supporto per l'attribuzione equa delle risorse.

La CEA è impiegata in quei casi in cui il decisore, che ha un determinato budget su cui operare, si trova a dover considerare un intervallo limitato di opzioni all'interno di un particolare settore. L'obiettivo è quello di presentare una serie di risultati differenziali per le diverse alternative; questi dati vengono di seguito esposti ai decisori in modo che possano effettuare le loro scelte tra i diversi effetti.

L'accessibilità ai dati sull'efficacia dei programmi o dei trattamenti è importante per chi sviluppa una CEA: la principale fonte dei dati di efficacia è la letteratura medica disponibile. Da un punto di vista ideale, le valutazioni economiche dovrebbero includere i dati clinici sull'efficacia reale (al posto di quelli sull'efficacia teorica), ma questi potrebbero non essere disponibili al momento del lancio di un prodotto sul mercato, essendo dati provenienti da sperimentazioni cliniche.

La valutazione economica, quando impiegata nel contesto di un più ampio processo decisionale, si avvale di informazioni rilevate da fonti diverse. Questo significa che i dati potrebbero essere estrapolati da molteplici studi randomizzati o studi di coorte. La soluzione a questo problema sono i modelli decisionali che inglobano nell'analisi dati relativi a studi differenti, estrapolando anche l'effetto nel medio-lungo periodo.

Oltre al modello, in una valutazione economica è importante che venga definito l'orizzonte temporale e la prospettiva, ossia il punto di vista da cui vengono valutati i costi. L'operazione di attualizzazione dei costi e dei benefici è fondamentale in quanto il valore di una grandezza monetaria cambia nel tempo. Le variabili precedentemente elencate, insieme al paese in cui viene condotta l'analisi e l'anno di realizzazione degli studi, verranno analizzate in maniera più approfondita per un set di studi di costo-efficacia su farmaci a designazione orfana nel Capitolo 2.

È importante descrivere anche i metodi utilizzati per valutare i costi, i benefici e l'utilità. Per i costi solitamente si utilizza la valuta corrente del paese di riferimento, a partire dai prezzi di mercato.

Uno degli elementi chiave della CEA convenzionale è l'impiego del concetto di QALY come misura del beneficio. Come è stato sopra specificato, il vantaggio principale del QALY come misura di *outcome* di salute sta nel poter combinare nel contempo sia i vantaggi della riduzione della morbilità (guadagno in qualità) sia della riduzione della mortalità (guadagno in quantità).

Il risultato si esprime come rapporto incrementale (Incremental Cost-effectiveness Ratio- ICER) tra la differenza dei costi e la differenza dei benefici tra un'alternativa e il comparatore. Tale valore, come già specificato, rappresenta il costo per unità di beneficio ottenuto dall'assunzione dell'alternativa rispetto al comparatore.

Ogni valutazione contiene un certo grado di incertezza e imprecisione che si può gestire tramite le analisi di sensitività.

La forma più semplice di analisi di sensitività è quella ad una via dove le stime per ciascun parametro vengono fatte variare volta per volta. Questo tipo di analisi, nonostante molto frequente in letteratura, non viene valutato come un approccio esaustivo nella verifica dell'incertezza dei parametri, questo perché l'incertezza complessiva nel rapporto di costo efficacia si basa su una combinazione di variabilità in più fattori. Un approccio più sofisticato è intrapreso con un'analisi a più vie: riconosce che più di un parametro è incerto e che ciascuno potrebbe variare entro uno specifico intervallo. Complessivamente, questo approccio è più realistico ma, a meno che ci siano solo pochi parametri incerti, il numero delle potenziali combinazioni potrebbe divenire elevato (Drummond et al., 2010).

### **1.3 I FARMACI A DESIGNAZIONE ORFANA: DEFINIZIONE E POLITICHE DI INCENTIVO AL LORO SVILUPPO**

I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento delle malattie rare.

Un farmaco orfano, per poter essere designato come tale nell'UE, deve rispondere ai seguenti criteri:

- il medicinale deve essere destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una condizione che comporta una minaccia per la vita o una disabilità cronica e che colpisce non più di 5 individui su 10.000 nella comunità nel momento della presentazione della domanda;
- il medicinale deve essere destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di una disabilità seriamente debilitante o di una disabilità grave e cronica, e che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione del medicinale nella comunità non sarebbe sufficientemente redditizia da giustificare l'investimento necessario;
- non devono esistere metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella comunità oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione (Osservatorio dei farmaci orfani, 2023).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha indentificato dalle 6.000 alle 7.000 patologie rare, che colpiscono circa 350 milioni di persone in tutto il mondo (Osservatorio sui Farmaci Orfani, 2023).

Circa l'80% delle malattie rare hanno un'origine genetica, mentre il 20% restante è costituito da malattie multifattoriali, influenzate, ad esempio, da fattori ambientali o alimentari.

Nonostante la loro numerosità ed eterogeneità, le malattie rare presentano aspetti comuni quali la sfida per i pazienti nell'ottenere una diagnosi tempestiva e accurata, la scarsità di opzioni terapeutiche efficaci, la tendenza a un andamento cronico e invalidante, il peso individuale, familiare e sociale (b).

Per lungo tempo, a causa della loro bassa incidenza, le malattie rare sono state trascurate dall'industria farmaceutica, la quale ha preferito investire nello sviluppo di farmaci destinati a patologie con un ampio numero di pazienti. Non sorprende quindi, che tra il 1973 e il 1983 siano stati sviluppati meno di dieci farmaci per trattare le malattie rare. (Costa et al., 2019).

Il primo intervento regolatorio in materia di farmaci orfani risale al 1983 quando negli Stati Uniti venne introdotto l'Orphan Drug Act. Questa legge ha stabilito per la prima volta una definizione di farmaco orfano basata sulla prevalenza della patologia che il farmaco mira a trattare. L'esempio statunitense di istituire una normativa relativa ai farmaci orfani ha influenzato il Giappone nel 1993 e successivamente l'Australia nel 1997 portandole a sviluppare normative simili. In Europa, i primi provvedimenti relativi ai farmaci orfani risalgono agli anni 1999 e 2000. Con la Decisione n. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999, il Parlamento Europeo e il Consiglio dell'UE hanno attuato il primo programma di azione comunitaria 1999 - 2003 sulle malattie rare.

Nel 2000, l'UE ha introdotto il Regolamento (CE) n. 141/2000, il quale stabilisce i criteri per il conferimento della qualifica di farmaco orfano (Orphan Drug Designation).

Con lo stesso Regolamento, viene istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency - EMA), un Comitato per i Medicinali Orfani (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP) incaricato di valutare le richieste di qualifica di medicinale orfano e di fornire assistenza e consigli alla Commissione sull'istituzione e l'attuazione di una politica sui medicinali orfani per l'UE.

Per promuovere lo sviluppo, la ricerca e la commercializzazione dei medicinali orfani, l'UE offre alle aziende produttrici una serie di incentivi.

In merito a ciò, il Regolamento (CE) n. 141/2000 stabilisce quanto segue:

- all'art. 6, le aziende produttrici che intendono presentare una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) possono richiedere un'opinione iniziale all'Agenzia riguardante i diversi test e le prove necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale;
- all'art. 8, viene concesso al titolare dell'AIC di un medicinale orfano, un'esclusiva di mercato della durata di dieci anni, durante i quali la comunità e gli Stati membri si impegnano a non rilasciare ulteriori autorizzazioni per le stesse indicazioni a medicinali analoghi;
- all'art. 9, i farmaci qualificati come orfani hanno l'opportunità di beneficiare degli incentivi forniti dalla Comunità e dagli Stati Membri con lo scopo di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi (Osservatorio sui Farmaci Orfani, 2023).

Per garantire una corretta comprensione dei requisiti per l'assegnazione della qualifica di un farmaco orfano, la Commissione Europea ha provveduto ad emanare la Comunicazione C 178 del 29.07.2003. Questa comunicazione fornisce chiarimenti su alcuni punti riportati nel Regolamento (CE) n.141/2000 e serve come guida per le aziende produttrici e le autorità regolatorie coinvolte nel processo di assegnazione della qualifica. Per quanto riguarda l'AIC secondo il Regolamento (CE) n. 726/2004, il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno determinato che alcune tipologie di farmaci, tra cui i farmaci orfani, debbano essere sottoposti obbligatoriamente a una procedura "centralizzata". Tale procedura è condotta dall'EMA attraverso il COMP (Osservatorio sui farmaci orfani, 2023). Entro 210 giorni, il COMP emette la propria opinione, la quale costituirà la base per l'adozione da parte della commissione della decisione riguardante l'AIC.

L'autorizzazione ottenuta viene pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (GUUE) e ha validità su tutto il territorio dell'UE (Osservatorio sui farmaci orfani, 2018).

L'Autorizzazione EMA rappresenta soltanto la prima fase del processo autorizzativo: non garantisce la disponibilità immediata del farmaco in tutti i paesi dell'UE, poiché ciò dipende dalla procedura specifica di adozione della decisione dell'EMA in ciascun paese, nonché dalla determinazione dei prezzi e dall'accesso al rimborso del farmaco.



In Italia, la determinazione del prezzo e della classe di rimborso dei farmaci è gestita centralmente dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) attraverso un processo di negoziazione tra l'azienda produttrice e le commissioni AIFA, che includono la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e la Commissione Prezzo Rimborso (CPR), ora integrate in un'unica Commissione Scientifico-Economica (CSE) (Osservatorio dei farmaci orfani, 2018).

Nello stesso Regolamento, le Istituzioni Europee hanno previsto la possibilità di concedere AIC basate su dati più limitati, al fine di incentivare la produzione di medicinali orfani e di alcuni medicinali per categorie che affrontano necessità mediche insoddisfatte. A questo proposito, si fa riferimento all'AIC condizionata e all'AIC rilasciata in circostanze eccezionali.

L'AIC condizionata può essere concessa quando il comitato valuta che, nonostante non siano disponibili dati clinici completi sulla sicurezza ed efficacia del medicinale, il rapporto rischio/beneficio sia favorevole. L'azienda responsabile dello sviluppo del farmaco ha l'obbligo di condurre ulteriori studi al fine di fornire dati completi e trasformare l'autorizzazione condizionata in un'autorizzazione standard.

L'AIC rilasciata in circostanze eccezionali può essere concessa a condizione che il richiedente implementi meccanismi specifici di monitoraggio sulla sicurezza del medicinale e notifichi alle autorità competenti eventuali inconvenienti legati all'utilizzo del medicinale.

Le AIC condizionate si distinguono dalle AIC rilasciate in circostanze eccezionali, le quali, di solito, sono associate a malattie molto rare (Osservatorio sui Farmaci Orfani, 2023).

In Europa sono oltre 2.500 i medicinali in fase di sviluppo per le malattie rare che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano dal 2000 a fine 2021 (Osservatorio sui Farmaci Orfani, 2023). Questo risultato si deve al Regolamento europeo per i farmaci orfani del 2000 che ha incentivato la ricerca e sviluppo per queste patologie. Dall'anno di approvazione del Regolamento ad oggi sono 209 i farmaci orfani che hanno ottenuto l'AIC dall'EMA.

Nonostante questo successo, la Commissione Europea ha deciso di intraprendere una revisione (Inception Impact Assessment - Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020) del quadro normativo per i medicinali orfani e per i medicinali pediatrici nell'UE.

Nell'Aprile del 2023 la Commissione ha presentato una proposta di revisione della legislazione farmaceutica dell'UE con i seguenti obiettivi:

- garantire un mercato unico dei medicinali che assicuri a tutti i pazienti dell'UE un accesso tempestivo e ad equo a medicinali sicuri, efficaci e convenienti;
- mantenere condizioni favorevoli e stimolanti per l'innovazione nel campo della ricerca, dello sviluppo e della produzione di medicinali in Europa;
- ridurre significativamente gli oneri amministrativi accelerando le procedure e abbreviando tempi di autorizzazione dei medicinali, al fine di rendere disponibili i trattamenti più rapidamente ai pazienti;
- migliorare l'accessibilità e garantire forniture stabili di medicinali ai pazienti, indipendentemente da dove vivono nell'UE;
- affrontare la resistenza antimicrobica e la presenza di farmaci nell'ambiente;
- rendere i medicinali più sostenibili dal punto di vista ambientale (Osservatorio sui Farmaci Orfani, 2023).

Secondo il rapporto OsMed del 2022 l'Italia, si posiziona al quinto posto per la spesa dei farmaci orfani con 48,2 euro pro capite. Questo la colloca dopo l'Austria (62,3 euro), la Francia (62,0 euro), il Belgio (50,3 euro) e la Germania (49,3 euro). Tutti i paesi mostrano un aumento della spesa nel corso degli anni 2021 e 2022. Nel 2022 la spesa pro capite a livello europeo è stata pari a 27,6 euro con una variazione del +20,0% rispetto al 2021. I paesi che hanno registrato le maggiori variazioni rispetto al 2021 sono stati il Belgio (+52,4%), la Francia (+30,5%) e l'Italia (+37,0%). La variazione media annua (CAGR – Compound Annual Growth rate) nel periodo 2019-2022 a livello europeo è stata pari al +14,0% e i paesi con le più elevate variazioni sono stati il Portogallo (+21,0%), la Gran Bretagna (+17%) e la Francia (+17%) (c).

#### **1.4 LE COMPLESSITÀ DELLA COSTO-EFFICACIA PER I FARMACI ORFANI**

Come descritto in precedenza, le informazioni sul rapporto costo-efficacia dei farmaci orfani possono essere ottenute da valutazioni economiche, come le CEA che confrontano i trattamenti in termini di costi e risultati.

Lo sviluppo di valutazioni economiche per i farmaci orfani è spesso ostacolato da dati clinici e di sicurezza limitati, in parte a causa del minor numero di pazienti disponibili per il reclutamento negli studi in queste malattie. Inoltre i dati disponibili sulla storia naturale e sull'epidemiologia delle malattie rare spesso sono carenti; ciò influenza la selezione dei potenziali stati di salute e dei dati di input per un modello di rapporto costo-efficacia e può portare a incertezza sul potenziale impatto sul bilancio di un nuovo farmaco per una malattia rara.

Va sottolineato, che gli studi sulle malattie rare potrebbero essere pianificati con una breve durata prospettica. Visto che le malattie orfane sono spesso lentamente progressive e croniche, le prove cliniche derivate da studi di breve durata possono comportare incertezza quando un modello viene sviluppato utilizzando un orizzonte temporale di tutta la vita. Spesso si ricorre all'interruzione anticipata dello studio per accelerare la pubblicazione dei risultati e, infine, l'approvazione del farmaco; tuttavia, l'interruzione anticipata di uno studio può limitare la raccolta di dati sufficienti sulla sicurezza (Pearson et al., 2018).

Uno dei problemi principali nell'utilizzo della CEA riguarda il conflitto tra equità orizzontale ed equità verticale: l'equità orizzontale sottolinea la parità di trattamento, per esempio applicando la stessa soglia QALY per tutte le malattie. L'equità verticale, invece, rappresenta un sistema che nella valutazione considera la rarità della malattia, accentuando quindi il trattamento ineguale ma equo.

Un altro conflitto è quello tra il "welfare", che enfatizza l'individuo che massimizza il benessere per tutti e l'"extra-welfare" il quale sostiene che il benessere sociale debba considerare l'equità di accesso al sistema sanitario favorendo quindi chi ne ha un bisogno impellente (Postma et al., 2022).

Nello studio di Drummond e colleghi (Drummond et al., 2019) si evidenzia poi che il QALY potrebbe non catturare pienamente i benefici e i danni di un trattamento. Questo fenomeno può essere spiegato dalle popolazioni più piccole con malattie gravi e dai miglioramenti proporzionalmente minori nei risultati di salute che a loro volta generano guadagni QALY minori rispetto a quelli che si avrebbero in popolazioni più grandi e più sane. Inoltre, il presupposto che un QALY abbia lo stesso valore, indipendentemente dall'indicazione, potrebbe non riflettere adeguatamente le preferenze della società per il trattamento delle malattie rare mortali. Infine, i benefici derivanti dal ritorno dei pazienti

o degli operatori sanitari al lavoro o a scuola potrebbero non essere catturati dai risultati del modello tradizionale.

Come specificato in precedenza, possono essere definiti dei valori-soglia all'ICER per rimborsabilità dei farmaci; ad esempio, in Inghilterra e Galles si utilizza una soglia di 20.000/30.000 sterline/QALY.

C'è molta discussione sulla possibilità di esentare i farmaci orfani dalle soglie di costo-efficacia; questi farmaci sono spesso considerati incapaci di rispettare i criteri tradizionali. Questa percezione è dovuta al fatto che, da una parte i farmaci sono estremamente costosi e, dall'altra, è difficile dimostrarne l'efficacia in piccole popolazioni di pazienti (Picavet et al., 2015). Altri ritengono che la soglia di rapporto costo-efficacia per i farmaci orfani dovrebbe essere più alta per garantire un prezzo per i farmaci orfani che consenta al produttore di ottenere un tasso di rendimento equivalente a quello dei farmaci non orfani. Inoltre, viene specificato che la soglia dovrebbe anche essere aumentata man mano che diminuisce la dimensione della popolazione di pazienti target (Berdud et al., 2020).

## Capitolo 2: MATERIALI E METODI

### 2.1 FONTE DEI DATI: I CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Come definito in precedenza, il presente studio mira a condurre un'analisi sistematica delle prove attuali sul rapporto incrementale di costo-efficacia dei farmaci designati come orfani, prendendo come punto di partenza l'ultima revisione sistematica effettuata su questo argomento (Picavet et al., 2015). Questa analisi ha valutato il rapporto costo-efficacia dei farmaci orfani fino al 2013. Il nostro obiettivo è stato di estendere l'analisi dall'anno successivo fino al 2023.

Lo studio ha identificato 67 farmaci orfani, utilizzando come base i report annuali disponibili sul sito dell'EMA (d).

L'EMA presenta, su base normalmente annua, le informazioni sul volume e sull'esito delle domande di AIC e post-autorizzazione per i medicinali umani e veterinari.

Sono stati esclusi dall'analisi i farmaci non classificati ai fini della rimborsabilità in Italia e non supportati da studi.

Abbiamo considerato i farmaci per cui è stata confermata la designazione orfana, tra il 2016 e 2022, poiché i rapporti annuali del 2014 e del 2015 non disponibili. Inoltre, i farmaci raccomandati da EMA nel 2023 non sono stati inclusi in quanto per nessun farmaco era stato completato il processo di determinazione del prezzo e rimborso da parte dell'AIFA.

La ricerca ha coinvolto 210 analisi costo-efficacia ricavate da 157 articoli.

Siamo ricorsi all'uso di PubMed, piattaforma che supporta la ricerca e il recupero della letteratura biomedica e delle scienze della vita con il fine ultimo di migliorare la salute, sia a livello globale che personale.

Gli studi sono stati identificati inserendo nella barra di ricerca il nome del principio attivo, il nome commerciale del farmaco e le parole *cost-effectiveness* e *economic evaluation*.

Dalla ricerca sono risultati idonei 51 articoli: non abbiamo considerato gli studi che presentavano solo l'abstract, ma abbiamo incluso solo gli articoli con il testo completo disponibile. Limitandoci agli articoli pubblicati entro gli ultimi dieci anni, abbiamo escluso quelli condotti al di fuori dei paesi dell'OCSE, poiché i paesi a medio e basso

reddito non sono comparabili con quelli dell'OCSE. Abbiamo inoltre escluso le *review* e le *systematic review*.

Oltre al database precedentemente descritto, abbiamo deciso ampliare la ricerca, utilizzando anche Google Scholar, una risorsa che dal 2004 permette di effettuare ricerche generiche nella letteratura accademica e per cui è possibile risalire ad articoli, tesi, libri e abstract. Con i medesimi criteri di inclusione ed esclusione e lo stesso set di parole utilizzato per PubMed, sono stati ritenuti validi 8 articoli, ad integrazione di quelli riscontrati in PubMed.

Con il fine di condurre un'analisi più completa, abbiamo poi incluso nell'analisi anche i risultati sui dati di costo-efficacia resi pubblici dalle agenzie di HTA:

Abbiamo considerato 32 report del CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), un'organizzazione no-profit incaricata di fornire ai decisori sanitari canadesi evidenze oggettive per agevolare decisioni informate sull'uso ottimale di farmaci e dispositivi medici nel contesto del sistema sanitario (e).

Sono stati successivamente inclusi 29 report del NICE (National Institute for Health and Care Excellence), un ente affiliato al Ministero della Salute nel Regno Unito, attualmente integrato nel sistema sanitario dell'Inghilterra e del Galles. Il suo ambito di competenza riguarda la revisione della letteratura medica e tecnologica biomedica, con particolare attenzione alla valutazione del rapporto costo/efficacia (f).

Sono stati valutati 22 report di HAS (Haute Autorité de santé), un'istituzione del governo francese, ente pubblico indipendente con autonomia finanziaria. HAS è incaricata legalmente di svolgere compiti specifici, dei quali rende conto al Governo e al Parlamento. Collabora strettamente con le agenzie sanitarie governative, i fondi nazionali di assicurazione sanitaria, gli organismi di ricerca, i sindacati degli operatori sanitari e i rappresentanti dei pazienti (g).

Abbiamo inoltre inserito nello studio 7 report pubblicati dall'ICER (Institute for clinical and economic review), un'organizzazione di ricerca indipendente senza fini di lucro che valuta le prove sul valore clinico ed economico di farmaci da prescrizione, test diagnostici e dispositivi negli Stati Uniti. L'ICER collabora con grandi accademici e tutte le principali parti interessate, tra cui gruppi di pazienti, esperti clinici, aziende interessate e assicurazioni sanitarie (h).

Abbiamo considerato anche 5 report tecnico-scientifici di AIFA, l'autorità nazionale responsabile dell'attività regolatoria dei farmaci in Italia. Nella sezione dei report tecnico-

scientifici vengono pubblicati i medicinali innovativi di particolare interesse per il SSN, per i quali sono disponibili dati economico-sanitari (i).

Infine, abbiamo considerato 3 report resi pubblici dall'ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), che è un'importante associazione senza scopo di lucro, fonte di conferenze scientifiche, pubblicazioni sottoposte a revisione, guida alle buone pratiche, formazione e collaborazione (j).

## **2.2 IL PROCESSO DI COSTRUZIONE DEL DATABASE: ANALISI DELLE VARIABILI**

Il Database è stato costruito utilizzando l'applicativo Excel (Allegato 1) e sono state analizzate una serie di variabili riportate seguito:

- 1) Nome commerciale della molecola
- 2) Anno di approvazione del farmaco
- 3) Area terapeutica

Per ogni farmaco è stata inserita l'area terapeutica, sulla base dei report pubblicati da EMA.

- 4) Determina di prezzo e rimborso

Come descritto nel precedente paragrafo, l'AIC rilasciata da EMA segna il primo passo nell'accesso al mercato. Tuttavia, la disponibilità effettiva di un farmaco nei paesi membri dipende dalla conclusione della procedura locale di adozione della decisione dell'EMA, nonché dalla definizione del prezzo e delle condizioni di rimborso. In Italia, questa fase è gestita centralmente dall'AIFA. Il processo inizia con la richiesta dell'azienda di commercializzare il farmaco sul territorio italiano, subito dopo l'autorizzazione centralizzata dell'EMA. Questo comporta l'acquisizione della AIC e la classificazione in Fascia Cnn (farmaci autorizzati e non ancora negoziati). In parallelo (anche a seguito della semplice Positive Opinion del CHMP) l'azienda farmaceutica può sottoporre il Dossier di Prezzo e Rimborso. Il processo si conclude con la Determina di prezzo e rimborso da parte dell'AIFA, che stabilisce il regime di prezzo e, eventualmente, di rimborso del farmaco. Questo provvedimento viene pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale italiana e di solito entra in vigore il giorno successivo o entro 15 giorni dalla pubblicazione (Osservatorio dei Farmaci Orfani, 2023).

#### 5) Indicazione

L'indicazione per cui è stato approvato il farmaco è stata ricavata dalla banca dati dei Farmaci dell'AIFA nella sezione "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)". Il RCP è un documento destinato principalmente agli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri). Si tratta di una guida dettagliata che fornisce informazioni fondamentali relative all'efficacia e alla sicurezza di un determinato medicinale ed è costantemente aggiornata nel corso degli anni (k).

#### 6) Anno di pubblicazione dello studio

Come già specificato sono stati inseriti solo gli studi pubblicati entro gli ultimi 10 anni.

#### 7) Anno a cui si riferiscono i dati di costo unitario

Tale informazione è stata ricavata dagli studi analizzati.

#### 8) Paese campione dei pazienti

Sono stati presi in considerazione gli studi condotti nei Paesi dell'OCSE. L'OCSE è un'organizzazione composta da 36 paesi membri (Australia, Austria, Belgio, Canada, Cile, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Giappone, Grecia, Irlanda, Islanda, Israele, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica Ceca, Repubblica di Corea, Repubblica Slovacca, Regno Unito, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Svizzera, Turchia, Ungheria). Questi paesi sono tutti caratterizzati da un sistema di governo democratico e da un'economia di mercato sviluppata. Tra i suoi compiti principali vi è l'identificazione delle migliori pratiche commerciali, la promozione della cooperazione internazionale e il coordinamento delle politiche economiche tra i suoi stati membri (l).

#### 9) Fonte di finanziamento

Per fonti di finanziamento si intendono i soggetti che hanno finanziato lo studio.

È stata fatta una distinzione tra studi finanziati da soggetti pubblici, studi finanziati dall'industria e studi non finanziati (no sponsor) (m).

#### 10) Attualizzazione

Poiché in economia il tempo ha valore (incertezza, inflazione, possibile utilizzo delle risorse disponibili in investimenti a rendimento immediato), è necessario attualizzare costi e benefici futuri, applicando un tasso di sconto che converta tali valori in termini attuali. La determinazione di un tasso di sconto appropriato è soggetta a dibattito poiché varia da paese a paese (Kim et al.,2022).



Il set di parole utilizzato nei risultati che riporteremo nel prossimo capitolo è stato “si” se i costi e gli effetti sono stati attualizzati e “no” se non è stato applicato alcun tipo di sconto.

#### 11) Analisi di sensibilità e PSA

#### 12) ICER

Il rapporto costo-efficacia viene valutato usando l'ICER che indica il costo aggiuntivo necessario per migliorare l'efficacia di un intervento target rispetto ai suoi comparatori. Gli ICER sono stati riportati a valori del 2024 sulla base dell'evoluzione dei prezzi al consumo nel paese di riferimento dello studio. Successivamente i prezzi sono stati convertiti in euro (Kim et al.,2022).

La fonte per la valutazione all'anno 2024 è stata <https://fxtop.com/it/calcolatrice-inflazione.php>, mentre per convertire i valori in euro è stata utilizzato il seguente sito <https://mercati.ilsole24ore.com/strumenti/converti-valute>.

#### 13) Beneficio

Il QALY rappresenta lo standard accademico utilizzato per misurare quanto efficacemente i diversi trattamenti medici allungano e/o migliorino la qualità di vita dei pazienti associati allo stato di salute.

I rapporti dell'ICER includono anche il calcolo dell'Equal Value of Life Years Gained (evLYG), il quale quantifica uniformemente qualsiasi estensione della durata della vita dei pazienti (n).

#### 14) Prospettiva dello studio

La prospettiva di studio in una valutazione economica indica il punto di vista adottato nella selezione dei costi da includere. Questo è un aspetto cruciale poiché determina la portata dei costi, influenzando di conseguenza i risultati complessivi dell'analisi economica (Kim et al.,2022).

È stata fatta una distinzione tra gli studi condotti secondo il punto di vista del sistema sanitario e della società.

#### 15) Comparatore

I comparatori sono stati suddivisi in “*standard of care*” ossia il comparatore attivo di riferimento, “*best supportive care*”, cioè una terapia che supporta il paziente nella gestione dei sintomi della patologia, ma che non ha effetto terapeutico e “*do nothing*” ovvero il fare niente.

## 16) Orizzonte temporale

L'orizzonte temporale dell'analisi economica dovrebbe essere sufficientemente lungo da catturare costi e benefici differenziali delle alternative messe a confronto. Per le malattie acute, la sequenza di eventi clinici dall'insorgenza al trattamento e al recupero o al fallimento termina in tempi relativamente brevi, a meno di fenomeni successivi di riacutizzazione. L'orizzonte temporale può essere il periodo durante il quale si osserva direttamente l'esito dell'evento. Al contrario, i risultati del trattamento per le malattie croniche non possono essere confermati utilizzando solo osservazioni a breve termine; pertanto si deve decidere se condurre l'analisi basandosi solo i risultati osservati negli studi clinici o stimare i risultati a lungo termine utilizzando modelli di analisi (Kim et al.,2022).

Abbiamo raggruppato gli studi secondo l'orizzonte temporale in specifici range: da 0 a 10 anni, da 11 a 30 anni, da 31 a 50 anni e dai 50 anni in poi. Nell'ultimo range sono stati inclusi anche gli studi condotti secondo un orizzonte temporale definito "life-time".

## 17) Modello

Un modello analitico deve essere costruito in modo da rispecchiare i potenziali esiti che potrebbero avere un effetto sulle condizioni del paziente. La struttura del modello inoltre dovrebbe influire sulla variabilità degli esiti in pazienti con caratteristiche diversificate (Drummond et al., 2010).

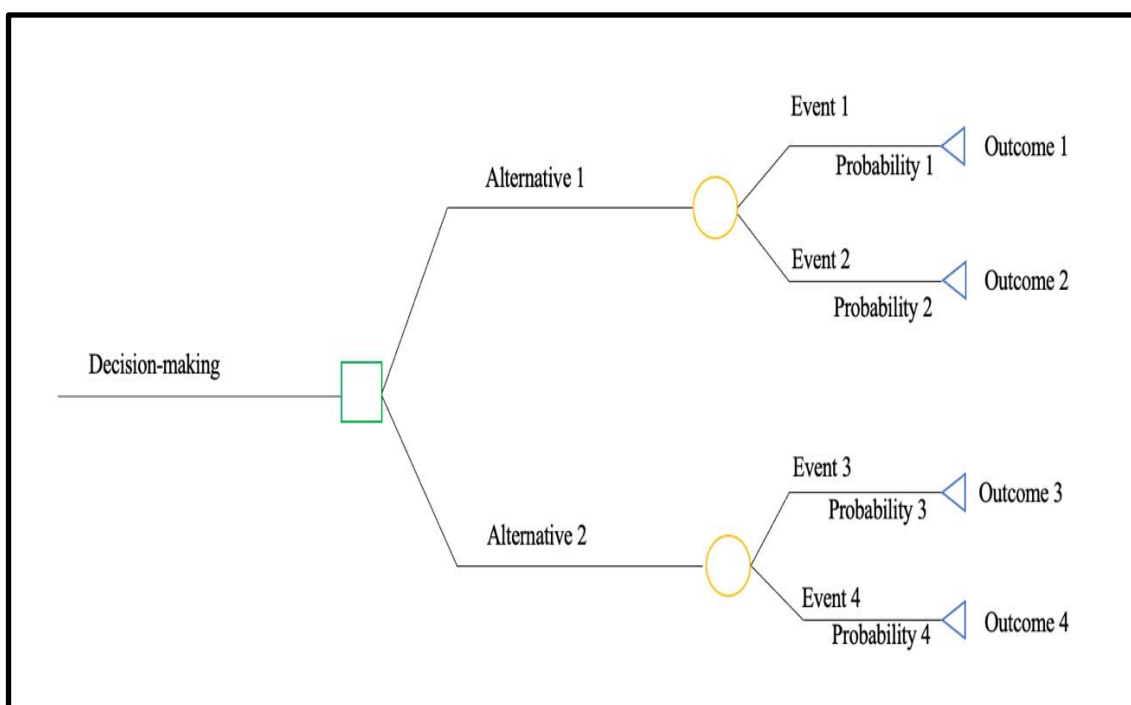
Nello studio sono stati considerati 3 diversi modelli:

L'albero decisionale rappresenta un modello per prendere decisioni, in cui alle diverse scelte vengono assegnati determinati valori. Un albero decisionale è composto da nodi decisionali, nodi probabilistici, nodi terminali, probabilità e risultati:

- nodo decisionale ( $\square$ ): viene utilizzato quando il decisore sceglie tra due o più percorsi.
- nodo casuale ( $\circ$ ): vengono inseriti tutti gli eventi mutuamente esclusivi che possono verificarsi a seguito dell'evento alternativo o precedente selezionato, ciascuno con la relativa probabilità di accadimento.
- nodo terminale ( $\blacktriangleleft$ ): vengono assegnati i risultati associati all'alternativa selezionata.

Un albero decisionale viene analizzato eseguendo un calcolo inverso dalla fine del ramo; il valore finale rappresenta il risultato atteso di ciascuna opzione decisionale (Kim et al.,2022).

Figura 2: Albero decisionale



(Kim et al., 2022)

Quando il processo decisionale è relativamente lineare e gli eventi procedono in modo univoco, può essere utile un albero decisionale. Tuttavia, in condizioni in cui gli eventi si ripetono e la prognosi è complessa, il numero di stati di salute da considerare aumenta, il che può portare a una enorme complessità nella struttura dell'albero decisionale (Kim et al., 2022).

Il secondo modello è quello di Markov, che può gestire un livello di complessità che gli alberi decisionali non sono in grado di controllare ed è comunemente utilizzato come modello decisionale analitico.

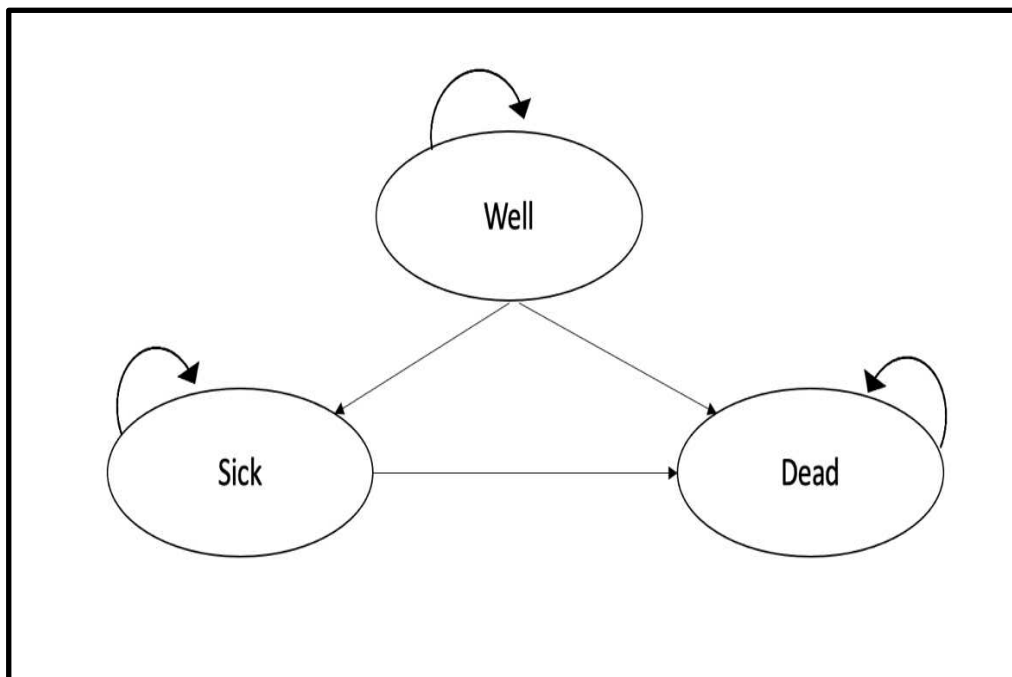
Il modello di Markov è un tipo di modello di transizione di stati (di salute / progressione della patologia) che integra stati sanitari reciprocamente esclusivi, noti come stati di Markov. Rappresenta il processo di passaggio da uno stato di Markov a un altro in base a probabilità predeterminate, sulla base delle evidenze esistenti. In altre parole, i pazienti si spostano in diversi stati di salute con una probabilità costante nel tempo, e i costi e la qualità della vita sostenuti in ciascuno stato si accumulano nel tempo (Kim et al., 2022).

In figura 3 è possibile vedere la rappresentazione più semplice di un diagramma di transizione di stato di Markov.

Ogni stato di salute è rappresentato da un cerchio e le frecce indicano la direzione della transizione da uno stato di salute all'altro dopo un ciclo. Questo modello comprende tre stati di salute: “sano”, “malato” e “morto”. Ad ogni ciclo, un paziente rimane in uno dei tre stati di salute. Una persona che è stata in uno stato di “sano” o di “malato” può rimanere in quello stato nel ciclo successivo o può spostarsi in un altro stato in base alla probabilità di transizione.

Ad ogni stato di salute viene attribuito un valore di costo ed effetto per ciclo. Dopo aver raccolto tutte le informazioni necessarie per l'analisi, il modello viene analizzato per calcolare il valore atteso dell'intera coorte in base al numero di persone assegnate a ciascuno stato di salute e stimare il costo medio e l'effetto per persona (Kim et al.,2022).

Figura 3: Modello di Markov



(Kim et al.,2022)

Infine il modello di sopravvivenza partizionato è un tipo di modello economico utilizzato per seguire una coorte teorica nel tempo mentre si sposta tra una serie di stati di salute esaustivi e mutuamente esclusivi. A differenza del modello di Markov, dove il numero di persone in qualsiasi stato in momenti successivi nel tempo non è dettato dalle probabilità di transizione, in un modello di sopravvivenza partizionato si stima la proporzione di una coorte in ciascuno stato sulla base di equazioni parametriche di sopravvivenza (o).

## **2.3 METODOLOGIE UTILIZZATE PER L'ANALISI DEI DATI**

Una volta costruito il Database è stato elaborato il dato medio e mediano dell'ICER totale, suddiviso per area terapeutica, per paese in cui è stato condotto lo studio, per prospettiva e per fonte di finanziamento dello studio.

Siamo ricorsi successivamente, al Test di Mann-Whitney per analizzare se le differenze ottenute sulle medie e sulle mediane ICER tra l'area oncologica e non oncologica (area terapeutica), gli Stati Uniti e gli altri paesi (paese), il sistema sanitario e la società (prospettiva di studio) ed infine gli studi finanziati da industria e non industria (fonte di finanziamento) siano statisticamente significative.

Infine è stata realizzata un'analisi di regressione lineare multipla per valutare la capacità delle variabili oggetto dello studio (area terapeutica, paese in cui è svolta l'analisi, prospettiva e finanziamento dello studio) di spiegare la variabilità degli ICER.

## Capitolo 3: RISULTATI e DISCUSSIONE

Il presente capitolo illustra i risultati conseguiti nell'analisi. Il primo paragrafo mostra i farmaci a designazione orfana estratti. Il secondo le caratteristiche degli studi di costo-efficacia. Il terzo le evidenze sul rapporto incrementale di costo-efficacia e il quarto una discussione sulla significatività delle differenze e un'analisi di regressione.

### 3.1 ANALISI DEI RISULTATI CONSEGUITI

Nel presente paragrafo viene riportato l'elenco, suddiviso per anno dal 2016 al 2022, dei medicinali con designazione orfana che sono stati raccomandati da EMA per l'AIC. Per ogni farmaco si identifica il nome commerciale e la Denominazione Comune Internazionale (DCI o INN – International Non-proprietary Name). Sono stati indicati con una "X" i farmaci che abbiamo considerato per i quali abbiamo rilevato studi di costo-efficacia ed il numero di studi rilevati per ogni farmaco. Nell'ultima colonna abbiamo inserito i riferimenti numerici agli articoli da cui sono state estrapolate le analisi di costo-efficacia, che vengono elencati in bibliografia.

Successivamente, in una tabella sottostante, verranno riportate le indicazioni dei farmaci analizzati. Tali indicazioni sono state ricavate dal RCP.

Nel 2016, sono stati raccomandati 16 nuovi farmaci con la designazione di farmaco orfano per l'AIC.

Tabella 1: Farmaci approvati nel 2016 da EMA

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Darzalex®	daratumumab	X	5	1,2,2,3,3
Lartruvo®	olaratumab			

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Ledaga®	chlormethine	X	2	4,5
Onivyde®	irinotecan liposomiale			
Somakit-toc®	edotreotide			
Venclyxto®	venetoclax	X	1	6
Alprolix®	eftrenonacog alfa			
Coagadex®	human coagulation factor X			
Idelvion®	albutrepenonacog alfa			
Zalmoxis®	zalmoxis 5-20 x 10 <sup>6</sup> cells/ml cell dispersion for infusion			
Ocaliva®	obeticholic acid	X	1	7
Chenodeoxycholic acid Leadiant®	chenodeoxycholic acid			
Cystadrops®	mercaptamine hydrochloride	X	1	8
Galafold®	migalastat			
Strimvelis®	strimvelis 1-10 x 10 <sup>6</sup> cells/ml dispersion for infusion			

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA (p).

Tabella 2: Indicazione farmaci analizzati - anno 2016

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Darzalex®	Darzalex è indicato: in associazione con lenalidomide e desametasone o con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia. (q)
Ledaga®	Ledaga è indicato per il trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti. (r)
Venclyxto®	Venclyxto in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza. Venclyxto in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. Venclyxto in monoterapia è indicato per il trattamento della LLC: in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. Venclyxto in combinazione con un agente ipometilante è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva. (s)
Ocaliva®	Ocaliva è indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA. (t)
Cystadrops®	Cystadrops è indicato per il trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da 2 anni di età affetti da cistinosi. (u)

Per quanto riguarda l'anno 2017, sono stati raccomandati 19 nuovi farmaci con la designazione di farmaco orfano per l'AIC.



Tabella 3: Farmaci approvati nel 2017 da EMA

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Bavencio®	avelumab	X	3	9,9,10
Besponsa®	inotuzumab ozogamicin	X	3	11,11,12
Lutathera®	lutetium oxodotreotide	X	6	13,14,15,15,16,16
Qarziba®	dinutuximab beta			
Rydapt®	midostaurin	X	4	17,18,18,19
Zejula®	niraparib	X	7	20,21,21,22,22,23,23
Prevymis®	letermovir	X	2	24,25
Crysvita®	burosumab			
Natpar®	parathyroid hormone			
Xermelo®	telotristat etile	X	1	26
Brineura®	cerliponase alfa			
Oxervate®	cenegermin	X	1	27
Spinraza®	nusinersen	X	5	28,29,30,31,31
Verkazia®	ciclosporin	X	1	32
Elmiron®	pentosan polysulfate sodium			
Refixia®	nonacog beta pegol			
Jorveza®	budesonide	X	2	33,33
Alofisel®	darvadstrocel	X	1	34
Cuprior®	trientine tetrahydrochloride			

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA (v).

Tabella 4: Indicazione farmaci analizzati - anno 2017

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Bavencio®	Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico. 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. Bavencio in associazione con axitinib è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (renal cell carcinoma, RCC) avanzato. (w)
Besponsa®	Besponsa è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+ ), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI). (x)
Lutathera®	Lutathera è indicato in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina. (y)
Rydapt®	Rydapt è indicato in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (vedere paragrafo 4.2); • in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitaria (mast cell leukaemia, MCL). (z)
Zejula®	Zejula è indicato: come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino. Come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. (aa)

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Prevymis®	Prevymis è indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT). PREVYMIS è indicato per la profilassi della malattia da CMV in pazienti adulti sieronegativi per CMV che hanno ricevuto un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV [D+/R-]. Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali. (bb)
Xermelo®	Xermelo è indicato per il trattamento della diarrea da sindrome carcinoide in associazione con la terapia con analogo della somatostatina (SSA) in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la terapia SSA. (cc)
Oxervate®	Oxervate è indicato nel trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti. (dd)
Spinraza®	Spinraza è indicato nel trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q. (ee)
Verkazia®	Verkazia è indicato nel trattamento della cheratocongiuntivite di Vernal (VKC) severa nei bambini al di sopra di 4 anni e negli adolescenti. (ff)
Jorveza®	Jorveza è indicato per il trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) negli adulti (età superiore a 18 anni). (gg)
Alofisel®	Alofisel è indicato per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole. (hh)

Nel 2018, sono stati raccomandati 21 nuovi farmaci con la designazione di farmaco orfano per l'AIC.

Tabella 5: Farmaci approvati nel 2018 da EMA

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Kymriah®	tisagenlecleucel	X	12	35,35,36,37,37,38,39,39,39,40,41,42

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Poteligeo®	mogamulizumab	X	3	43,44,45
Rubraca®	rucaparib camsylate	X	7	46,46,47,47,47,47,48
Vyxeos®	daunorubicin/cytarabine	X	2	49,50
Yescarta®	axicabtagene ciloleucel	X	12	51,52,53,53,54,55,56,57,58,58,59,60
Namuscla®	mexiletine			
Onpatro®	patirisan	X	3	61,62,63
Tegsedi®	inotersen	X	3	64,65,66
Lamzede®	velmanase alfa			
Mepsevii®	vestronidase alfa			
Myalepta®	metreleptin	X	1	67
Amglidia®	glibenclamide			
Besremi®	ropeginterferon alfa-2b	X	1	68
Cablivi®	caplacizumab	X	3	69,70,71
Jivi®	damoctocog alfa pegol			
Mylotarg®	gemtuzumab ozogamicin	X	2	72,73
Trecondi®	treosulfan			
Veyvondi®	vonicoq alfa			
Symkevi®	tezacaftor/ivacaftor	X	1	74
Takhzyro®	lanadelumab	X	2	75,76
Luxturna®	voretigene neparvovec	X	8	77,78,79,79,80,80,81,82

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA (ii).

Tabella 6: Indicazione farmaci analizzati - anno 2018

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Kymriah®	Kymriah è indicato per il trattamento di: pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. (jj)
Poteligeo®	Poteligeo è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica. (kk)
Rubraca®	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino. (ll)
Vyxeos®	Vyxeos liposomal (daunorubicina + citarabina) è indicato per il trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC). (mm)
Yescarta®	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.(nn)
Onpattro®	Onpattro è indicato nel trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2. (oo)
Tegsedi®	Tegsedi è indicato nel trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2. (pp)

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Myalepta®	Myalepta è indicato in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD): con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni 3. Con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato. (qq)
Besremi®	Besremi è indicato come monoterapia negli adulti per il trattamento della policitemia vera senza splenomegalia sintomatica. (rr)
Cabliivi®	Cabliivi è indicato negli adulti e negli adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg per il trattamento degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmateresi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione. (ss)
Mylotarg®	Mylotarg è indicato in combinazione a terapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC) per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 15 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33- positiva de novo, precedentemente non trattata, ad eccezione della leucemia promielocitica acuta (LPA). (tt)
Symkevi®	Symkevi è indicato in un regime di associazione a ivacaftor compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 6 anni, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T. (uu)
Takhzyro®	Takhzyro è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. (vv)
Luxturna®	Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali. (ww)

Nell'anno 2019 sono stati raccomandati 7 nuovi farmaci con la designazione di farmaco orfano per l'AIC.

Tabella 7: Farmaci approvati nel 2019 da EMA

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Polivy®	polatuzumab vedotin	X	8	83,84,84,85,86,87,88,89
Xospata®	gilteritinib	X	5	90,90,91,91,92
Zynteglo®	betibeglogene autotemcel			
Epidyolex®	cannabidiol	X	3	93,94,95
Isturisa®	osilodrostat			
Palynziq®	pegvaliase	X	1	96
Waylivra®	volanesorsen			

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA (xx).

Tabella 8: Indicazione farmaci analizzati - anno 2019

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Polivy®	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. (yy)
Xospata®	Xospata è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3. (zz)

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Epidyolex®	Il Cannabidiolo è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età. (aaa)
Palynziq®	Palynziq è indicato per il trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari e superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili. (bbb)

Nel 2020, sono stati raccomandati 23 nuovi farmaci con la designazione di farmaco orfano per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tabella 9: Farmaci approvati nel 2020 da EMA

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Ayvakyt®	avapritinib			
Blenrep®	belantamab mafodotin	X	1	97
Daurismo®	glasdegib	X	2	98,98
Sarclisa®	isatuximab	X	4	99,100,101,101
Tecartus®	brexucbtogene autoleucel	X	11	102,102,102,103,104, 104,105,105, 106,106,107
Adakveo®	crizanlizumab			
Elzonris®	tagraxofusp			
Inrebic®	fedratinib	X	2	108,109
Lumoxiti®	moxetumab pasudotox			



<b>Nome Commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Reblozyl®	luspatercept	X	1	110
Arikayce liposomal®	amikacin			
Kaftrio®	ivacaftor/ tezacaftor/ elaxacaftor			
Trepulmix®	treprostinil			
Idefirix®	imlifidase	X	1	111
Givlaari®	givosiran	X	1	112
Hepcludex®	bulevirtide	X	2	113,114
Obiltoxaximab SFL®	obiltoxaximab			
Dovprela®	pretomanid			
Fintepla®	fenfluramine	X	1	115
Libmeldy®	atidarsagene autotemcel	X	6	116,116,117,117,117, 117
Zolgensma®	onasemnogene abeparvovec	X	8	118,118,119,119,120, 120,121,122
Oxlumo®	lumasiran	X	1	123
Sibnaya®	Potassium citrate/potassium/h ydrogen carbonate			

Fonte: nostra elaborazione dati EMA (ccc).

Tabella 10: Indicazione farmaci analizzati - anno 2020

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Blenrep®	Blenrep è indicato in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia. (ddd)
Daurismo®	Daurismo è indicato, in associazione a citarabina a basse dosi (LDAC), per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi de novo oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard. (eee)
Sarclisa®	Sarclisa è indicato, in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia. (fff)
Tecartus®	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK). 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. (ggg)
Inrebic®	Inrebic è indicato per il trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib. (hhh)
Reblozyl®	Reblozyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusedipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina. Reblozyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusedipendente, associata a beta-talassemia. (iii)
Idefix®	Idefix è indicato per il trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso di Idefix deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
	nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati. (jjj)
Givlaari®	Givlaari è indicato per il trattamento della porfiria epatica acuta (Acute hepatic porphyria, AHP) in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni. (kkk)
Hepcludex®	Hepcludex è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata. (lll)
Fintepla®	Fintepla è indicato per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni. (mmm)
Libmeldy®	Libmeldy è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD). (nnn)
Zolgensma®	Zolgensma è indicato per il trattamento di: - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2. (ooo)
Oxlumo®	Oxlumo è indicato per il trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età. (ppp)

Nel 2021, sono stati raccomandati 17 nuovi farmaci con la designazione di farmaco orfano per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tabella 11: Farmaci approvati nel 2021 da EMA

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Abecma®	idecabtagene vicleucel	X	5	124,124,125,126,126
Pemazyre®	pemigatinib	X	3	127,127,128
Qinlock®	ripretinib	X	3	129,130,131
Voraxaze®	glucarpidase			

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Evrysdi®	risdiplam	X	2	132,133
Koselugo®	selumetinib	X	2	134,135
Skysona®	elivaldogene autotemcel			
Voxzogo®	vosoritide			
Ngenla®	somatrogon	X	2	136,137
Sogroya®	somapacitan	X	1	138
Aspaveli®	pegcetacoplan	X	1	139
Minjuvi®	tafasitamab	X	2	140,141
Oxbryta®	voxelotor			
Imcivree®	setmelanotide	X	4	142,142,143,143
Enspryng®	satralizumab	X	2	144,144
Artesunate amivas®	artesanate			
Bylvay®	odevixibat			

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA (qqq).

Tabella 12: Indicazione farmaci analizzati - anno 2021

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Abecma®	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 durante l'ultima terapia. (rrr)

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Pemazyre®	Pemazyre in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (Fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica. (sss)
Qinlock®	Qinlock 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. (ttt)
Evrysdi®	Evrysdi è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA) 5q in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2. (uuu)
Koselugo®	Koselugo è indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età. (vvv)
Ngenla®	Ngenla è indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita. (www)
Sogroya®	Sogroya è indicato per la sostituzione dell'ormone della crescita endogeno (GH) negli adulti con deficit dell'ormone della crescita. (xxx)
Aspaveli®	Aspaveli è indicato nel trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi. (yyy)
Minjuvi®	Minjuvi è indicato in associazione a lenalidomide, seguito da MINJUVI in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) recidivato o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT). (zzz)
Imcivree®	Imcivree è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni. (aaaa)
Enspryng®	Enspryng è indicato in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG). (bbbb)

Nel 2022, sono stati raccomandati 22 nuovi farmaci con la designazione di farmaco orfano per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tabella 13: Farmaci approvati nel 2022 da EMA

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Carvykti®	ciltacaptagene autoleucel			
Ebvallo®	tabelecleucel			
Imjudo®	tremelimumab			
Kimmtrak®	tabentafusp	X	1	145
Lunsumio®	mosunetuzumab	X	5	146,146,146,147,147
Scemblix®	asciminib	X	5	148,149,149,149,149
Filsuvez®	birch bark extract			
Mycapssa®	octreotide acetate			
Pombiliti®	cipaglucosidase alfa			
Hemgenix®	etranacogene dezaparvovec			
Roctavian®	valoctocogene roxaparvovec			
Livtency®	maribavir	X	3	150,151,152
Nulibry®	fosdenopterin			
Pyrukynd®	mitapivat			
Xenpozyme®	olipudase alfa	X	1	153

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome molecola</b>	<b>Farmaco analizzato</b>	<b>Numero studi</b>	<b>Bibliografia articoli</b>
Zokinvy®	lonafarnib			
Amvuttra®	vutrisiran	X	1	154
Upstaza®	eladocagene exuparvovec	X	1	155
Vyvgart®	efgartigimod alfa	X	2	156,157
Enjaymo®	sutimlimab			
Kinpeygo®	budesonide			
Livmarli®	maralixibat			

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA (cccc).

Tabella 14: Indicazione farmaci analizzati - anno 2022

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Kimtrak®	kimtrak è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico. (dddd)
Lunsumio®	Lunsumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti. (eeee)

<b>Nome commerciale</b>	<b>Indicazione</b>
Scemblix®	Scemblix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici. (ffff)
Livtency®	Livtency è indicato per il trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trapianto di organo solido (solid organ transplant, SOT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali. (gggg)
Xenpozyme®	Xenpozyme è indicato, in pazienti pediatriche 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. (hhhh)
Amvuttra®	Amvuttra è indicato nel trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2. (iii)
Upstaza®	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. (jjj)
Vyvgart®	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). (kkkk)

In totale abbiamo quindi considerato 67 farmaci con designazione orfana e 210 studi di costo-efficacia ricavati da 157 articoli.

Come descritto nel capitolo 2 dei Materiali e Metodi, per ogni studio sono state esaminate specifiche variabili. Di seguito vengono presentati i grafici con le relative analisi.

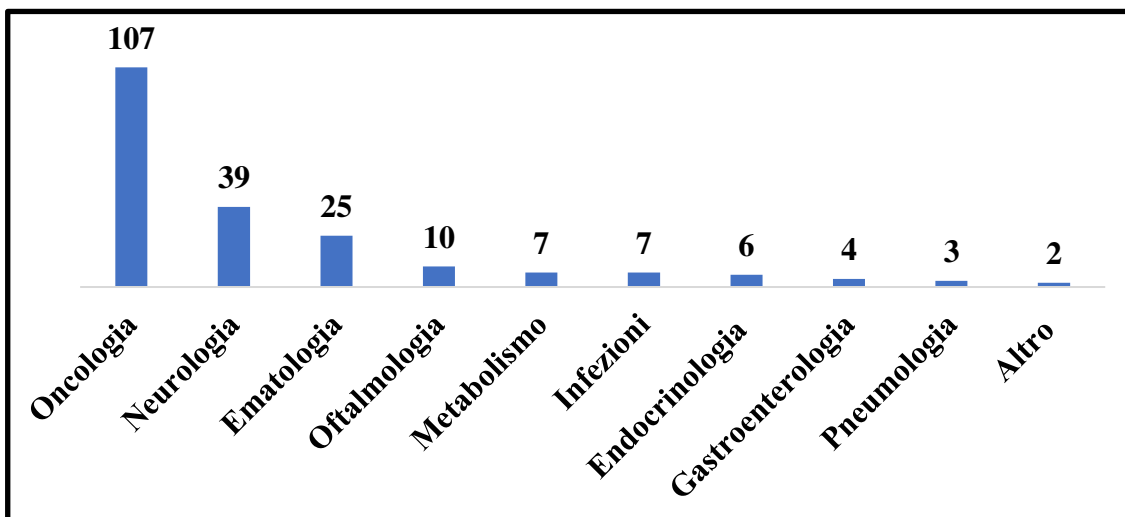


### 3.2 LE CARATTERISTICHE DEGLI STUDI DI COSTO-EFFICACIA

Dal grafico 1 si può evincere come più della metà degli studi analizzati riguardino farmaci appartenenti all'area oncologica (51%). Segue l'area neurologica (19%) ed ematologica (12%).

Grafico 1: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per area terapeutica

(Totale = 210)

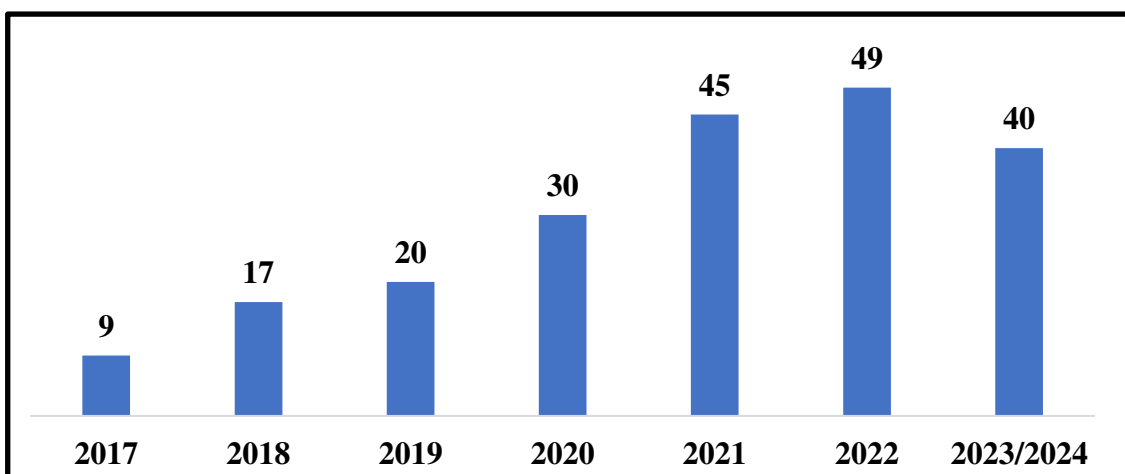


La voce "Altro" include l'area immunologica e uro-nefrologica

Nel Grafico 2 vengono riportati gli studi analizzati per anno di pubblicazione. È evidente come vi sia una crescita degli studi condotti a partire dall'anno 2021.

Grafico 2: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per anno di pubblicazione

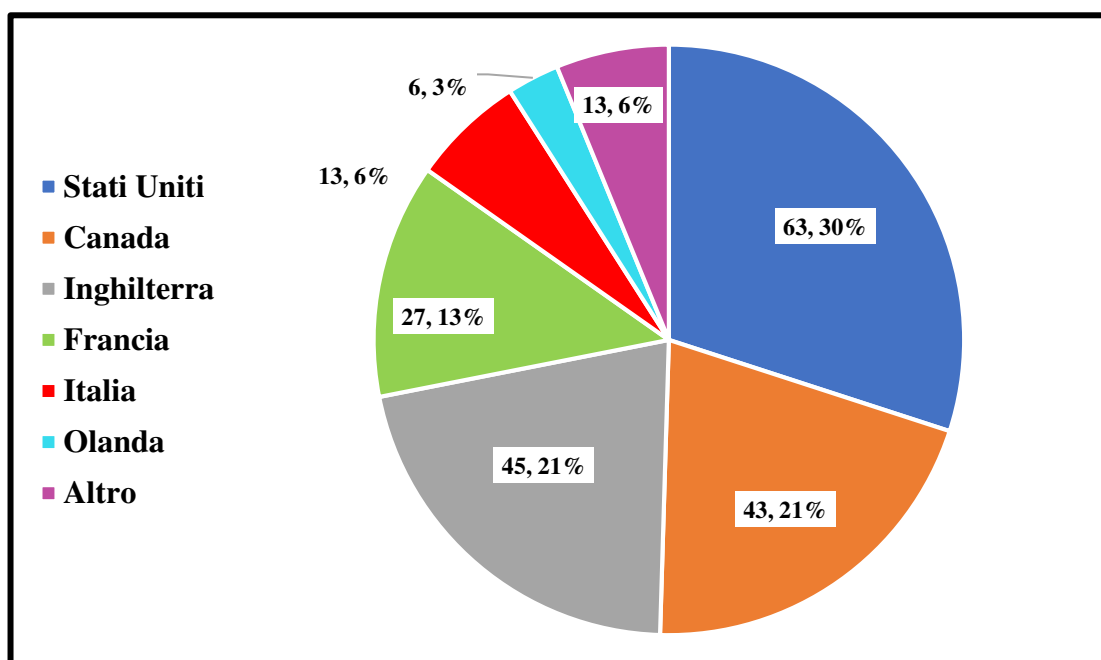
(Totale = 210)



Nel grafico 3 vengono presentati gli studi esaminati in base al paese in cui sono stati condotti. È possibile notare che il 30% degli studi è stato condotto negli Stati Uniti ed il 21% in Canada ed in Inghilterra.

Nell'ambito dei paesi caratterizzati da un sistema sanitario pubblico, il dato più elevato del Canada è determinato dalla presenza di diversi studi condotti dall'Agenzia di HTA di riferimento (CADTH, ora Canada's Drug Agency), mentre per l'Inghilterra è motivato dalla rilevanza delle evidenze di costo-efficacia ai fini delle decisioni di rimborsabilità (Jommi et al., 2020).

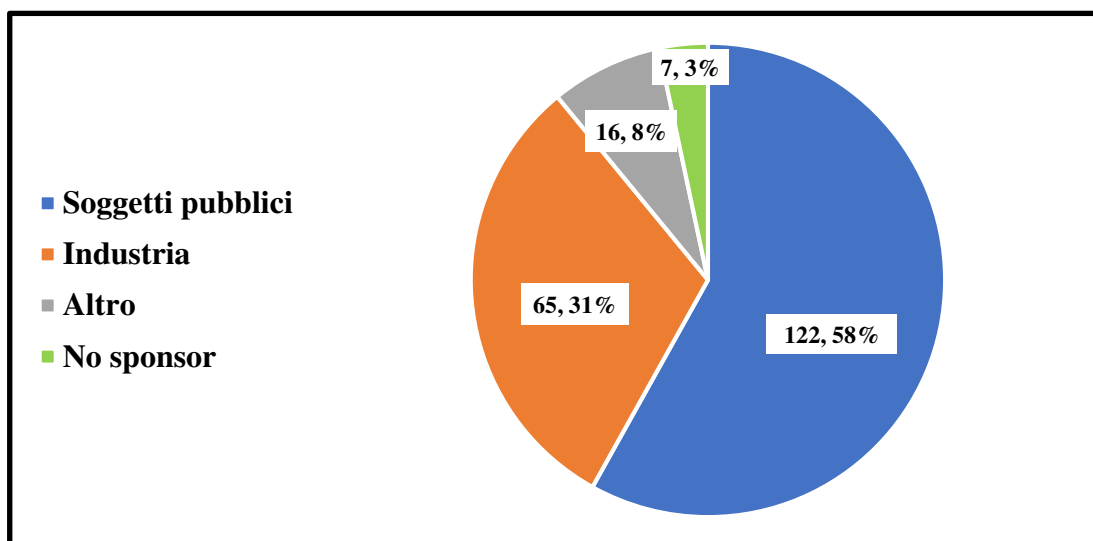
Grafico 3: Studi di costo efficacia per farmaci orfani per Paese  
(Totale = 210)



La voce "Altro" include Australia, Giappone, Norvegia, Scozia, Spagna, Svezia, Svizzera

Il grafico 4 illustra gli studi distinti per fonte di finanziamento. La maggior parte di essi hanno ricevuto finanziamenti da soggetti pubblici, soprattutto quelli che sono stati condotti in Canada, Inghilterra e Stati Uniti. Le imprese farmaceutiche ne hanno invece sovvenzionati il 31%. Sedici studi sono stati finanziati da enti no profit. Infine vi è anche una percentuale di studi, pari al 3%, che non ha ricevuto alcun finanziamento.

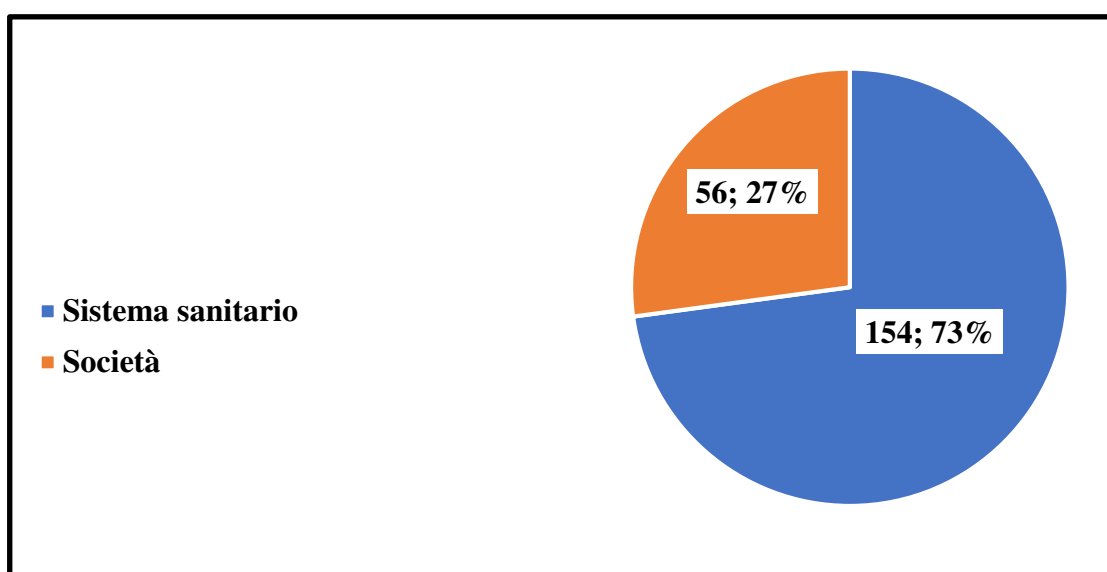
Grafico 4: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per fonte di finanziamento  
(Totale = 210)



La voce "Altro" include studi finanziati da università, associazioni, fondazioni

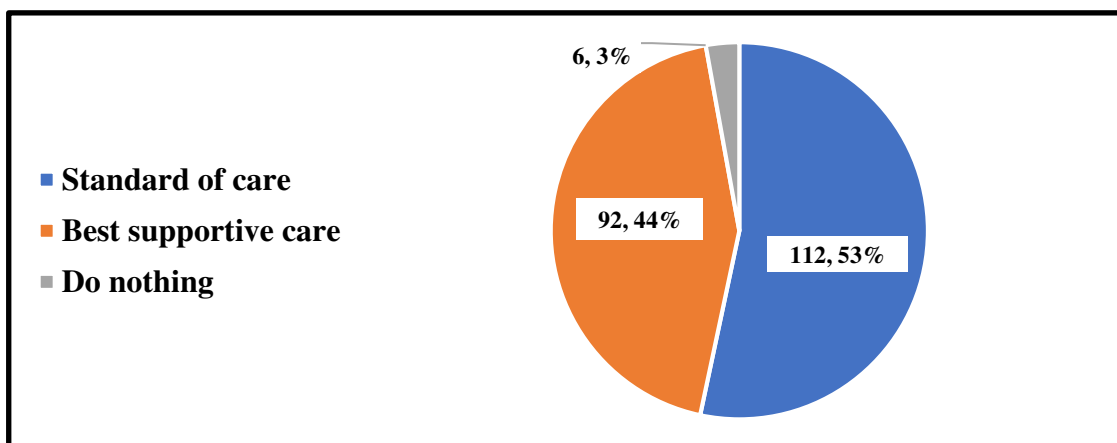
Nel grafico 5 è possibile constatare che per 154 studi la prospettiva dell'analisi è stata quella del sistema sanitario, mentre i restanti 56 sono stati condotti dal punto di vista della società.

Grafico 5: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per prospettiva dello studio  
(Totale = 210)



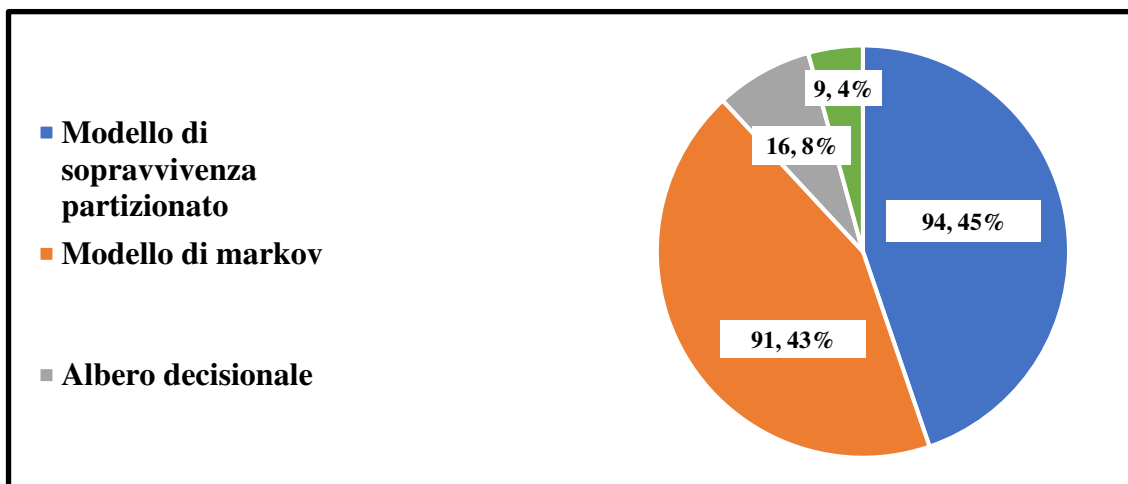
In più della metà degli studi di costo-efficacia il comparatore di riferimento è stato uno “*standard of care*”, segno che la designazione di farmaco orfano non necessariamente comporta la totale assenza di alternative terapeutiche (Grafico 6). Il 44% dei comparatori è rappresentato dal “*best supportive care*”, ovvero da farmaci di supporto / sintomatici che non agiscono sul decorso della patologia, mentre una piccola percentuale dal “*do nothing*”, ovvero dal mancato trattamento.

Grafico 6: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per comparatore  
(Totale = 210)



Il Grafico 7 riporta proprio i modelli utilizzati negli studi analizzati. Al modello di sopravvivenza partizionato, particolarmente utilizzato in ambito oncologico, sono ricorsi 94 studi di costo-efficacia (45%). Il modello di Markov è stato utilizzato in 91 studi (43%) e l’approccio semplificato dell’albero decisionale in 16 (8%). Infine per 9 studi non è stato specificato il modello utilizzato.

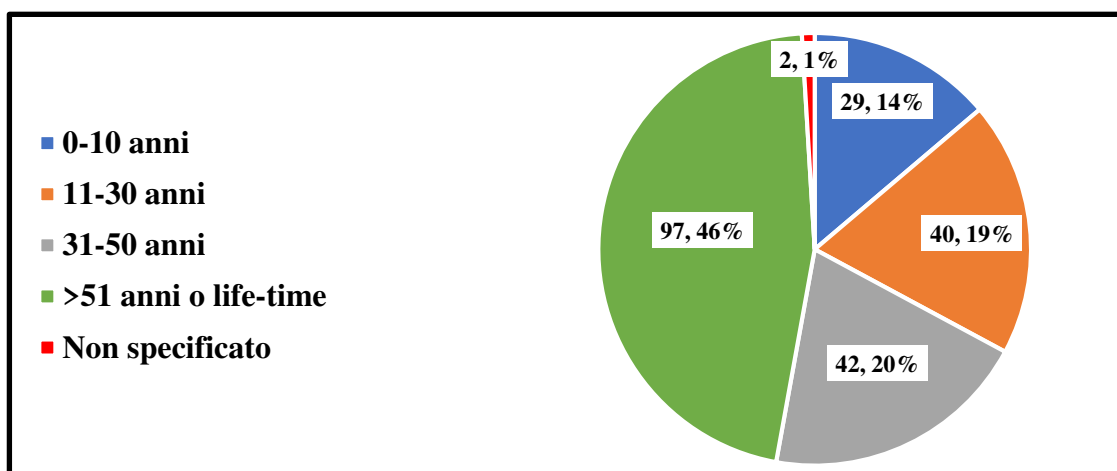
Grafico 7: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per modello  
(Totale = 210)



Il Grafico 8 mostra come quasi tutti gli studi analizzati (85%) presentino un orizzonte temporale molto lungo, superiore ai 10 anni o comunque *life-time*, approccio relativamente coerente al principio per cui la costo efficacia viene simulata fino a quando si esauriscono gli effetti differenziali tra le alternative terapeutiche.

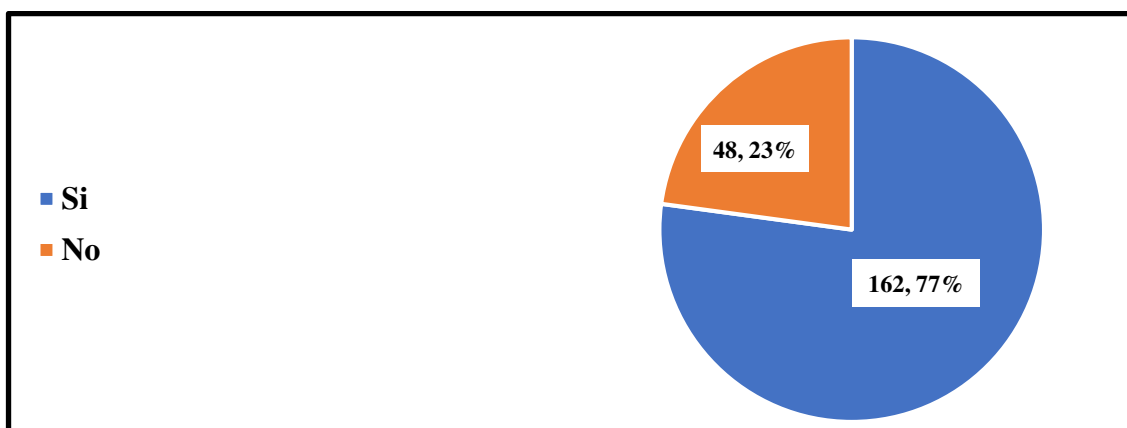
Gli studi sono stati quindi quasi tutti basati su modellizzazione di costi e benefici nel lungo periodo e non sui soli risultati degli studi registrativi che, come noto, hanno una durata ben inferiore.

Grafico 8: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per orizzonte temporale  
(Totale = 210)



Nel grafico 9 viene mostrato come nel 77% degli studi sia i costi che i benefici futuri sono stati attualizzati applicando un tasso di sconto che ha permesso di convertire i valori in termini attuali.

Grafico 9: Studi di costo-efficacia per farmaci orfani per attualizzazione  
(Totale = 210)



### 3.3 LE EVIDENZE SUL RAPPORTO INCREMENTALE DI COSTO-EFFICACIA

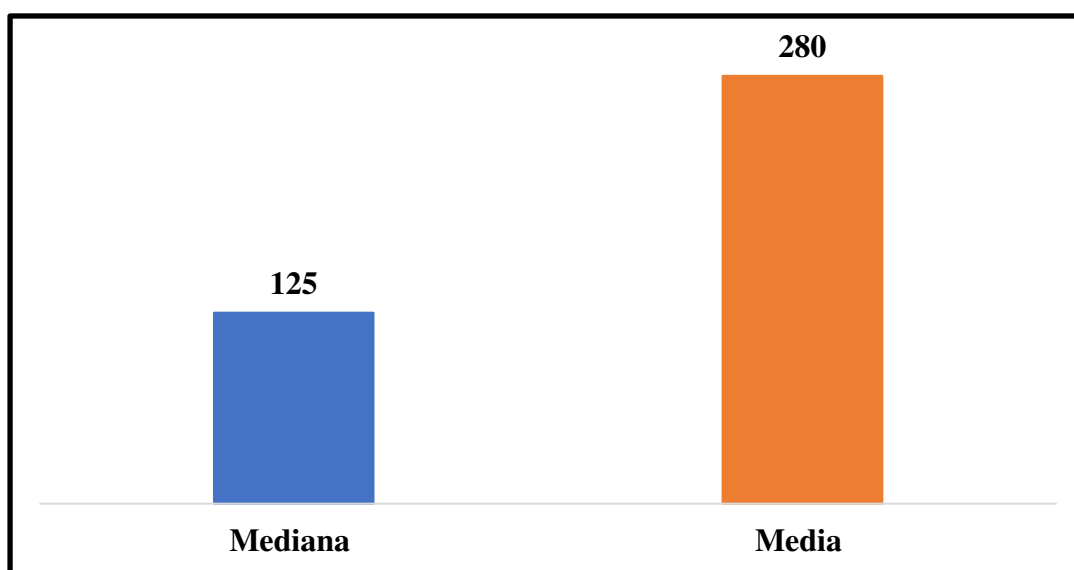
Nei grafici riportati di seguito vengono analizzati i valori dell'ICER, medi e mediani, complessivi, in base all'area terapeutica, al paese in cui è stato condotto lo studio, alla prospettiva utilizzata e alla fonte di finanziamento degli studi. I valori sono tutti espressi in migliaia di Euro.

Nel paragrafo successivo si analizzeranno invece la significatività delle differenze ed i fattori esplicativi dei valori di ICER.

Come già specificato nei metodi, l'analisi descrittiva, essendo impattata dalla eterogeneità degli studi, deve essere accompagnata da una valutazione della significatività statistica della differenza tra valori medi. L'analisi di regressione consente invece di valutare simultaneamente la capacità predittiva sugli ICER di tutte le variabili considerate.

Nel grafico 10 si può notare come il valore mediano dell'ICER sia pari a 125 mila Euro contro una media di 280 mila, segno che esistono importanti *outlier* tra i valori elevati che impattano sulla media. In allegato (Allegato 2) è possibile visualizzare un grafico realizzato per mostrare come gli studi si distribuiscano rispetto al valore medio.

Grafico 10: Valore medio e mediano dell'ICER totale (Migliaia di Euro)  
(Totale=210)

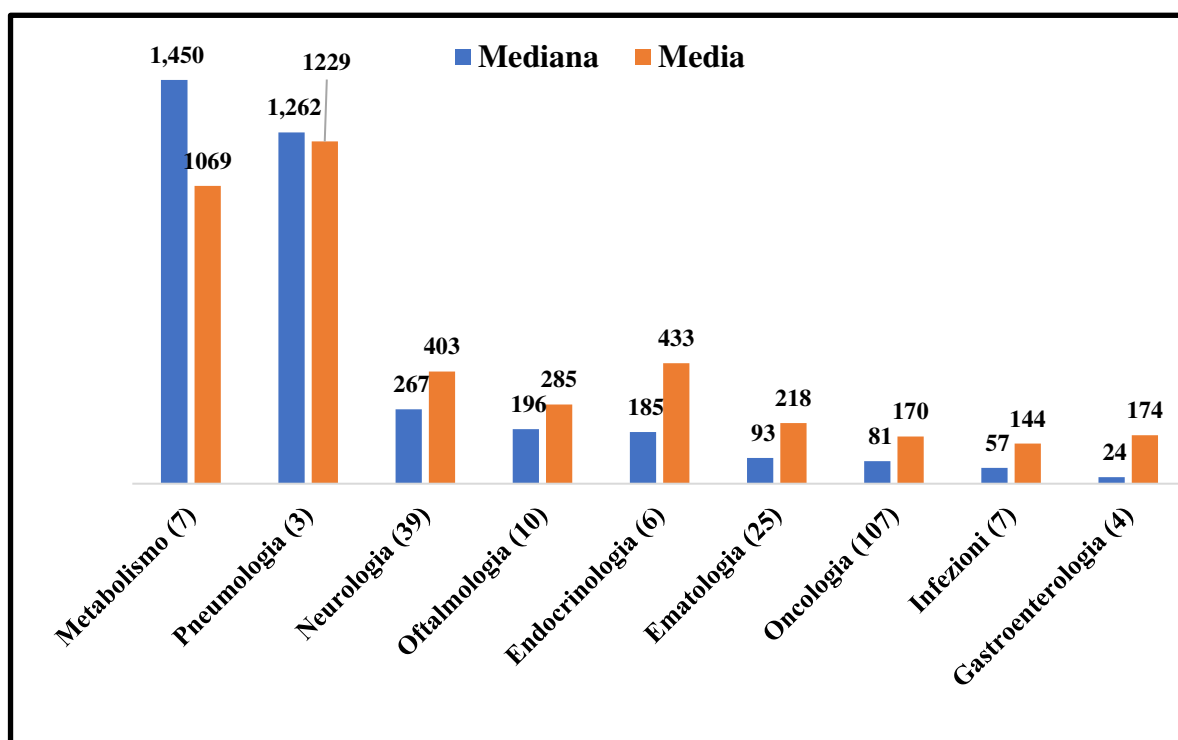


Nel grafico 11 viene illustrato il valore mediano e medio dell'ICER per area terapeutica target dello studio.

Il dato relativo sia alla mediana sia alla media dell'area del "metabolismo" (1.450 mila e 1.609 mila) e della "pneumologia" (1.262 mila e 1.229 mila) risulta notevolmente più alto rispetto a quello delle altre aree terapeutiche. Inoltre per queste due aree la mediana è maggiore della media, mentre nelle restanti aree è il contrario.

Si sottolinea inoltre come gli studi relativi all'area oncologica (107) siano decisamente superiori agli studi relativi alle altre aree terapeutiche.

Grafico 11: Valore medio e mediano dell'ICER per area terapeutica (migliaia di Euro)  
(Totale = 208)

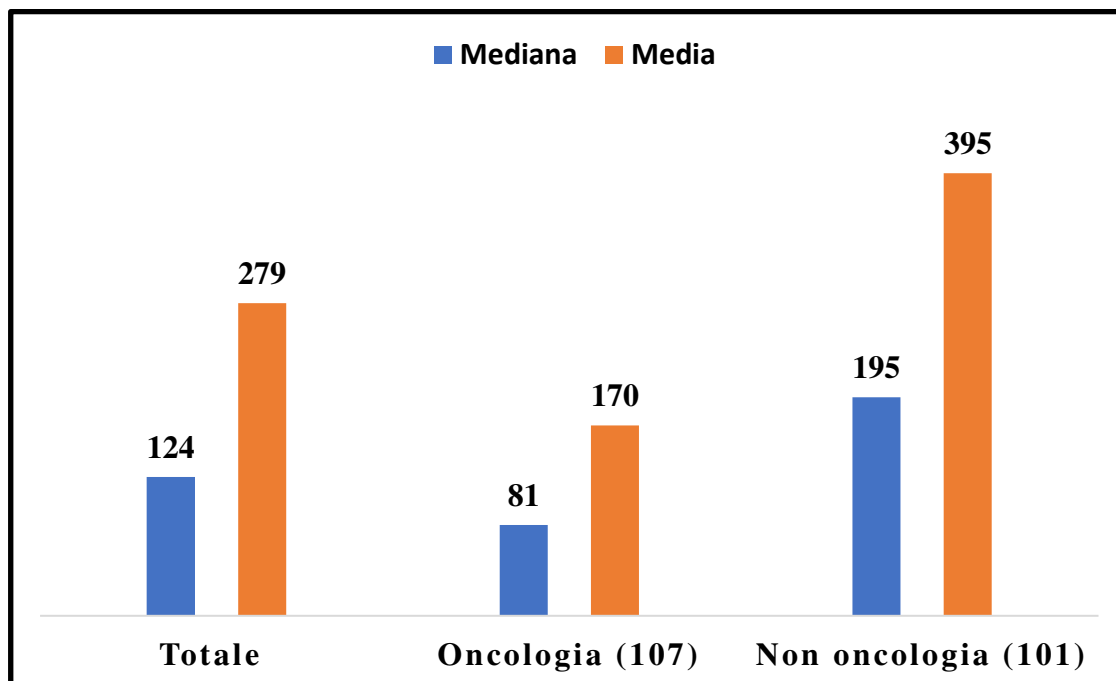


Il dato in parentesi illustra il numero di studi per area terapeutica

Nel grafico non sono presenti le analisi dei costi relativi alle aree terapeutiche "Immunologia" e "Uro-nefrologia" per cui è presente un solo studio.

Il grafico 12 mostra come il valore medio e mediano per l'area oncologica (mediana: 81 mila, media: 170 mila) sia inferiore a quella delle aree non oncologiche (mediana: 195 mila, media: 395 mila).

Grafico 12: Valore medio e mediano dell'ICER totale e distinto per oncologia/non oncologia (migliaia di Euro)  
(Totale = 208)



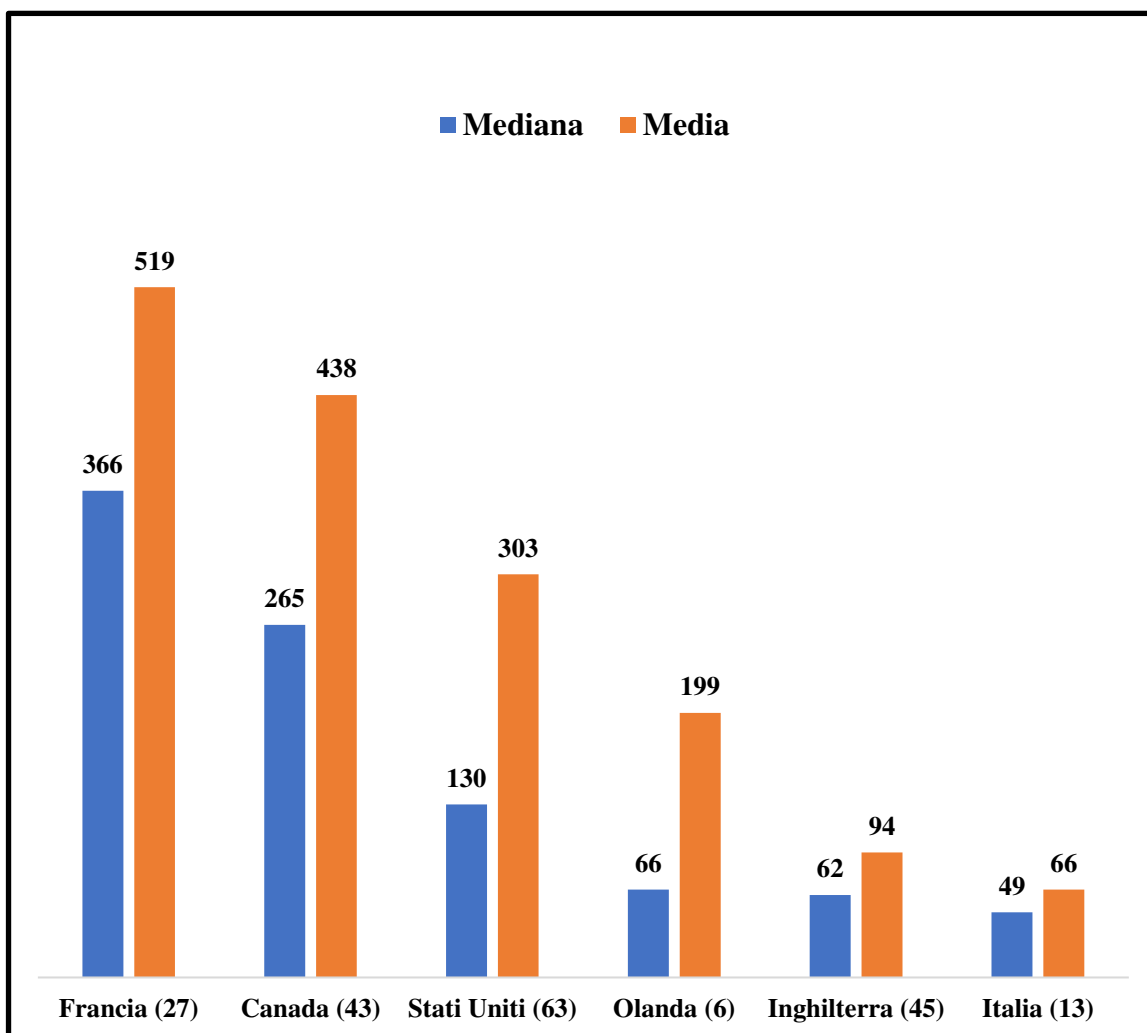
Il dato in parentesi illustra il numero di studi per fonte di finanziamento

Nel grafico non sono presenti le analisi dei costi relativi alle aree terapeutiche “Immunologia” e “Uro-nefrologia” per cui è presente un solo studio.

Il grafico 13 illustra il valore mediano e medio dell'ICER per paese in cui è stato condotto lo studio. Il dato della Francia (mediana: 366 mila, media: 519 mila) e del Canada (mediana: 265 mila, media: 438 mila) risulta molto più elevato rispetto a quello degli altri paesi in cui sono stati condotti gli studi. Il significato di questo risultato è di difficile interpretazione in quanto, anche in questo caso, possono esserci diversi fattori confondenti che determinano tale evidenza, oltre al fatto che non è detto che costi in media più elevati per farmaci e prestazioni sanitarie, come avviene negli Stati Uniti, comportino effettivamente una maggiore differenza di costo tra nuovo farmaco e farmaco comparatore.



Grafico 13: Valore medio e mediano dell'ICER per Paese (migliaia di Euro)  
(Totale = 197)



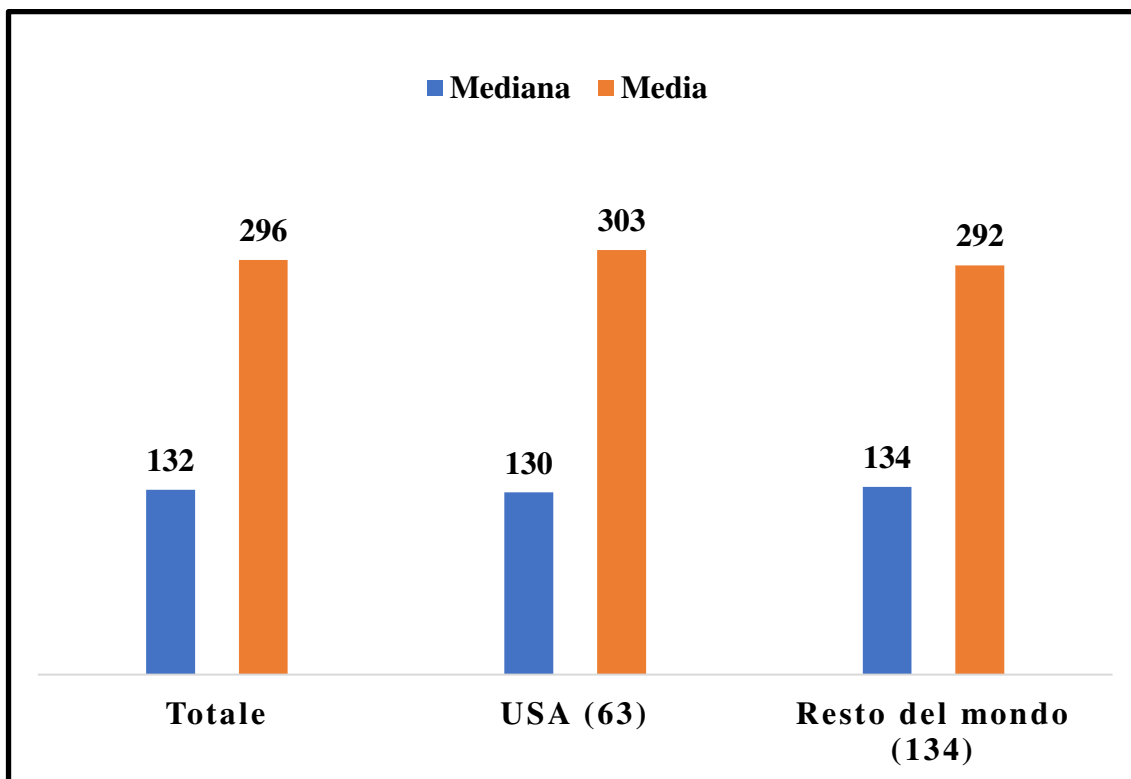
Il dato in parentesi illustra il numero di studi per Paese

Nel grafico non sono presenti le analisi dei costi relativi ai Paesi (Australia, Giappone, Norvegia, Scozia, Spagna, Svezia, Svizzera) in cui sono stati condotti meno di 4 studi.

La mediana complessiva dei 197 studi analizzati nel grafico 12 risulta essere 132 mila euro/QALY, mentre la media 296 mila euro/QALY (grafico 14).

Dal confronto di ICER medio e mediano tra Stati Uniti (mediana: 130 mila media: 303 mila) e altri paesi (mediana: 134 mila, media: 292 mila) emerge come i valori siano molto simili tra loro.

Grafico 14: Valore medio e mediano dell'ICER totale e distinto per USA/Resto del mondo (migliaia di Euro)  
(Totale = 197)



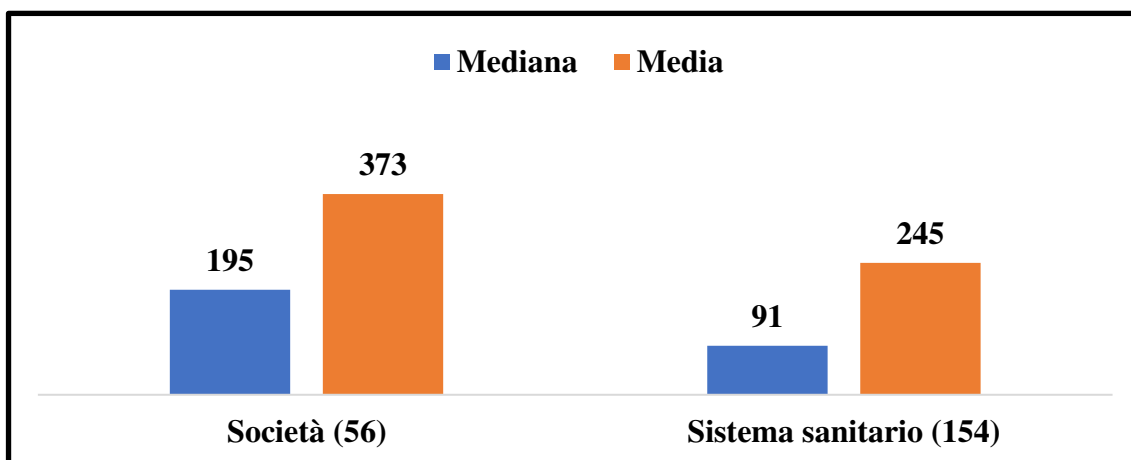
Il dato in parentesi illustra il numero di studi per fonte di finanziamento

Nel grafico non sono presenti le analisi dei costi relativi ai Paesi (Australia, Giappone, Norvegia, Scozia, Spagna, Svezia, Svizzera) in cui sono stati condotti meno di 4 studi.

Nel Grafico 15 si evidenzia come l'ICER sia più elevato sia come valore mediano sia come valore medio, nel caso si adotti la prospettiva della società (mediana: 195 mila, media: 373 mila) rispetto a quello del sistema sanitario (mediana: 91 mila, media: 245 mila). Tale risultato è abbastanza sorprendente in quanto ci si aspetterebbe che la prospettiva sociale abbia un effetto di riduzione del costo incrementale, in quanto tale prospettiva dovrebbe includere maggiori costi evitati grazie ad una terapia più efficace e/o più sicura. È possibile che questo risultato sia dovuto al fatto che gli studi che hanno adottato la prospettiva sociale riguardino farmaci caratterizzati da un peggiore profilo di rischio-beneficio comparativo o siano stati condotti in Paesi dove minore è il costo delle componenti non collegate al sistema sanitario, quali assistenza informale o remunerata al paziente o costi collegati alla perdita di produttività.

Grafico 15: Valore medio e mediano dell'ICER per prospettiva di studio (migliaia di Euro)

(Totale = 210)

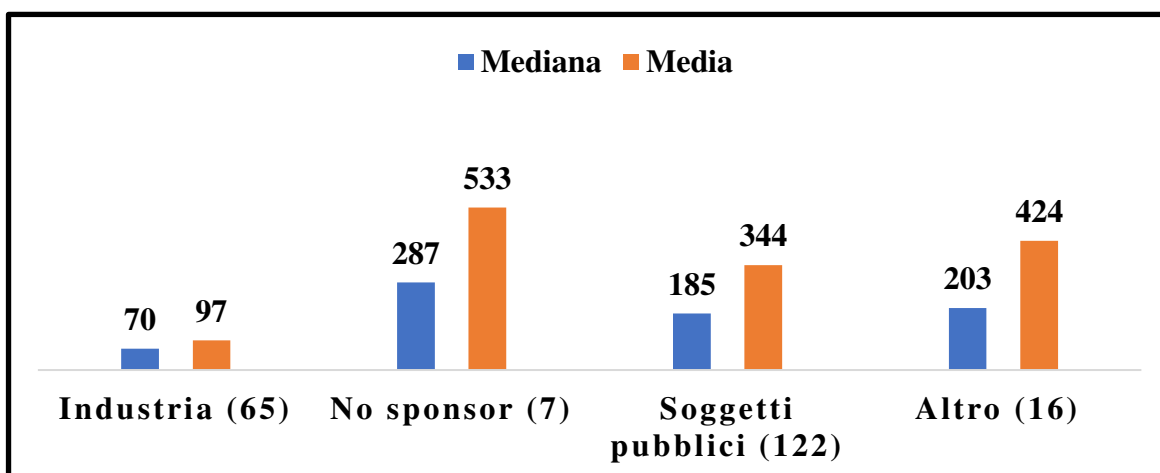


Il dato in parentesi illustra il numero di studi per prospettiva

Infine, nel grafico 16 è possibile notare come gli studi sovvenzionati dai soggetti pubblici (mediana: 185 mila, media 344 mila), da altri soggetti (mediana: 203 mila, media: 424 mila) e quelli non finanziati (mediana: 287 mila, media 533 mila) hanno il valore della media notevolmente superiore a quello della mediana, quindi vi è asimmetria positiva. Nel caso dell'industria invece (mediana: 70 mila, media: 97 mila), notiamo come il valore della mediana e della media siano simili, sottintendendo una distribuzione più simmetrica.

Grafico 16: Valore medio e mediano dell'ICER per fonte di finanziamento (migliaia di Euro)

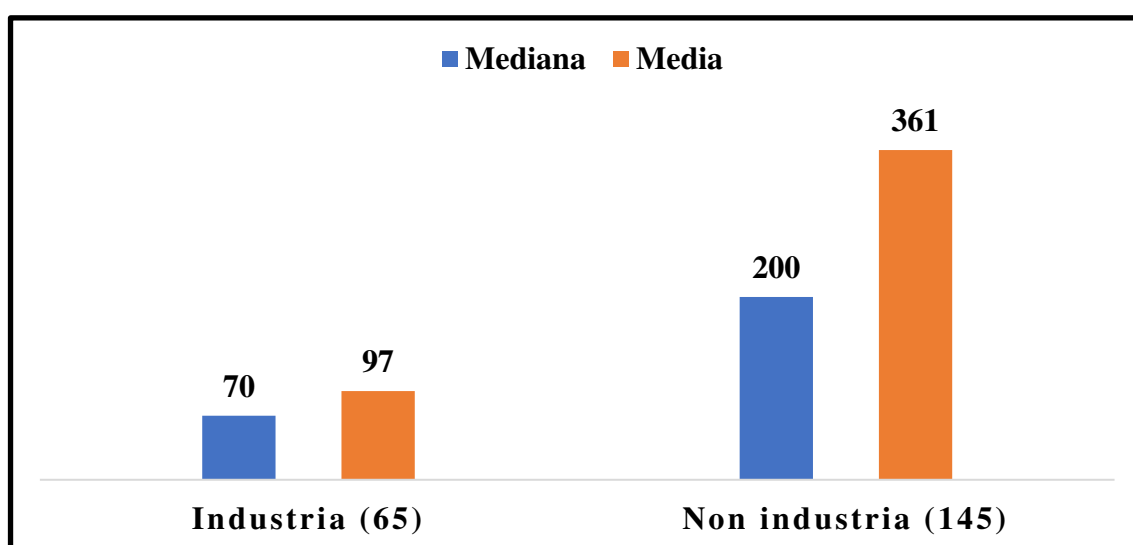
(Totale = 210)



Il dato in parentesi illustra il numero di studi per fonte di finanziamento

Facendo un confronto tra ICER medio e mediano tra studi sponsorizzati da industria (mediana: 70 mila, media: 97 mila) e non industria (mediana 200 mila, media: 361 mila) il dato evidenzia come gli studi sponsorizzati dall'industria abbiano valori inferiori, risultato atteso in quanto potrebbe esserci un bias collegato alla volontà da parte dello sponsor industriale di evidenziare un ICER inferiore.

Grafico 17: Valore medio e mediano dell'ICER totale e distinto per industria/non industria (migliaia di Euro)  
(Totale = 210)



Il dato in parentesi illustra il numero di studi per fonte di finanziamento

### 3.4 SIGNIFICATIVITA' DELLE DIFFERENZE E ANALISI DI REGRESSIONE

L'analisi descrittiva ha condotto a risultati parziali. È importante analizzare da una parte la significatività statistica delle differenze nei valori mediani, dall'altra verificare quanto le variabili potenzialmente esplicative analizzate (area terapeutica, prospettiva adottata, paese in cui è condotto lo studio, fonte di finanziamento) spieghino la variabilità degli ICER.

Come già specificato nella sezione dei metodi, si è utilizzato il *Test di Mann-Withney* per valutare se le differenze ottenute sulle medie e sulle mediane siano statisticamente significative.

Per quanto riguarda l'area terapeutica, poiché il valore di  $p$  è 0,03318 ( $<0,05$ ) si conclude che vi è evidenza di una differenza statisticamente significativa tra le mediane dei due gruppi (oncologici e non oncologici). Inoltre, la differenza tra la media dei ranghi è abbastanza grande, quindi si può affermare con un grado di confidenza del 95% che vi è una evidente disparità tra gli ICER dell'area oncologica (valore mediano di ICER più basso) e non oncologica.

Tabella 15: Test di Mann-Withney per area terapeutica di studio

***Campione 1 (NON ONCOLOGIA) e campione 2 (ONCOLOGIA)***

Somma dei ranghi combinati: 67896

Media dei ranghi: 184,5

Deviazione standard: 1019,9526

Il **valore  $p$**  è 0,03318.

Il risultato è significativo con  $p < 0,05$ .

Nel caso del paese di conduzione dello studio,  $p$  vale 0,33706 ( $>0,05$ ), quindi non vi è una differenza statisticamente significativa tra le mediane dei gruppi. Inoltre, la differenza tra la media dei ranghi è abbastanza grande, quindi si può affermare con un grado di confidenza del 95% che non vi è una evidente disparità tra gli ICER degli studi condotti negli Stati Uniti e nel resto del mondo.

Tabella 16: Test di Mann-Withney per Paese di conduzione dello studio

***Campione 1 (RESTO DEL MONDO) e campione 2 (STATI UNITI)***

Somma dei ranghi combinati: 67896

Media dei ranghi: 184,5

Deviazione standard: 966,4529

Il **valore  $p$**  è 0,33706.

Il risultato *non* è significativo con  $p < 0,05$ .

Per quanto riguarda la prospettiva di studio, poiché  $p$  è 0,37346 ( $>0,05$ ) si può concludere che non esiste una differenza statisticamente significativa tra le mediane dei gruppi. Inoltre, la differenza tra la media dei ranghi è abbastanza grande, quindi si deduce con un grado di confidenza del 95% che la differenza tra gli ICER tra sistema sanitario e della società, rilevata nell'analisi descrittiva, non è statisticamente significativa.

Tabella 17: Test di Mann-Withney per prospettiva dello studio

***Campione 1 (SOCIETA') e campione 2 (SISTEMA SANITARIO)***

Somma dei ranghi combinati: 67896

Media dei ranghi: 184,5

Deviazione standard: 916,1448

Il **valore  $p$**  è 0,37346.

Il risultato *non* è significativo con  $p < 0,05$ .

Infine, analizzando i dati relativi alla fonte di finanziamento, è possibile dedurre che il valore  $p$  di 0,01428 ( $<0,05$ ) evidenzia una differenza statisticamente significativa tra le mediane. In più, la differenza tra la media dei ranghi è abbastanza grande, quindi esiste una disparità tra gli ICER tra studi finanziati dall'industria (valore più basso) e non industria.

Tabella 18: Test di Mann-Withney per fonte di finanziamento dello studio

***Campione 1 (NON INDUSTRIA) e campione 2 (INDUSTRIA)***

Somma dei ranghi combinati: 67896

Media dei ranghi: 184,5

Deviazione standard: 945,8706

Il **valore  $p$**  è 0,01428.

Il risultato è significativo con  $p < 0,05$ .

In sintesi, la significatività della differenza tra valori mediani si riscontra per l'area terapeutica (con valori inferiori per i farmaci oncologici) e la fonte di finanziamento (con valori inferiori dell'ICER in caso di sponsorizzazione dello studio da parte dell'industria).

Per valutare quanto le caratteristiche dello studio (prospettiva adottata, paese in cui è svolta l'analisi, area terapeutica interessata e finanziamento dello studio) siano correlate con l'ICER, è stata effettuata una regressione lineare multipla avente l'ICER come variabile dipendente e la prospettiva dello studio, l'area terapeutica, la fonte di finanziamento ed il paese come variabili indipendenti.

Le variabili qualitative di partenza sono state trasformate in variabili binarie (dummy) che possono assumere valori 0 e 1. Nello specifico:

- per la prospettiva dell'analisi con 1 si è indicato il sistema sanitario e con 0 la società;

- per quanto riguarda l'area terapeutica, 1 rappresenta l'area oncologica, mentre 0 l'area non oncologica;
- per le fonti di finanziamento viene indicato con 1 industria e con 0 non industria;
- Infine, per quanto riguarda il paese, gli Stati Uniti sono stati identificati con 1 e il resto del mondo con 0.

I risultati di tale regressione sono evidenziati in tabella 19 (analisi complessiva) e 20 (coefficienti di regressione).

In termini complessivi è possibile notare come l' $R^2$  sia relativamente basso, ovvero che solo il 19% della variabilità dell'ICER sia spiegata dalle variabili indipendenti. Il risultato relativo all'errore standard è molto elevato: la precisione dell'analisi di regressione non è quindi buona.

Tabella 19: Statistica della regressione

R multiplo	0,444406687
R al quadrato	0,197497303
R al quadrato corretto	0,181838714
Errore standard	353704,9131
Osservazioni	210

Tabella 20: Coefficienti di regressione

<b>Intercetta</b> L'intercetta mostra il valore della variabile dipendente quando la variabile indipendente assume il valore 0.	494.982,5
<b>Prospettiva</b> 1= sistema sanitario; 0= società	-112.222,9
<b>Area terapeutica</b> 1= oncologia; 0= non oncologia	-196.110,6
<b>Fonte di finanziamento</b> 1=industria; 0= non industria	-263.653,5
<b>Paese</b> 1= Stati Uniti; 0= resto del mondo	162.621,2



I coefficienti di regressione confermano i risultati descrittivi su valore medio e mediano. Si evidenzia una correlazione negativa (ovvero riduzione dell'ICER), passando dalla prospettiva sociale a quella del sistema sanitario, correlazione, come già specificato, non attesa in quanto l'inclusione della prospettiva sociale dovrebbe incorporare dei costi evitati per effetto della maggiore efficacia (come il guadagno in termini di produttività). In ogni caso la precedente analisi mostra come la differenza tra valori mediani non sia statisticamente significativa.

Per quanto riguarda l'area terapeutica, si evidenzia una riduzione dell'ICER, passando dall'area non oncologica a quella oncologica. Come già specificato si tratta di un risultato di difficile interpretazione e, comunque, la differenza nei valori mediani non è statisticamente significativa.

Una riduzione dell'ICER si ha anche passando da studio sponsorizzato da soggetti pubblici o non sponsorizzato, a studi sponsorizzati dall'industria. Il risultato, come sopra specificato era atteso. Da uno studio sponsorizzato ci si aspetta un risultato più conservativo sull'ICER: il finanziamento da parte delle imprese titolari dell'AIC del farmaco lanciato sul mercato potrebbe spingere ad una maggiore considerazione dei costi evitati e ad una sottostima di quelli incrementali con un conseguente minore ICER;

Si osserva infine un aumento dell'ICER quando gli studi vengono condotti negli Stati Uniti. Tale risultato intuitivamente era atteso e ribalta in parte quello dell'analisi descrittiva (valore mediano di poco più basso negli Stati Uniti, ma non significativo dal punto di vista statistico). Come però già specificato non è detto che un costo maggiore per farmaci e prestazioni sanitarie (elemento che caratterizza il sistema sanitario statunitense) implichi anche un maggiore differenziale tra i costi. Il risultato, quindi, è di difficile interpretazione.

La regressione, che considera simultaneamente gli effetti delle possibili variabili esplicative sull'ICER ha quindi dato risultati insufficienti, in termini di capacità predittiva dell'ICER, ed una direzione della correlazione in parte attesa (studi sponsorizzati dall'industria con ICER più basso) ed in parte non (ICER più elevati in caso venga adottata la prospettiva sociale).

## Capitolo 4: CONCLUSIONE E SVILUPPI FUTURI

Il presente studio ha analizzato sistematicamente le evidenze attualmente disponibili riguardo al rapporto incrementale di costo-efficacia per i farmaci a designazione orfana, a partire dall'ultima revisione sistematica realizzata in questo ambito (Picavet et al., 2015)

Il nostro studio ha analizzato 157 analisi costo-utilità con 210 ICER per 67 farmaci orfani, dall'anno 2016 al 2022.

È stata registrata una media di 280 mila euro/QALY e una mediana di 125 mila euro/QALY con un valore minimo di 847,28 euro/QALY e un valore massimo di 1.932.361,4 euro/QALY.

Lo studio di Picavet e colleghi (Picavet et al., 2015) ha incluso, invece, 45 analisi costo-utilità con 61 ICER per 19 farmaci orfani. Il dato mediano per tale studio è stato di 40.242 euro/QALY con un ICER massimo di 974.917 euro/QALY e un ICER minimo di 6.311 euro/QALY. In questo studio vengono poi riportati alcuni ICER mediani: 38.982 euro/QALY per le malattie ematologiche, 44.531 euro/QALY per l'area oncologica e 127.736 euro/QALY per i farmaci neurologici. Inoltre viene sottolineato che la maggior parte delle CEA sono state finanziate dall'industria (n.22), e che l'ICER registrato è più basso (mediana 33.752 euro/QALY) rispetto a quello degli studi finanziati da altri soggetti.

In termini generali abbiamo riscontrato valori più elevati rispetto allo studio di Picavet e colleghi, con dati coerenti rispetto alle aree per le quali si registrano ICER più elevati (ICER per area neurologica più elevata rispetto a quella onco-ematologica). Può essere che il nostro risultato risenta del maggior numero di studi non sponsorizzati da industria, che tipicamente hanno valori di ICER più elevati, o da altri elementi (ad esempio una possibile inclusione di studi con valori di ICER molto più elevati (in quanto riferiti a malattie ultra-rare).

Un altro interessante *benchmark* è quello con i valori-soglia di rimborso. In molti paesi, inclusa l'Italia, non esistono valori soglia all'ICER ed abbiamo fatto riferimento alla soglia di 30.000£ (35.200 €) stabilita dal NICE ed applicata in Inghilterra e in Galles. Gli studi analizzati solo nel 14% dei casi soddisfano tale soglia. Un recente *paper* riporta che, nonostante la soglia di 30.000£, il dato di ICER per i farmaci rimborsati in Inghilterra è mediamente di 43.918£ (51.527 €) (Berdud et al., 2020). Le nostre evidenze mostrano

come solo 52 studi (25%) rispettano tale soglia, essendo il valore mediano ben più alto (125 mila €).

Nel 2023 l'AIFA ha pubblicato un documento in cui ha analizzato retrospettivamente la costo-efficacia per i farmaci per i quali le imprese hanno presentato il dossier di prezzo e rimborso ed è stato raggiunto un accordo con le imprese (Russo et al., 2023). Dalle statistiche descrittive dei costi incrementali dopo la negoziazione degli ICER da parte di AIFA, in base ai fattori rilevanti del processo di prezzo e rimborso in Italia, è stato stimato che l'ICER medio sia 37.157€. Solo il 16% degli ICER analizzati soddisfano tale soglia. Analizzando specificamente i tredici studi condotti in Italia, solo uno di questi soddisfa la soglia.

Sembra quindi che la soglia di costo-efficacia per i farmaci orfani dovrebbe essere più elevata (o i prezzi dovrebbero essere più bassi) per garantire la rimborsabilità dei farmaci e, secondo quanto rilevato da Berdud e colleghi (Berdud et al., 2020) avere un tasso di rendimento equivalente a quello dei farmaci non orfani. Va però evidenziato come la maggior parte delle pubblicazioni non incorporano, nella stima della costo-efficacia, gli eventuali sconti confidenziali negoziati, sconti che vengono inclusi nelle statistiche riportate da Russo e colleghi (Russo et al., 2023).

La nostra analisi presenta alcuni limiti, intrinsecamente collegati ai limiti degli studi oggetti della nostra valutazione: forte eterogeneità delle patologie target e dei farmaci oggetto di confronto, con presenza di importanti *outlier*, che rende i valori centrali di ICER (media e mediana) relativamente poco informativi; frequente valorizzazione dei farmaci a prezzo teorico e non reale (ovvero al netto degli sconti); assenza, per alcuni studi, di informazioni sulle variabili considerate (in particolare, modello utilizzato ed orizzonte temporale nell'analisi).

Il limite principale si può però riscontrare nella difficoltà di effettuare comparazioni tra studi condotti in paesi diversi, utilizzando modelli, prospettive e orizzonti temporali differenti.

In termini generali, si può concludere che la variabilità dei risultati ottenuti dagli studi analizzati, richiede, qualora la costo-efficacia rappresenti il driver principale di valutazione della coerenza tra prezzo e valore, una grande cautela nell'uso ed interpretazione dei dati. Inoltre sarebbe opportuno sviluppare comunque *framework* multidimensionali: integrare la costo-efficacia nella prospettiva del sistema sanitario con

aspetti quali le preferenze della società, la rarità della malattia, i bisogni insoddisfatti e i vantaggi economici collegati all'impatto positivo sulla produttività (Jommi et al., 2021); Infine è necessario integrare la valutazione costo-efficacia con analisi di impatto sul budget: considerare non solo il costo di trattamento del singolo paziente, ma anche il numero complessivo di pazienti affetti dalla malattia, implementando strategie di rimborsabilità basate sull'effettivo volume dei farmaci utilizzati, offrendo così un quadro più realistico dell'impatto economico.

Queste proposte mirano a creare un approccio realistico nella gestione e valutazione dei farmaci per malattie rare ed orfane di trattamento, ai fini di una corretta valutazione delle condizioni di accesso che consentano di ottenere un miglioramento della qualità della vita dei pazienti, un'efficiente allocazione delle risorse e la sostenibilità economica del sistema sanitario.

## BIBLIOGRAFIA

Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Eff Resour Alloc.* (2020) Sep 4;18:31.

Costa E, Schieppati A, Luzzato L, Remuzzi G. I farmaci per le malattie rare: la fortuna di essere Orfani. *Recenti Prof Med* (2019); 110(5):221-229

Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., & Stoddart, G. L. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari* (2010). Il pensiero Scientifico Editore, Roma.

[https://www.sifoweb.it/images/ebook/metodi\\_val\\_eco\\_prog\\_san/volume\\_metodi.pdf](https://www.sifoweb.it/images/ebook/metodi_val_eco_prog_san/volume_metodi.pdf)

Drummond M, Evans B, LeLorier J, Karakiewicz P, Martin D, Tugwell P, MacLeod S. Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases-- a case study in oncology (2009). *The Canadian journal of clinical pharmacology* 2009 Summer;16(2):e273-81

EUnetHTA. (2015). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments

Jommi, C., Armeni, P., Costa, F., Bertolani, A., & Otto, M. (2020). Implementation of value-based pricing for medicines. *Clinical Therapeutics*, 42(1), 15-24.

Jommi, C., et al. (2021). Price and reimbursement for orphan medicines and managed entry agreements: Does Italy need a framework? *GRHTA*, 8(1), 114-119.

Kim Y, Kim Y, Lee HJ, Lee S, Park SY, Oh SH, Jang S, Lee T, Ahn J, Shin S. The Primary Process and Key Concepts of Economic Evaluation in Healthcare. *J Prev Med Public Health.* 2022 Sep;55(5):415-423. doi: 10.3961/jpmph.22.195

Lettieri, E., & Masella, C. (2007), Spesa sanitaria e valutazione delle tecnologie sanitarie. *Giornale Italiano di Nefrologia*

OCSE (2023), Health at a Glance 2023: OECD Indicators, OECD Publishing, Parigi.

Orzella, L., & Marceca, M. (2006). Health Technology Assessment (prima parte). Parole chiave, CARE, 3

Osservatorio dei Farmaci Orfani (2018) II rapporto annuale OSSFOR “Valutazione e accesso al mercato: l’evoluzione nel campo delle malattie rare” Roma <http://www.quotidianosanita.it><http://www.analysisgroup.com><http://www.farmacianews.it>

Osservatorio sui Farmaci Orfani (2023) VII rapporto annuale OSSFOR “Malattie rare e farmaci orfani verso una nuova governance” Roma [www.osservatoriofarmaciorfani.it](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it)

Pearson I, Rothwell B, Olaye A, Knight C. Economic Modeling Considerations for Rare Diseases. Value Health. 2018 May;21(5):515-524.

Picavet E, Cassiman D, Simoens S. What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. J Clin Pharm Ther. 2015 Jun;40(3):304-7.

Postma MJ, Noone D, Rozenbaum MH, Carter JA, Botteman MF, Fenwick E, Garrison LP. Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? Orphanet J Rare Dis. 2022 Apr 5;17(1):157.

Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. Pharmacoeconomics. 2023 Jan;41(1):107-117.

## SITOGRAFIA

- a. <https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/dettaglioContenutiDispositiviMedici.jsp?lingua=italiano&id=5199&area=dispositivi-medici&menu=tecnologie>  
(ultima data di accesso: 24 aprile 2024)
- b. <https://vogliadisalute.it/2024/04/19/farmaci-orfani-e-per-malattie-rare-dal-progetto-explorare-2-0-stato-dellarte-e-prospettive-future/> (ultima data di accesso: 29 aprile 2024)
- c. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>  
<https://www.aifa.gov.it/> (ultima data di accesso 30 aprile 2024)
- d. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/medicine-evaluation-figures#annual-medicines-highlights-64953> (ultima data di accesso: 15 maggio 2024)
- e. <https://www.cadth.ca/about-us> <http://www.cadth.ca/> (ultima data di accesso: 16 maggio 2024)
- f. <https://sipec.pediatria.it/national-institute-for-health-and-clinical-excellence-nice/>  
<http://www.nice.org.uk> (ultima data di accesso: 6 maggio 2024)
- g. [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1455134/en/about-has](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1455134/en/about-has) (ultima data di accesso: 16 maggio 2024)
- h. <https://icer.org/> (ultima data di accesso: 6 maggio 2024)
- i. <https://www.aifa.gov.it/en/report-tecnico-scientifici> (ultima data di accesso: 17 maggio 2024)
- j. <https://www.ispor.org/about> <https://www.ispor.org/> (ultima data di accesso: 17 maggio 2024)

- k. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home> (ultima data di accesso: 17 maggio 2024)
- l. [https://www.dt.mef.gov.it/it/attivita\\_istituzionali/rapporti\\_finanziari\\_internazionali/organismi\\_internazionali/ocse/](https://www.dt.mef.gov.it/it/attivita_istituzionali/rapporti_finanziari_internazionali/organismi_internazionali/ocse/) (ultima data di accesso: 18 maggio 2024)
- m. <https://support.kion.io/hc/en-us/articles/360034165071-What-is-a-Funding-Source#:~:text=A%20funding%20source%20represents%20a,projects%20descending%20from%20selected%20OUs> (ultima data di accesso: 18 maggio 2024)
- n. <https://icer.org/our-approach/methods-process/cost-effectiveness-the-qaly-and-the-evlyg/> (ultima data di accesso: 6 maggio 2024)
- o. <http://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/#:~:text=A%20partitioned%20survival%20model%20is,not%20dictated%20by%20transition%20probabilities> (ultima data di accesso 19 maggio 2024)
- p. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/human-medicines-highlights-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/human-medicines-highlights-2016_en.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- q. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240125161727/anx\\_161727\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240125161727/anx_161727_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- r. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002752\\_045315\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002752_045315_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)



- s. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230227158615/anx\\_158615\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230227158615/anx_158615_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- t. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004970\\_045222\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004970_045222_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- u. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001110\\_045251\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001110_045251_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- v. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2017_en.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- w. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230331158905/anx\\_158905\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230331158905/anx_158905_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- x. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004849\\_045441\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004849_045441_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- y. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220708156050/anx\\_156050\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220708156050/anx_156050_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- z. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/anx\\_138684\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/anx_138684_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- aa. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220718156124/anx\\_156124\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220718156124/anx_156124_it.pdf)<http://www.sardegna salute.it/> (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

- bb. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161020/anx\\_161020\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161020/anx_161020_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- cc. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003423\\_045682\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003423_045682_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- dd. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000028\\_045383\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000028_045383_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ee. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004885\\_045426\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004885_045426_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ff. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001629\\_046918\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001629_046918_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- gg. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002252\\_045928\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002252_045928_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- hh. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000712\\_046325\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000712_046325_RCP.pdf&sys=m0b113)<http://www.gazzettaufficiale.it/> (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ii. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf) <http://www.ema.europa.eu/> (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

- jj. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah\\_Report\\_Tecnico\\_20.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah_Report_Tecnico_20.09.2021.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- kk. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004871\\_047420\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004871_047420_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ll. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005003\\_046645\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005003_046645_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- mm. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004165\\_046965\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004165_046965_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- nn. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004740\\_046995\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004740_046995_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- oo. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004843\\_046993\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004843_046993_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- pp. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005052\\_046924\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005052_046924_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- qq. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004889\\_046926\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004889_046926_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

- rr. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002785\\_047624\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002785_047624_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ss. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004693\\_046989\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004693_046989_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- tt. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004849\\_046485\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004849_046485_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- uu. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004908\\_047307\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004908_047307_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- vv. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005531\\_047417\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005531_047417_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ww. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004789\\_047423\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_047423_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- xx. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2019_en.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- yy. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004768\\_048443\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_048443_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

- zz. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000771\\_048312\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000771_048312_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- aaa. [https://www.lice.it/LICE\\_ita/commissione\\_farmaco/farmaco21/epidyolex-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.lice.it/LICE_ita/commissione_farmaco/farmaco21/epidyolex-epar-product-information_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- bbb. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004206\\_047940\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004206_047940_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ccc. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2020_en.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ddd. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004942\\_048909\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004942_048909_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- eee. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004849\\_048906\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004849_048906_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- fff. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003792\\_048617\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003792_048617_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)  
<http://www.quotidianosanita.it/> (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ggg. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220902156735/anx\\_156735\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220902156735/anx_156735_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

- hhh. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000829\\_049373\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_049373_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- iii. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210204150806/anx\\_150806\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210204150806/anx_150806_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- jjj. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152100/anx\\_152100\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152100/anx_152100_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- kkk. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004843\\_048516\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004843_048516_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- lll. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005347\\_048960\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005347_048960_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- mmm. [https://www.lice.it/pdf/fintepla-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.lice.it/pdf/fintepla-epar-product-information_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- nnn. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004894\\_049239\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004894_049239_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ooo. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200810148650/anx\\_148650\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200810148650/anx_148650_it.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

- ppp. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004843\\_049177\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004843_049177_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- qqq. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021_en.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- rrr. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000829\\_049604\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_049604_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- sss. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004794\\_049316\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004794_049316_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- ttt. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005632\\_049792\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005632_049792_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- uuu. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004768\\_049370\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_049370_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- vvv. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000690\\_049540\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_049540_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- www. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004849\\_049913\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004849_049913_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

- xxx. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000085\\_049439\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000085_049439_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- yyy. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003298\\_049750\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003298_049750_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- zzz. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004794\\_049606\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004794_049606_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- aaaa. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005616\\_049605\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005616_049605_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- bbbb. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004768\\_049613\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_049613_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- cccc. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2022_en.pdf) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- dddd. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005666\\_050004\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005666_050004_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)
- eeee. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004768\\_050151\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_050151_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)



ffff. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004789\\_050185\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_050185_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

gggg. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005531\\_050317\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005531_050317_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

hhhh. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000767\\_050121\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000767_050121_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

iiii. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004843\\_050291\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004843_050291_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

jjjj. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004154\\_050223\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004154_050223_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

kkkk. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004601\\_050235\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004601_050235_RCP.pdf&sys=m0b113) (ultima data di accesso 18 maggio 2024)

## **BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA TABELLE CAPITOLO 3.1**

1. Gong CL, Studdert AL, Liedtke M. Daratumumab vs pomalidomide for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A cost-effectiveness analysis. *Am J Hematol.* 2019 Mar;94(3):E68-E70.
2. Narsipur N, Bulla S, Yoo C, Do B, Tran K, Gu D, Zhong L, Wilson L. Cost-effectiveness of adding daratumumab or bortezomib to lenalidomide plus

- dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Dec;27(12):1691-1702.
3. Cao Y, Zhao L, Zhang T, Cao W. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Daratumumab to Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Multiple Myeloma. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 1;12:608685.
  4. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-07/PC0242%20Ledaga%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20For%20posting%20July%208,%202021.pdf>
  5. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta720/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-1-pdf-9199630045>
  6. Ngoc Do, MSc, Frederick W. Thielen, PhD. Cost-Effectiveness of Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: An Extended Societal View *VALUE HEALTH*. 2023; 26(4):477–486
  7. Tran CP, Kim JJ, Feld JJ, Wong WW. Cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An early economic evaluation. *Can Liver J*. 2021 Nov 11;4(4):360-369.
  8. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0595-cystadrops-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
  9. Xie Q, Zheng H, Chen Y, Peng X. Cost-Effectiveness of Avelumab Maintenance Therapy Plus Best Supportive Care vs. Best Supportive Care Alone for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Front Public Health*. 2022 Apr 27;10:837854. doi:

- 10.3389/fpubh.2022.837854. Erratum in: Front Public Health. 2022 Jul 26;10:965798.
10. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11070547309>
  11. van Oostrum I, Russell-Smith TA, Jakobsson M, Torup Østby J, Heeg B. Cost-Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin Compared to Standard of Care Chemotherapy for Treating Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia Patients in Norway and Sweden. *Pharmacoecon Open*. 2022 Jan;6(1):47-62.
  12. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6539035358>
  13. Hagendijk ME, van der Schans S, Boersma C, Postma MJ, van der Pol S. Economic evaluation of orphan drug Lutetium-Octreotate vs. Octreotide long-acting release for patients with an advanced midgut neuroendocrine tumour in the Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2021 Aug;22(6):991-999.
  14. Smith-Palmer J, Leeuwenkamp OR, Virk J, Reed N. Lutetium oxodotretotide (<sup>177</sup>Lu-Dotatate) for the treatment of unresectable or metastatic progressive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a cost-effectiveness analysis for Scotland. *BMC Cancer*. 2021 Jan 5;21(1):10.
  15. Leeuwenkamp O, Smith-Palmer J, Ortiz R, Werner A, Valentine W, Blachier M, Walter T. Cost-effectiveness of Lutetium [<sup>177</sup>Lu] oxodotretotide versus best supportive care with octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumors in France. *J Med Econ*. 2020 Dec;23(12):1534-1541.
  16. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0284-Lutathera\\_combined.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0284-Lutathera_combined.pdf)

17. Arenaza A, Diez R, Esteve J, Di Nicolantonio R, Gostkorzewicz J, Martínez C, Martínez Llinàs D, Martinez-Lopez J, Montesinos P, Moure-Fernández A, Sierra J, Vinent JL. Cost-Effectiveness Of Midostaurin In The Treatment Of Acute Myeloid Leukemia With The FLT3 Mutation In Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019 Nov 13;11:683-694.
18. Tremblay G, Dolph M, Patel S, Brandt P, Forsythe A. Cost-effectiveness analysis for midostaurin versus standard of care in acute myeloid leukemia in the United Kingdom. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018 Oct 4;16:33.
19. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2879940/fr/rydapt-lam-22052018-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2879940/fr/rydapt-lam-22052018-avis-efficience)
20. Zhong L, Tran AT, Tomasino T, Nugent E, Smith JA. Cost-Effectiveness of Niraparib and Olaparib as Maintenance Therapy for Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018 Dec;24(12):1219-1228.
21. Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics.* 2019 Mar;37(3):391-405.
22. [http://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/MWCEPAC\\_OVARIAN\\_FINAL\\_EVIDENCE\\_REPORT\\_10112017-1.pdf](http://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/MWCEPAC_OVARIAN_FINAL_EVIDENCE_REPORT_10112017-1.pdf)
23. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta673/evidence/committee-papers-pdf-9014692142>
24. Sepassi A, Saunders IM, Bounthavong M, Taplitz RA, Logan C, Watanabe JH. Cost Effectiveness of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis Compared with Pre-Emptive Therapy in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in the United States. *Pharmacoecon Open.* 2023 May;7(3):393-404.

25. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6846305293>
26. Joish VN, Frech F, Lapuerta P. Cost-effectiveness analysis of telotristat ethyl for treatment of carcinoid syndrome diarrhea inadequately controlled with somatostatin analogs. *J Med Econ.* 2018 Feb;21(2):182-188.
27. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0704%20Oxervate%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20May%2026%2C%202022\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0704%20Oxervate%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20May%2026%2C%202022_for%20posting.pdf)
28. Broekhoff TF, Sweegers CCG, Krijkamp EM, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Goettsch WG, Vreman RA. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands With Relapse Scenarios. *Value Health.* 2021 Jun;24(6):759-769.
29. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr.* 2020 Dec;227:274-280.e2.
30. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-9191287693>
31. <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-issues-final-report-on-sma/>
32. Mason JM, Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, Mitchell E, Norrie J, Williams HC; U.K. Dermatology Clinical Trials Network's STOP GAP team. Ciclosporin compared with prednisolone therapy for patients with pyoderma gangrenosum: cost-

- effectiveness analysis of the STOP GAP trial. *Br J Dermatol.* 2017 Dec;177(6):1527-1536.
33. eauchemin, C (Beauchemin, C.) ; Castonguay, A (Castonguay, A.) ; Chan, ES (Chan, E. S.) ; Dellon, ES (Dellon, E. S.) ; Feagan, BG (Feagan, B. G.) ; Ma, C (Ma, C.) ; Wasserman, S (Wasserman, S.) ; Cook, J (Cook, J.) ; Claveau, D (Claveau, D.)  
Economic Evaluation of Budesonide Orodispersible Tablets for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Cost-Utility Analysis (2021)
34. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6656697901>
35. Choe JH, Abdel-Azim H, Padula WV, Abou-El-Enein M. Cost-effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel as Second-line or Later Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open.* 2022 Dec 1;5(12):e2245956.
36. Wakase S, Teshima T, Zhang J, Ma Q, Fujita T, Yang H, Chai X, Qi CZ, Liu Q, Wu EQ, Igarashi A. Cost Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in Japan. *Transplant Cell Ther.* 2021 Jun;27(6):506.e1-506.e10.
37. Wakase S, Teshima T, Zhang J, Ma Q, Watanabe Y, Yang H, Qi CZ, Chai X, Xie Y, Wu EQ, Igarashi A. Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther.* 2021 Mar;27(3):241.e1-241.e11.
38. Gye A, Goodall S, De Abreu Lourenco R. Cost-effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel Versus Blinatumomab in Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Partitioned Survival Model to Assess the Impact of an

- Outcome-Based Payment Arrangement. *Pharmacoeconomics*. 2023 Feb;41(2):175-186.
39. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah\\_Report\\_Tecnico\\_20.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah_Report_Tecnico_20.09.2021.pdf)
40. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah\\_Report\\_Tecnico\\_20.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah_Report_Tecnico_20.09.2021.pdf)
41. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306%20Kymriah%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>
42. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2911335/en/kymriah-ldgcb-15012019-avis-efficiencie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911335/en/kymriah-ldgcb-15012019-avis-efficiencie)
43. Muszbek N, Remak E, Xin Q, McNamara L, Jones T. Cost-utility analysis of mogamulizumab in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome cutaneous T-cell lymphoma. *J Comp Eff Res*. 2023 Jul;12(7):CER.
44. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0244%20Poteligeo%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%2C%20July%2013%2C%202022.pdf>
45. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta754/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10895912605>
46. Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2019 Mar;37(3):391-405.

47. [http://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/MWCEPAC\\_OVARIAN\\_FINAL\\_EVIDENCE\\_REPORT\\_10112017-1.pdf](http://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/MWCEPAC_OVARIAN_FINAL_EVIDENCE_REPORT_10112017-1.pdf)
48. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta611/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6963975614>
49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931513/>
50. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0237%20Vyxeos%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
51. Bewersdorf JP, Patel KK, Goshua G, Shallis RM, Podoltsev NA, Huntington SF, Zeidan AM. Cost-effectiveness of liposomal cytarabine/daunorubicin in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2022 Mar 17;139(11):1766-1770. doi: 10.1182/blood.2021014401. Erratum in: *Blood*. 2023 Apr 6;141(14):1778.
52. Kambhampati S, Saumoy M, Schneider Y, Serrao S, Solaimani P, Budde LE, Mei MG, Popplewell LL, Siddiqi T, Zain J, Forman SJ, Kwak LW, Rosen ST, Danilov AV, Herrera AF, Thiruvengadam NR. Cost-effectiveness of second-line axicabtagene ciloleucel in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022 Nov 10;140(19):2024-2036.
53. Choe JH, Abdel-Azim H, Padula WV, Abou-El-Enain M. Cost-effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel as Second-line or Later Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1;5(12):e2245956.
54. Bastos-Oreiro M, de Las Heras A, Presa M, Casado MA, Pardo C, Martín-Escudero V, Sureda A. Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel vs.



Tisagenlecleucel for the Management of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Spain. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 21;14(3):538.

55. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, Cheng P, Ramsey SD. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. 2018 Dec;21(12):1238-1245. doi: 10.1080/13696998.2018.1529674. Epub 2018 Oct 16. Erratum in: *J Med Econ*. 2018 Dec;21(12):1255.
56. Oluwole OO, Ray MD, Davies N, Bradford R, Jones C, Patel AR, Locke FL. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for the treatment of 3L + relapsed/refractory large B-cell lymphoma in the United States: incorporating longer survival results. *J Med Econ*. 2024 Jan-Dec;27(1):230-239.
57. Oluwole OO, Patel AR, Vadgama S, Smith NJ, Blissett R, Feng C, Dickinson M, Johnston PB, Perales MA. An updated cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma patients in the United States. *J Med Econ*. 2024 Jan-Dec;27(1):77-83.
58. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta\\_Report\\_Tecnico\\_28.07.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta_Report_Tecnico_28.07.2021.pdf)
59. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0293REC-Yescarta-meta.pdf>
60. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta895/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-13067656093>
61. [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Amyloidosis\\_Evidence\\_Report\\_082918-1.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Amyloidosis_Evidence_Report_082918-1.pdf)

62. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0598-onpattro-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
63. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3082349/fr/onpattro-11062019-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3082349/fr/onpattro-11062019-avis-efficience)
64. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3082334/fr/tegsedi-14052019-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3082334/fr/tegsedi-14052019-avis-efficience)
65. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0603-tegsedi-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
66. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-6782713166>
67. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0784%20Myalepta%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation.pdf>
68. Gerds AT, Castro C, Snopek F, Flynn MM, Ellis AG, Manning M, Urbanski R. Cost-effectiveness of ropeginterferon alfa-2b-njft for the treatment of polycythemia vera. *J Comp Eff Res.* 2023 Sep;12(9):e230066.
69. Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey C, Bendapudi PK, Lee AI. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2021 Feb 18;137(7):969-976.
70. Caplacizumab (Cabliivi): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adults with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in combination with plasma exchange and immunosuppressive therapy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Apr. Report No.: SR0736.

71. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8955805789>
72. Mareque M, Montesinos P, Font P, Guinea JM, de la Fuente A, Soto J, Oyagüez I, Brockbank J, Iglesias T, Llinares J, Sierra J. Cost-Effectiveness Analysis of Gemtuzumab Ozogamicin for First-Line Treatment of Patients with Cd-33 Positive Acute Myeloid Leukaemia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021;13:263-277
73. Russell-Smith, T.A., Brockbank, J., Mamolo, C. *et al.* Cost Effectiveness of Gemtuzumab Ozogamicin in the First-Line Treatment of Acute Myeloid Leukaemia in the UK. *Pharmacoeconomics Open* 5, 677–691 (2021).
74. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3214393/en/symkevi-16062020-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214393/en/symkevi-16062020-avis-economique)
75. Foluso Agboola, Solomon Lubinga, Josh Carlson, Grace A. Lin, William B. Dreitlein, and Steven D. Pearson The effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2019 25:2, 143-148
76. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3146283/fr/takhzyro-15102019-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146283/fr/takhzyro-15102019-avis-efficience)
77. Viriato D, Bennett N, Sidhu R, Hancock E, Lomax H, Trueman D, MacLaren RE. An Economic Evaluation of Voretigene Neparvovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in the UK. *Adv Ther.* 2020 Mar;37(3):1233-1247.
78. Zimmermann M, Lubinga SJ, Banken R, Rind D, Cramer G, Synnott PG, Chapman RH, Khan S, Carlson J. Cost Utility of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *Value Health.* 2019 Feb;22(2):161-167.
79. Bhadhuri A, Dröschel D, Guldemann M, Jetschgo C, Banhazi J, Schwenkglens M, Sutherland CS. Cost-effectiveness of voretigene neparvovec in the treatment of

patients with inherited retinal disease with RPE65 mutation in Switzerland. BMC Health Serv Res. 2022 Jun 28;22(1):837.

80. <https://icer.org/assessment/inherited-retinal-disease-2018/>

81. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3101023/fr/luxturna-14052019-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3101023/fr/luxturna-14052019-avis-efficience)

82. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/evidence/committee-papers-pdf-6908685661>

83. Kambhampati S, Saumoy M, Schneider Y, Pak S, Budde LE, Mei MG, Siddiqi T, Popplewell LL, Wen YP, Zain J, Forman SJ, Kwak LW, Rosen ST, Danilov AV, Herrera AF, Thiruvengadam NR. Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin combined with chemoimmunotherapy in untreated diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2022 Dec 22;140(25):2697-2708.

84. Matasar M, Masaquel A, S Ho R, Launonen A, Ng CD, Wang R, Fox D, Hossain F, Li J, Burke JM. US cost-effectiveness analysis of polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. J Med Econ. 2023 Jan-Dec;26(1):1134-1144.

85. Betts KA, Thuresson PO, Felizzi F, Du EX, Dieye I, Li J, Schulz M, Masaquel AS. US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. J Comp Eff Res. 2020 Oct;9(14):1003-1015.

86. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3212804/en/polivy-16072020-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212804/en/polivy-16072020-avis-economique)

87. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0313%20Polivy%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>

88. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta756/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10895907421>
89. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta874/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11377858717>
90. Pandya BJ, Qi CZ, Garnham A, Yang H, Shah MV, Zeidan AM. Cost-effectiveness of gilteritinib for relapsed/refractory *FLT3*<sup>mut+</sup> acute myeloid leukemia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Oct;27(10):1469-1481.
91. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3210923/en/xospata-16062020-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3210923/en/xospata-16062020-avis-efficience)
92. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10202GilteritinibAMLfnEGR\\_REDACT-ABBREV\\_EarlyConv20May2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10202GilteritinibAMLfnEGR_REDACT-ABBREV_EarlyConv20May2020_final.pdf)
93. [https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/v4-1tsc-cost-effectivenessispor-2022bowditchposfinal-pdf.pdf?sfvrsn=25ec005\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/v4-1tsc-cost-effectivenessispor-2022bowditchposfinal-pdf.pdf?sfvrsn=25ec005_0)
94. [https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/sb-netherlands-ce-posdigital129208-pdf.pdf?sfvrsn=410226b8\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/sb-netherlands-ce-posdigital129208-pdf.pdf?sfvrsn=410226b8_0)
95. Colin Burke<sup>1</sup> · Catriona Crossan<sup>1</sup> · Emma Tyas<sup>1</sup> · Matthew Hemstock<sup>1</sup> · Dawn Lee<sup>1</sup> · Sally Bowditch A Cost-Utility Analysis of Add-On Cannabidiol Versus Usual Care Alone for the Treatment of Seizures Associated with Tuberous Sclerosis Complex in England and Wales (2024)
96. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0712%20Palynziq%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>

97. [https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2022/isporjoseph-yangposter-pdf.pdf?sfvrsn=86d745e4\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2022/isporjoseph-yangposter-pdf.pdf?sfvrsn=86d745e4_0)
98. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10207GlasdegibAML\\_inEGR\\_NOREDACT-ABBREV\\_Post29Oct2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10207GlasdegibAML_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post29Oct2020_final.pdf)
99. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0256%20Sarclisa%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2023%2C%202021\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0256%20Sarclisa%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2023%2C%202021_for%20posting.pdf)
100. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3237924/en/sarclisa-15122020-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237924/en/sarclisa-15122020-avis-economique)
101. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8900336989>
102. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne JG, Faghmous I, Masouleh BK, Malone DC, Bishop MR. Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Adv Ther.* 2022 Aug;39(8):3678-3695.
103. Ball G, Lemieux C, Cameron D, Seftel MD. Cost-Effectiveness of Brexucabtagene Autoleucel versus Best Supportive Care for the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma following Treatment with a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Canada. *Curr Oncol.* 2022 Mar 17;29(3):2021-2045.
104. Petersohn S, Salles G, Wang M, Wu J, Wade SW, Simons CL, Bennison C, Siddiqi R, Peng W, Kloos I, Castaigne G, Hess G. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with

- relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):730-740.
105. Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinte GA, Inocencio T, Wade SW, Bennison C, Shah B. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):421-431.
106. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Tecartus\\_Report\\_Tecnico\\_09.01.2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Tecartus_Report_Tecnico_09.01.2023.pdf)
107. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3277537/en/tecartus-08062021-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3277537/en/tecartus-08062021-avis-economique)
108. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta756/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10895907421>
109. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH\\_reimbursement\\_recommendation\\_fedratinib\\_%28inrebic%29\\_comp.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_fedratinib_%28inrebic%29_comp.pdf)
110. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH\\_reimbursement\\_recommendation\\_luspatercept\\_%28reblozyl%29.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_luspatercept_%28reblozyl%29.pdf)
111. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta809/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11137770829>
112. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3223752/en/givlaari-15092020-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223752/en/givlaari-15092020-avis-economique)

113. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243141/en/hepcludex-12012021-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243141/en/hepcludex-12012021-avis-economique)
114. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta896/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13069185374>
115. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808/evidence/appraisal-consultation-1-committee-papers-pdf-11134458253>
116. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy\\_Report\\_Tecnico\\_EN\\_23.12.2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy_Report_Tecnico_EN_23.12.2022.pdf)
117. [https://icer.org/wp-content/uploads/2023/10/MLD-Final-Evidence-Report\\_For-Publication\\_10302023.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2023/10/MLD-Final-Evidence-Report_For-Publication_10302023.pdf)
118. Broekhoff TF, Sweegers CCG, Krijkamp EM, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Goettsch WG, Vreman RA. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands With Relapse Scenarios. Value Health. 2021 Jun;24(6):759-769.
119. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma\\_Report\\_Tecnico\\_12.07.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma_Report_Tecnico_12.07.2021.pdf)
120. <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-issues-final-report-on-sma/>
121. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3242489/en/zolgensma-15122020-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242489/en/zolgensma-15122020-avis-economique)



122. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-9191287693>
123. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0734-Oxlumo.pdf>
124. Karampampa K, Zhang W, Venkatachalam M, Cotte FE, Dhanda D. Cost-effectiveness of idecabtagene vicleucel compared with conventional care in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma patients in Canada and France. *J Med Econ.* 2023 Jan-Dec;26(1):243-253.
125. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PG0240-Abecma.pdf>
126. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3310344/en/abecma-23112021-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310344/en/abecma-23112021-avis-economique)
127. <https://www.cadth.ca/pemigatinib>
128. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9204727213>
129. Liao W, Xu H, Hutton D, Wu Q, Zhou K, Luo H, Lei W, Feng M, Yang Y, Wen F, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Fourth- or Further-Line Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *Front Oncol.* 2021 Dec 6;11:692005.
130. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0265%20Qinlock%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20March%2031%2C%202022%20-%20For%20posting.pdf>
131. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3373565/fr/qinlock-19072022-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3373565/fr/qinlock-19072022-avis-economique)

132. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3291894/fr/evrydsi-20072021-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291894/fr/evrydsi-20072021-avis-economique)
133. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10895910013>
134. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0764REC-Koselugo.pdf>
135. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst20/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-11068867694>
136. Andreu Crespo MA, Castro-Feijóo L, Labarta-Aizpún JI, Peral C, Barrueta JA, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terres C. Cost-effectiveness of somatrogon in the Spanish pediatric population with growth hormone deficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023 Jul-Dec;23(10):1139-1146.
137. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0683%20Ngenla%20%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
138. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3350731/en/aspaveli-10052022-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350731/en/aspaveli-10052022-avis-economique)
139. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0779REC-Sogroya-meta.pdf>
140. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0266%20Minjuvi%20%20CADTH%20Final%20Recommendation-Final.pdf>
141. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3339503/en/minjuvi-12042022-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3339503/en/minjuvi-12042022-avis-economique)

142. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0769%20Imcivree%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation.pdf>
143. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst21/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11132639965>
144. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0663%20Enspryng%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20April%202023%2C%202021\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0663%20Enspryng%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20April%202023%2C%202021_for%20posting.pdf)
145. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0290%20Kimmtrak%20-%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20December%201%2C%202022.pdf>
146. Matthew Matasar, MD;<sup>1</sup> Javier Sanchez Alvarez, PhD;<sup>2</sup> Hélène Paris  , MA Econ.;<sup>3</sup> Eric Zuk, MBA;<sup>3</sup> Danilo Di Maio, PhD;<sup>2</sup> Sheila Shapouri, PharmD, MS;<sup>4</sup> Eunice Kim, RPh, MS;<sup>4</sup> Shih-Wen Lin, PhD, MPH<sup>4</sup> A Cost-effectiveness Analysis of Mosunetuzumab for Treatment of Third- or Higher-line (3L+) Relapsed or Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) in the United States (US) (2023)
147. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta892/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13064474413>
148. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0275%20Scemblix%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
149. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813/evidence/committee-papers-pdf-11186296957>

150. <http://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE/article/view/1548>
151. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0720-Livtencity.pdf>
152. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11321033005>
153. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3427787/en/xenpozyme-28022023-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427787/en/xenpozyme-28022023-avis-economique)
154. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3452504/fr/amvuttra-25042023-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3452504/fr/amvuttra-25042023-avis-economique)
155. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst26/evidence/committee-papers-pdf-11436750253>
156. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0782REC-Vyvgart-meta.pdf>
157. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3451308/en/vyvgart-11042023-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3451308/en/vyvgart-11042023-avis-economique)

# Allegato 1

Nome farmaco	Anno approvazione	Area terapeutica	Determina prezzo e rimborso	Indicazione	Anno di pubblicazione	Anno di costo unitario	Paese	Fonte di finanziamento	Attualizzazione- COSTI	Attualizzazione- EFFETTI	Analisi di sensibilità	PSA	ICER	ICER agg 2024	Prospettiva	Valuta	Beneficio	ICER in €	Comparatore	Orizzonte	Modello
Duralex®	2016	Oncologia	DETERMINA 13 gennaio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Duralex». (Determina n. 24/2023), (ZSA00341) (GU n.22 del 27-1-2023)	Duralex è indicato: in associazione con lenalidomide e desametassone o con bortezomib, meliflan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con bortezomib, talidomide e desametassone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con lenalidomide e desametassone, o bortezomib e desametassone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2018	2017	Stati Uniti	Industria	0,5%	0,5%	One-way	Si	156.385	202.982	Sistema sanitario	\$	QALY	190.803 €	Standard of care	100	Markov model
Duralex®	2016	Oncologia	DETERMINA 13 gennaio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Duralex». (Determina n. 24/2023), (ZSA00341) (GU n.22 del 27-1-2023)	Duralex è indicato: in associazione con lenalidomide e desametassone o con bortezomib, meliflan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con bortezomib, talidomide e desametassone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con lenalidomide e desametassone, o bortezomib e desametassone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2021	2019	Stati Uniti	No sponsor	3%	3%	One-way	Si	1.396.318	1.741.529	Sistema sanitario	\$	QALY	1.637.037 €	Standard of care	100	Markov model
Duralex®	2016	Oncologia	DETERMINA 13 gennaio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Duralex». (Determina n. 24/2023), (ZSA00341) (GU n.22 del 27-1-2023)	Duralex è indicato: in associazione con lenalidomide e desametassone o con bortezomib, meliflan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con bortezomib, talidomide e desametassone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con lenalidomide e desametassone, o bortezomib e desametassone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2021	2019	Stati Uniti	No sponsor	3%	3%	One-way	Si	1.060.832	1.323.101	Sistema sanitario	\$	QALY	1.243.715 €	Standard of care	100	Markov model
Duralex®	2016	Oncologia	DETERMINA 13 gennaio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Duralex». (Determina n. 24/2023), (ZSA00341) (GU n.22 del 27-1-2023)	Duralex è indicato: in associazione con lenalidomide e desametassone o con bortezomib, meliflan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con bortezomib, talidomide e desametassone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con lenalidomide e desametassone, o bortezomib e desametassone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2021	2020	Stati Uniti	Altro	3%	3%	One-way	Si	262.526	320.076	Sistema sanitario	\$	LYG	300.871 €	Standard of care	100	Markov model
Duralex®	2016	Oncologia	DETERMINA 13 gennaio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Duralex». (Determina n. 24/2023), (ZSA00341) (GU n.22 del 27-1-2023)	Duralex è indicato: in associazione con lenalidomide e desametassone o con bortezomib, meliflan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con bortezomib, talidomide e desametassone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. In associazione con lenalidomide e desametassone, o bortezomib e desametassone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2021	2020	Stati Uniti	altro	3%	3%	One-way	Si	388.364	473.499	Sistema sanitario	\$	QALY	445.089 €	Standard of care	100	Markov model
Ledaga®	2016	Oncologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Ledaga, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 2/30/2022), (ZSA02099) (GU Serie Generale n.79 del 04-04-2022)	Ledaga è indicato per il trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti	2021	2020	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	358.310	419.204	Società	\$	QALY	285.059 €	Standard of care	44	Markov model
Ledaga®	2016	Oncologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Ledaga, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 2/30/2022), (ZSA02099) (GU Serie Generale n.79 del 04-04-2022)	Ledaga è indicato per il trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti	2020	2017	Inghilterra	No sponsor	3,50%	3,50%	One-way	Si	44.915	58.201	Sistema sanitario	£	QALY	68.095 €	Standard of care	100	Markov model
Venclyxto®	2016	Oncologia	DETERMINA 16 maggio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Venclyxto». (Determina n. 373/2022), (ZSA01032) (GU n.11 del 20-5-2022)	Venclyxto in combinazione con obinuturamib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) non trattata in precedenza. Venclyxto in combinazione con ruxicimab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. Venclyxto in monoterapia è indicato per il trattamento della LLC in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti che hanno fallito la chemioterapia e a terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. Venclyxto in combinazione con un agente iponellante è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva.	2023	2020	Olanda	No sponsor	4%	1,50%	One-way	Si	49.928	60.269	Società	€	QALY	60.269 €	Standard of care	29	Partitioned survival model
Ocaliva®	2016	Gastroenterologia	DETERMINA 26 luglio 2017 Classificazione del medicinale per uso umano «Ocaliva, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1392/2017), (17A09919) (GU Serie Generale n.196 del 23-08-2017)	Ocaliva è indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA.	2021	2020	Canada	Altro	1,50%	1,50%	One-way	Si	815.514	954.108	Sistema sanitario	\$	QALY	648.793 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Cystadrop®	2016	Metabolismo	DETERMINA 19 febbraio 2019 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Cystadrop». (Determina n. 282/2019), (19A01443) (GU Serie Generale n.57 del 08-03-2019)	Cystadrop è indicato per il trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da 2 anni di età affetti da cistinosi.	2019	2018	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	162.755	198.123	Società	\$	QALY	134.724 €	Standard of care	44	Markov model
Bavencio®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Bavencio». (Determina n. 215/2022), (ZSA01786) (GU n.65 del 18-3-2022)	Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico. Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urotelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino. Bavencio in associazione con aciclicina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (renal cell carcinoma, RCC) avanzato	2022	2022	Stati Uniti	Altro	3%	3%	One-way	Si	38.370	43.169	Sistema sanitario	\$	QALY	40.522 €	Best supportive care	10	Markov model
Bavencio®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Bavencio». (Determina n. 215/2022), (ZSA01786) (GU n.65 del 18-3-2022)	Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico. Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urotelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino. Bavencio in associazione con aciclicina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (renal cell carcinoma, RCC) avanzato	2022	2022	Stati Uniti	Altro	3%	3%	One-way	Si	16.150	18.145	Sistema sanitario	\$	QALY	17.056 €	Best supportive care	10	Markov model
Bavencio®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Bavencio». (Determina n. 215/2022), (ZSA01786) (GU n.65 del 18-3-2022)	Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico. Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urotelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino. Bavencio in associazione con aciclicina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (renal cell carcinoma, RCC) avanzato	2020	2019	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	29.245	36.091	Sistema sanitario	£	QALY	42.226 €	Do nothing	25	Partitioned survival model

Besposna®	2017	Oncologia	DETERMINA 21 maggio 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Besposna». (Determina n. 808/2018, (18A03914) GIU Scie Generale n.130 del 07-06-2018)	Besposna è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B (CD22-positivi, recidivante o refrattaria). I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinasi (TKI).	2021	2017	Svezia	Industria	3%	3%	One-way and Two-way	SI	16.219	21.135	Società	€	QALY	21.135 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Besposna®	2017	Oncologia	DETERMINA 21 maggio 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Besposna». (Determina n. 808/2018, (18A03914) GIU Scie Generale n.130 del 07-06-2018)	Besposna è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B (CD22-positivi, recidivante o refrattaria). I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinasi (TKI).	2021	2017	Norvegia	Industria	4%	4%	One-way and Two-way	SI	44.405	56.462	Società	€	QALY	56.462 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Besposna®	2017	Oncologia	DETERMINA 21 maggio 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Besposna». (Determina n. 808/2018, (18A03914) GIU Scie Generale n.130 del 07-06-2018)	Besposna è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B (CD22-positivi, recidivante o refrattaria). I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinasi (TKI).	2017	2016	Inghilterra	Soggetti pubblici	1,50%	1,50%	One-way	SI	40.013	52.681	Sistema sanitario	£	QALY	61.637 €	Best supportive care	60	Markov model
Lutathera®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019, (19A02096) GIU n.75 del 29-3-2019)	Lutathera è indicato ai pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.	2021	2019	Olanda	No sponsor	4%	1,50%	Not specified	SI	53.500	66.318	Sistema sanitario	€	QALY	66.318 €	Standard of care	not specified	Markov model
Lutathera®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019, (19A02096) GIU n.75 del 29-3-2019)	Lutathera è indicato ai pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.	2021	2020	Scocia	Altro	3,50%	3,50%	One-way	SI	26.830	32.676	Sistema sanitario	£	QALY	38.231 €	Best supportive care	20	Partitioned survival model
Lutathera®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019, (19A02096) GIU n.75 del 29-3-2019)	Lutathera è indicato ai pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.	2020	2016	Francia	Altro	4%	4%	One-way	SI	42.106	50.839	Sistema sanitario	€	QALY	50.839 €	Standard of care	20	Partitioned survival model
Lutathera®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019, (19A02096) GIU n.75 del 29-3-2019)	Lutathera è indicato ai pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.	2020	2016	Francia	Altro	4%	4%	One-way	SI	59.769	72.166	Sistema sanitario	€	QALY	72.166 €	Standard of care	20	Partitioned survival model
Lutathera®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019, (19A02096) GIU n.75 del 29-3-2019)	Lutathera è indicato ai pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.	2023	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	SI	45.077	49.947	Società	\$	QALY	33.964 €	Standard of care	20	Partitioned survival model
Lutathera®	2017	Oncologia	DETERMINA 11 marzo 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019, (19A02096) GIU n.75 del 29-3-2019)	Lutathera è indicato ai pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.	2023	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	SI	27.006	29.924	Società	\$	QALY	20.348 €	Standard of care	20	Partitioned survival model
Rydapt®	2017	Oncologia	DETERMINA 31 luglio 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Rydapt». (Determina n. 1228/2018, (18A05409) GIU n.189 del 16-8-2018)	Rydapt è indicato in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguite, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (vedere paragrafo 4.2) * in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitaria (mast cell leukaemia, MCL).	2019	2017	Spagna	Industria	3%	3%	One-way	SI	32.854	39.516	Sistema sanitario	€	QALY	39.516 €	Standard of care	3	Partitioned survival model
Rydapt®	2017	Oncologia	DETERMINA 31 luglio 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Rydapt». (Determina n. 1228/2018, (18A05409) GIU n.189 del 16-8-2018)	Rydapt è indicato in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguite, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (vedere paragrafo 4.2) * in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitaria (mast cell leukaemia, MCL).	2018	2017	Inghilterra	Industria	3,50%	3,50%	Not specified	SI	32.465	42.068	Sistema sanitario	£	LYG	49.220 €	Best supportive care	10	Partitioned survival model
Rydapt®	2017	Oncologia	DETERMINA 31 luglio 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Rydapt». (Determina n. 1228/2018, (18A05409) GIU n.189 del 16-8-2018)	Rydapt è indicato in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguite, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (vedere paragrafo 4.2) * in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitaria (mast cell leukaemia, MCL).	2018	2017	Inghilterra	Industria	3,50%	3,50%	Not specified	SI	36.826	47.719	Sistema sanitario	£	QALY	55.831 €	Best supportive care	10	Partitioned survival model
Rydapt®	2017	Oncologia	DETERMINA 31 luglio 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Rydapt». (Determina n. 1228/2018, (18A05409) GIU n.189 del 16-8-2018)	Rydapt è indicato in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguite, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (vedere paragrafo 4.2) * in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitaria (mast cell leukaemia, MCL).	2018	2017	Francia	Soggetti pubblici	4,00%	4,00%	Not specified	SI	76.274	91.484	Sistema sanitario	€	QALY	91.484 €	Best supportive care	100	Not specified
Zejula®	2017	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula». (Determina n. DG/1409/2021), (21A07106) GIU n.290 del 6-12-2021)	Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stanno rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino. * come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stanno rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.	2018	2017	Stati Uniti	No sponsor	Non scontato	Non scontato	One-way	SI	235.000	305.021	Sistema sanitario	\$	LYG	286.720 €	Standard of care	5	Decision tree model
Zejula®	2017	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula». (Determina n. DG/1409/2021), (21A07106) GIU n.290 del 6-12-2021)	Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stanno rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino. * come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stanno rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.	2018	2018	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	68.287	86.806	Sistema sanitario	\$	QALY	81.598 €	Standard of care	100	Decision tree model
Zejula®	2017	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula». (Determina n. DG/1409/2021), (21A07106) GIU n.290 del 6-12-2021)	Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stanno rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino. * come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stanno rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.	2018	2018	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	108.287	137.653	Sistema sanitario	\$	QALY	129.394 €	Standard of care	100	Decision tree model

Zejula®	2017	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula». (Determina n. DG14/09/2021), (21A07106) (GU n.290 del 6-12-2021)	Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino - come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.	2017	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	One-way	SI	245.902	319.171	Sistema sanitario	\$	LYG	300.021 €	Standard of care	15	Markov model
Zejula®	2017	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula». (Determina n. DG14/09/2021), (21A07106) (GU n.290 del 6-12-2021)	Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino - come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.	2017	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	One-way	SI	291.454	378.296	Sistema sanitario	\$	QALY	355.598 €	Standard of care	15	Markov model
Zejula®	2017	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula». (Determina n. DG14/09/2021), (21A07106) (GU n.290 del 6-12-2021)	Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino - come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.	2020	2019	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	13.870	17.117	Sistema sanitario	£	QALY	20.027 €	Best supportive care	39	Partitioned survival model
Zejula®	2017	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula». (Determina n. DG14/09/2021), (21A07106) (GU n.290 del 6-12-2021)	Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino - come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che siano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.	2020	2019	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	18.856	23.270	Sistema sanitario	£	QALY	27.226 €	Best supportive care	39	Partitioned survival model
Xermeo®	2017	Endocrinologia	DETERMINA 27 novembre 2018 Classificazione del medicinale per uso umano «Xermeo», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1879/2018), (18A07966) (GU Serie Generale n.299 del 13-12-2018)	Xermeo è indicato per il trattamento della diurea da sindrome carcinoide in associazione con la terapia con analogo della somatostatina (SSA) in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la terapia SSA.	2017	2017	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	142.545	185.018	Sistema sanitario	\$	QALY	173.917 €	Standard of care	100	Markov model
Jorveza®	2017	Gastroenterologia	ano «Jorveza», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 690/2022), (22A06924) (GU Serie Generale n.288 del 11-10-2022)	Jorveza è indicato per il trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) negli adulti (età superiore a 18 anni).	2021	2021	Canada	Industria	1,50%	1,50%	Not specified	SI	30.555	35.485	Sistema sanitario	\$	QALY	24.130 €	Do nothing	5	Markov model
Jorveza®	2017	Gastroenterologia	DETERMINA 26 settembre 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Jorveza», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 690/2022), (22A06924) (GU Serie Generale n.288 del 11-10-2022)	Jorveza è indicato per il trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) negli adulti (età superiore a 18 anni).	2021	2021	Canada	Industria	1,50%	1,50%	Not specified	SI	1073	1246	Sistema sanitario	\$	QALY	847 €	Do nothing	5	Markov model
Aklief®	2017	Gastroenterologia	DETERMINA 17 settembre 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Aklief». (Determina n. 1438/2018), (18A06269) (GU Serie Generale n.234 del 08-10-2018)	Aklief è indicato per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn limitata non attivamente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Aklief deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole.	2018	2017	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	1,50%	One-way	SI	15.471	20.047	Sistema sanitario	£	QALY	23.455 €	Standard of care	40	Markov model
Prevyms®	2017	Infezioni	DETERMINA 3 settembre 2018 Classificazione del medicinale per uso umano «Prevyms», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1407/2018), (18A05928) (GU Serie Generale n.216 del 17-09-2018)	Prevyms è indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV recettivi (R-) trapianto allogeneico di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT). PREVYMIS è indicato per la profilassi della malattia da CMV in pazienti adulti sieronegativi per CMV che hanno ricevuto un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV (D+R-). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.	2023	2021	Stati Uniti	Altro	3%	3%	One-way	SI	59.356	71.394	Sistema sanitario	\$	QALY	67.110 €	Standard of care	10	Decision tree model
Prevyms®	2017	Infezioni	DETERMINA 3 settembre 2018 Classificazione del medicinale per uso umano «Prevyms», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1407/2018), (18A05928) (GU Serie Generale n.216 del 17-09-2018)	Prevyms è indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV recettivi (R-) trapianto allogeneico di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT). PREVYMIS è indicato per la profilassi della malattia da CMV in pazienti adulti sieronegativi per CMV che hanno ricevuto un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV (D+R-). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.	2018	2016	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	10.904	14.356	Sistema sanitario	£	QALY	16.797 €	Best supportive care	101	Markov model
Ocervate®	2017	Neurologia	DETERMINA 12 gennaio 2021 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Ocervate», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 43/2021), (21A00207) (GU n.17 del 22-1-2021)	Ocervate è indicato nel trattamento della cistrite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti.	2022	2021	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	1.368.740	1.589.564	Società	\$	QALY	1.080.904 €	Standard of care	36	Markov model
Spinzaza®	2017	Neurologia	DETERMINA 25 settembre 2017 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Spinzaza». (Determina n. 1611/2017), (17A06571) (GU n.226 del 27-9-2017)	Spinzaza è indicato nel trattamento dell'arafia muscolare spinale Sq	2021	2019	Olanda	Altro	4%	1,50%	One-way	SI	647.850	803.073	Società	€	QALY	803.073 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Spinzaza®	2017	Neurologia	DETERMINA 25 settembre 2017 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Spinzaza». (Determina n. 1611/2017), (17A06571) (GU n.226 del 27-9-2017)	Spinzaza è indicato nel trattamento dell'arafia muscolare spinale Sq	2020	2018	Stati Uniti	Altro	3%	3,00%	Not specified	SI	330.558	420.202	Società	\$	LYG	394.900 €	Do nothing	3	Markov model
Spinzaza®	2017	Neurologia	DETERMINA 25 settembre 2017 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Spinzaza». (Determina n. 1611/2017), (17A06571) (GU n.226 del 27-9-2017)	Spinzaza è indicato nel trattamento dell'arafia muscolare spinale Sq	2020	2018	Stati Uniti	Altro	3%	3,00%	Not specified	SI	508.481	646.476	Società	\$	LYG	607.687 €	Do nothing	3	Markov model
Spinzaza®	2017	Neurologia	DETERMINA 25 settembre 2017 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Spinzaza». (Determina n. 1611/2017), (17A06571) (GU n.226 del 27-9-2017)	Spinzaza è indicato nel trattamento dell'arafia muscolare spinale Sq	2019	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	3%	3,00%	One-way	SI	1.112.000	1.443.333	Sistema sanitario	\$	QALY	1.356.733 €	Best supportive care	100	Markov model
Spinzaza®	2017	Neurologia	DETERMINA 25 settembre 2017 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Spinzaza». (Determina n. 1611/2017), (17A06571) (GU n.226 del 27-9-2017)	Spinzaza è indicato nel trattamento dell'arafia muscolare spinale Sq	2019	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	3%	3,00%	One-way	SI	590.000	765.797	Sistema sanitario	\$	LYG	719.849 €	Best supportive care	100	Markov model
Verkazia®	2017	Neurologia	DETERMINA 6 luglio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Verkazia» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 716/2020), (20A06925) (GU Serie Generale n.178 del 16-07-2020)	Verkazia è indicato nel trattamento della cistite/compligritide di Verkal/VK/C severa nei bambini al di sopra di 4 anni e negli adolescenti.	2017	2015	Inghilterra	Altro	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	23.374	30.847	Sistema sanitario	£	QALY	36.091 €	Standard of care	2	Markov model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023), (23A04400) (GU n.184 del 6-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: • Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. • Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. • Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	126.593	152.268	Sistema sanitario	\$	QALY	143.132 €	Standard of care	44	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023), (23A04400) (GU n.184 del 6-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: • Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. • Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. • Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	128.012	153.975	Società	\$	QALY	144.737 €	Standard of care	45	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023), (23A04400) (GU n.184 del 6-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: • Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. • Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. • Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.	2021	2018	Giappone	Industria	2%	2%	One-way	SI	5.476.496	5.920.616	Sistema sanitario	yen	QALY	36.116 €	Standard of care	44	Partitioned survival model

Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2021	2018	Giappone	Industria	2%	2%	One-way	Si	2.035.071	2.200.107	Sistema sanitario	yes	QALY	13.421 €	Standard of care	100	Decision tree model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2021	2018	Giappone	Industria	2%	2%	One-way	Si	2.644.702	2.859.176	Sistema sanitario	yes	QALY	17.441 €	Standard of care	100	Decision tree model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2022	2022	Austria	Industria	5%	5%	Not specified	No	88.979	100.496	Sistema sanitario	\$	QALY	60.298 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2019	2019	Italia	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	28.588	34.386	Sistema sanitario	€	LYG	34.386 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2019	2019	Italia	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	32.544	39.145	Sistema sanitario	€	QALY	39.145 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2019	2019	Italia	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	57.492	69.153	Sistema sanitario	€	LYG	69.153 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2019	2019	Italia	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	60.681	72.989	Sistema sanitario	€	QALY	72.989 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2023	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	193.516	201.714	Società	\$	QALY	137.166 €	Best supportive care	30	Partitioned survival model
Kymriah®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 luglio 2023 Regime di rimborso/riprezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 519/2023). (23A04400) (GU n.184 del 8-8-2023)	Kymriah è indicato per il trattamento di: «Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.» «Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.» «Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.»	2019	2019	Francia	Soggetti pubblici	4,00%	4,00%	Not specified	Si	294.381	343.339	Sistema sanitario	€	QALY	343.339 €	Standard of care	10	Partitioned survival model
Poteligo®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Poteligo» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1207/2020). (20A06618) (GU n.306 del 10-12-2020)	Poteligo è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungine (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica.	2023	2019	Inghilterra	Industria	3,50%	3,50%	One-way	Si	28.233	34.842	Sistema sanitario	£	QALY	40.765 €	Standard of care	45	Partitioned survival model
Poteligo®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Poteligo» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1207/2020). (20A06618) (GU n.306 del 10-12-2020)	Poteligo è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungine (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica.	2022	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	Si	97.960	108.543	Società	\$	QALY	73.809 €	Standard of care	30	Partitioned survival model
Poteligo®	2018	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Poteligo» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1207/2020). (20A06618) (GU n.306 del 10-12-2020)	Poteligo è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungine (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica.	2020	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	33.819	42.569	Sistema sanitario	£	QALY	49.806 €	Standard of care	45	Partitioned survival model
Rubraca®	2018	Oncologia	DETERMINA 16 ottobre 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1508/2019). (19A06970) (GU n.266 del 12-11-2019)	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platinio sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.	2018	2018	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	68.287	86.391	Sistema sanitario	\$	QALY	81.208 €	Standard of care	100	Decision tree model
Rubraca®	2018	Oncologia	DETERMINA 16 ottobre 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1508/2019). (19A06970) (GU n.266 del 12-11-2019)	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platinio sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.	2018	2018	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	108.287	136.995	Sistema sanitario	\$	QALY	128.775 €	Standard of care	100	Decision tree model
Rubraca®	2018	Oncologia	DETERMINA 16 ottobre 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1508/2019). (19A06970) (GU n.266 del 12-11-2019)	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platinio sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.	2017	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	One-way	Si	320.236	415.654	Sistema sanitario	\$	LYG	390.715 €	Standard of care	15	Markov model
Rubraca®	2018	Oncologia	DETERMINA 16 ottobre 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1508/2019). (19A06970) (GU n.266 del 12-11-2019)	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platinio sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.	2017	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	One-way	Si	369.175	479.175	Sistema sanitario	\$	QALY	450.425 €	Standard of care	15	Markov model
Rubraca®	2018	Oncologia	DETERMINA 16 ottobre 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1508/2019). (19A06970) (GU n.266 del 12-11-2019)	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platinio sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.	2017	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	One-way	Si	217.738	282.615	Sistema sanitario	\$	LYG	265.658 €	Standard of care	15	Markov model
Rubraca®	2018	Oncologia	DETERMINA 16 ottobre 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1508/2019). (19A06970) (GU n.266 del 12-11-2019)	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platinio sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.	2017	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	One-way	Si	294.593	382.370	Sistema sanitario	\$	QALY	359.428 €	Standard of care	15	Markov model
Rubraca®	2018	Oncologia	DETERMINA 16 ottobre 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rubraca» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1508/2019). (19A06970) (GU n.266 del 12-11-2019)	Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platinio sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.	2019	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	50.429	63.477	Sistema sanitario	£	QALY	74.268 €	Best supportive care	30	Partitioned survival model
Vyxeos®	2018	Oncologia	DETERMINA 29 maggio 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vyxeos» ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 893/2019). (19A03832) (GU n.141 del 18-6-2019)	Vyxeos liposomal (danzonibina + citabina) è indicato per il trattamento di adulti con nuovo diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (tAML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC).	2022	2020	Stati Uniti	No sponsor	3%	3%	One-way	Si	319.660	389.734	Sistema sanitario	\$	QALY	366.350 €	Best supportive care	10	Partitioned survival model
Vyxeos®	2018	Oncologia	DETERMINA 29 maggio 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vyxeos» ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 893/2019). (19A03832) (GU n.141 del 18-6-2019)	Vyxeos liposomal (danzonibina + citabina) è indicato per il trattamento di adulti con nuovo diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (tAML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC).	2021	2021	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	85.832	99.680	Società	\$	QALY	67.782 €	Standard of care	15	Partitioned survival model



Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	66.381	79.844	Sistema sanitario	\$	QALY	75.053 €	Best supportive care	5	Partitioned survival model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way and Two-way	Si	93.547	112.520	Sistema sanitario	\$	QALY	105.769 €	Best supportive care	5	Markov model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	99.101	119.200	Sistema sanitario	\$	QALY	112.048 €	Standard of care	44	Partitioned survival model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	97.977	117.848	Società	\$	QALY	110.777 €	Standard of care	44	Partitioned survival model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2022	2021	Spagna	Industria	3%	3%	One-way	Si	10.999	12.903	Sistema sanitario	€	LYG	12.903 €	Standard of care	50	Partitioned survival model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2018	2017	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	58.146	75.471	Sistema sanitario	\$	QALY	70.943 €	Best supportive care	100	Decision tree model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2024	2022	Stati Uniti	Industria	3%	3%	Not specified	Si	19.994	22.464	Sistema sanitario	\$	QALY	21.116 €	Standard of care	45	Partitioned survival model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (Z3A0Q207) (GU n.264 del 11-11-2023)	Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 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. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattario o recidivante (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.	2023	2023	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	98.040	103.472	Sistema sanitario	\$	QALY	97.264 €	Best supportive care	50	Partitioned survival model

Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (ZIAA0207) (GU n.264 del 11-11-2023)	2020	2020	Italia	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	44.049	52.296	Sistema sanitario	€	LYG	52.296 €	Best supportive care	42	Markov model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (ZIAA0207) (GU n.264 del 11-11-2023)	2020	2020	Italia	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	54.699	64.940	Sistema sanitario	€	QALY	64.940 €	Best supportive care	42	Markov model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (ZIAA0207) (GU n.264 del 11-11-2023)	2023	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	404.418	448.110	Società	\$	QALY	304.715 €	Best supportive care	50	Partitioned survival model
Yescarta®	2018	Oncologia	DETERMINA 6 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. 675/2023). (ZIAA0207) (GU n.264 del 11-11-2023)	2022	2021	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	51.996	62.803	Sistema sanitario	£	QALY	73.480 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Myalepta®	2018	Endocrinologia	DETERMINA 9 maggio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Myalepta». (Determina n. 329/2022). (ZIA00066) (GU Serie Generale n.119 del 23-05-2022)	2024	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	5.308.188	2.263.692	Società	\$	QALY	1.539.311 €	Best supportive care	95	Markov model
Besremi®	2018	Ematologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Besremi, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 245/2022). (ZIA01213) (GU n. 82 del 7-4-2022)	2023	2022	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	12.876	14.466	Sistema sanitario	\$	QALY	13.598 €	Standard of care	5	Markov model
Cabivi®	2018	Ematologia	DETERMINA 3 gennaio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Cabivi, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 34/2020). (ZIA00265) (GU Serie Generale n.13 del 17-01-2020)	2020	2019	Stati Uniti	Altro	3%	3%	ONE WAY	Si	1.482.260	1.848.718	Sistema sanitario	\$	QALY	1.737.795 €	Best supportive care	5	Decision tree model
Cabivi®	2018	Ematologia	DETERMINA 3 gennaio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Cabivi, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 34/2020). (ZIA00265) (GU Serie Generale n.13 del 17-01-2020)	2022	2022	Canada	Altro	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	269.158	298.237	Società	\$	QALY	202.801 €	Best supportive care	53	Decision tree model
Cabivi®	2018	Ematologia	DETERMINA 3 gennaio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Cabivi, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 34/2020). (ZIA00265) (GU Serie Generale n.13 del 17-01-2020)	2019	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	37.986	47.815	Sistema sanitario	£	QALY	55.944 €	Best supportive care	55	Markov model
Mylotarg®	2018	Ematologia	DETERMINA 29 maggio 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Mylotarg, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 896/2019). (ZIA00363) (GU n.141 del 18-6-2019)	2021	2020	Spagna	Industria	3%	3%	One-way	Si	18.235	21.281	Sistema sanitario	€	LYG	21.281 €	Best supportive care	40	Partitioned survival model
Mylotarg®	2018	Ematologia	DETERMINA 29 maggio 2019 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Mylotarg, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 896/2019). (ZIA00363) (GU n.141 del 18-6-2019)	2021	2017	Inghilterra	Industria	3,50%	3,50%	One-way	Si	13.561	17.572	Sistema sanitario	£	QALY	20.559 €	Best supportive care	40	Partitioned survival model
Opnat®	2018	Neurologia	DETERMINA 15 gennaio 2020 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Opnat». (Determina n. 77/2020). (ZIA00545) (GU n.24 del 30-1-2020)	2018	2018	Stati Uniti	Soggetti pubblici	3%	3%	One-way	Si	835.000	1.061.444	Sistema sanitario	\$	QALY	997.757 €	Best supportive care	100	Markov model
Opnat®	2018	Neurologia	DETERMINA 15 gennaio 2020 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Opnat». (Determina n. 77/2020). (ZIA00545) (GU n.24 del 30-1-2020)	2019	2019	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	Si	736.818	881.256	Società	\$	QALY	599.254 €	Best supportive care	20	Markov model
Opnat®	2018	Neurologia	DETERMINA 15 gennaio 2020 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Opnat». (Determina n. 77/2020). (ZIA00545) (GU n.24 del 30-1-2020)	2019	2018	Francia	Soggetti pubblici	4%	4%	Not specified	Si	436.405	516.727	Sistema sanitario	€	QALY	516.727 €	Best supportive care	40	Markov model
Tegedi®	2018	Neurologia	DETERMINA 15 maggio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tegedi, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 607/2020). (ZIA00758) (GU n.135 del 27-5-2020)	2019	2019	Francia	Soggetti pubblici	4%	4%	Not specified	Si	795.843	928.199	Sistema sanitario	€	QALY	928.199 €	Best supportive care	20	Markov model
Tegedi®	2018	Neurologia	DETERMINA 15 maggio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tegedi, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 607/2020). (ZIA00758) (GU n.135 del 27-5-2020)	2020	2020	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	523.448	612.407	Società	\$	QALY	416.437 €	Best supportive care	41	Markov model
Tegedi®	2018	Neurologia	DETERMINA 15 maggio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tegedi, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 607/2020). (ZIA00758) (GU n.135 del 27-5-2020)	2018	2017	Inghilterra	Soggetti pubblici	1,50%	1,50%	One-way	Si	324.054	419.907	Sistema sanitario	£	QALY	491.291 €	Best supportive care	41	Markov model
Laxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Laxturna ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (ZIA07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	2020	2019	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	95.072	117.327	Sistema sanitario	£	QALY	137.273 €	Best supportive care	100	Markov model
Laxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Laxturna ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (ZIA07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	2018	2017	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	643.800	835.627	Sistema sanitario	\$	QALY	785.489 €	Best supportive care	100	Markov model

Luxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (20A07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RP665 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vivai.	2022	2019	Svizzera	Industria	3%	3%	One-way	SI	113.526	120.797	Sistema sanitario	CHF	QALY	124.421 €	Best supportive care	100	Markov model
Luxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (20A07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RP665 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vivai.	2022	2019	Svizzera	Industria	3%	3%	One-way	SI	62.947	66.978	Sistema sanitario	CHF	QALY	68.987 €	Best supportive care	100	Markov model
Luxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (20A07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RP665 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vivai.	2018	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	3%	3%	One-way	SI	287.915	373.702	Sistema sanitario	\$	QALY	351.280 €	Best supportive care	100	Markov model
Luxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (20A07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RP665 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vivai.	2018	2017	Stati Uniti	Soggetti pubblici	3%	3%	One-way	SI	135.331	175.654	Società	\$	QALY	165.115 €	Best supportive care	100	Markov model
Luxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (20A07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RP665 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vivai.	2019	2018	Francia	Soggetti pubblici	4%	4%	Not specified	SI	191.811	227.115	Sistema sanitario	€	QALY	227.115 €	Best supportive care	85	Markov model
Luxturna®	2018	Oftalmologia	DETERMINA 22 dicembre 2020 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Luxturna» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina DG/1344/2020). (20A07274) (GU n.6 del 9-1-2021)	Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RP665 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vivai.	2019	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	86.635	109.051	Sistema sanitario	£	QALY	127.500 €	Best supportive care	85	Markov model
Symkevi®	2018	Pneumologia	DETERMINA 21 aprile 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Symkevi». (Determina n. 295/2022). (22A02649) (GU n.101 del 2-5-2022)	Symkevi è indicato in un regime di associazione a vavacarb compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 6 anni, emozipoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene regolatore della conduttanza trasmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L260V, R352Q, A455E, D579K, T11-3A—G, S94SL, S977E, R1070W, D1152H, Z789—G—A, L372-26A—G e I3849-108C—T.	2020	2019	Francia	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	SI	945.278	1.102.487	Sistema sanitario	€	QALY	1.102.487 €	Best supportive care	3	Not specified
Takzyro®	2018	Pneumologia	DETERMINA 10 febbraio 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Takzyro». (Determina n. DG/180/2021). (21A09977) (GU Serie Generale n.43 del 20-02-2021)	Takzyro è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.	2019	2018	Stati Uniti	Altro	3%	3%	Not specified	No	1.108.000	1.408.479	Sistema sanitario	\$	QALY	1.323.970 €	Do nothing	100	Markov model
Takzyro®	2018	Pneumologia	DETERMINA 10 febbraio 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Takzyro». (Determina n. DG/180/2021). (21A09977) (GU Serie Generale n.43 del 20-02-2021)	Takzyro è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.	2019	2017	Francia	Soggetti pubblici	4%	4%	Not specified	SI	1.082.064	1.262.022	Sistema sanitario	€	QALY	1.262.022 €	Standard of care	100	Markov model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way and Two-way	SI	84.308	101.407	Sistema sanitario	\$	QALY	95.323 €	Standard of care	5	Markov model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2023	2023	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	88.855	93.778	Sistema sanitario	\$	QALY	88.151 €	Standard of care	60	Partitioned survival model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2023	2023	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	70.719	74.637	Società	\$	QALY	70.159 €	Standard of care	60	Partitioned survival model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2020	2020	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	35.864	43.736	Sistema sanitario	\$	QALY	41.112 €	Standard of care	50	Partitioned survival model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2020	2020	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	SI	43.104	49.582	Sistema sanitario	€	QALY	49.582 €	Best supportive care	10	Partitioned survival model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2024	2024	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	394.163	411.331	Società	\$	QALY	279.705 €	Standard of care	60	Partitioned survival model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2022	2020	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	27.104	33.010	Sistema sanitario	£	LYG	38.622 €	Standard of care	60	Partitioned survival model
Polivy®	2019	Ematologia	DETERMINA 11 dicembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Polivy». (Determina n. 742/2021). (23A06096) (GU n.296 del 20-12-2023)	Polivy in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato. Polivy in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/venatorio non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	2022	2020	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	34.398	41.893	Sistema sanitario	£	QALY	49.015 €	Standard of care	60	Partitioned survival model
Xospata®	2019	Ematologia	DETERMINA 26 febbraio 2021 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Xospata», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/252/2021). (21A01308) (GU n.57 del 8-3-2021)	Xospata è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3	2021	2020	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	115.192	140.443	Sistema sanitario	\$	QALY	132.016 €	Standard of care	20	Decision tree model
Xospata®	2019	Ematologia	DETERMINA 26 febbraio 2021 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Xospata», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/252/2021). (21A01308) (GU n.57 del 8-3-2021)	Xospata è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3	2021	2020	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	107.435	130.866	Sistema sanitario	\$	QALY	123.127 €	Best supportive care	20	Decision tree model
Xospata®	2019	Ematologia	DETERMINA 26 febbraio 2021 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Xospata», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/252/2021). (21A01308) (GU n.57 del 8-3-2021)	Xospata è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3	2020	2018	Francia	Industria	4%	4%	Not specified	SI	309.452	366.408	Sistema sanitario	€	QALY	366.408 €	Standard of care	34	Partitioned survival model
Xospata®	2019	Ematologia	DETERMINA 26 febbraio 2021 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Xospata», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/252/2021). (21A01308) (GU n.57 del 8-3-2021)	Xospata è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3	2020	2018	Francia	Industria	4%	4%	Not specified	SI	226.237	267.877	Sistema sanitario	€	LYG	267.877 €	Standard of care	24	Partitioned survival model
Xospata®	2019	Ematologia	DETERMINA 26 febbraio 2021 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Xospata», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/252/2021). (21A01308) (GU n.57 del 8-3-2021)	Xospata è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3	2020	2019	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	114.800	137.304	Società	\$	QALY	93.367 €	Standard of care	41	Partitioned survival model
Palyngaq®	2019	Metabolismo	DETERMINA 22 dicembre 2020 Ricalificazione del medicinale per uso umano «Palyngaq» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1345/2020). (20A07275) (GU Serie Generale n.6 del 09-01-2021)	Palyngaq è indicato per il trattamento di pazienti affetti da fenilketonuria (PKU), di età pari o superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (ivelli ematici di fenilalanina maggiori di 400 micromoli/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili.	2022	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	SI	1.923.797	2.131.639	Società	\$	QALY	1.489.515 €	Standard of care	84	Markov model
Epidycks®	2019	Neurologia	DETERMINA 5 settembre 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Epidycks». (Determina n. 593/2022). (22A05145) (GU Serie Generale n.149 del 24-06-2022)	Il Canabichlolo è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con dobutam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.	2022	2022	Inghilterra	Industria	Non scontato	Non scontato	One-way	SI	12.876	14.833	Sistema sanitario	£	QALY	17.355 €	Standard of care	82	Markov model

Epidyox®	2019	Neurologia	DETERMINA 5 settembre 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Epidyox». (Determina n. 593/2022). (22A0145) (GU Serie Generale n.149 del 24-06-2022)	Il Canabidiolo è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.	2023	2020	Olanda	Industria	4%	1,50%	One-way	SI	21.493	25.945	Società	€	QALY	25.945 €	Best supportive care	90	Markov model
Epidyox®	2019	Neurologia	DETERMINA 5 settembre 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Epidyox». (Determina n. 593/2022). (22A0145) (GU Serie Generale n.149 del 24-06-2022)	Il Canabidiolo è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.	2024	2021	Inghilterra	Industria	3,50%	3,50%	One-way	SI	23.797	28.757	Sistema sanitario	£	QALY	33.646 €	Best supportive care	100	Markov model
Blenrep®	2020	Oncologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Blenrep», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG1/388/2021). (21A01126) (GU n.291 del 7-12-2021)	Blenrep è indicato in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e in cui malattia nulla refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2021	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	130.723	157.236	Sistema sanitario	\$	QALY	147.802 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Daurismo®	2020	Oncologia	DETERMINA 20 giugno 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Daurismo», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 457/2022). (22A03732) (GU Serie Generale n.151 del 30-06-2022)	Daurismo è indicato, in associazione a citarabina a base dosi (LDAC), per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi di nuovo oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard.	2021	2020	Canada	Industria	1,50%	1,50%	Not specified	SI	178.201	207.948	Società	\$	QALY	141.405 €	Standard of care	38	Partitioned survival model
Daurismo®	2020	Oncologia	DETERMINA 20 giugno 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Daurismo», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 457/2022). (22A03732) (GU Serie Generale n.151 del 30-06-2022)	Daurismo è indicato, in associazione a citarabina a base dosi (LDAC), per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi di nuovo oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard.	2020	2020	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	177.065	207.157	Società	\$	QALY	140.867 €	Standard of care	5	Partitioned survival model
Sarclisa®	2020	Oncologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Sarclisa». (Determina n. 231/2022). (22A02091) (GU Serie Generale n.79 del 04-04-2022)	Sarclisa è indicato, in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) ricidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2021	2021	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	1.588.632	1.844.932	Società	\$	QALY	1.254.554 €	Standard of care	37	Partitioned survival model
Sarclisa®	2020	Oncologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Sarclisa». (Determina n. 231/2022). (22A02091) (GU Serie Generale n.79 del 04-04-2022)	Sarclisa è indicato, in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) ricidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2020	2020	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	SI	568.465	653.901	Sistema sanitario	€	QALY	653.901 €	Standard of care	15	Partitioned survival model
Sarclisa®	2020	Oncologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Sarclisa». (Determina n. 231/2022). (22A02091) (GU Serie Generale n.79 del 04-04-2022)	Sarclisa è indicato, in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) ricidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2020	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	73.140	92.064	Sistema sanitario	€	LYG	107.715 €	Standard of care	15	Partitioned survival model
Sarclisa®	2020	Oncologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Sarclisa». (Determina n. 231/2022). (22A02091) (GU Serie Generale n.79 del 04-04-2022)	Sarclisa è indicato, in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) ricidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2020	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	125.948	158.536	Sistema sanitario	£	QALY	185.487 €	Standard of care	15	Partitioned survival model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	20.843	25.070	Sistema sanitario	\$	QALY	23.566 €	Standard of care	59	Decision tree model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	77.271	92.943	Sistema sanitario	\$	QALY	87.566 €	Standard of care	59	Decision tree model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	SI	93.768	112.786	Sistema sanitario	\$	QALY	106.019 €	Standard of care	59	Decision tree model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2021	Canada	Industria	1,50%	1,50%	One-way	SI	88.503	102.782	Sistema sanitario	\$	QALY	69.892 €	Best supportive care	50	Partitioned survival model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2020	Inghilterra	Industria	3,50%	3,50%	One-way	SI	67.713	82.468	Sistema sanitario	£	QALY	96.488 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2022	Stati Uniti	Industria	3,50%	3,50%	One-way	SI	48.645	59.245	Sistema sanitario	£	LYG	69.317 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2021	2020	Stati Uniti	Industria	3,00%	3,00%	One-way	SI	31.985	38.997	Sistema sanitario	\$	QALY	36.657 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2021	2020	Inghilterra	Industria	3,00%	3,00%	One-way	SI	26.479	32.283	Sistema sanitario	\$	LYG	30.346 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2022	Italia	Soggetti pubblici	3,00%	3,00%	One-way	SI	48.775	55.571	Sistema sanitario	€	LYG	55.571 €	Best supportive care	50	Partitioned survival model
Tecartus®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n. 59 del 11-3-2022)	Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) ricidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) o iposintesi kinase, BTK). 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 ricidivate o refrattarie.	2022	2022	Italia	Soggetti pubblici	3,00%	3,00%	One-way	SI	65.905	75.088	Sistema sanitario	€	QALY	75.088 €	Best supportive care	50	Partitioned survival model

Teclarin®	2020	Oncologia	DETERMINA 8 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Teclarin», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). (22A01661) (GU n.59 del 11-3-2022)	Teclarin è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mandali (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Brotin) e tyrosine kinase, BTK). Teclarin è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 20 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.	2021	2021	Francia	Francia	Francia	Francia	2,50%	2,50%	Not specified	Si	111.649	128.486	Sistema sanitario	€	QALY	128.486 €	Best supportive care	15	Markov model
Givlarin®	2020	Endocrinologia	DETERMINA 12 gennaio 2021 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Givlarin», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG-3/2021). (21A00201) (GU n.14 del 19-1-2021)	Givlarin è indicato per il trattamento della porfiria epatica acuta (Acute hepatic porphyria, AHP) in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.	2020	2019	Francia	Francia	Francia	Francia	2,50%	2,50%	Not specified	No	870.537	1.015.316	Sistema sanitario	€	QALY	1.015.316 €	Best supportive care	20	Markov model
Irebic®	2020	Ematologia	DETERMINA 21 aprile 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Irebic», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 298/2022). (22A02662) (GU n.102 del 1-5-2022)	Irebic è indicato per il trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielodifiosi primaria, mielodifiosi post-policitemia vera o mielodifiosi post-tronoblastica essenziale che sono nave agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxofinib.	2020	2019	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	3,50%	3,50%	One-way	Si	13.905	17.160	Sistema sanitario	€	QALY	20.077 €	Best supportive care	30	Partitioned survival model
Irebic®	2020	Ematologia	DETERMINA 21 aprile 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Irebic», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 298/2022). (22A02662) (GU n.102 del 1-5-2022)	Irebic è indicato per il trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielodifiosi primaria, mielodifiosi post-policitemia vera o mielodifiosi post-tronoblastica essenziale che sono nave agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxofinib.	2021	2020	Canada	Francia	Francia	Francia	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	88.698	105.772	Sistema sanitario	\$	QALY	70.565 €	Best supportive care	100	not specified
Reboryl®	2020	Ematologia	DETERMINA 24 novembre 2021 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Reboryl», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG-14/01/2021). (21A01729) (GU n.202 del 9-1-2021)	Reboryl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia transfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (MDS) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello e risposta inadeguata e non idonei a terapia basata su eritropoietina. Reboryl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia transfusione-dipendente, associata a beta-talassemia.	2021	2020	Canada	Francia	Francia	Francia	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	659.395	771.457	Società	\$	QALY	524.991 €	Best supportive care	not specified	Markov model
Idefix®	2020	Immunologia	DETERMINA 28 novembre 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Idefix», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG-14/01/2021). (22A00920) (GU n.286 del 1-12-2022)	Idefix è indicato per il trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso di Idefix deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati.	2020	2019	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	3,50%	3,50%	One-way	Si	30.641	37.813	Sistema sanitario	€	QALY	44.244 €	Standard of care	100	Markov model
Hepclides®	2020	Infezioni	DETERMINA 13 gennaio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Hepclides», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 8/2023). (23A00021) (GU Serie Generale n. 20 del 25-01-2023)	Hepclides è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA, planimatico (o sieroso) con malattia epatica compensata.	2021	2017	Francia	Francia	Francia	Francia	2,50%	2,50%	Not specified	Si	438.748	528.240	Sistema sanitario	€	QALY	526.240 €	Best supportive care	20	Markov model
Hepclides®	2020	Infezioni	DETERMINA 13 gennaio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Hepclides», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 8/2023). (23A00021) (GU Serie Generale n. 20 del 25-01-2023)	Hepclides è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA, planimatico (o sieroso) con malattia epatica compensata.	2022	2020	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	3,50%	3,50%	One-way	Si	39.921	48.620	Sistema sanitario	€	QALY	56.885 €	Best supportive care	100	Markov model
Fintepa®	2020	Neurologia	DETERMINA 30 maggio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Fintepa», (Determina n. 444/2022). (22A03447) (GU Serie Generale n. 136 del 13-06-2022)	Fintepa è indicato per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni.	2020	2018	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	Inghilterra	3,50%	3,50%	One-way	Si	31.773	39.994	Sistema sanitario	€	QALY	46.793 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Lbmedly®	2020	Neurologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lbmedly», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 246/2022). (22A02124) (GU n.82 del 7-4-2022)	Lbmedly è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD).	2022	2022	Italia	Francia	Francia	Francia	3%	3%	One-way	Si	117.443	133.807	Sistema sanitario	€	LYG	133.807 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Lbmedly®	2020	Neurologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lbmedly», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 246/2022). (22A02124) (GU n.82 del 7-4-2022)	Lbmedly è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD).	2022	2022	Italia	Francia	Francia	Francia	3%	3%	One-way	Si	91.465	104.209	Sistema sanitario	€	QALY	104.209 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Lbmedly®	2020	Neurologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lbmedly», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 246/2022). (22A02124) (GU n.82 del 7-4-2022)	Lbmedly è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD).	2023	2023	Stati Uniti	Francia	Francia	Francia	3%	3%	One-way	Si	127.000	134.036	Sistema sanitario	\$	QALY	125.994 €	Best supportive care	100	Markov model
Lbmedly®	2020	Neurologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lbmedly», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 246/2022). (22A02124) (GU n.82 del 7-4-2022)	Lbmedly è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD).	2023	2023	Stati Uniti	Francia	Francia	Francia	3%	3%	One-way	Si	115.000	121.371	Società	\$	QALY	114.089 €	Best supportive care	100	Markov model
Lbmedly®	2020	Neurologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lbmedly», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 246/2022). (22A02124) (GU n.82 del 7-4-2022)	Lbmedly è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD).	2023	2023	Stati Uniti	Francia	Francia	Francia	3%	3%	One-way	Si	131.000	138.258	Sistema sanitario	\$	LYG	129.963 €	Best supportive care	100	Markov model
Lbmedly®	2020	Neurologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lbmedly», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 246/2022). (22A02124) (GU n.82 del 7-4-2022)	Lbmedly è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD).	2023	2023	Stati Uniti	Francia	Francia	Francia	3%	3%	One-way	Si	122.000	128.759	Società	\$	LYG	121.033 €	Best supportive care	100	Markov model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2021	2019	Olanda	Francia	Francia	Francia	4%	1,50%	Not specified	Si	138.875	172.149	Società	€	QALY	172.149 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2021	2019	Olanda	Francia	Francia	Francia	4%	1,50%	Not specified	Si	53.447	66.253	Società	€	QALY	66.253 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2021	2021	Italia	Francia	Francia	Francia	3%	3,00%	One-way	Si	41.903	50.114	Sistema sanitario	€	LYG	50.114 €	Standard of care	100	Markov model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2021	2021	Italia	Francia	Francia	Francia	3%	3,00%	One-way	Si	51.690	61.819	Sistema sanitario	€	QALY	61.819 €	Standard of care	100	Markov model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2019	2017	Stati Uniti	Francia	Francia	Francia	3%	3,00%	One-way	Si	243.000	315.404	Sistema sanitario	\$	QALY	296.480 €	Best supportive care	100	Markov model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2019	2017	Stati Uniti	Francia	Francia	Francia	3%	3,00%	One-way	Si	182.000	236.229	Sistema sanitario	\$	LYG	222.055 €	Best supportive care	100	Markov model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2020	2020	Francia	Francia	Francia	Francia	2,50%	2,50%	Not specified	Si	511.945	588.887	Sistema sanitario	€	QALY	588.887 €	Best supportive care	10	Markov model
Zolgensma®	2020	Neurologia	DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG-27/2021). (21A01554) (GU n.62 del 13-3-2021)	Zolgensma è indicato per il trattamento di - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA S5 con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	2019	2018	Inghilterra	Francia	Francia	Francia	3,50%	3,50%	One-way	Si	233.106	293.420	Sistema sanitario	€	QALY	343.301 €	Best supportive care	100	Markov model
Oclumio®	2020	Uro-ecologia	DETERMINA 24 marzo 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Oclumio». (Determina n. 237/2022). (22A0D093) (GU n.79 del 4-4-2022)	Oclumio è indicato per il trattamento dell'ipercosuria primaria di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età.	2023	2023	Canada	Francia	Francia	Francia	Non scontato	Non scontato	Not specified	Si	948.635	988.462	Società	\$	QALY	672.154 €	Standard of care	100	Markov model
Abecma®	2021	Oncologia	DETERMINA 29 gennaio 2024 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Abecma», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 35/2024). (24A00637) (GU n.32 del 8-2-2024)	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 durante l'ultima terapia.	2023	2021	Canada	Francia	Francia	Francia	1,50%	1,50%	One-way	Si	255.245	296.425	Società	\$	QALY	201.569 €	Best supportive care	15	Partitioned survival model
Abecma®	2021	Oncologia	DETERMINA 29 gennaio 2024 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Abecma», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 35/2024). (24A00637) (GU n.32 del 8-2-2024)	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 durante l'ultima terapia.	2023	2021	Francia	Francia	Francia	Francia	2,50%	2,50%	One-way	Si	154.593	177.906	Società	€	QALY	177.906 €	Best supportive care	15	Partitioned survival model

Abecma®	2021	Oncologia	DETERMINA 29 gennaio 2024 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Abecma», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 15/2024, (24A00637) (GU n.32 del 8-2-2024)	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 durante l'ultima terapia.	2022	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	Si	216.606	240.008	Società	\$	QALY	163.205 €	Best supportive care	15	Partitioned survival model
Abecma®	2021	Oncologia	DETERMINA 29 gennaio 2024 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Abecma», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 15/2024, (24A00637) (GU n.32 del 8-2-2024)	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 durante l'ultima terapia.	2021	2021	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	Si	379.317	436.519	Sistema sanitario	€	QALY	436.519 €	Best supportive care	8	Not specified
Penazeyr®	2021	Oncologia	DETERMINA 16 maggio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Penazeyr». (Determina n. 377/2022, (22A0163) (GU n.125 del 30-5-2022)	Penazeyr in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o rearrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (Fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica.	2022	2021	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	252.718	293.490	Società	\$	QALY	199.573 €	Standard of care	20	Partitioned survival model
Penazeyr®	2021	Oncologia	DETERMINA 16 maggio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Penazeyr». (Determina n. 377/2022, (22A0163) (GU n.125 del 30-5-2022)	Penazeyr in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o rearrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (Fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica.	2022	2021	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	261.226	303.371	Società	\$	QALY	206.292 €	Standard of care	20	Partitioned survival model
Penazeyr®	2021	Oncologia	DETERMINA 16 maggio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Penazeyr». (Determina n. 377/2022, (22A0163) (GU n.125 del 30-5-2022)	Penazeyr in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o rearrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (Fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica.	2021	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	57.315	72.145	Sistema sanitario	£	QALY	84.410 €	Standard of care	40	Markov model
Qinklock®	2021	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Qinklock», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 577/2023, (23A00564) (GU n.216 del 15-9-2023)	Qinklock è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stomale gastroenterico (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della tirosina chinasi, incluso imatinib.	2021	2021	Stati Uniti	Industria	3%	3%	One-way	Si	244.010	293.499	Sistema sanitario	\$	QALY	275.889 €	Standard of care	10	Markov model
Qinklock®	2021	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Qinklock», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 577/2023, (23A00564) (GU n.216 del 15-9-2023)	Qinklock è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stomale gastroenterico (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della tirosina chinasi, incluso imatinib.	2022	2021	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	242.365	281.467	Società	\$	QALY	264.579 €	Best supportive care	16	Partitioned survival model
Qinklock®	2021	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Qinklock», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 577/2023, (23A00564) (GU n.216 del 15-9-2023)	Qinklock è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumore stomale gastroenterico (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della tirosina chinasi, incluso imatinib.	2022	2022	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	Si	122.016	136.653	Sistema sanitario	€	QALY	159.884 €	Best supportive care	10	Partitioned survival model
Ngela®	2021	Endocrinologia	DETERMINA 13 marzo 2023 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Ngela», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 183/2023, (23A01963) (GU Serie Generale n.105 del 06-05-2023)	Ngela è indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.	2023	2023	Spagna	Industria	3,00%	3,00%	One-way	Si	19.796	20.619	Sistema sanitario	€	QALY	20.619 €	Standard of care	18	Markov model
Ngela®	2021	Endocrinologia	DETERMINA 13 marzo 2023 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Ngela», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 183/2023, (23A01963) (GU Serie Generale n.105 del 06-05-2023)	Ngela è indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.	2022	2021	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	Si	107.714	125.092	Società	\$	QALY	85.063 €	Standard of care	15	Markov model
Sogroya®	2021	Endocrinologia	DETERMINA 21 aprile 2022 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Sogroya», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 323/2022, (22A02099) (GU Serie Generale n.105 del 06-05-2022)	Sogroya è indicato per la sostituzione dell'ormone della crescita endogeno (GH) negli adulti con deficit dell'ormone della crescita.	2023	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	275.250	286.911	Società	\$	QALY	195.099 €	Standard of care	12	Markov model
Aqavard®	2021	Ematologia	DETERMINA 26 luglio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Aqavard». (Determina n. 532/2022, (22A04502) (GU n.189 del 13-8-2022)	Aqavard è indicato nel trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono asintomatici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.	2022	2022	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	Si	559.779	629.929	Sistema sanitario	€	QALY	629.929 €	Standard of care	10	Markov model
Minjavi®	2021	Ematologia	DETERMINA 4 novembre 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Minjavi». (Determina n. 788/2022, (22A00376) (GU n.260 del 7-11-2022)	Minjavi è indicato in associazione a bendamustina, seguito da MINJUVI in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) recidivante o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT).	2022	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	199.353	220.891	Società	\$	QALY	150.206 €	Standard of care	20	Not specified
Minjavi®	2021	Ematologia	DETERMINA 4 novembre 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Minjavi». (Determina n. 788/2022, (22A00376) (GU n.260 del 7-11-2022)	Minjavi è indicato in associazione a bendamustina, seguito da MINJUVI in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) recidivante o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT).	2022	2022	Francia	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	Si	285.577	319.834	Sistema sanitario	€	QALY	319.834 €	Standard of care	7	Partitioned survival model
Incivree®	2021	Metabolismo	DETERMINA 29 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Incivree». (Determina n. 572/2024, (24A00620) (GU n.29 del 5-2-2024)	Incivree è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo delle fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), complesso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.	2023	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	2.336.431	2.435.416	Società	\$	QALY	1.656.083 €	Best supportive care	85	Markov model
Incivree®	2021	Metabolismo	DETERMINA 29 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Incivree». (Determina n. 572/2024, (24A00620) (GU n.29 del 5-2-2024)	Incivree è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo delle fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), complesso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.	2023	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	2.726.591	2.842.105	Società	\$	QALY	1.932.631 €	Best supportive care	85	Markov model
Incivree®	2021	Metabolismo	DETERMINA 29 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Incivree». (Determina n. 572/2024, (24A00620) (GU n.29 del 5-2-2024)	Incivree è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo delle fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), complesso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.	2021	2021	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	1,50%	One-way	Si	141.550	170.970	Sistema sanitario	£	QALY	200.035 €	Best supportive care	100	Markov model
Incivree®	2021	Metabolismo	DETERMINA 29 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Incivree». (Determina n. 572/2024, (24A00620) (GU n.29 del 5-2-2024)	Incivree è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo delle fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), complesso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.	2021	2021	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	1,50%	One-way	Si	176.913	213.682	Sistema sanitario	£	QALY	250.088 €	Best supportive care	100	Markov model
Evsyrid®	2021	Neurologia	DETERMINA 26 gennaio 2022 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Evsyrid», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 67/2022, (22A00781) (GU n.31 del 7-2-2022)	Evsyrid è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA) Sq in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 a orienti da una a quattro copie di SMN2.	2021	2022	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	Si	342.458	383.538	Sistema sanitario	€	QALY	383.538 €	Standard of care	40	Markov model
Evsyrid®	2021	Neurologia	DETERMINA 26 gennaio 2022 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Evsyrid», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 67/2022, (22A00781) (GU n.31 del 7-2-2022)	Evsyrid è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA) Sq in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 a orienti da una a quattro copie di SMN2.	2019	2019	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,00%	3,00%	One-way	Si	185.197	228.548	Sistema sanitario	£	QALY	267.401 €	Best supportive care	80	Partitioned survival model
Koshego®	2021	Neurologia	DETERMINA 15 gennaio 2024 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Koshego», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 570/2024, (24A00275)	Koshego è indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibromatosi plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età.	2023	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	426.286	444.346	Società	\$	QALY	302.155 €	Best supportive care	97	Partitioned survival model
Koshego®	2021	Neurologia	DETERMINA 15 gennaio 2024 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Koshego», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 570/2024, (24A00275)	Koshego è indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibromatosi plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età.	2021	2018	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	Si	93.169	117.276	Sistema sanitario	£	QALY	137.213 €	Best supportive care	100	Partitioned survival model
Enspryng®	2021	Oftalmologia	DETERMINA 5 settembre 2022 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Enspryng», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 570/2022, (22A05108) (GU n.211 del 9-9-2022)	Enspryng è indicato in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (ITS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuroinfiammazione oculare (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG).	2020	2020	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	337.535	394.898	Società	\$	QALY	268.511 €	Standard of care	50	not specified
Enspryng®	2021	Oftalmologia	DETERMINA 5 settembre 2022 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Enspryng», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 588/2022, (22A05108) (GU n.211 del 9-9-2022)	Enspryng è indicato in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (ITS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuroinfiammazione oculare (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG).	2021	2020	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	752.179	880.010	Società	\$	QALY	598.407 €	Standard of care	50	not specified
Kimtrak®	2021	Oncologia	DETERMINA 15 febbraio 2023 Rclassificazione del medicinale per uso umano «Kimtrak», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 121/2023, (23A01203) (GU Serie Generale n.57 del 08-03-2023)	Kimtrak è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente oncogeno umano ILLA/A*G20 con mieloidioma ovarico non resecabile o metastatico.	2022	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	728.513	807.220	Società	\$	QALY	548.910 €	Standard of care	38	Partitioned survival model
Lusumio®	2022	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Lusumio». (Determina n. 576/2023, (23A00553) (GU n.216 del 15-9-2023)	Lusumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.	2023	2022	Stati Uniti	Industria	3%	3%	Not specified	Si	21.434	24.081	Sistema sanitario	\$	QALY	22.636 €	Standard of care	60	Partitioned survival model
Lusumio®	2022	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Lusumio». (Determina n. 576/2023, (23A00553) (GU n.216 del 15-9-2023)	Lusumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.	2023	2022	Stati Uniti	Industria	3%	3%	Not specified	Si	42.731	48.008	Sistema sanitario	\$	QALY	45.128 €	Standard of care	60	Partitioned survival model

Lunsumio®	2022	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Lunsumio». (Determina n. 576/2023). (23A09053) (GU n.216 del 15.9.2023).	Lunsumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.	2023	2022	Stati Uniti	Industria	3%	3%	Not specified	SI	78.607	88.316	Sistema sanitario	\$	QALY	83.017 €	Standard of care	60	Partitioned survival model
Lunsumio®	2022	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Lunsumio». (Determina n. 576/2023). (23A09053) (GU n.216 del 15.9.2023).	Lunsumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.	2023	2022	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	27.422	31.589	Società	£	QALY	36.959 €	Standard of care	40	Partitioned survival model
Lunsumio®	2022	Oncologia	DETERMINA 6 settembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Lunsumio». (Determina n. 576/2023). (23A09053) (GU n.216 del 15.9.2023).	Lunsumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.	2023	2022	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	28.333	32.639	Società	£	QALY	38.188 €	Standard of care	40	Partitioned survival model
Scembix®	2022	Oncologia	DETERMINA 8 maggio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Scembix», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 359/2023). (23A02859) (GU Serie Generale n.116 del 19-05-2023).	Scembix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasi.	2022	2022	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	207.406	229.814	Società	€	QALY	268.862 €	Standard of care	40	Partitioned survival model
Scembix®	2022	Oncologia	DETERMINA 8 maggio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Scembix», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 359/2023). (23A02859) (GU Serie Generale n.116 del 19-05-2023).	Scembix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasi.	2022	2020	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	Not specified	SI	3.192	3.888	Sistema sanitario	£	QALY	4.540 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Scembix®	2022	Oncologia	DETERMINA 8 maggio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Scembix», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 359/2023). (23A02859) (GU Serie Generale n.116 del 19-05-2023).	Scembix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasi.	2022	2020	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	Not specified	SI	253.193	308.365	Sistema sanitario	£	QALY	360.787 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Scembix®	2022	Oncologia	DETERMINA 8 maggio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Scembix», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 359/2023). (23A02859) (GU Serie Generale n.116 del 19-05-2023).	Scembix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasi.	2022	2020	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	Not specified	SI	49.584	60.389	Sistema sanitario	£	QALY	70.655 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Scembix®	2022	Oncologia	DETERMINA 8 maggio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Scembix», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 359/2023). (23A02859) (GU Serie Generale n.116 del 19-05-2023).	Scembix è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasi.	2022	2020	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	Not specified	SI	3.180	3.873	Sistema sanitario	£	QALY	4.531 €	Standard of care	100	Partitioned survival model
Abecma®	2022	Oncologia	DETERMINA 29 gennaio 2024 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Abecma», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 30/2024). (23A06037) (GU n.32 del 8-2-2024).	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 antioporo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2021	2021	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	SI	288.622	332.147	Sistema sanitario	€	LYG	332.147 €	Best supportive care	8	Not specified
Livtency®	2022	Infezioni	DETERMINA 15 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Livtency». (Determina n. 10/2024). (23A00271) (GU Serie Generale n.144 del 22-06-2023).	Livtency è indicato per il trattamento dell'infazione o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trapianto di organo solido (solid organ transplant, SOT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.	2023	2023	Italia	Industria	3%	3%	Not specified	SI	36.626	38.225	Sistema sanitario	€	QALY	38.225 €	Standard of care	47	Markov model
Livtency®	2022	Infezioni	DETERMINA 15 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Livtency». (Determina n. 10/2024). (23A00271) (GU Serie Generale n.144 del 22-06-2023).	Livtency è indicato per il trattamento dell'infazione o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trapianto di organo solido (solid organ transplant, SOT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.	2023	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	One-way	SI	403.089	420.166	Società	\$	QALY	285.713 €	Standard of care	47	Markov model
Livtency®	2022	Infezioni	DETERMINA 15 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Livtency». (Determina n. 10/2024). (23A00271) (GU Serie Generale n.144 del 22-06-2023).	Livtency è indicato per il trattamento dell'infazione o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trapianto di organo solido (solid organ transplant, SOT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.	2022	2022	Inghilterra	Soggetti pubblici	3,50%	3,50%	One-way	SI	15.337	15.351	Sistema sanitario	£	QALY	17.961 €	Standard of care	100	Markov model
Xenopus®	2022	Metabolismo	DETERMINA 14 novembre 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Xenopus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 683/2023). (23A06409) (GU n.275 del 24-11-2023).	Xenopus 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 e B.	2023	2022	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	SI	1.660.081	1.859.220	Sistema sanitario	€	QALY	1.859.220 €	Best supportive care	80	Markov model
Amvuttra®	2022	Neurologia	DETERMINA 31 luglio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Amvuttra», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 550/2023). (23A04551) (GU n.192 del 18-8-2023).	Amvuttra è indicato nel trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amyloidosis hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.	2023	2023	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	SI	1.295.127	1.370.712	Sistema sanitario	€	QALY	1.288.469 €	Standard of care	20	Markov model
Upstaza®	2022	Neurologia	DETERMINA 14 novembre 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Upstaza». (Determina n. 708/2023). (23A06577) (GU n.283 del 4-12-2023).	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-amminoacidi aromatici (AAD) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo.	2023	2022	Inghilterra	Soggetti pubblici	1,50%	1,50%	One-way	SI	176.343	203.142	Sistema sanitario	£	QALY	237.676 €	Best supportive care	100	not specified
Vyvgart®	2022	Neurologia	DETERMINA 3 luglio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vyvgart», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 454/2023). (23A03886) (GU n.160 del 11-7-2023).	Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia grave generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR).	2024	2023	Canada	Soggetti pubblici	Non scontato	Non scontato	Not specified	No	1.764.628	1.839.388	Società	\$	QALY	1.290.784 €	Standard of care	53	Markov model
Vyvgart®	2022	Neurologia	DETERMINA 3 luglio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vyvgart», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 454/2023). (23A03886) (GU n.160 del 11-7-2023).	Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia grave generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR).	2023	2023	Francia	Soggetti pubblici	2,50%	2,50%	Not specified	SI	219.641	232.400	Sistema sanitario	€	QALY	232.400 €	Best supportive care	53	Markov model

# Allegato 2

