



Profili di *Farmacoutilizzazione*
dei *farmaci Inibitori*
del *Checkpoint Immunitario (ICI)*

Pharma
Focus

Federico II University Press



fedOA Press



Profili di *Farmacoutilizzazione*
dei *farmaci Inibitori*
del *Checkpoint Immunitario (ICI)*

Pharma
Focus

PharmaFocus: Profili di Farmacoutilizzazione dei Farmaci inibitori del Checkpoint Immunitario (ICI).
Enrica Menditto, Roberto Colonna, Maria Galdo, Ginevra Marasco, Sara Mucherino, Alba Mariateresa Pezone, Valentina Orlando.

– Napoli : FedOAPress, 2024. – 72 p.; 21 cm. – (Phármakon ; 7)

Accesso alla versione elettronica: <http://www.fedoabooks.unina.it>

ISBN: 978-88-6887-251-9

DOI: 10.6093/978-88-6887-251-9

Comitato scientifico

Tamás Ágh (Syreon Research Institute, Mexikoi, Budapest, HU), Marco Biondi (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Caitriona Cahir (Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, IRL), Claudia Conte (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Giuseppe De Rosa (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonio Gimeno-Miguel (Health Sciences Institute, IIS Aragón, Zaragoza), Paolo Grieco (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Przemysław Kardas (Medication Adherence Research Centre, Medical University of Lodz, Lodz, PL), Luciana Marinelli (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Enrica Menditto (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Agnese Miro (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Valentina Orlando (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Alexandra Prados Torres (EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute, IIS Aragón, Zaragoza); Fabiana Quaglia (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonio Randazzo (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonia Sacchi (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Francesca Ungaro (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli).

Questo volume è stato realizzato nell'ambito del Progetto PRIN –2017NR7W5K “A blood-based biomarker approach for the optimization of treatment with immune-checkpoint inhibitors in solid tumors” finanziato dal Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca.

© 2024 FedOAPress – Federico II University Press II

Università degli Studi di Napoli Federico II
Centro di Ateneo per le Biblioteche “Roberto Pettorino”
Piazza Bellini 59-60
80138 Napoli, Italy
<http://www.fedoapress.unina.it/>

Published in Italy

Gli E-Book di FedOAPress sono pubblicati con licenza
Creative Commons Attribution 4.0 Internationala

AUTORI

Enrica Menditto

Dipartimento di Farmacia,
Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)
Università degli Studi di Napoli Federico II.

Roberto Colonna

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)
Università degli Studi di Napoli Federico II.

Maria Galdo

UOSD Gestione Clinica del farmaco, AORN dei Colli - Presidio Monaldi.

Ginevra Marasco

Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera,
Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)
Università degli Studi di Napoli Federico II

Sara Mucherino

Dipartimento di Farmacia,
Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)
Università degli Studi di Napoli Federico II.

Alba Mariateresa Pezone

Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera
Università degli Studi di Napoli Federico II.

Valentina Orlando

Dipartimento di Farmacia,
Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)
Università degli Studi di Napoli Federico II.



INDICE

PREFAZIONE/PRESENTAZIONE DEL PHARMAFOCUS	Pag	7
SINTESI	Pag	9
ASPETTI REGOLATORI DEGLI ICI	Pag	13
- AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO, CLASSE E RIMBORSABILITÀ	Pag	19
- INNOVATIVITÀ	Pag	22
- REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA	Pag	26
- MONITORAGGIO ADDIZIONALE	Pag	29
FONTE DEI DATI	Pag	31
L'USO DEGLI ICI IN ITALIA	Pag	35
L'USO DEGLI ICI IN CAMPANIA	Pag	47
BIBLIOGRAFIA	Pag	61

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia per il contributo nella realizzazione di questo volume il Professor Romano Danesi e Dottorssa Marzia Del Re dell'Unità di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa, la Professoressa Annalisa Capuano del Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli, Sezione di Farmacologia “L. Donatelli” e il Professor Giuseppe Turchetti, la Professoressa Valentina Lorenzoni, la Dottorssa Isotta Triulzi dell'Istituto di Management della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa.

PREFAZIONE

Questo volume si propone di fornire un quadro dettagliato e completo sull'utilizzo dei farmaci inibitori del check point immunitario (ICI) in Italia, a partire dalla loro autorizzazione all'immissione in commercio nel periodo 2017-2022.

Questi farmaci, avendo acquisito negli ultimi anni un'importanza crescente nell'ambito delle terapie oncologiche, richiedono una valutazione approfondita del loro impatto sul mercato. I farmaci ICI, infatti, noti per la loro capacità di potenziare la risposta immunitaria contro le cellule tumorali, sono diventati strumenti cruciali nel trattamento di diversi tipi di tumori solidi. Pertanto, un'analisi accurata del loro utilizzo permette di comprendere meglio come questi innovativi trattamenti stiano influenzando le pratiche terapeutiche e i risultati clinici.

Lo studio, condotto sia a livello nazionale (Italia) che regionale (Campania), ha fornito un'ampia panoramica sull'adozione e la diffusione degli ICI. È stato valutato il loro impatto in termini di spesa sanitaria e consumo, analizzando i dati di vendita e le prescrizioni. Questi dati offrono spunti preziosi su come gli ICI vengano utilizzati nella pratica clinica e come le decisioni regolatorie e le politiche sanitarie possano influenzare il loro accesso e utilizzo. Per tale ragione, nel libro è stata approfondita anche la dimensione regolatoria, anche in relazione alla natura innovativa di questi farmaci. L'analisi ha quindi incluso la valutazione delle normative in vigore, dei processi di autorizzazione e delle linee guida cliniche che governano l'uso degli ICI. Tali aspetti sono fondamentali per comprendere come l'innovazione terapeutica venga integrata nel sistema sanitario e come le politiche influenzino la disponibilità e l'accesso ai nuovi trattamenti.

L'interpretazione dei dati ottenuti dalle analisi condotte suggerisce chiaramente che i farmaci ICI giocheranno un ruolo sempre più rilevante nelle terapie oncologiche future. Il crescente trend di utilizzo e la continua espansione delle indicazioni terapeutiche confermano l'efficacia di questa classe di farmaci. Le evidenze raccolte indicano, inoltre, che, con l'evoluzione della ricerca e il miglioramento delle tecnologie, è probabile che l'uso degli ICI diventi ancora più ampio e diffuso, con impatti positivi sui risultati clinici e sulla qualità della

vita dei pazienti.

Questo volume è stato redatto nell'ambito del Progetto PRIN – 2017NR7W5K, “A blood-based biomarker approach for the optimization of treatment with immune-checkpoint inhibitors in solid tumors” finanziato dal Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca.

SINTESI





SINTESI

Gli Inibitori del Checkpoint Immunitario (ICI) sono farmaci che hanno cambiato significativamente il trattamento di diversi tipi di tumore sia per quanto riguarda i tumori plasmatici che quelli solidi. Queste molecole che legano bersagli come il recettore 1 della morte cellulare programmata (PD-1), i ligandi PDL-1 e PDL-2 o l'antigene 4 dei linfociti T citotossici (CTLA-4) aumentano la risposta antitumorale e hanno dimostrato di aumentare la sopravvivenza globale in diversi tipi di tumore.

Per la valutazione dei risultati ottenuti, si deve considerare che, all'interno della stessa classe terapeutica, l'utilizzo degli Inibitori del Checkpoint Immunitario varia per differenti indicazioni terapeutiche. Mediante determine AIFA, sono state, progressivamente, apportate estensioni alle indicazioni d'uso di questi farmaci. Anche la prevalenza delle diverse patologie trattate, ne influenza, pertanto, il consumo. La valutazione e l'utilizzo dei risultati va considerata, tenendo conto delle varie indicazioni terapeutiche e delle modifiche normative nel tempo.

Nel periodo 2017-2022, gli ICI, su tutto il territorio italiano, hanno registrato un aumento in termini di consumo, passando da 215.441 UMF/anno a 614.510 UMF/anno (CAGR +19,1%). La spesa complessiva per questi farmaci è cresciuta, passando da 236.322.360€ a 778.745.480€ (CAGR +22,0%).

In Italia, nivolumab e pembrolizumab entrati in commercio in Italia nel 2015, sono i farmaci più utilizzati.

Nel primo triennio analizzato, 2017-2019, nivolumab ha registrato percentuali di consumo più elevate rispetto agli altri ICI, con un calo nel triennio 2020-2022 (CAGR -1,6%).

Pembrolizumab si conferma il farmaco più utilizzato nel 2022 con un indice di crescita annuo (CAGR) nel periodo 2017-2022, pari a +46,3%.

Ipilimumab, mostra un trend di crescita positivo, passando da 1.017 UMF/anno nel 2017 a

13.497 nel 2022 (CAGR +53,9%).

Avelumab, (AIC nel 2018) , è il farmaco con il più alto indice di crescita annuo, sia per quanto riguarda il consumo che la spesa. Esso, infatti, passa da 240 UMF/anno nel 2018 a 35.722 nel 2022 (CAGR +100,0%).

Durvalumab passa da 6.115 UMF/anno nel 2019, anno in cui ha ricevuto l' AIC, a 21.751 UMF/anno nel 2022 (+71,3%).

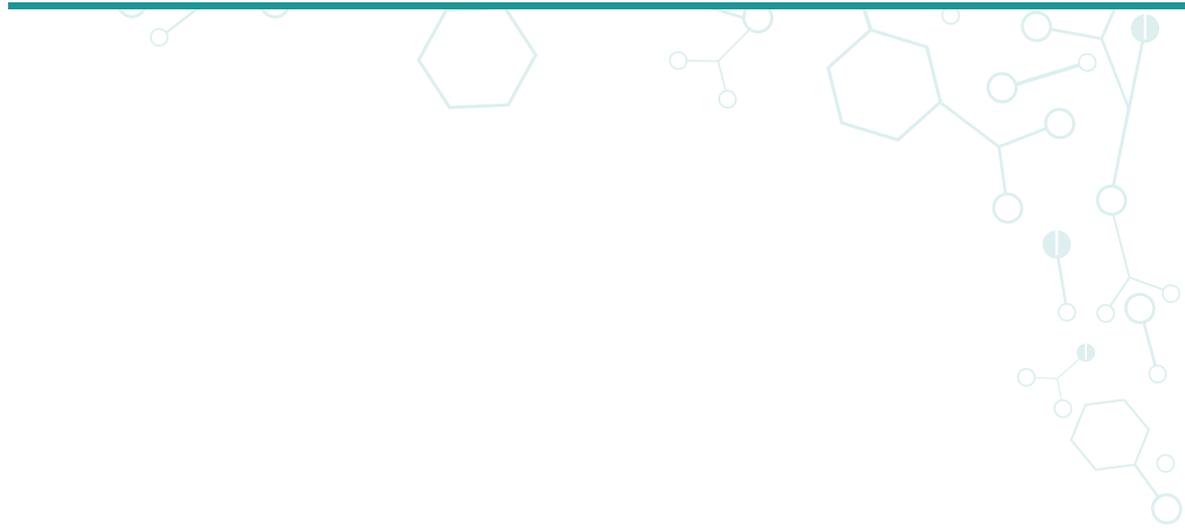
Per atezolizumab, autorizzato in Italia per la prima volta nel 2018, il tasso di crescita in termini di consumo è positivo (CAGR +92,9%) si passa da 1.212 UMF/anno nel 2018 a 32.388 UMF/anno nel 2022.

Cemiplimab, l'ultimo dei suddetti farmaci ad essere entrato in commercio (anno 2020), mostra anch'esso un trend in aumento passando da 1.143 UMF/anno nel 2020 a 11.353 nel 2022, con un indice di crescita molto positivo (CAGR +100%).

Il focus a livello regionale mostra un profilo di utilizzo in linea con quello nazionale.

Dai dati ottenuti, si comprende l'importanza che gli Inibitori del Checkpoint Immunitario stanno acquisendo e l'interesse sempre maggiore che ci sarà in futuro verso questo tipo di trattamenti.

ASPETTI REGOLATORI DEGLI ICI



GLI INIBITORI DEL CHECKPOINT IMMUNITARIO

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) sono farmaci antitumorali che, negli ultimi anni, stanno rappresentando una strategia terapeutica vincente nel trattamento di molte indicazioni oncologiche, per di più in stadi avanzati o metastatici, in monoterapia o in associazione alla chemioterapia classica. In Italia gli inibitori del checkpoint immunitario ad oggi autorizzati sono 8, dei quali 7 con ATC di quarto livello L01FF ed uno soltanto con ATC di quarto livello L01FX (Tabella A).

A differenza della chemioterapia convenzionale, questa classe di farmaci agisce con un meccanismo d'azione molto più selettivo ed innovativo. Si tratta di molecole che hanno come bersaglio i recettori della proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1), i recettori dell'antigene-4 dei linfociti T citotossici (CTLA-4), oppure il ligando 1 del recettore di morte cellulare programmata (PD-L1), espressi in particolari patologie oncologiche, con conseguente inibizione dell'inattivazione delle cellule T ed attivazione della risposta antitumorale immunomediata. Nello specifico i principi attivi nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab e dostarlimab hanno come target i recettori della proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1), legandoli in maniera selettiva e bloccandone l'interazione con gli specifici ligandi PD-L1 e PD-L2. Come descritto, il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie cellulo-mediate. L'interazione del PD-1 con i suoi ligandi, che possono essere espressi dalla cellula tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine.

Questi farmaci potenziano dunque le risposte delle cellule T, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. I principi attivi durvalumab, avelumab ed atezolizumab, invece, hanno come target il ligando 1 del recettore di morte cellulare programmata (PD-L1), impedendone l'interazione con i recettori PD-1 situati sui linfociti T ed evitandone l'effetto soppressivo, ripristinando dunque la risposta antitumorale delle cellule T. In aggiunta, il principio attivo avelumab induce inoltre la lisi diretta delle cellule tumorali mediata dalle

cellule natural killer (NK) attraverso la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (ADCC).

Infine, il principio attivo ipilimumab ha come target i recettori dell'antigene 4 del linfocita T citotossico (CTLA-4), un regolatore chiave dell'attività delle cellule T. Inibendo il CTLA-4, ipilimumab blocca il segnale inibitorio di queste cellule, attivando la risposta anti-tumorale immunomediata.

Tabella A. ICI con relativo ATC V livello.

PRINCIPIO ATTIVO	ATC V LIVELLO
NIVOLUMAB	L01FF01
PEMBROLIZUMAB	L01FF02
DURVALUMAB	L01FF03
AVELUMAB	L01FF04
ATEZOLIZUMAB	L01FF05
CEMIPLIMAB	L01FF06
DOSTARLIMAB	L01FF07
IPILIMUMAB	L01FX04

L'analisi è stata condotta specificamente sui sette Inibitori del Checkpoint Immunitario autorizzati in Italia e presenti sul mercato nel periodo oggetto di analisi. In particolare, l'analisi è stata condotta sui seguenti farmaci: nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab, atezolizumab, cemiplimab e ipilimumab (Tabella B).

Tabella B. Inibitori del Checkpoint Immunitario

ATC V livello	Principio Attivo	Nome Commerciale	Codice AIC	Data di prima AIC*	Dosaggio	Rimborsabilità	Prezzo ex-factory**	Indicazioni Terapeutiche
L01FF01	nivolumab	Opdivo	44385019	15/10/2015	Opdivo Infus 10mg /1ml 4ml		€ 596.13	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma NSCLC MPM RCC ChL HNSCC UC dMMR/ MSI-H CRC OSCC OC GEJC
			44385021	15/10/2015	Opdivo Infus 10mg /1ml 10ml	H	€ 1.489.20	
			44291033	27/09/2018	Opdivo Infus 10mg /1ml 24ml		€ 3.574.53	
L01FF02	pembrolizumab	Keytruda	44386011	30/10/2015	Keytruda Infus Liof 50mg 15ml		€ 3.798.34	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma NSCLC RCC Chl HNSCC UC CRC OC TNBC EC CC GEJC dMMR/MSI-H CRC
			44386023	22/12/2016	Keytruda Sol Infus 25mg /1ml 4ml	H	€ 3.798.34	
			41275013	09/03/2013	Yervoy Infus 5mg /1ml 10ml		€ 4.250.00	
L01FX04	ipilimumab	Yervoy	41275025	09/03/2013	Yervoy Infus 5mg /1ml 40ml	H	€ 17.000.00	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma RCC NSCLC MPM dMM/MSI-H CRC OSCC
			45590015	24/01/2018	Tecentiq Infus 60mg /1ml 20ml		€ 5.100.00	<ul style="list-style-type: none"> UC NSCLC SCLC TNBC HCC
L01FF05	atezolizumab	Tecentriq	45590027	16/11/2019	Tecentriq Infus 60mg /1ml 14ml	H	€ 3.570.00	

Continua...

Continua...

ATC V livello	Principio Attivo	Nome Commerciale	Codice AIC	Data di prima AIC*	Dosaggio	Rimborsabilità	Prezzo ex-factory**	Indicazioni Terapeutiche
L01FF04	avelumab	Bavencio	45613015	13/02/2018	Bavencio Infus 20mg /1ml 10ml	H	€ 1.092.02	<ul style="list-style-type: none"> • MCC • UC • RCC
L01FF03	durvalumab	Imfinzi	47089014	17/01/2019	Imfinzi Infus 50mg /1ml 10ml	H	€ 2.770.09	<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC • SCLC • BTC • HCC
			47089026	17/01/2019	Imfinzi Infus 50mg/1ml 2,4ml			
L01FF06	cemiplimab	Libtayo	48070015	30/01/2020	Libtayo Infus 350mg/7ml	H	€ 6.975.00	<ul style="list-style-type: none"> • SCC • BCC • NSCLC • CC

*Data di prima AIC da Gallery ; **Prezzo ex-factory da G.U.

NCSLC: Carcinoma polmonare non a piccole cellule; **MPM:** Mesotelioma pleurico maligno; **RCC:** Carcinoma a cellule renali; **cHL:** Linfoma di Hodgkin classico; **HNSCC** Il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; **UC:** tumore uroteliale; **dMMR/MSI-H CRC:** Carcinoma colonrettale metastatico; **OSCC:** Il carcinoma squamoso del cavo orale; **OC:** Carcinoma dell'ovaio; **GEJC:** Tumore gastrico; **TNBC:** Cancro al seno triplo negativo; **SCLC:** carcinoma polmonare a piccole cellule; **HCC:** epatocarcinoma; **MCC:** Carcinoma a Cellule di Merkel; **BTC:** tumore delle vie biliari; **SCC:** carcinoma a cellule squamose; **BCC:** carcinoma basocellulare; **CC:** carcinoma della cervice uterina; **EC:** Carcinoma dell'endometrio

AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO, CLASSE E RIMBORSABILITÀ

Gli inibitori del checkpoint immunitario attualmente autorizzati e commercializzati in Italia, come specificato in precedenza, sono otto. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) prevede, per questi farmaci, una procedura centralizzata, caratterizzata dunque dall'autorizzazione rilasciata a livello Europeo da parte dell'EMA e riconosciuta dagli stati membri comunitari. Una volta ottenuto il parere dell'EMA, l'Agenzia Italiana del Farmaco recepisce tale autorizzazione e si occupa, con pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (G.U.), della classificazione del farmaco ai fini della rimborsabilità. Nel caso specifico degli ICI, il primo principio attivo ad essere immesso in commercio a luglio 2011 con procedura centralizzata è stato l'ipilimumab per la sola indicazione di melanoma avanzato. In seguito, tale farmaco è stato classificato da AIFA ai fini della rimborsabilità come farmaco di classe H e, ai fini della fornitura, come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) con Determina AIFA n. 139/2013 pubblicata in GU n.45 del 22-02-2013. Successivamente, a giugno 2015 con procedura centralizzata è stato autorizzato il principio attivo nivolumab, per il trattamento in monoterapia del melanoma avanzato. Con Determinazione 1236/2015 del 24-09-2015, nivolumab è stato classificato da AIFA come farmaco di classe non negoziata (Cnn) ed infine riclassificato come farmaco di classe H e soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) da AIFA nel 2016 con Determina n. 378/2016 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n.70 del 24-03-2016. È stata in seguito richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio per l'associazione dei farmaci nivolumab ed ipilimumab, come recepito con Determina n. 1633/2021 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 13 del 18-01-2022. Nel 2015, anche il principio attivo pembrolizumab ha ottenuto l'AIC centralizzata, anch'esso per il trattamento in monoterapia del melanoma avanzato; pembrolizumab è stato collocato in classe Cnn con Determinazione AIFA 1321/2015 del 14 ottobre 2015 e successivamente riclassificato farmaco di classe H e soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) con Determina AIFA n. 589/2016 pubblicata in G.U. n.108 del 10-05-2016.

Nel 2017 hanno poi ottenuto l'AIC centralizzata i principi attivi atezolizumab ed avelumab. Nello specifico atezolizumab è stato autorizzato per il trattamento in monoterapia del carcinoma uroteriale e per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, successivamente collocato in classe Cnn con Determina n. DG/1/2018 del 5 gennaio 2018 ed infine riclassificato come farmaco di classe H e soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) con Determina n. 1017/2018 pubblicata in G.U. n. 162 del 14-07-2018. Avelumab, invece ha ottenuto l'AIC per il trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel, collocato in classe Cnn con Determina n. 96/2018 del 19 gennaio 2018 e successivamente classificato con Determina n. 1397/2018 pubblicata in G.U. n. 222 del 24-09-2018 come farmaco di classe H e soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP). Nel 2018 è stata rilasciata l'AIC centralizzata per il farmaco durvalumab, nel trattamento in monoterapia del carcinoma polmonare non a piccole cellule, in seguito collocato in classe Cnn con Determina n. 142833/2018 del 24-12-2018 e successivamente riclassificato farmaco di classe H e soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) con Determina n. 1289/2019 pubblicata in G.U. n. 209 del 6-09-2019. Nel 2019 è stato autorizzato dall'EMA il medicinale cemiplimab, per il trattamento in monoterapia del carcinoma cutaneo a cellule squamose avanzato, collocato in classe Cnn con Determina n. 1/2020 del 16-01-2020 e riclassificato anch'esso come farmaco di classe H soggetto a prescrizione OSP con Determina n. DG 594/2020 pubblicata in G.U. n. 134 del 26-05-2020. Infine nel 2021 è stato autorizzato, sempre con procedura centralizzata dall'EMA, il medicinale dostarlimab, per il trattamento, in monoterapia, di pazienti adulte affette da cancro endometriale avanzato o ricorrente collocato in classe Cnn con Determina n. 139/2021 del 27-09-2021 e riclassificato anch'esso come farmaco di classe H soggetto a prescrizione OSP con Determina n. 597/2022 pubblicata in G.U. n. 216 del 15-09-2022. La Figura A, descrive cronologicamente l'immissione in commercio degli Inibitori del checkpoint immunitario dall'ipilimumab, primo ICI autorizzato

nel 2013, all'ultimo, dostarlimab, autorizzato nel 2020.

Va specificato infine che, le determine di riclassificazione del medicinale pubblicate in G.U. elencano le singole indicazioni autorizzate per gli ICI, il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico dei singoli AIC autorizzati, il requisito di innovatività ed il tipo di accordo negoziale a cui è soggetto il farmaco.

Figura A. Ordine cronologico di autorizzazione all'immissione in commercio per gli ICI.



INNOVATIVITÀ

Accanto all'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali e alla riclassificazione del farmaco dal punto di vista di fornitura e rimborsabilità, il riconoscimento dell'innovatività ricopre un ruolo importante nel rapido accesso al mercato per i farmaci. Si definisce innovativo un farmaco nuovo che dimostri un valore aggiunto in termini di qualità, efficacia e sicurezza. La definizione di innovatività viene attribuita dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA in seguito ad un'attenta valutazione di tre elementi quali il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la robustezza delle prove scientifiche, come definito dalla Delibera n. 1535/2017. Una volta valutato, il medicinale può ottenere l'innovatività piena a cui sono associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi previsto dalla Legge di bilancio del 2017 e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali; a seguito della valutazione, il farmaco può ottenere inoltre l'innovatività condizionata, che comporta il solo inserimento del farmaco nei Prontuari Terapeutici Regionali. L'elenco dei farmaci innovativi viene periodicamente pubblicato sul sito dell'AIFA e comprende le singole indicazioni valutate dalla CTS per i diversi medicinali. In relazione agli inibitori del checkpoint immunitario, nel 2018 il primo principio attivo ad ottenere l'innovatività piena è stato l'atezolizumab unitamente alla riclassificazione; tale innovatività era relativa al trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Nello stesso anno, con Determina n. 1227/2018, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n.188 del 14-8-2018, nivolumab ha ottenuto l'innovatività condizionata per il trattamento in monoterapia del carcinoma squamoso della testa e del collo negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino. Successivamente, lo stesso nivolumab ha ottenuto l'innovatività condizionata per il trattamento del Linfoma di Hodking, come pubblicato in Determina n. 1405/2018, GU n.224 del 26-09-2018. Tali informazioni non sono contenute nella Determina di riclassificazione del farmaco in quanto autorizzato prima del 2017, anno di introduzione del fondo di innovatività. Sempre nel 2018, il medicinale avelumab ha ottenuto il requisito di innovatività condizionata unitamente alla riclassificazione, per il trattamento del carcinoma a cellule di Merkel

metastatico in monoterapia.

Nel 2019 il principio attivo durvalumab, ha ottenuto l'innovatività piena unitamente alla riclassificazione per la sola indicazione del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. Nello stesso anno il principio attivo pembrolizumab ha ricevuto l'innovatività per diverse indicazioni terapeutiche; nello specifico pembrolizumab ha ottenuto l'innovatività piena, con le Determine n. 1761/2019 e n. 1762/2019 pubblicate in G.U. n.290 del 11-12-2019 rispettivamente per le indicazioni di carcinoma polmonare non a piccole cellule e melanoma. Con Determina n. 1763/2019, pubblicata in G.U. n.290 del 11-12-2019 si attribuisce l'innovatività condizionata per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito precedenti terapie mentre con Determina n. 1764/2019 GU Serie Generale n.290 del 11-12-2019 è stata successivamente attribuita l'innovatività condizionata per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino. Ipilimumab ha ottenuto l'innovatività piena nel 2022 in associazione a nivolumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma pleurico maligno come definito da Determina n. 590 del 05/09/2022 pubblicata in G.U. n. 217 del 16/09/2022.

I principi attivi cemiplimab e dostarlimab, infine, non hanno ancora ricevuto l'innovatività ad oggi. La Tabella C, illustra nel dettaglio, le indicazioni terapeutiche che hanno ottenuto l'innovatività, il tipo di innovatività assegnata ed il relativo periodo di validità per ogni inibitore del checkpoint inibitorio. Sono inoltre evidenziate le indicazioni che attualmente sono inserite nell'elenco degli innovativi.

Allo stato attuale, dunque mantengono l'innovatività piena

- Nivolumab in associazione ad Ipilimumab per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno in prima linea;

- Pembrolizumab per il trattamento di prima linea del carcinoma colon retto con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti e per il carcinoma della cervice uterina;
- Avelumab per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale;
- Atezolizumab in combinazione con bevacizumab per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare mentre mantengono l'innovatività condizionata
- Nivolumab, in associazione a chemioterapia nel trattamento del carcinoma a cellule squamose dell'esofago localmente avanzato o metastatico;
- Pembrolizumab per il trattamento del Linfoma di Hodking, del carcinoma endometriale, del melanoma avanzato e del carcinoma della giunzione gastro-esofagea;
- Atezolizumab nel trattamento adiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule dopo resezione completa.

Tabella C. Dettaglio innovatività farmaci ICI. Fonte dati AIFA

Principio Attivo	ATC V Livello	Indicazioni Terapeutiche	Inizio innovatività	Tipo di innovatività	Fine innovatività
nivolumab	L01FF01	<ul style="list-style-type: none"> • HNSCC • cHL 	2018	Condizionata	2020
		<ul style="list-style-type: none"> • Melanoma 	2019	Piena	2022
		<ul style="list-style-type: none"> • MPM 	2022	Piena	2025
		<ul style="list-style-type: none"> • OSCC 	2023	Condizionata	2025
pembrolizumab	L01FF02	<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC • Melanoma 	2019	Piena	2022
		<ul style="list-style-type: none"> • cHL • UC 		Condizionata	2021
		<ul style="list-style-type: none"> • RCC • HNSCC 	2020	Condizionata	2022
		<ul style="list-style-type: none"> • dMMR/MSI-H CRC 	2022	Piena	2025
		<ul style="list-style-type: none"> • cHL 		Condizionata	2024
		<ul style="list-style-type: none"> • CC 	2023	Piena	2026
		<ul style="list-style-type: none"> • GEJC • EC • Melanoma avanzato 		Condizionata	2025
durvalumab	L01FF03	<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC 	2019	Piena	2022
avelumab	L01FF04	<ul style="list-style-type: none"> • MCC 	2018	Condizionata	2020
		<ul style="list-style-type: none"> • UC 	2022	Piena	2025
atezolizumab	L01FF05	<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC 	2018	Piena	2021
		<ul style="list-style-type: none"> • HCC 	2022	Piena	2025
		<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC ALK+ 	2023	Condizionata	2024
ipilimumab	L01FX04	<ul style="list-style-type: none"> • MPM 	2022	Piena	2025

NSCLC: Carcinoma polmonare non a piccole cellule; **MPM:** Mesotelioma pleurico maligno; **RCC:** Carcinoma a cellule renali; **cHL:** Linfoma di Hodgkin classico; **HNSCC:** Carcinoma squamoso della testa e del collo; **UC:** Carcinoma uroteliale; **dMMR/MSI-H CRC:** Carcinoma del colon-retto con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti; **OSCC:** Carcinoma a cellule squamose dell'esofago; **GEJC:** Cancro della giunzione gastro-esofagea; **EC:** Carcinoma dell'endometrio; **CC:** Carcinoma della cervice; **HCC:** Carcinoma epatocellulare.

REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA

I Registri di Monitoraggio rappresentano uno strumento dinamico introdotto da AIFA nel 2005 per valutare e monitorare l'appropriatezza prescrittiva e per mettere in pratica gli accordi di rimborsabilità, i Managed Entry Agreement (MEA), definiti in sede di negoziazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche. Nello specifico, infatti, i registri rappresentano uno strumento di verifica dell'appropriatezza prescrittiva garantendo il rispetto dei criteri di eleggibilità definiti da AIFA e orientando le prescrizioni verso centri opportunamente identificati a livello Regionale. Grazie alla possibilità di mettere in pratica gli accordi di rimborsabilità, inoltre, i registri rappresentano un valido strumento anche per l'analisi ed il monitoraggio della spesa farmaceutica. I farmaci soggetti a registro sono tendenzialmente molecole innovative ad alto costo, farmaci biologici per cui non sono presenti biosimilari e sostanze con particolari criteri e limitazioni nella prescrizione. Nel caso specifico degli inibitori del checkpoint inibitorio, tutti i principi attivi sono inclusi nei registri di monitoraggio AIFA. La tabella D, illustra nel dettaglio i registri di monitoraggio attivi per singolo principio attivo. I primi ICI ad essere sottoposti a monitoraggio sono stati nivolumab e pembrolizumab nel 2016, poco dopo l'ottenimento dell'AIC. Nel 2018 è stato invece attivato il registro di atezolizumab ed ipilimumab; nel 2019 durvalumab, nel 2020 cemiplimab e nel 2022 dostarlimab, che presenta ad oggi anche un registro secondo Legge 648/96 per il trattamento del carcinoma del colon retto avanzato. Per tutti i farmaci sono attivi dei registri web based, per i quali dunque sia la prescrizione da parte del medico che l'erogazione effettuata dal farmacista vengono eseguiti esclusivamente su piattaforma. Inoltre, mentre nei primi anni di attivazione dei registri gli ICI erano soggetti ad accordi di rimborsabilità, ad oggi si tratta esclusivamente di registri di appropriatezza prescrittiva.

Tabella D. Dettaglio registri di monitoraggio AIFA farmaci ICI. Fonte dati AIFA

Principio Attivo	Indicazioni Terapeutiche	Inizio monitoraggio	Tipo di monitoraggio	Stato del monitoraggio	Tipologia MEA
nivolumab	• Melanoma	2016	Registro	Attivo	Nessuno
	• NSCLC • RCC	2017	Registro	Attivo	Nessuno
	• cHL • HNSCC	2018	Registro	Attivo	Nessuno
	• Melanoma avanzato	2019	Registro	Attivo	Nessuno
	• dMMR/MSI-H CRC • NSCLC* • Melanoma* • RCC* • MPM* • GEJC	2022	Registro	Attivo	Nessuno
	• OSCC	2023	Registro	Attivo	Nessuno
	pembrolizumab	• Melanoma avanzato	2016	Registro	Attivo
• NSCLC		2017	Registro	Attivo	Nessuno
• UC		2019	Registro	Attivo	Nessuno
• RCC • HNSCC • NSCLC non squamoso		2020	Registro	Attivo	Nessuno
• dMMR/MSI-H CRC • cHL		2022	Registro	Attivo	Nessuno
• TNBC • Melanoma adiuvante • RCC avanzato • EC • CC		2023	Registro	Attivo	Nessuno
ipilimumab	• Melanoma avanzato	2018	Registro	Attivo	Nessuno
	• NSCLC* • RCC* • MPM* • Melanoma* • dMMR/MSI-H CRC*	2022	Registro	Attivo	Nessuno
avelumab	• MCC	2018	Registro	Attivo	Nessuno
	• UC	2022	Registro	Attivo	Nessuno
atezolizumab	• NSCLC	2018	Registro	Attivo	Nessuno
	• ES-SCLC • TNBC	2020	Registro	Attivo	Nessuno
	• NSCLC ALK+ • HCC	2022	Registro	Attivo	Nessuno
	• NSCLC adiuvante	2023	Registro	Attivo	Nessuno
durvalumab	• NSCLC	2019	Registro	Attivo	Nessuno
	• ES-CLC	2022	Registro	Attivo	Nessuno
	• HCC • BTC	2024	Registro	Attivo	Nessuno

Continua..

Continua..

Principio Attivo	Indicazioni Terapeutiche	Inizio monitoraggio	Tipo di monitoraggio	Stato del monitoraggio	Tipologia MEA
cemiplimab	• CSCC	2020	Registro	Attivo	Nessuno
	• NSCLC • BCC	2024	Registro	Attivo	Nessuno
dostarlimb	• EC	2022	Registro	Attivo	Nessuno
	• MSI-H CRC	2023	Registro 648/96	Attivo	Nessuno

*associazione nivolumab-ipilimumab. Indicazione terapeutica: **NSCLC**: Carcinoma polmonare non a piccole cellule; **MPM**: Mesotelioma pleurico maligno; **RCC**: Carcinoma a cellule renali; **cHL**: Linfoma di Hodgkin classico; **HNSCC**: Carcinoma squamoso della testa e del collo; **ES-SCLC**: Carcinoma polmonare a piccole cellule; **UC**: Carcinoma uroteliale; **dMMR/MSI-H CRC**: Carcinoma del colon-retto con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti; **OSCC**: Carcinoma a cellule squamose dell'esofago; **OC**: Carcinoma dell'esofago; **GEJC**: Cancro della giunzione gastro-esofagea; **HCC**: carcinoma epatocellulare; **dMMR/MSI-H C**: Carcinomi con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, microsatellite instability-high) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, mismatch repair deficient); **TNBC**: Carcinoma mammario triplo negativo; **EC**: Carcinoma dell'endometrio; **CC**: Carcinoma della cervice; **SCLC**: Carcinoma polmonare a piccole cellule; **BTC**: Carcinoma delle vie biliari ; **HCC**: Carcinoma epatocellulare; **MCC**: Carcinoma a cellule di Merkel; **CSCC**: Carcinoma cutaneo a cellule squamose; **BCC**: Carcinoma basocellulare.

MONITORAGGIO ADDIZIONALE

La nuova normativa Europea in materia di Farmacovigilanza, recepita con Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015, ha introdotto l'obbligo del "monitoraggio addizionale" per particolari classi di farmaci. Si tratta di una maggiore attenzione che viene richiesta ad operatori sanitari e pazienti nell'identificare e segnalare eventi avversi a farmaci nuovi ed ancora poco conosciuti, al fine di ampliare la conoscenza sulla sicurezza di tali molecole. Nello specifico, sono soggetti a monitoraggio addizionale

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1° gennaio 2011;
- medicinali biologici e biosimilari per i quali i dati post commercializzazione sono limitati;
- medicinali che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione condizionata da parte di EMA;
- medicinali soggetti a studi di sicurezza ed efficacia post autorizzativa (PASS e PAES).

Tali farmaci vengono inseriti in un elenco, costantemente aggiornato dall'EMA, e vi restano per cinque anni o fino alla cessazione delle condizioni per cui sono state sottoposte a monitoraggio. Inoltre, i farmaci inseriti nell'elenco sono contrassegnati da un triangolo nero capovolto (▼) presente nei foglietti illustrativi, sulle confezioni e sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci. Alla loro immissione in commercio, gli inibitori del checkpoint immunitario sono stati inclusi nell'elenco dei farmaci a monitoraggio addizionale. Tale informazione veniva infatti riportata nelle Determine sopracitate relative all'autorizzazione, alla classificazione ed alla collocazione dei farmaci in classe Cnn, ad eccezione del farmaco ipilimumab, che è stato inserito nell'elenco dei farmaci soggetti a monitoraggio successivamente. Ad oggi resta in vigore il monitoraggio addizionale per il principio attivo avelumab, nell'elenco EMA dal settembre 2017 e ancora presente poiché contenente una nuova sostanza biologica; per la stessa motivazione, sono ancora soggetti a monitoraggio il principio attivo cemiplimab dal luglio 2019 ed il dostarlimab dal maggio 2021. La Tabella 4 illustra nel dettaglio il periodo di monitoraggio addizionale dei singoli ICI, mettendo in evidenza le molecole attualmente soggette a studi PASS e PAES.

Tabella E. Dettaglio monitoraggio addizionale farmaci ICI. Fonte dati EMA

Principio Attivo	ATC V Livello	Inizio monitoraggio addizionale	Fine monitoraggio addizionale
nivolumab	L01FF01	2015	2020
pembrolizumab	L01FF02	2015	2020
durvalumab	L01FF03	2018	2021
avelumab	L01FF04	2017	-
atezolizumab	L01FF05	2017	2022
cemiplimab	L01FF06	2019	-
dostarlimb	L01FF07	2020	-
ipilimumab	L01FX04	2013	2017

Tabella F. Tabella riassuntiva ICI.

Principio Attivo	ATC V Livello	Innovatività	Registro AIFA	Monitoraggio addizionale
NIVOLUMAB	L01FF01	✓	✓	✗
PEMBROLIZUMAB	L01FF02	✓	✓	✗
DURVALUMAB	L01FF03	✗	✓	✗
AVELUMAB	L01FF04	✓	✓	✓
ATEZOLIZUMAB	L01FF05	✓	✓	✗
CEMPIIMAB	L01FF06	✗	✓	✓
DOSTARLIMB	L01FF07	✗	✓	✓
IPIIUMUMAB	L01FX04	✓	✓	✗

FONTE DEI DATI



FRONTE DEI DATI

Lo studio è stato condotto utilizzando la banca dati RHA (Regional Hospital audit) di IQVIA Solutions Italy srl. La banca dati raccoglie informazioni di spesa e consumo farmaceutici che derivano dalle transazioni relative gli scarichi dei magazzini (come, ad esempio, le farmacie ospedaliere) verso i centri di costo.

Sono stati estratti tutti i dati di consumo e spesa farmaceutica degli Inibitori del Checkpoint Immunitario sull'intero territorio nazionale e suddiviso in aree geografiche (Nord, Centro, Sud).

Tutte le movimentazioni di medicinali (consumo) sono state riportate ad UMF (unità minima frazionabile).

La valorizzazione della spesa è stata effettuata utilizzando il valore del prezzo medio ponderato (PMP). Esso rappresenta il valore riportato all'interno dei gestionali delle strutture ospedaliere per effettuare gli scarichi.

Il periodo di osservazione è dal 1 Gennaio 2017 al 31 Dicembre 2022.

INDICATORI UTILIZZATI

Indice medio di variazione annua o Compound Annual Growth Rate (CAGR)

Viene calcolato attraverso la radice n-esima del tasso percentuale complessivo dove n è il numero di anni del periodo considerato.

$$CAGR = [(xf/xi) ^{(1/n)}] -1$$

Dove xf rappresenta l'indicatore calcolato nel periodo finale, xi rappresenta l'indicatore calcolato nel periodo iniziale e n rappresenta il numero di anni considerati.

Δ %: Variazione percentuale.

$$\Delta \% = [(xf-xi) /xi] \cdot 100$$



L'USO DEGLI ICI IN ITALIA



L'USO DEI FARMACI IN ITALIA

In Italia, nel 2022 il consumo di ICI è stato pari a 614.510 UMF/anno, registrando un aumento di +18,4% rispetto al 2021. La spesa complessiva nel 2022 (calcolata utilizzando il prezzo medio ponderato delle singole specialità), è stata pari a circa 778 milioni di Euro. Analogamente al consumo, anche la spesa ha registrato un aumento rispetto al 2021 +11,3% (Tabella 1).

Il farmaco maggiormente utilizzato nel 2022 è stato il pembrolizumab che ha registrato un consumo pari a circa 336mila UMF/anno (+20,8%) (Tabella 1).

Considerando l'andamento nel periodo 2017-2022, si osserva un aumento di utilizzo passando da un valore di 215.441 UMF/anno consumate nel 2017 a 614.510 UMF/anno nel 2022 (CAGR +19,1%) (Tabella 2). Analogamente anche la spesa complessiva per gli ICI è aumentata nel periodo di osservazione, passando da un valore di circa 236 milioni di Euro a circa 778 milioni di Euro registrando un indice di crescita annua (CAGR 22/17) pari a +22,0% (Tabella 3).

Analizzando la distribuzione per area geografica, si osservano andamenti pressoché simili nelle tre aree geografiche del Nord, Centro e Sud con un indice di crescita annuo nelle tre aree rispettivamente pari a +19,1%; +17,3%; +19,7% in termini di consumi (Figura 1). Analogamente, in termini di spesa, l'andamento nel periodo di osservazione (2017-2022) nelle tre aree geografiche mostra un CAGR di poco più elevato nelle regioni di Sud (+23,2%) rispetto a quello registrato nelle regioni del Nord (+22,0%) e quelle del Centro (+20,5%) (Figura 2).

Circa l'80% del totale dei consumi per ICI, nel 2022, è dovuto essenzialmente all'utilizzo di pembrolizumab e nivolumab con percentuali pari rispettivamente al 54,8% e al 26,5% del totale del consumo (Tabella 2).

Considerando l'andamento nel periodo 2017-2022, si osserva come, nel primo triennio analizzato (2017-2019), nivolumab ha registrato percentuali di consumo più elevato, con un

trend di crescita positivo ($\Delta\%19/17 +77\%$), attestandosi come il farmaco più utilizzato nel periodo 2017-2019. Tale tendenza ha poi subito una inversione nel triennio 2020-2022 facendo registrare un indice di crescita annuo negativo (CAGR $-1,6\%$), pur mantenendo delle percentuali di consumo elevate ed attestandosi come il secondo farmaco più utilizzato dopo pembrolizumab (Tabella 2 ; Figura 3).

Diversamente si è osservato per pembrolizumab che mostra, nel periodo 2017-2022, un andamento in costante crescita (CAGR $22/17 +46,3\%$) passando da un consumo pari a 34.384 UMF/anno nel 2017 a 336.851 UMF/anno nel 2022. A partire dal 2021 si attesta come farmaco più utilizzato della categoria . (Tabella 2 ; Figura 3). I restanti ICI, mostrano tutti un CAGR positivo. Avelumab e atezolizumab (immessi sul mercato dal 2018) rappresentano, nel 2022, rispettivamente il 5,8 e il 5,3% dei consumi (Tabella 2; Figura 3).

Tabella 1. Indicatori di consumo (UMF/anno) e spesa degli ICI (L01FF) nel 2022 e confronto con il 2021 (Dati IQVIA).

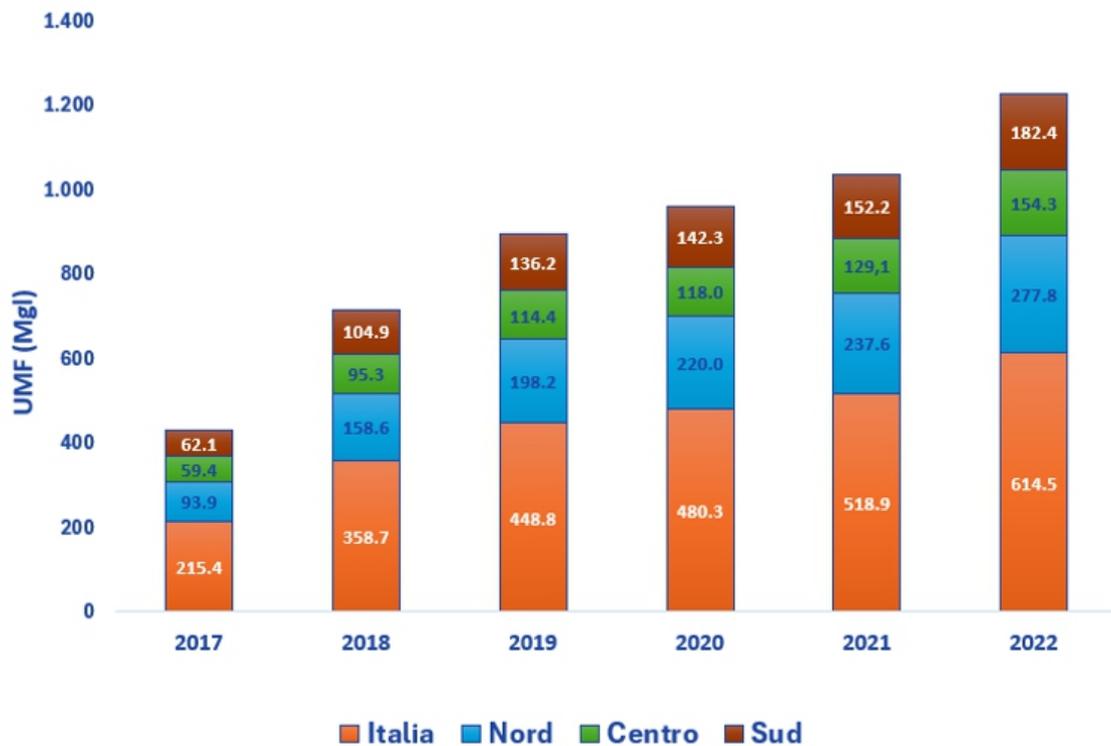
Anno 2022	Italia	Nord	Centro	Sud
UMF totali (Mgl)*	614,5	277,8	154,3	182,4
Δ% 22/21	18,4%	16,9%	19,5%	19,8%
Spesa totale € (MLN)**	778,7	339,8	201,9	237,0
Δ% 22/21	11,3%	10,4%	12,0%	12,1%
Pembrolizumab				
UMF totali (Mgl)	336,9	152,3	87,1	97,4
Δ% 22/21	20,8%	19,7%	21,0%	22,4%
Spesa totale € (MLN)	428,7	189,7	115,5	123,4
Δ% 22/21	14,4%	14,1%	12,6%	16,5%
Nivolumab				
UMF totali (Mgl)	162,9	77,6	37,5	47,8
Δ% 22/21	-4,0%	-2,8%	-8,4%	-2,2%
Spesa totale € (MLN)	193,9	89,0	46,0	58,9
Δ% 22/21	-8,5%	-7,9%	-10,4%	-8,0%
Avelumab				
UMF totali (Mgl)	35,7	15,4	9,6	10,8
Δ% 22/21	+100%	+100%	+100%	+100%
Spesa totale € (MLN)	15,9	6,4	4,6	4,9
Δ% 22/21	+100%	+100%	+100%	+100%
Atezolizumab				
UMF totali (Mgl)	32,4	12,7	8,1	11,6
Δ% 22/21	16,4%	16,5%	32,1%	7,5%
Spesa totale € (MLN)	56,3	22,0	13,5	20,9
Δ% 22/21	-0,3%	-1,5%	11,7%	-5,7%
Durvalumab				
UMF totali (Mgl)	21,8	9,0	5,7	7,0
Δ% 22/21	2,8%	-16,3%	16,2%	28,3%
Spesa totale € (MLN)	20,1	7,6	5,2	7,3
Δ% 22/21	18,1%	-3,8%	29,5%	43,2%

Continua..

Continua..

Ipilimumab				
UMF totali (Mgl)	13,5	7,0	3,2	3,3
Δ% 22/21	+100%	+100%	+100%	+100%
Spesa totale € (MLN)	32,0	14,8	8,3	8,9
Δ% 22/21	+100%	+100%	+100%	95,0%
Cemiplimab				
UMF totali (Mgl)	11,4	3,7	3,1	4,5
Δ% 22/21	74,2%	78,5%	63,2%	78,8%
Spesa totale € (MLN)	31,8	10,3	8,8	12,7
Δ% 22/21	69,9%	74,8%	59,8%	73,5%

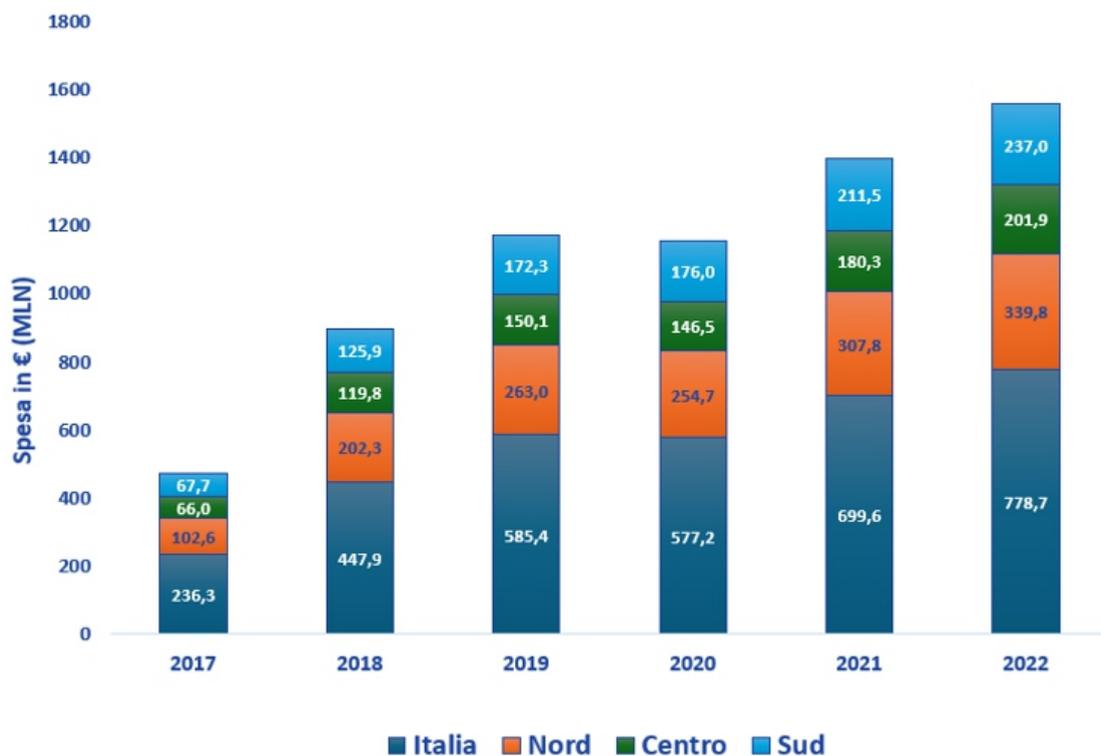
*Le **UMF** sono riportate in migliaia; ** La **spesa** è riportata in milioni.



CAGR % 2017-2022

■ ITALIA	19,1%
■ NORD	19,8%
■ CENTRO	17,3%
■ SUD	19,7%

Figura 1. Andamento annuale dei consumi (UMF/anno) degli ICI, stratificato per area geografica, nel periodo 2017-2022.



CAGR % 2017-2022

■ ITALIA	22,0%
■ NORD	22,0%
■ CENTRO	20,5%
■ SUD	23,2%

Figura 2 . Andamento della spesa per ICI, stratificato per area geografica, nel periodo 2017-2022.

Tabella 2. Consumo degli Inibitori del Checkpoint Immunitario in Italia: anni 2017-2022.

Italia	Consumo (UMF/anno)												CAGR
	2017		2018		2019		2020		2021		2022		
	UMF (Mg)	%	UMF (Mg)	%	UMF (Mg)	%	UMF (Mg)	%	UMF (Mg)	%	UMF (Mg)	%	
Totale	215,4	100,0%	358,7	100,0%	448,8	100,0%	480,3	100,0%	518,9	100,0%	614,5	100,0%	19,1
ipilimumab	1,0	0,5%	1,6	0,4%	2,2	0,5%	2,9	0,6%	3,9	0,7%	13,5	2,2%	53,9
nivolumab	180,0	83,6%	279,7	78,0%	314,1	70,0%	258,2	53,8%	169,7	32,7%	162,9	26,5%	-1,6
pembrolizumab	34,4	16,0%	75,9	21,2%	110,2	24,6%	172,0	35,8%	278,8	53,7%	336,,9	54,8%	46,3
durvalumab	-	-	-	-	6,1	1,4%	19,0	4,0%	21,2	4,1%	21,8	3,5%	37,3
avelumab	-	-	0,2	0,1%	5,0	1,1%	8,0	1,7%	11,1	2,1%	35,7	5,8%	+100
atezolizumab	-	-	1,2	0,3%	11,1	2,5%	19,0	4,0%	27,8	5,4%	32,4	5,3%	92,9
cemiplimab	-	-	-	-	-	-	1,1	0,2%	6,5	1,3%	11,4	1,8%	+100

%. indica il valore percentuale di UMF di ciascuna specialità medicinale sul totale di UMF/anno dell'intera categoria.

il CAGR: è calcolato considerando gli anni in cui il farmaco è presente sul mercato in Italia: per nivolumab pembrolizumab e ipilimumab è un periodo di 6 anni, per atezolizumab e avelumab è di 5 anni, per durvalumab e di 4 anni e per cemiplimab di 3 anni.

Le UMF sono riportate in migliaia.

Tabella 3. Spesa degli Inibitori del Checkpoint Immunitario in Italia: anni 2017-2022.

Italia	Spesa €												CAGR
	2017		2018		2019		2020		2021		2022		
	€ (MLN)	%											
Farmaci													
Totale	236,3	100,0%	447,9	100,0%	585,4	100,0%	577,2	100,0%	699,6	100,0%	778,7	100,0%	22,0
ipilimumab	5,9	2,5%	8,0	1,8%	8,4	1,4%	11,3	2,0%	13,9	2,0%	32,0	4,1%	32,6
nivolumab	169,0	71,5%	254,0	56,7%	269,4	46,0%	215,5	37,3%	212,0	30,3%	193,9	24,9%	2,3
pembrolizumab	61,5	26,0%	183,3	40,9%	271,8	46,4%	279,9	48,5%	374,8	53,6%	428,7	55,0%	38,2
durvalumab	-	-	-	-	2,3	0,4%	14,7	2,5%	17,0	2,4%	20,1	2,6%	71,3
avelumab	-	-	153,7	0,0%	3,2	0,5%	4,8	0,8%	6,6	0,9%	15,9	2,0%	+100
atezolizumab	-	-	2,4	0,5%	30,4	5,2%	47,7	8,3%	56,5	8,1%	56,4	7,2%	88,1
cemiplimab	-	-	-	-	-	-	3,2	0,6%	18,8	2,7%	31,8	4,1%	+100

%; indica la spesa in percentuale di ciascuna specialità medicinale sul totale della spesa/annua dell'intera categoria.

il **CAGR**: è calcolato considerando gli anni in cui il farmaco è presente sul mercato in Italia: per nivolumab pembrolizumab e ipilimumab è un periodo di 6 anni, per atezolizumab e avelumab è di 5 anni, per durvalumab è di 4 anni e per cemiplimab di 3 anni.

La **Spesa** è riportata in milioni.

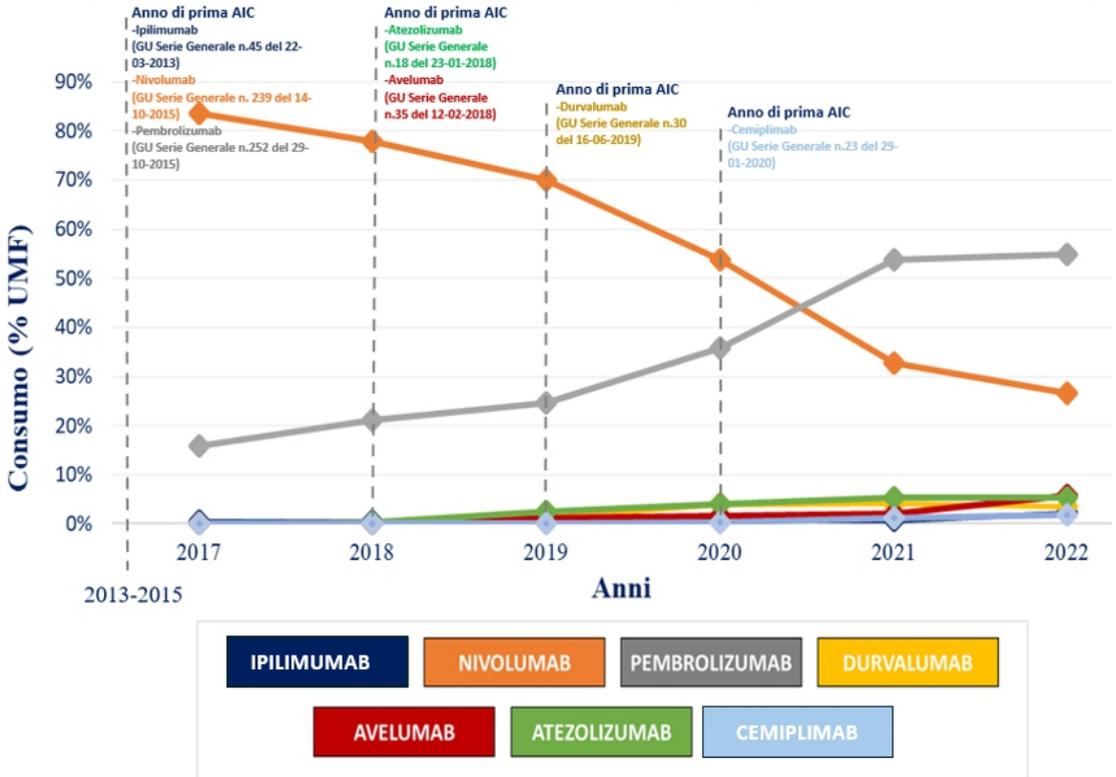


Figura 3. Trend di Consumo ICI in Italia stratificato per farmaco anni 2017-2022.

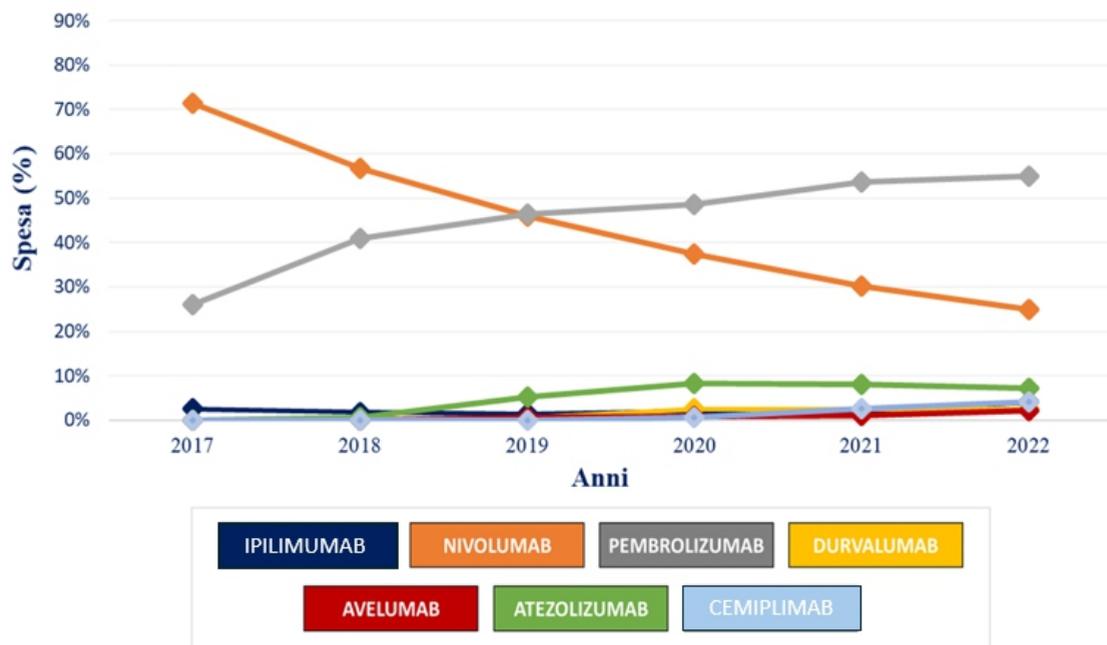


Figura 4. Trend di Spesa di ICI in Italia stratificato per i diversi Farmaci: anni 2017-2022.

L'USO DEGLI ICI IN CAMPANIA



L'USO DEGLI ICI IN CAMPANIA

In Campania, nel 2022, il consumo di ICI è stato pari a circa 68mila UMF/anno, registrando un aumento del 19,2%. La spesa complessiva nel 2022 (calcolata utilizzando il prezzo medio ponderato delle singole specialità) si attesta pari a circa 89 milioni di Euro. Analogamente al consumo, nel 2022, si osserva un aumento della spesa del 8,3% rispetto al 2021 (Tabella 4).

Considerando l'andamento nel periodo 2017-2022 si osserva un aumento di utilizzo per tutta la categoria terapeutica passando da un valore di circa 22mila UMF/anno nel 2017 a un valore pari a circa 68mila UMF/anno del 2022, facendo registrare un indice di crescita annuo (CAGR) pari a +20,6% (Tabella5). Analogamente anche la spesa mostra una tendenza in crescita passando da un valore di 25.976.355 Euro nel 2017 a 89.262.915 Euro nel 2022.

I farmaci più utilizzati nel 2022 sono pembrolizumab con un consumo complessivo di 34.106 UMF e nivolumab con 18.318 UMF (Tabelle 4 e Tabella 5).

L'andamento del consumo, nel periodo 2017-2022, stratificato per farmaco, mostra un andamento analogo a quanto osservato a livello nazionale. Nel primo triennio (2017-2019), nivolumab ha registrato percentuali di consumo più elevato, con un trend di crescita positivo, attestandosi come il farmaco più utilizzato nel periodo 2017-2019. Tale tendenza ha poi subito una inversione nel triennio 2020-2022 facendo registrare un indice di crescita annuo negativo (CAGR -1,4%), pur mantenendo delle percentuali di consumo elevate ed attestandosi come il secondo farmaco più utilizzato dopo pembrolizumab (Tabella 5 ; Figura 5).

D'altro lato, pembrolizumab mostra, nel periodo 2017-2022, un andamento in costante crescita (CAGR_{22/17} +60,8%) passando da un consumo pari a circa 2.000 UMF/anno nel 2017 a circa 34mila UMF/anno nel 2022. A partire dal 2021 si attesta come farmaco più utilizzato della categoria (Tabella 5 ; Figura 5).

I restanti ICI, mostrano tutti un CAGR positivo. Avelumab e atezolizumab (immessi sul mercato dal 2018) rappresentano, nel 2022, rispettivamente il 5,2% e il 9,1% dei consumi (Tabella 5; Figura 5).

Tabella 4. Quadro di Spesa e Consumo di ICI Campania 2021-2022 stratificato per specialità medicinali e dosaggi anno 2022.

Anno 2022	UMF (Mgl)	%	Δ% 2021/2022	Spesa** (MLN)	%	Δ% 2021/2022
CAMPANIA TOT.	68,0	100,0%	19,2%	89,3	100,0%	8,3%
nivolumab	18,3	26,9%	12,6%	22,4	25,0%	-2,5%
Opdivo Infus 10mg /1ml 10ml	3,6	19,7%	31%	2,3	10,1%	17,2%
Opdivo Infus 10mg /1ml 24ml	13,0	70,9%	5,4%	19,7	88,0%	-4,8%
Opdivo Infus 10mg /1ml 4ml	1,7	9,4%	43,4%	0,4	1,9%	27,4%
pembrolizumab	34,1	50,1%	14,0%	42,9	48,1%	10,7%
Keytruda Soluz Infus 25mg /1ml 4ml	34,1	100,0%	14,0%	42,9	100,0%	10,7%
atezolizumab	6,2	9,1%	-2,9%	11,3	12,6%	-15,4%
Tecentriq Infus 60mg /1ml 14ml	0,2	2,7%	9,2%	0,2	1,9%	-1,3%
Tecentriq Infus 60mg /1ml 20ml	6,1	97,3%	-3,2%	11,1	98,1%	-15,7%
ipilimumab	1,9	2,7%	+100%	4,5	5,1%	81,3%
Yevoy Infus 5mg /1ml 40ml	0,4	21,3%	68,2%	2,4	52,5%	25,0%
Yervoy Infus 5mg /1ml 10ml	1,5	78,70%	+100%	2,2	47,5%	+100%
avelumab	3,5	5,2%	+100%	1,5	1,7%	72,0%
Bavencio Infus 20mg /1ml 10ml	3,5	100,0%	+100%	1,5	100,0%	72,0%
durvalumab	2,9	4,3%	57,7%	3,8	4,2%	67,2%
Imfinzi Infus 50mg /1ml 10ml	2,5	84,4%	71,7%	3,6	95,7%	71,1%
Imfinzi Infus 50mg /1ml 2.4ml	0,5	15,6%	9,3%	0,2	4,3%	10,3%

Continua..

Continua..

Anno 2022	UMF (Mgl)	%	Δ% 2021/2022	Spesa** (MLN)	%	Δ% 2021/2022
cemiplimab	1,0	1,50%	69,8%	2,9	3,2%	61,3%
Libtayo Infus ----- 350mg /7ml	1,0	100,0%	69,8%	2,9	100,0%	61,3%

*UMF: sono riportate in migliaia; **la Spesa è riportata in milioni.

Tabella 5. Consumo di ICI stratificato per farmaci. Campania 2017-2022.

	Anno 2017		Anno 2018		Anno 2019		Anno 2020		Anno 2021		Anno 2022		CAGR
	UMF* (Mg/l)	%	UMF (Mg/l)	%	UMF	%	UMF (Mg/l)	%	UMF (Mg/l)	%	UMF (Mg/l)	%	
CAMPANIA TOT.	22,1	100,0%	37,0	100,0%	49,1	100,0%	51,6	100,0%	57,1	100,0%	68,0	100,0%	20,6
nivolumab	19,9	90,2%	31,5	85,1%	36,6	74,5%	24,4	47,3%	16,3	28,5%	18,3	26,9%	-1,4
pembrolizumab	2,0	8,9%	5,1	13,8%	9,4	19,1%	19,2	37,3%	29,9	52,4%	34,1	50,1%	60,8
atezolizumab	-	-	0,2	0,5%	1,9	3,9%	4,1	7,9%	6,4	11,2%	6,2	9,1%	98,3
ipilimumab	0,2	0,9%	0,2	0,5%	0,4	0,7%	0,4	0,8%	0,5	0,9%	1,9	2,7%	45,3
avelumab	-	-	0,0	0,0%	0,8	1,6%	1,3	2,6%	1,5	2,6%	3,5	5,2%	+100
durvalumab	-	-	-	-	0,1	0,1%	2,1	4,0%	1,9	3,3%	2,9	4,3%	+100
cemiplimab	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1%	0,6	1,1%	1,0	1,5%	+100

%: indica il valore percentuale di UMF di ciascuna specialità medicinale sul totale di UMF/anno dell'intera categoria.

il CAGR: è calcolato considerando gli anni in cui il farmaco è presente sul mercato in Italia: per nivolumab pembrolizumab e ipilimumab è un periodo di 6 anni, per atezolizumab e avelumab è di 5 anni, per durvalumab è di 4 anni e per cemiplimab di 3 anni.

Le UMF sono riportate in migliaia.

Tabella 6. Spesa per ICI stratificata per farmaci . Campania 2017-2022.

	Anno 2017		Anno 2018		Anno 2019		Anno 2020		Anno 2021		Anno 2022	
	Spesa (MLN)	%										
CAMPANIA TOT.	26,0	100,0%	44,3	100,0%	62,9	100,0%	68,2	100,0%	82,5	100,0%	89,3	100,0%
nivolumab	20,3	78,0%	30,1	67,9%	32,9	52,3%	24,1	35,3%	22,9	27,8%	22,4	25,0%
pembrolizumab	4,3	16,7%	13,1	29,5%	23,3	37,1%	29,2	42,8%	38,8	47,0%	42,9	48,1%
atezolizumab	-	-	0,2	0,4%	4,5	7,2%	9,9	14,5%	13,3	16,2%	11,3	12,6%
ipilimumab	1,4	5,3%	1,0	2,2%	1,6	2,6%	2,1	3,0%	2,5	3,0%	4,5	5,1%
avelumab	-	-	-	-	0,5	0,8%	0,8	1,2%	0,9	1,1%	1,5	1,7%
durvalumab	-	-	-	-	-	-	2,0	3,0%	2,3	2,7%	3,8	4,2%
cemiplimab	-	-	-	-	-	-	0,2	0,3%	1,8	2,2%	2,9	3,2%

%; indica la spesa in percentuale di ciascuna specialità medicinale sul totale della spesa/annua dell'intera categoria.
La Spesa è riportata in milioni.

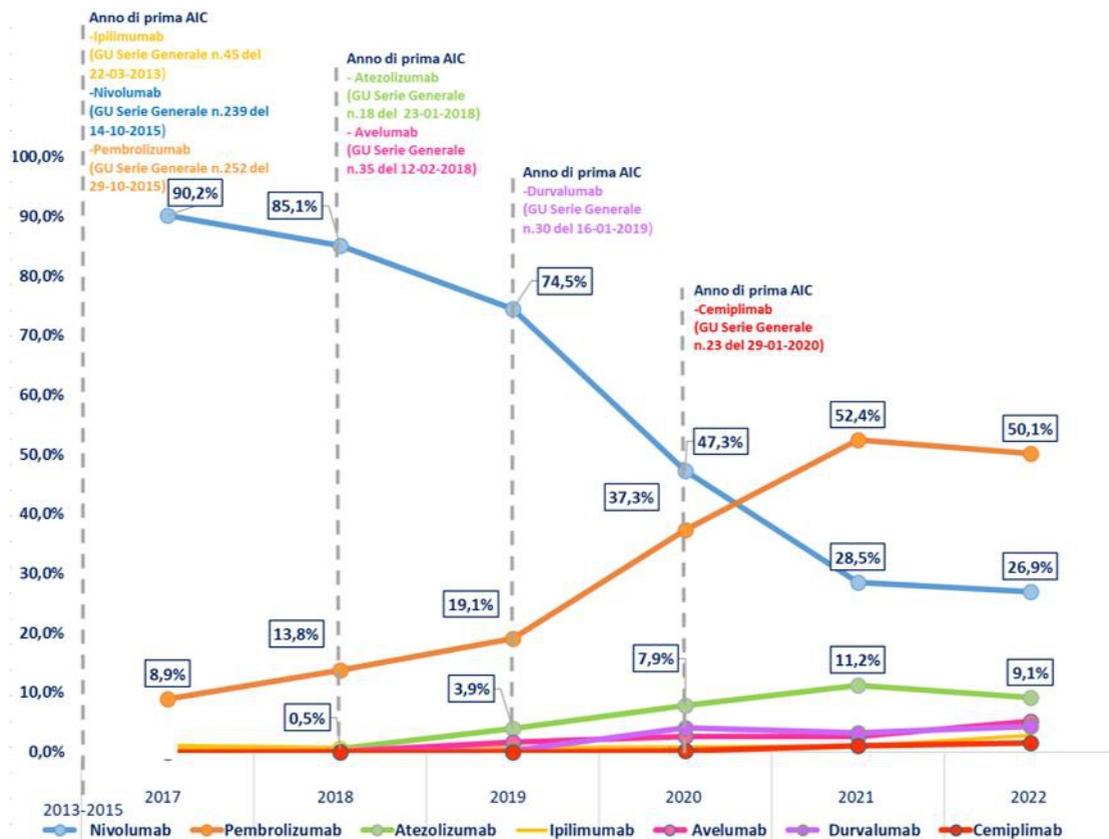


Figura 5. Trend di consumo degli Inibitori del Check Point Immunitario in Regione Campania 2017-2022.

Tabella 7. Trend di consumo di ICI in Regione Campania 2017-2022 stratificato per farmaci e per i diversi dosaggi disponibili in commercio.

	Anno 2017		Anno 2018		Anno 2019		Anno 2020		Anno 2021		Anno 2022		CAGR 2017/2022	
	UMF	%		Δ% 22/21										
CAMPANIA TOT.	22,1	100,0%	37,0	100,0%	49,1	100,0%	51,6	100,0%	57,1	100,0%	68,0	100,0%	-	20,6
nivolumab	19,9	90,2%	31,5	85,1%	36,6	74,5%	24,4	47,3%	16,3	28,5%	18,3	26,9%	-1,6%	-1,4
Opdivo infus 10mg/1ml 10ml	17,0	85,1%	25,9	82,2%	29,8	81,5%	13,2	54,3%	2,8	17,0%	3,6	19,7%	2,8%	-22,7
Opdivo infus 10mg/1ml 24ml	-	-	-	-	-	-	7,6	31,2%	12,3	75,7%	13,0	70,9%	-4,8%	19,5
Opdivo infus 10mg/1ml 4ml	3,0	14,9%	5,6	17,8%	6,8	18,5%	3,5	14,5%	1,2	7,4%	1,7	9,4%	2,0%	-8,7
pembrolizumab	2,0	8,9%	5,1	13,8%	9,4	19,1%	19,2	37,3%	29,9	52,4%	34,1	50,1%	-2,3%	60,8
Keytruda Sol Infus 25mg/1ml 4ml	1,1	57,3%	5,1	99,1%	9,4	100,0%	19,2	100,0%	29,9	100,0%	34,1	100,0%	0,0%	76,5
Keytruda Infus Liof 50mg 15ml	0,8	42,7%	0,05	0,9%	0	0,0%	-	-	-	-	-	-	-	-38,2
atezolizumab	-	-	0,2	0,5%	1,9	3,9%	4,1	7,9%	6,4	11,2%	6,2	9,1%	-2,1%	98,3
Tecentriq Infus 60mg/1ml 14ml	-	-	-	-	-	-	0	0,5%	0,2	2,4%	0,2	2,7%	0,3%	106,4
Tecentriq Infus 60mg/1ml 20ml	-	-	0,2	100,0%	1,9	100,0%	4,0	99,5%	6,3	97,6%	6,1	97,3%	-0,3%	97,2

Continua..

Continua..

	Anno 2017			Anno 2018			Anno 2019			Anno 2020			Anno 2021			Anno 2022			CAGR** 2017/2022
	UMF*	%		UMF	%	Δ%	UMF	%	Δ%	UMF	%	Δ%	UMF	%	Δ%	UMF	%	Δ%	
			18/17			19/18			20/19			21/20			22/21				
ipilimumab	0,2	0,9%	-0,4%	0,2	0,5%	0,2%	0,4	0,7%	0,2%	0,4	0,8%	0,1%	0,5	0,9%	0,1%	1,9	2,7%	1,8%	45,3
Yervoy Infus 5mg /1ml 40ml	0,1	52,5%	-13,9%	0,1	38,7%	4,3%	0,2	43,0%	4,3%	0,2	48,8%	5,8%	0,2	44,4%	-4,4%	0,4	21,3%	-23,0%	25
Yervoy Infus 5mg /1ml 10ml	0,1	47,5%	13,9%	0,1	61,3%	-4,3%	0,2	57,0%	-4,3%	0,2	51,2%	-5,8%	0,3	55,6%	4,4%	1,5	78,7%	23,0%	58
avelumab	-	-	0,0%	0,02	0,0%	1,6%	0,8	1,6%	1,6%	1,3	2,6%	1,0%	1,5	2,6%	0,0%	3,5	5,2%	2,6%	187,2
Bavencio Infus 20mg /1ml 10ml	-	-	100,0%	0,02	100,0%	0,0%	0,8	100,0%	0,0%	1,3	100,0%	0,0%	1,5	100,0%	0,0%	3,5	100,0%	0,0%	187,2
durvalumab	-	-	-	-	-	0,1%	0,1	0,1%	0,1%	2,1	4,0%	3,9%	1,9	3,3%	-0,8%	2,9	4,3%	1,1%	152,8
Imfinzi Infus 50mg /1ml 10ml	-	-	-	-	-	47,2%	0,03	47,2%	47,2%	1,2	59,7%	12,5%	1,4	77,5%	17,9%	2,5	84,4%	6,9%	192,3
Imfinzi Infus 50mg /1ml 2.4ml	-	-	-	-	-	52,8%	0,04	52,8%	52,8%	0,8	40,3%	-12,5%	0,4	22,5%	-17,9%	0,5	15,6%	-6,9%	86,3
cemiplimab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1%	0,1%	0,6	1,1%	0,9%	1,0	1,5%	0,5%	147,3
Libtayo Infus 350mg 7ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	100,0%	100,0%	0,6	100,0%	0,0%	1,0	100,0%	0,0%	147,3

%: indica il valore percentuale di UMF di ciascuna specialità medicinale sul totale di UMF/anno dell'intera categoria.

il CAGR: è calcolato considerando gli anni in cui il farmaco è presente sul mercato in Italia: per nivolumab pembrolizumab e ipilimumab è un periodo di 6 anni, per atezolizumab e avelumab è di 5 anni, per durvalumab è di 4 anni e per cemiplimab di 3 anni.

Le UMF sono riportate in migliaia.

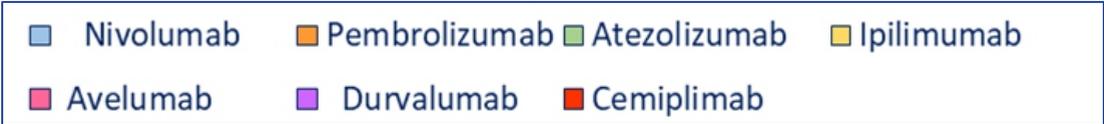
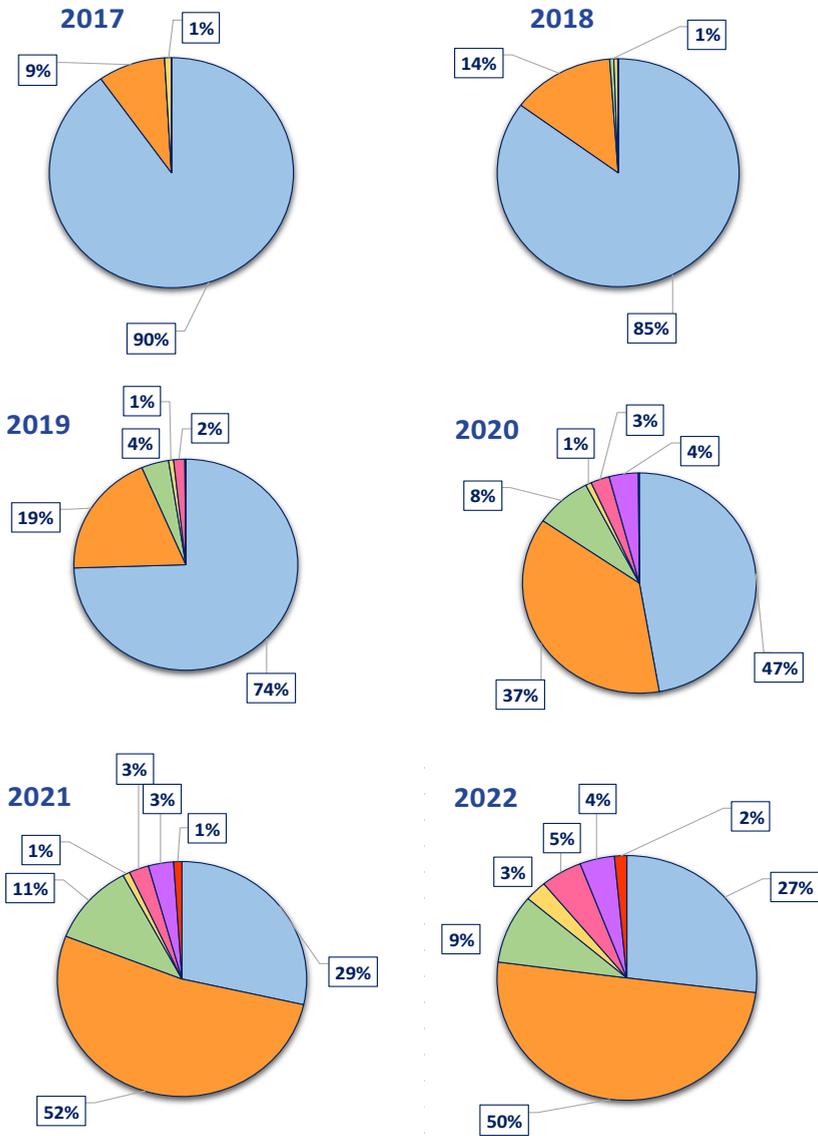


Figura 6. Grafici consumo in Campania ICI 2017-2022.

L'analisi stratificata per dosaggio mostra come, i primi dosaggi di nivolumab, rispettivamente Opdivo Infus 10mg/1ml 10 ml e Opdivo Infus 10mg/1ml 4 ml, risultano maggiormente utilizzati dal 2017 al 2019. Successivamente si osserva un calo rispetto all' Opdivo Infus 10mg/24m (AIC nell'anno 2018), che mostra invece una tendenza in crescita (Figura 7) .

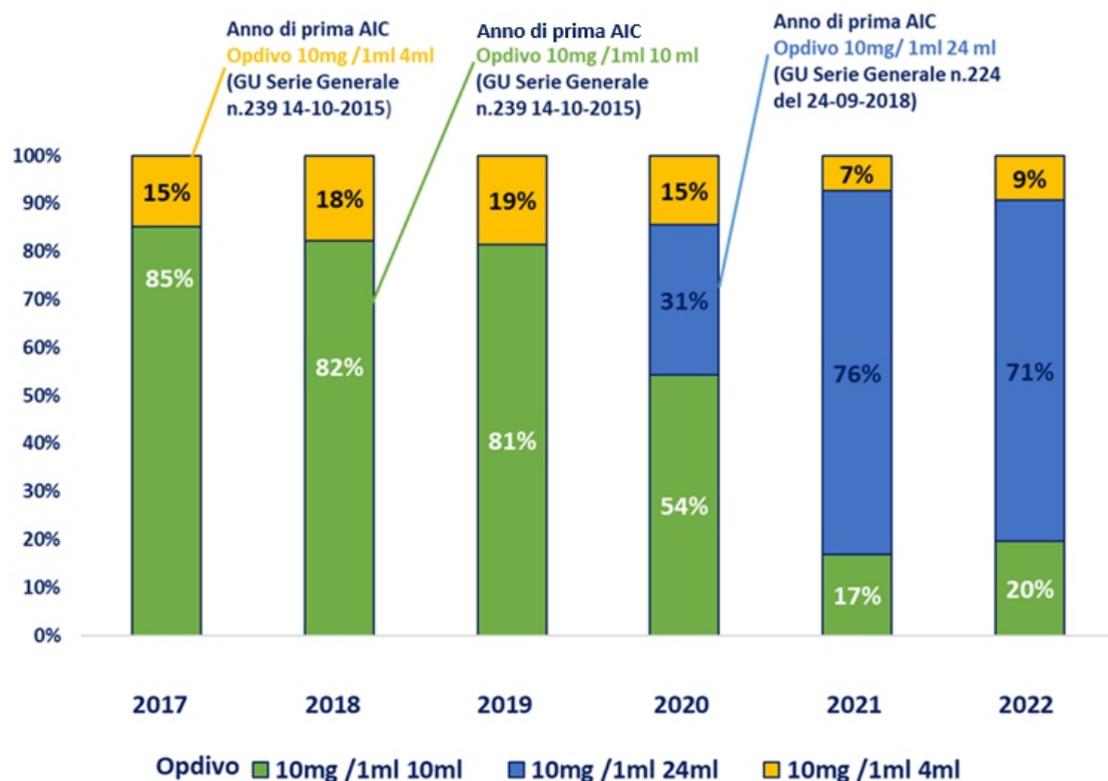


Figura 7. Variazione dei consumi in funzione dei diversi dosaggi di nivolumab.

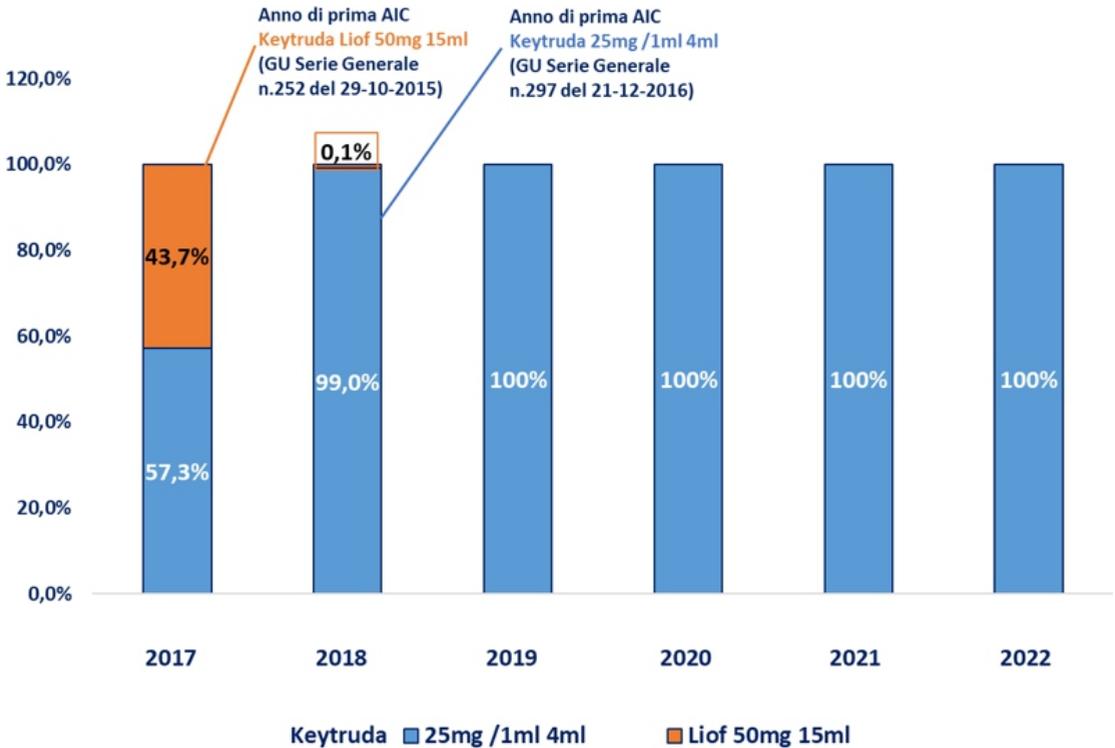
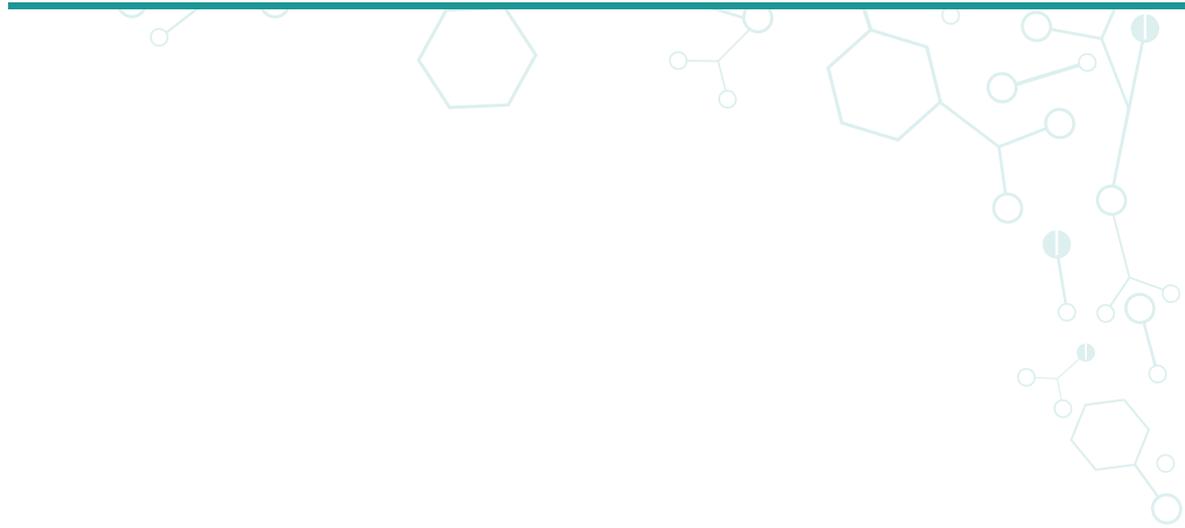


Figura 8. Variazione dei Consumi in funzione dei diversi dosaggi di pembrolizumab.

Nel grafico riportato sopra (Figura 8), si osserva l'utilizzo dei diversi dosaggi di pembrolizumab dal 2017 al 2022. Keytruda Liofilizzato 50mg 15ml entrato in commercio nel 2015, utilizzato in percentuale pari a 43,7% nel 2017, subisce un brusco calo nel 2018 dove il consumo è pari solo allo 0,1%. Invece Keytruda 25mg /1ml 4ml dal 57,3% del consumo nel 2017 è per tutti gli anni a seguire fino al 2022, il dosaggio più utilizzato in regione Campania, con una percentuale del 100%. Keytruda 25mg /1ml 4ml, in effetti ottiene l'AIC successivamente al Keytruda Liofilizzato 50mg 15ml ovvero nel 2016.

La commercializzazione di Keytruda Liofilizzato 50mg 15ml risulta interrotta dal CP6/07/2018. Con la Decisione Commissione Europea dell' 11/01/2019 si è stabilito che i lotti prodotti sono ancora vendibili. (da Gallery).



BIBLIOGRAFIA



BIBLIOGRAFIA

1. Nivolumab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_044291_RCP.pdf&sys=m0b1I3
2. Pembrolizumab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004815_044386_RCP.pdf&sys=m0b1I3
3. Cemiplimab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004470_048070_RCP.pdf&sys=m0b1I3
4. Dostarlimab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004942_049453_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3
5. Durvalumab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_047089_RCP.pdf&sys=m0b1I3
6. Avelumab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004812_045613_RCP.pdf&sys=m0b1I3
7. Atezolizumab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_045590_RCP.pdf&sys=m0b1I3
8. Ipilimumab - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_041275_RCP.pdf&sys=m0b1I3

9. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Ipilimumab, disponibile al link:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy#authorisation-details>
10. Determina AIFA n. 139/2013 - Gazzetta Ufficiale n.45 del 22-02-2013. Classe e rimborsabilità del farmaco Ipilimumab, disponibile al link:
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2013-02-22&atto.codiceRedazionale=13A01598&elenco30giorni=true
11. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Nivolumab, disponibile al link:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo#authorisation-details>
12. Collocazione in classe Cnn del farmaco Nivolumab, disponibile al link:
https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DETERMINA_1236_del_24.09.2015.pdf
13. Determina n. 378/2016 - Gazzetta Ufficiale n.70 del 24-03-2016. Classe e rimborsabilità del farmaco Nivolumab. disponibile al link:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/03/24/16A02341/sg>
14. Determina n. 1633/2021 - Gazzetta Ufficiale n. 13 del 18-01-2022. Autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco Nivolumab in associazione ad Ipilimumab., disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2022/20220013/22A00170.htm>
15. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Pembrolizumab, disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>

16. Determinazione AIFA 1321/2015 del 14 ottobre 2015, Collocazione in classe Cnn del farmaco Pembrolizumab, disponibile al link:
https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DETERMINA_1321_del_14.10.2015.pdf
17. Determina AIFA n. 589/2016 pubblicata in G.U. n.108 del 10-05-2016. Classe e rimborsabilità del farmaco Pembrolizumab, disponibile al link:
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-05-10&atto.codiceRedazionale=16A03518&elenco30giorni=true
18. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Atezolizumab, disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
19. Determina n. DG/1/2018 del 5 gennaio 2018, Collocazione in classe Cnn del farmaco Atezolizumab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2018/20180018/18A00355.htm>
20. Determina n. 1017/2018 pubblicata in G.U. n. 162 del 14-07-2018, Classe e rimborsabilità del farmaco Atezolizumab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2018/20180162/18A04720.htm>
21. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Avelumab, disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
22. Determina n. 96/2018 del 19 gennaio 2018. Collocazione in classe Cnn del farmaco Avelumab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2018/20180035/18A00843.htm>
23. Determina n. 1397/2018 pubblicata in G.U. n. 222 del 24-09-2018. Classe e rimborsabilità del farmaco Avelumab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2018/20180222/18A06050.htm>

24. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Durvalumab, disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
25. Determina n. 142833/2018 del 24-12-2018 Collocazione in classe Cnn del farmaco Durvalumab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2019/20190013/19A00211.htm>
26. Determina n. 1289/2019 pubblicata in G.U. n. 209 del 6-09-2019. Classe e rimborsabilità del farmaco Durvalumab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2019/20190209/19A05519.htm>
27. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Cemiplimab, disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
28. Determina n. 1/2020 del 16-01-2020. Collocazione in classe Cnn del farmaco Cemiplimab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2020/20200023/20A00516.htm>
29. Determina n. DG 594/2020 pubblicata in G.U. n. 134 del 26-05-2020. Classe e rimborsabilità del farmaco Cemiplimab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2020/20200134/20A02750.htm>
30. Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata del farmaco Dostarlimab, disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli>
31. Determina n. 139/2021 del 27-09-2021. Collocazione in classe Cnn del farmaco Dostarlimab disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2021/20210242/21A05844.htm>
32. Determina n. 597/2022 pubblicata in G.U. n. 216 del 15-09-2022. Classe e rimborsabilità del farmaco Dostarlimab, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2022/20220216/22A05151.htm>

33. Delibera n. 1535/2017. Criteri di classificazione dei farmaci innovativi, disponibile al link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Determina_criteri_classificazione_farmaci_innovativi.pdf
34. Legge di bilancio del 2017, disponibile al link:
https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=2787
35. Elenco dei farmaci innovativi, disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>
36. Determina n. 1227/2018, GU Serie Generale n.188 del 14-8-2018. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Nivolumab per il trattamento del carcinoma testa-collo, disponibile al link:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/08/14/188/sg/pdf>
37. Determina n. 1405/2018, GU n.224 del 26-09-2018. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Nivolumab per il trattamento del linfoma di hodking, disponibile al link:
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-09-26&atto.codiceRedazionale=18A06152&elenco30giorni=false
38. Determina n. 1761/2019 GU Serie Generale n.290 del 11-12-2019. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Pembrolizumab per il trattamento del NSCLC, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2019/20190289/19A07732.htm>
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1100047/KEYTRUDA_13904_INNOV_v1.0.pdf

39. Determina n. 1762/2019 GU Serie Generale n.290 del 11-12-2019. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Pembrolizumab per il trattamento del melanoma, disponibile al link:
<http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2019/20190289/19A07733.htm>
40. Determina n. 1763/2019 GU Serie Generale n.290 del 11-12-2019. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Pembrolizumab per il trattamento del cHL, disponibile al link:
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2019-12-11&atto.codiceRedazionale=19A07664&elenco30giorni=true
41. Determina n. 1764/2019 GU Serie Generale n.290 del 11-12-2019. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Pembrolizumab per il trattamento del carcinoma uroteliale, disponibile al link:
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2019/12/11/290/sg/pdf>
42. Determina n. 590 del 05/09/2022 GU n. 217 del 16/09/2022. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Nivolumab in associazione a Ipilimumab, disponibile al link:
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-10-07&atto.codiceRedazionale=22A05601&elenco30giorni=true#:~:text=determina%20AlFA%20n.-,590%2F2022%20del%205%20settembre%202022%2C%20
43. Determina n. 111/2022 GU Serie Generale n.41 del 18-02-2022. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Pembrolizumab per il trattamento del carcinoma colon retto, disponibile al link:
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-07-18&atto.codiceRedazionale=23A04031&elenco30giorni=false

44. Determina n. 476/2023 GU Serie Generale n.166 del 18-07-2023. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Pembrolizumab per il trattamento di carcinoma della cervice uterina, Linfoma di Hodking, carcinoma endometriale, melanoma avanzato, carcinoma della giunzione gastro-esofagea disponibile al link: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-07-18&atto.codiceRedazionale=23A04031&elenco30giorni=false
45. Determina n. DG/215/2022 GU Serie Generale n. 65 del 18-03-2022. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Avelumab per il trattamento del carcinoma uroteliale, disponibile al link: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-03-18&atto.codiceRedazionale=22A01786&elenco30giorni=false
46. Determina n. 380/2022 Serie Generale n.126 del 31-05-2022. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Atezolizumab per il trattamento dell'epatocarcinoma, disponibile al link: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-05-31&atto.codiceRedazionale=22A03165&elenco30giorni=false
47. Determina n. 551/2023 GU Serie Generale n.186 del 10-08-2023. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Nivolumab per il trattamento del carcinoma esofageo, disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/08/10/23A04508/sg>
48. Determina n. 484/2023). GU Serie Generale n.167 del 19-07-2023. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi del farmaco Atezolizumab per il trattamento dell'NSCLC, disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/07/19/23A04036/sg>

49. Registri di Monitoraggio AIFA disponibili al link: <https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>
50. Elenco dei farmaci soggetti a monitoraggio aggiuntivo:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
51. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
52. Mucherino, S.; Lorenzoni, V.; Triulzi, I.; Del Re, M.; Orlando, V.; Capuano, A.; Danesi, R.; Turchetti, G.; Menditto, E. Cost-Effectiveness of Treatment Optimisation with Biomarkers for Immunotherapy in Solid Tumours: A Systematic Review. *Cancers* 2024, 16, 995. <https://doi.org/10.3390/cancers16050995>
53. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.



Dipartimento di Farmacia | CIRFF - Università degli Studi di Napoli Federico II
via Domenico Montesano, 49 - Napoli
www.farmacia.unina.it