



REGIONE MARCHE  
GIUNTA REGIONALE



AGENZIA REGIONALE SANITARIA  
P.F. Assistenza Farmaceutica  
Il Dirigente

Prot. n. 5930/ARS/ASF/P

Ancona, 29/06/2017

**Al Direttore Generale  
ASUR Marche**

**Al Direttore Generale  
A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona**

**Al Direttore Generale  
A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord**

**Ai Direttori di Area Vasta**

**Ai Responsabili dei Servizi Farmaceutici  
Territoriali e Ospedalieri**

**LORO SEDI**

**OGGETTO: CENTRI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PRESCRIZIONE DI FARMACI SOTTOPOSTI A LIMITAZIONE – KEYTRUDA NUOVA INDICAZIONE NSCLC**

Con riferimento all'oggetto, si trasmette in allegato la documentazione relativa al medicinale **KEYTRUDA (pembrolizumab)**.

**Al fine del corretto utilizzo del farmaco in oggetto, si ricorda l'obbligatorietà di gestire le schede di monitoraggio nei tempi e nei modi stabiliti da AIFA, e che ciò rappresenta un obiettivo prioritario delle Aziende del SSR come attività di controllo e verifica.**

Si coglie l'occasione per comunicare che la presente nota potrà essere scaricata dal sito web dell'ARS Marche al seguente link:  
<http://www.ars.marche.it/Assistenzafarmaceutica/Centriautorizzatiadiagnosieprescrizione.aspx>

Le SS.LL. in indirizzo sono invitate a informare tutti i soggetti coinvolti.

Distinti saluti.

**Luigi Patregnani**



**CENTRI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PRESCRIZIONE DI  
FARMACI SOTTOPOSTI A LIMITAZIONE  
KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)**

**FARMACO**

KEYTRUDA

**PRINCIPIO ATTIVO**

PEMBROLIZUMAB

**DOCUMENTAZIONE**

**Determina AIFA:** n. 1094 del 5 giugno 2017;

**Oggetto:** Classificazione del medicinale per uso umano “Keytruda”, ai sensi dell’articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n.537;

**Disposizione:** Rimborsabilità a carico del SSN a partire dal 25-06-2017.

**INDICAZIONI GIÀ RIMBORSATE**

Melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti in monoterapia (confezione da 50 mg).

**NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Keytruda (confezione da 100 mg), in regime di rimborsabilità SSN, potrà essere utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- in monoterapia nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS)  $\geq 50$  % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK;
- in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS  $\geq 1$  % e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore

positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA;

- in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.

## GAZZETTA UFFICIALE

N: 145 del 24-06-2017 (in allegato).

## RIMBORSABILITA'

1. Classe di rimborsabilità H;
2. Conferma del requisito dell'innovazione terapeutica (scadenza 11/05/2019);
3. Inserimento nel fondo dei farmaci innovativi;
4. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi
5. Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche del SSN sul prezzo ex factory, come da condizioni negoziali;
6. Ulteriore sconto ogni 12 mesi tramite procedura di payback alle regioni, come da condizioni negoziali (permane l'accordo prezzo/volume per la specialità da 50 mg fino a scadenza contratto);
7. Validità contratto: 24 mesi.

## FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile (OSP).

## PRESCRIZIONI A CARICO SSN

1. I centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA, piattaforma web – all'indirizzo: <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>;
2. Nelle more della piena attuazione del registro web-based, al fine di garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti le prescrizioni dovranno essere effettuate nel rispetto dei criteri di eleggibilità e di appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio> ;
3. I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della deliberazione, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno

indicate nel sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>.

## CENTRI AUTORIZZATI

I Centri autorizzati alla prescrizione sono quelli già identificati per il medicinale Opdivo nel carcinoma polmonare non a piccole cellule:

<b>AZIENDA</b>	<b>PRESIDIO OSPEDALIERO</b>	<b>CENTRO</b>
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	OSPEDALE SAN SALVATORE - PESARO	ONCOLOGIA
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	OSPEDALE SANTA CROCE - FANO	ONCOLOGIA
A.O.U. OSPEDALI RIUNITI ANCONA	P.O. UMBERTO I°	ONCOLOGIA
ASUR – AV1	OSPEDALE URBINO	ONCOLOGIA
ASUR – AV2	P.O. SENIGALLIA	ONCOLOGIA
ASUR – AV2	OSPEDALE PROFILI FABRIANO	ONCOLOGIA
ASUR – AV2	OSPEDALE JESI	ONCOLOGIA
ASUR – AV3	P.O. SAN SEVERINO	ONCOLOGIA
ASUR – AV3	OSPEDALE GENERALE PROVINCIALE - MACERATA	ONCOLOGIA
ASUR – AV3	OSPEDALE GENERALE PROVINCIALE - MACERATA	PNEUMOLOGIA
ASUR – AV4	OSPEDALE FERMO	ONCOLOGIA
ASUR – AV5	P.O. SAN BENEDETTO	ONCOLOGIA
ASUR – AV5	P.O. UNICO ZT13 ASCOLI	ONCOLOGIA
ASUR – AV5	P.O. UNICO ZT13 ASCOLI	PNEUMOLOGIA
INRCA	OSPEDALE INRCA -ANCONA	ONCOLOGIA



Vista la domanda con la quale la ditta «Takeda Italia S.p.a.», in qualità di rappresentante locale della «Takeda Pharma A/S» titolare dell'autorizzazione immissione in commercio della specialità, ha chiesto la classificazione, ai fini della rimborsabilità;

Visto il parere della commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta dell'11 aprile 2017;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Determina:

Art. 1.

*Descrizione del medicinale e attribuzione numero A.I.C.*

Alla specialità medicinale NINLARO nelle confezioni indicate vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

confezioni:

2,3 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC-ALU/ALU), 3 (3×1) capsule (confezione multipla) - A.I.C. n. 045181017/E, (in base 10), 1C2U2T (in base 32);

3,0 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC-ALU/ALU), 3 (3×1) capsule (confezione multipla) - A.I.C. n. 045181029/E, (in base 10), 1C2U35 (in base 32);

4,0 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC-ALU/ALU), 3 (3×1) capsule (confezione multipla) - A.I.C. n. 045181031/E, (in base 10), 1C2U37 (in base 32).

Indicazioni terapeutiche: «Ninlaro» è indicato, in combinazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Art. 2.

*Classificazione ai fini della rimborsabilità*

La specialità medicinale «Ninlaro» è classificata come segue:

confezioni:

2,3 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC-ALU/ALU) - 3 (3×1) capsule (confezione multipla) - A.I.C. n. 045181017/E (in base 10), 1C2U2T (in base 32); classe di rimborsabilità «C»;

3,0 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC-ALU/ALU) - 3 (3×1) capsule (confezione multipla) - A.I.C. n. 045181029/E (in base 10), 1C2U35 (in base 32); classe di rimborsabilità «C»;

4,0 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC-ALU/ALU) - 3 (3×1) capsule (confezione multipla) - A.I.C. n. 045181031/E (in base 10), 1C2U37 (in base 32); classe di rimborsabilità «C».

Art. 3.

*Classificazione ai fini della fornitura*

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Ninlaro» è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo (RNRL).

Art. 4.

*Tutela brevettuale*

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è altresì responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2 del decreto legislativo n. 219/2006 che impone di non includere negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Art. 5.

*Disposizioni finali*

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 5 giugno 2017

*Il direttore generale: MELAZZINI*

17A04048

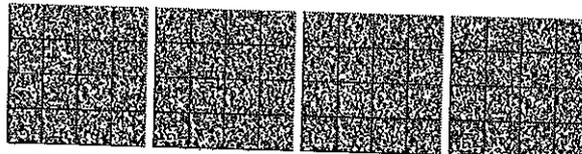
DETERMINA 5 giugno 2017.

**Classificazione del medicinale per uso umano «Keytruda», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1094/2017).**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

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



Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012 n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 6 febbraio 2017, al n. 141, con cui il prof. Mario Melazzini è stato confermato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 40, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, recante «Misure di razionalizzazione della finanza pubblica», che individua i margini della distribuzione per aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti;

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale n. 156 del 7 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2006, n. 326. (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)»;

Vista la determinazione AIFA del 27 settembre 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale n. 227, del 29 settembre 2006 concernente «Manovra per il Governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata»;

Visto il regolamento n. 726/2004/CE;

Visto l'art. 48, comma 33-ter del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, in materia di specialità medicinali soggette a rimborsabilità condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio AIFA;

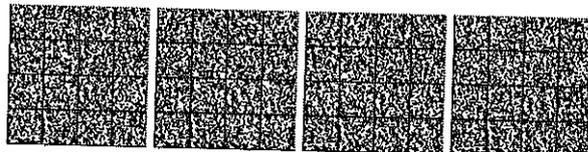
Visto il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, recante «Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario» e in particolare l'art. 15, comma 8, lettera b), con il quale è stato previsto un fondo aggiuntivo per la spesa dei farmaci innovativi;

Vista la determinazione n. 1473/2016 del 30 novembre 2016, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 297 del 21 dicembre 2016, relativa alla classificazione del medicinale ai sensi dell'art. 12, comma 5, legge 8 novembre 2012 n. 189 di medicinali per uso umano approvati con procedura centralizzata;

Vista la domanda con la quale la società Merck Sharp & Dohme Limited ha chiesto la classificazione delle confezioni con A.I.C. n. 044386023/E;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 13 marzo 2017;

Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso nella seduta del 28 aprile 2017;



Vista la deliberazione n. 10 in data 18 maggio 2017 del Consiglio di amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del direttore generale;

Determina:

Art. 1.

*Classificazione ai fini della rimborsabilità*

Indicazioni terapeutiche oggetto della negoziazione: KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti. «Keytruda» in monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con Tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$  in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK. «Keytruda» in monoterapia è indicato nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS  $\geq 1\%$  e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere «Keytruda».

Il medicinale «Keytruda» nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:

Confezione:

25 mg/ml - concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (Vetro) - 4 ml - 1 flaconcino - A.I.C. n. 044386023/E (in base 10) 1BBKR7 (in base 32);

Classe di rimborsabilità: H;

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 3.798,34;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 6.268,78.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di *follow-up*, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/> che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, onde garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'Agenzia:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determinazione, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate nel sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche del SSN (ivi comprese le strutture di natura privato-convenzionata con il SSN) sul prezzo ex factory, per la confezione e per tutte le indicazioni rimborsate, come da condizioni negoziali.

Ulteriore sconto da applicare ogni 12 mesi sulla specialità tramite procedura di *payback* alle regioni, come da condizioni negoziali.

Conferma del requisito dell'innovazione terapeutica (fino alla scadenza dell'11 maggio 2019), da cui consegue:

l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi ai sensi dell'art. 15, comma 8, lettera b), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135;

l'inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 2, dell'accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep. atti n. 197/CSR)».

L'azienda farmaceutica rinuncia al beneficio economico attribuito ai medicinali innovativi, relativo alla sospensione delle riduzioni di legge e delle riduzioni selettive di cui alle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006.

Validità del contratto: 24 mesi.

Art. 2.

*Classificazione ai fini della fornitura*

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Keytruda» è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Art. 3.

*Disposizioni finali*

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 5 giugno 2017

*Il direttore generale:* MELAZZINI

17A04134

