

*Agenzia Italiana del Farmaco***AIFA**

**CLASSIFICAZIONE AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 DI
MEDICINALI PER USO UMANO - APPROVATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA**

IL DIRETTORE GENERALE

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

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. 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 legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il Regolamento (CE) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale delle Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto 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 sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 settembre 2016 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 agosto al 31 agosto 2016 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera dell'Ufficio Farmacovigilanza del 5 ottobre 2015 (protocollo FV/98965/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale e la lettera dello stesso Ufficio del 18 ottobre 2016 (protocollo FV/MGR/106037/P) di approvazione dell'aggiornamento dello stesso.

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure Centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 10-12 ottobre 2016;

DETERMINA

La nuova confezione del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- KEYTRUDA

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

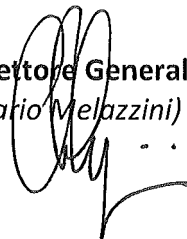
Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'articolo 12, comma 5-ter, del D.L. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 30/11/2016

Il Direttore Generale
(Mario Melazzini)



Allegato alla Determina AIFA Numero **1473** /2016 del **30/09/2016**

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della Legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle Decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni

KEYTRUDA

Codice ATC - Principio Attivo: L01XC18 - Pembrolizumab

Titolare: MERCK SHARP & DOHME LIMITED

GUUE 30/09/2016

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

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

KEYTRUDA è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico negli adulti i cui tumori esprimono PD-L1 e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR e per ALK devono anche avere ricevuto una terapia approvata per queste mutazioni prima di ricevere KEYTRUDA.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti con esperienza nel trattamento del cancro.

Test PD-L1 per i pazienti con NSCLC

I pazienti con NSCLC devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermata mediante un test opportuno (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA deve essere somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. KEYTRUDA non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo. Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

Confezioni autorizzate:

EU/1/15/1024/002

AIC: 044386023/E

In base 32: 1BBKR7

25 MG/ML - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 4 ML - 1 FLACONCINO

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per

questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali. Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del 52 profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di KEYTRUDA in ogni Stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accordarsi sul contenuto e sul formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza dei medici sul potenziale di:

- eventi avversi immuno-mediati
 - reazioni correlate all'infusione associati all'uso di KEYTRUDA e su come gestirli e come accrescere la consapevolezza dei pazienti e/o di coloro che li accudiscono sui segni e sui sintomi rilevanti per un/una precoce riconoscimento/individuazione di quegli eventi avversi.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro dove KEYTRUDA è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che li accudiscono e che si prevede possano prescrivere e usare KEYTRUDA abbiano accesso al/venga fornito il seguente pacchetto educativo:
- Materiale educativo per il medico
 - Materiale educativo per il paziente

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- L'opuscolo delle Frequently Asked Questions (FAQ) per l'operatore sanitario.

L'opuscolo delle domande frequenti (FAQ) per l'operatore sanitario deve contenere i seguenti elementi chiave:

Elenco delle importanti reazioni avverse immuno-correlate (irARs) e dei loro sintomi comprese le precauzioni e il trattamento, come descritto nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto:

- irARs
- Polmonite
- Colite
- Epatite
- Nefrite

- Endocrinopatie severe, inclusa ipofisite (compresi ipopituitarismo e insufficienza surrenale secondaria), diabete mellito di tipo I, chetoacidosi diabetica, ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite
- Altre irARs incluse: uveite, miosite, pancreatite, reazioni cutanee severe e sindrome di Guillain-Barré
- o Reazioni correlate all'infusione.
- Dettagli su come ridurre al minimo i problemi di sicurezza mediante appropriate misure di monitoraggio e gestione
- Sollecito a distribuire l'opuscolo informativo per il paziente e la Scheda di Allerta per il Paziente

Il materiale educativo per il paziente deve contenere:

- Opuscolo informativo per il paziente
- Scheda di Allerta per il Paziente

L'opuscolo informativo per il paziente e la Scheda di Allerta per il Paziente devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Descrizione dei principali segni o sintomi delle irARs e dell'importanza di informare immediatamente il medico in caso di comparsa dei sintomi
- Richiamo all'importanza di non cercare di trattare autonomamente alcun sintomo senza avere prima consultato l'operatore sanitario
- Richiamo all'importanza di portare sempre con sé la Scheda di Allerta per il Paziente e di mostrarla in occasione di tutte le visite mediche effettuate da operatori sanitari diversi dal medico prescrittore (ad es. gli operatori sanitari del pronto soccorso).

La Scheda rammenta al paziente i principali sintomi che devono essere riferiti immediatamente al medico/infermiere. Inoltre richiede al paziente di inserire i recapiti del medico e di mettere gli altri medici a conoscenza del trattamento con KEYTRUDA.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
1. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P002: studio randomizzato di fase IIdiMK-3475 vs. chemioterapia in pazienti con melanoma avanzato–Rapporto finale dello studio	1Q2017
2. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P006: studio multicentrico di fase III, randomizzato, controllato, a tre bracci, per valutare la sicurezza e l'efficacia di due schemi posologici di MK-3475 rispetto a ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato– Rapporto finale dello studio	1Q2017

3. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): per confermare il beneficio alla dose raccomandata nei sottogruppi di pazienti con mutazione di BRAF V600 e PD-L1 negativi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire analisi aggiornate derivanti dagli studi P001 e P002: -Dati aggiornati di confronto dell'efficacia di 2 vs 10mg/kg ogni 3 settimane nei sottogruppi, derivanti dall'analisi finale dello studio P002. -Dati di confronto dell'efficacia di 2 vs 10 mg/kg ogni 3 settimane nei sottogruppi,derivanti dallo studio P001, utilizzando i dati al cut-off del 18 ottobre 2014 dalle parti B2 e D dello studio P001, per livello di dose.	1Q2017 3Q2015
--	------------------

Descrizione	Termine
4. Deve essere ulteriormente indagato il valore dei biomarcatori quali predittori dell'efficacia di pembrolizumab, nello specifico: Sebbene lo stato PD-L1 sia predittivo di risposta nei pazienti con melanoma avanzato, nei pazienti PD-L1 negativi sono state osservate risposte durature. Si devono condurre indagini su ulteriori biomarcatori, diversi dallo stato di espressione di PD-L1 mediante immunoistochimica (IHC)(ad es. PD-L2, firma RNA, ecc.), predittivi dell'efficacia di pembrolizumab, e allo stesso tempo devono essere fornite maggiori informazioni sul pattern di espressione di PD-L1 riscontrato negli studi in corso sul melanoma (P001, P002 e P006) e negli studi sull'NSCLC (P001, P010, P024 e P042): -confronto tra colorazione IHC per PD-L1 nei tessuti in archivio vs. i tessuti di nuova acquisizione (soltanto studi sul melanoma) -confronto di IHC per PD-L1 tra tessuti tumorali pre e post-trattamento (soltanto studi sul melanoma) -dati sulla firma genetica mediante tecnologia Nano string su RNA -colorazione IHC per PD-L2 -dati sul profilo RNA e siero-proteomico -dati sul profilo delle cellule immunitarie (sangue periferico) (soltanto studi su melanoma)	1Q2017 2Q 2020

Regime di prescrizione: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).