



Prot. n. AOO/081/ 4105 **23 AGO, 2019**

Direttori Generali delle:

-Aziende Sanitarie Locali

-Aziende Ospedaliere Universitarie

(e per il loro tramite ai:

- *Direttori Sanitari;*
- *Direttori medici dei P.O.*
- *Direttori delle U.O. di Ematologia ed Onco-
ematologia Pediatrica;*
- *Direttori dei Servizi Farmaceutici
Terr./Osped.)*

**Direttore Generale IRCCS Giovanni Paolo II
"Oncologico" BA**

(e per il loro tramite a:

- *Direttore Sanitario;*
- *Direttori delle U.O. di Ematologia*
- *Direttore del Servizio Farmaceutico Osped.)*

**Rappresentanti Legali degli I.R.C.C.S privati
accreditati ed Enti Ecclesiastici**

(e per il loro tramite a:

- *Direttore Sanitario;*
- *Direttori delle U.O. di Ematologia*
- *Direttore del Servizio Farmaceutico Osped.)*

Exprivia S.P.A.

Soggetto Agg. Regionale Innovapuglia S.p.A.

**Oggetto: Determinazione AIFA n.1264/2019 in merito alla specialità
medicinale per uso umano Kymriah (Tisagenlecleucel). Individuazione
Centro Sanitario autorizzato alla prescrizione e somministrazione.**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con Determinazione n.1264 del 7
agosto 2019 pubblicata in G.U. n.188 del 12.08.2019, che si allega, ha



disposto il regime di rimborsabilità e prezzo della specialità medicinale Kymriah (Tisagenlecleucel) per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- a) *pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva;*
- b) *pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.*

Tale specialità medicinale è:

- classificata ai fini della rimborsabilità: H;
- ai fini della fornitura soggetta a prescrizione medica limitativa (OSP), utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle Regioni secondo i criteri minimi stabiliti dall'Agenzia italiana del farmaco, su parere della Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS), affiancati alle autorizzazioni previste per legge:
 - ✓ certificazione del Centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU;
 - ✓ accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione;
 - ✓ disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione;
 - ✓ presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze;
- sottoposta a monitoraggio web-based dei registri con attribuzione del requisito dell'innovazione terapeutica per entrambe le indicazioni, da cui consegue l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi oncologici ai sensi dell'art.1 comma 400 Legge n.232/2016 (legge di Bilancio 2017) e l'accesso ai benefici economici previsti dall'art.1 commi 402, 403 e 404 della Legge n.232/2016;
- inserita nel PTR ai sensi della Legge n.189/2012.

Inoltre la stessa AIFA con Determina di cui all'oggetto ha previsto come da condizioni negoziali:

- ✓ per l'indicazione LLA (a) una modalità di pagamento condizionato (payment at results) all'infusione, a sei e a dodici mesi;
- ✓ per l'indicazione DLBCL (b) uno sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario



Nazionale, e una modalità di pagamento condizionato (payment at results) all'infusione, a sei e a dodici mesi.

Tenuto conto di quanto sopra, la scrivente Sezione RST/Servizio Politiche del Farmaco, con nota prot. AOO/081/4013 del 08.08.2019, ha richiesto ai Direttori Generali delle Aziende pubbliche del SSR il relativo possesso di tutti i requisiti individuati dalla Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA di cui alla Determina n.1264/2019.

Preso atto della documentazione pervenuta agli atti in riscontro alla suddetta nota, in base alla quale, allo stato, esclusivamente la ASL TA ha certificato il possesso di tutti i requisiti specifici individuati dall'AIFA ai fini dell'autorizzazione alla prescrizione e somministrazione di CAR-T e, nelle more del completamento dell'iter autorizzativo da parte di altre U.O. di Ematologia/Oncoematologia-Pediatria di cui alla nota prot. AOO/081/4013 del 08.08.2019, si riporta di seguito il centro e la relativa U.O. (Tab.1) autorizzata alla prescrizione e alla somministrazione della specialità medicinale in oggetto.

(Tab.1)

Centri	U.O.	Spec. Prescrittore ematologo	Codice EDOTTO
P.O. SS Annunziata- Moscati-Taranto	Ematologia Moscati	Ematologo	968180

Il Direttore Sanitario del P.O. di cui alla Tab. 1, per quanto concerne l'abilitazione degli specialisti preposti alla prescrizione e somministrazione della specialità medicinale in oggetto, che si ricorda essere riservata esclusivamente ai medici **specialisti ematologi**, si deve attenere scrupolosamente al Centro sopra individuato, verificando puntualmente che ogni specialista sia incardinato nella U.O. riconosciuta.

Al fine di garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti le prescrizioni devono obbligatoriamente essere effettuate solo ed esclusivamente in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella



documentazione consultabile sul portale Istituzionale dell'AIFA ai seguenti link:

- 1) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/936093/Scheda_Registro_Kymriah_LLA.zip
- 2) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/936093/Scheda+Registro+Kymriah_DLBCL.zip

La dispensazione della specialità medicinale in oggetto, ad esclusivo uso interno ospedaliero, dovrà essere effettuata da parte del Servizio Farmaceutico Ospedaliero in cui insiste il centro autorizzato alla prescrizione dello stesso farmaco per la successiva somministrazione in ambito ospedaliero, dopo attenta verifica della corretta compilazione della scheda di eleggibilità prevista dall'AIFA.

Si specifica che, in base al comunicato dell' AIFA pubblicato sul proprio sito istituzionale in data 13/08/2019 (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registri-kymriah>), a partire dalla stessa data risultano attivati sulla piattaforma web-based AIFA i registri per le due indicazioni terapeutiche autorizzate in regime SSN e relativi al farmaco in oggetto.

Tenuto conto dell'elevatissimo costo che caratterizza il trattamento farmacologico in questione nonché di quanto stabilito dall'Accordo Negoziale stipulato tra l'AIFA e la ditta farmaceutica fornitrice, si evidenzia la necessità di garantire la puntuale tracciatura dei dati sui Registri AIFA al fine di permettere l'accesso, da parte delle strutture sanitarie pubbliche autorizzate, al Fondo dei farmaci oncologici innovativi di cui al comma 401, art.1, della L. 232/2016.

A tal proposito si evidenzia che tali registri presentano alcune peculiarità relative alla gestione del prodotto da parte della struttura ospedaliera. In particolare, pur non essendo prevista una dispensazione standard, la scheda specifica deve essere compilata dal farmacista per fini amministrativi; inoltre, pur trattandosi di un prodotto somministrato in un'unica infusione, è



obbligatorio, anche per la finalizzazione dell'accordo negoziale (l'accordo non prevede rimborsi gestiti dalla piattaforma bensì pagamenti effettuati dalla struttura ospedaliera extra-sistema in funzione degli outcome monitorati dal registro, come da condizioni negoziali), compilare le rivalutazioni previste con cadenza periodica, come indicato nelle schede di eleggibilità del farmaco.

Alla società Exprivia, si chiede di inserire il medicinale in oggetto nel PTR Edotto.

Al soggetto Aggregatore Regionale Innovapuglia ed all'Azienda Capofila ASL BA, ognuno per quanto di propria competenza e responsabilità, si raccomanda di procedere con urgenza ed in tempi brevi al fine di consentire l'espletamento delle procedure amministrative necessarie all'acquisto su scala regionale di tale nuovo farmaco esclusivo.

Il responsabile del presente procedimento è il dott. F. Colasuonno del Servizio Politiche del Farmaco regionale, che potrà essere contattato per eventuali ulteriori informazioni in merito all'indirizzo mail f.colasuonno@regione.puglia.it.

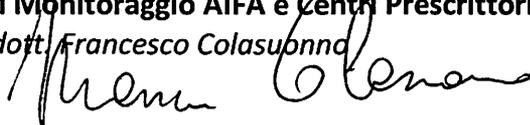
Cordialmente.

NP/ 

Il Responsabile P.O.

Registri di Monitoraggio AIFA e Centri Prescrittori

dott. Francesco Colasuonno



Il Dirigente di Servizio

dott. Paolo Stella

Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registri KYMRIA

Si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 188 del 12/08/2019, a partire dal 13/08/2019 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale KYMRIA per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica;
- Trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

Si specifica che, a partire dal 13/08/2019, i registri in oggetto sono disponibili sulla piattaforma web e che per le indicazioni sopra riportate è stato garantito l'accesso al Fondo per i farmaci innovativi oncologici (Legge n. 232 dell'11 dicembre 2016). A tal riguardo, vista l'importanza della puntuale tracciatura dei dati e al fine di permettere l'accesso alle strutture sanitarie pubbliche al Fondo dei farmaci innovativi, si ricorda ai referenti regionali di procedere all'abilitazione dei Centri sanitari autorizzati accedendo al sistema.

Si evidenzia che tali registri presentano alcune peculiarità relative alla gestione del prodotto da parte della struttura ospedaliera. In particolare, pur non essendo prevista una dispensazione standard, la scheda specifica deve essere compilata dal farmacista per fini amministrativi; inoltre, pur trattandosi di un prodotto somministrato in un'unica infusione, è obbligatorio, anche per la finalizzazione dell'accordo negoziale (l'accordo non prevede rimborsi gestiti dalla piattaforma bensì pagamenti effettuati dalla struttura ospedaliera extra-sistema in funzione degli *outcome* monitorati dal registro, come da condizioni negoziali), compilare le rivalutazioni previste con cadenza periodica, come indicato nelle schede.

Ufficio Registri di Monitoraggio

Pubblicato il: 13 agosto 2019

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 7 agosto 2019

Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 1264/2019). (19A05147)

(GU n.188 del 12-8-2019)

Per il regime di rimborsabilita' e prezzo di vendita della specialita' medicinale KYMRIAHA (tisagenlecleucel) - autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione Europea con la decisione del 23/08/2018 ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/18/1297/001- $1,2 \times 10^6$ - $6,0 \times 10^8$ cellule T vitali CAR positive - dispersione per infusione - uso endovenoso - sacche per infusione in etilene vinil acetato (EVA) - 10-50 ml

Titolare A.I.C.:

Novartis Europharm Limited - Vista Building - Elm Park, Merrion Road - Dublin 4 - Irlanda

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 e' 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 successive modificazioni ed integrazioni;

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 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8, comma 10 che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 85, comma 20 della legge 23 dicembre 2000, n. 388;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attivita' sportive e della lotta contro il doping»;

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 nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3;

Visto il regolamento n. 726/2004/CE;

Vista la determina 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 determina AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 156 del 7 luglio 2006 contenente «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»;

Vista la determina 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, in particolare, il comma 33-ter del citato art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, in materia di medicinali soggetti a rimborsabilita' condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio presso l'AIFA;

Vista la domanda protocollata in data 6 luglio 2018 con la quale la ditta Novartis Europharm Limited ha chiesto la classificazione, ai fini della rimborsabilita' del medicinale «Kymriah» (tisagenlecleucel);

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva

tecnico-scientifica, da ultimo, nella riunione del 5-8 marzo 2019;

Vista la determina n. 50162/2019 del 6 maggio 2019, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 116 del 20 maggio 2019, relativa alla classificazione del medicinale «Kymriah» ai sensi dell'art. 12, comma 5, legge 8 novembre 2012, n. 189 di medicinali per uso umano approvati con procedura centralizzata;

Visto il parere espresso dal Comitato prezzi e rimborso, da ultimo, nella seduta del 3 luglio 2019;

Vista la deliberazione n. 19 del 7 agosto 2019 del consiglio di amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del direttore generale concernente l'approvazione della specialita' medicinale oggetto della presente determina ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilita' da parte del Servizio sanitario nazionale;

Determina:

Art. 1

Classificazione ai fini della rimborsabilita'

Il medicinale KYMRIAH (tisagenlecleucel) nella confezione sotto indicata e' classificato come segue:

Indicazioni terapeutiche:

«Kymriah» e' indicato per il trattamento di:

Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a venticinque anni di eta' con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che e' refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o piu' linee di terapia sistemica.

Confezione

1,2 x 10⁶ - 6,0 x 10⁸ cellule T vitali CAR positive - dispersione per infusione - uso endovenoso - sacche per infusione in etilene vinil acetato (EVA) - 10-50 ml

A.I.C. n. 046996017/E (in base 10);

classe di rimborsabilita': H;

prezzo ex factory (IVA esclusa): € 320.000,00;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 528.128,00.

Dall'attribuzione del requisito dell'innovazione terapeutica, per entrambe le indicazioni, consegue:

l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi oncologici;

i benefici economici previsti dall'art. 1, comma 401, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (legge di bilancio 2017);

l'inserimento nei proutuari terapeutici regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (art. 10, comma 2, del decreto-legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);

l'inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 2, dell'Accordo, ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sull'accesso ai farmaci innovativi, sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep. atti n. 197/CSR).

L'attribuzione del requisito dell'innovazione terapeutica ha una validita' di dodici mesi.

Per l'indicazione DLBCL e' previsto uno sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, e una modalita' di pagamento condizionato (payment at results) all'infusione, a sei e a dodici

mesi, come da condizioni negoziali.

Per l'indicazione LLA e' prevista una modalita' di pagamento condizionato (payment at results) all'infusione, a sei e a dodici mesi, come da condizioni negoziali.

Ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio sanitario nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda di 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://servizionline.aifa.gov.it> che costituiscono parte integrante della presente determina. Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, onde garantire la disponibilita' del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilita' e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'Agenzia:

<http://www.aifa.gov.it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-de-i-piani-terapeutici-web-based>.

I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, tramite la modalita' temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalita' che saranno indicate nel sito:

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

Validita' del contratto: diciotto mesi.

Art. 2

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Kymriah» (tisagenlecleucel) e' la seguente:

medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (OSP), utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle Regioni secondo i criteri minimi stabiliti dall'Agenzia italiana del farmaco, su parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, affiancati alle autorizzazioni previste per legge:

Certificazione del Centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU;

Accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unita' clinica, unita' di raccolta ed unita' di processazione;

Disponibilita' di un'unita' di terapia intensiva e rianimazione;

Presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

Art. 3

Disposizioni finali

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

Roma, 7 agosto 2019

Il direttore generale: Li Bassi