

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE
2012 N. 189**

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, 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, così 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 recante: "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;

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.;

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) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, 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 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" e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245 del 20 settembre 2004, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 maggio 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1^a aprile 2022 al 30 aprile 2022 che riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

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 06, 07 e 08 giugno 2022;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 21/11/2023 (Prot.n. 0144143/P-2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale BREYANZI (*Lisocabtagene maraleucel*);

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- BREYANZI

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata 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.

2. 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.

3. Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, 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 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

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

Roma,04/12/2023

Il dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

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 una 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.

Farmaco di nuova registrazione

BREYANZI

Codice ATC - Principio Attivo: L01 Lisocabtagene maraleucel

Titolare: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004731/0000

GUUE 31/05/2022



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

Breyanzi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), dopo due o più linee di terapia sistemica.

Modo di somministrazione

Breyanzi deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato.

La terapia con Breyanzi deve essere avviata sotto la direzione e supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche e addestrato alla somministrazione e alla gestione di pazienti trattati con Breyanzi.

Prima dell'infusione di Breyanzi, devono essere disponibili almeno una dose di tocilizumab per paziente, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS), e dispositivi di emergenza. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili idonee misure

alternative a tocilizumab per trattare la CRS.

Breyanzi è solo per uso endovenoso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento di Breyanzi, vedere paragrafo 6.6.

Preparazione di Breyanzi

Prima di scongelare i flaconcini, deve essere confermato che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sul contenitore di spedizione, sulla scatola esterna e sul certificato di rilascio per l'infusione (RfIC). I flaconcini non devono essere rimossi dalle scatole se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono a quelle del paziente da trattare.

Qualora vi siano eventuali discrepanze fra le etichette e i dati identificativi del paziente, occorre contattare immediatamente l'azienda.

Somministrazione

- **NON** utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero siano disponibili tocilizumab oppure alternative idonee, nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, e dispositivi di emergenza.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sull'etichetta della siringa fornita sul rispettivo certificato di rilascio per (RfIC).
- Dopo aver prelevato i componenti di Breyanzi nelle siringhe, procedere alla somministrazione con la massima tempestività. Il tempo totale intercorrente tra la rimozione dal confezionamento congelato e la somministrazione al paziente non deve superare le 2 ore.

Vedere paragrafo 6.6 per informazioni complete sulla procedura di somministrazione.

Confezioni autorizzate:

EU/1/22/1631/001 AIC:050053014 /E In base 32: 1HRHWQ
1,1-70 × 10 alla sesta cellule/mL / 1,1-70 × 10 alla sesta cellule/mL - Dispersione per infusione
- Uso endovenoso - Flaconcino (COC) 4,6 mL per flaconcino - Da 1 a 4 flaconcini di ciascun componente

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 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 PSUR 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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 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**

Elementi chiave:

Disponibilità di tocilizumab e certificazione del centro attraverso il programma di distribuzione controllato

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Breyanzi siano certificati in conformità al programma di distribuzione controllato concordato:

- garantendo un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Breyanzi. Il centro di trattamento deve avere accesso anche a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, garantendo la disponibilità in loco di misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS;
- garantendo che gli operatori sanitari (HCP) coinvolti nel trattamento di un paziente abbiano completato il programma educativo.

Programma educativo

Prima del lancio di Breyanzi in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale didattico con l'autorità nazionale competente.

Programma educativo per gli HCP

A tutti gli operatori sanitari che ci si aspetta possano prescrivere, dispensare e somministrare Breyanzi sarà fornita una guida per operatori sanitari che conterrà informazioni in merito a:

- identificazione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- gestione della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- monitoraggio adeguato della CRS e reazioni avverse neurologiche gravi;
- comunicazione ai pazienti di tutte le informazioni rilevanti;
- garanzia di un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Breyanzi. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea dei medicinali, garanzia della disponibilità in loco di misure idonee alternative a tocilizumab per trattare la CRS;
- recapiti per l'analisi di campioni tumorali dopo lo sviluppo di una seconda neoplasia maligna che origini dalle cellule T;
- comunicazione di informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine relativamente alla sicurezza e all'efficacia, e sull'importanza di contribuire a tale studio;
- garanzia di segnalazione adeguata e appropriata delle reazioni avverse;
- garanzia di consegna di istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento.

Programma educativo per il paziente

A tutti i pazienti che ricevono Breyanzi dovrà essere consegnata una scheda per il paziente contenente i seguenti messaggi chiave:

- i rischi di CRS e reazioni avverse neurologiche gravi associate a Breyanzi;
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi di CRS e neurotossicità sospette al proprio medico curante;
- la necessità di rimanere in prossimità del luogo nel quale è stato ricevuto Breyanzi per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Breyanzi;
- la necessità di portare sempre con sé la scheda per il paziente;
- un promemoria per i pazienti riguardo alla necessità di mostrare la scheda per il paziente a tutti gli operatori sanitari, anche in condizioni di emergenza, e un messaggio per gli operatori sanitari che li informa che il paziente è in trattamento con Breyanzi;
- campi per annotare i recapiti del medico prescrittore e il numero del lotto

• **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

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

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di valutare ulteriormente l'uniformità della qualità del prodotto e degli esiti clinici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà l'analisi dei lotti e i dati corrispondenti in merito alla sicurezza e all'efficacia clinica, da un minimo di trenta (30) lotti del prodotto finito Breyanzi utilizzati per trattare i pazienti inclusi in uno studio non interventistico basato sull'uso secondario di dati dai registri esistenti, ai sensi di un protocollo convenuto. Sulla base di tali dati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre presentare una valutazione dell'esigenza di rivedere le specifiche per il prodotto finito. I rapporti intermedi devono essere presentati dopo circa 15 lotti, e qualsiasi risultato significativo al di fuori dell'intervallo di predizione deve essere segnalato immediatamente.</p>	<p>Rapporti intermedi da presentare conformemente al RMP.</p> <p>Rapporto finale entro 31 dicembre 2026</p>
<p>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Breyanzi in pazienti adulti affetti da DLBCL, PMBCL, FL3B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico basato sui dati di un registro, secondo un protocollo concordato.</p>	<p>Rapporti intermedi da presentare conformemente al RMP.</p> <p>Rapporto finale: 3° trimestre 2043</p>
<p>Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Breyanzi in pazienti trattati per DLBCL, PMBCL, FL3B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di follow-up a 24 mesi post-infusione di Breyanzi (nella popolazione arruolata e trattata) relativi allo studio 017001.</p>	<p>4° trimestre 2022</p>
<p>Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Breyanzi in pazienti trattati per DLBCL, PMBCL, FL3B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di follow-up a 24 mesi post-infusione di Breyanzi (nella popolazione arruolata e trattata) relativi alla coorte 1 dello studio JCAR017-BCM-001.</p>	<p>4° trimestre 2022</p>

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