



**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**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

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

Visto l'art. 48 del decreto legislativo 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" ed, 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;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 agosto 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 luglio al 31 luglio 2020 e 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 16 – 17 – 18, 23 settembre 2020;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 13/11/2020 (protocollo MGR/126966/P, con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale PIQRAY (alpelisib);

DETERMINA

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- PIQRAY

descritte 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 decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina 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 decreto legislativo n. 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, 16/11/2020

Il Dirigente
(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

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.

Farmaco di nuova registrazione**PIQRAY****Codice ATC - Principio Attivo: L01XX65 Alpelisib****Titolare: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED****Cod. Procedura EMEA/H/C/004804/0000****GUUE 28/08/2020**

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

Piqray è indicato in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con Piqray deve essere iniziato da un medico con esperienza nell'uso di terapie antitumorali.

I pazienti con carcinoma mammario avanzato HR-positivo e HER2-negativo devono essere selezionati per il trattamento con Piqray in base alla presenza di una mutazione PIK3CA in campioni di tumore o di plasma, utilizzando un test validato. Se una mutazione non viene rilevata in un campione plasmatico, deve essere testato del tessuto tumorale, se disponibile.

Piqray è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere masticate, frantumate, né suddivise prima dell'ingestione. Non ingerire compresse rotte, incrinare o comunque non integre.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1455/001	AIC:048918015	/E	In base 32:	1GNVHZ
150 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 28 COMPRESSE				
EU/1/20/1455/002	AIC:048918027	/E	In base 32:	1GNVJC
150 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 56 COMPRESSE				
EU/1/20/1455/003	AIC:048918039	/E	In base 32:	1GNVJR
150 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 168 (3 X 56) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)				
EU/1/20/1455/004	AIC:048918041	/E	In base 32:	1GNVJT
50 MG + 200 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 28 COMPRESSE (14 X 50 MG + 14 X 200 MG)				
EU/1/20/1455/005	AIC:048918054	/E	In base 32:	1GNVK6
50 MG + 200 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 56 COMPRESSE (28 X 50 MG + 28 X 200 MG)				
EU/1/20/1455/006	AIC:048918066	/E	In base 32:	1GNVKL
50 MG + 200 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 168 (3 X 56) COMPRESSE (3 X 28 X 50 MG + 3 X 28 X 200 MG) (CONFEZIONE MULTIPLA)				
EU/1/20/1455/007	AIC:048918078	/E	In base 32:	1GNVKY
200 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 14 COMPRESSE				
EU/1/20/1455/008	AIC:048918080	/E	In base 32:	1GNVL0
200 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 28 COMPRESSE				
EU/1/20/1455/009	AIC:048918092	/E	In base 32:	1GNVLD
200 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALU) - 84 (3 X 28) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)				

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

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

I requisiti per la presentazione degli 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**

Prima del lancio di Piqray in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza e fornire informazioni sui segni e sintomi dell'iperglicemia severa, inclusa la chetoacidosi, e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Piqray è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescriveranno Piqray abbiano accesso a/siano in possesso del materiale educativo per il medico.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- la guida per gli operatori sanitari

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- **Prima di iniziare il trattamento**
 - Piqray è associato ad un aumentato rischio di iperglicemia.
 - I pazienti ad alto rischio (diabetici, pre-diabetici, FPG >250 mg/dl, IMC \geq 30 o età \geq 75 anni) necessitano di un consulto con un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.
 - L'attuale trattamento antidiabetico del paziente potrebbe essere influenzato dal trattamento con alpelisib a causa dell'interazione con antidiabetici orali metabolizzati da CYP2C9 e CYP2C8 (inclusi, a titolo esemplificativo, repaglinide, rosiglitazone, glipizide e tolbutamide).
 - Eseguire test per FPG e HbA1c e ottimizzare il livello di glucosio nel sangue del paziente prima di iniziare il trattamento con alpelisib.
 - Informare i pazienti riguardo al rischio di iperglicemia, alla necessità di attuare

cambiamenti nello stile di vita, ai segni e sintomi dell'iperglicemia (ad esempio, sete eccessiva, minzione più frequente del solito o quantità di urina maggiore del solito, aumento dell'appetito con perdita di peso; difficoltà respiratorie, mal di testa, nausea, vomito) e all'importanza di contattare immediatamente un professionista sanitario se i sintomi si presentano.

- **Durante il trattamento**

- Seguire il programma per il monitoraggio della glicemia a digiuno secondo le istruzioni di Piqray. Si prega di notare che vi sono programmi diversi per pazienti con e senza fattori di rischio.
- In caso di iperglicemia, seguire la tabella di modifica e gestione della dose correlata all'iperglicemia, secondo le istruzioni di Piqray.
- All'inizio del trattamento antidiabetico, è necessario prendere in considerazione le possibili interazioni farmacologiche.

- **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
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di indagare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di alpelisib in associazione a fulvestrant in donne in post-menopausa e uomini, affetti da carcinoma mammario avanzato positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina in monoterapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio di fase III randomizzato controllato con placebo CBYL719C2301 (SOLAR-1).	31 agosto 2022

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo (RNRL).