



**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 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 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 29 gennaio 2021 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 dicembre al 31 dicembre 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 10-11-12 febbraio 2021;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 26/03/2021 (protocollo MGR/37354/P) e successiva rettifica del 01/04/2021 (protocollo n. MGR/40065/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale TECARTUS (Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19);

DETERMINA

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

- TECARTUS

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.

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, 02/04/2021

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

TECARTUS

Codice ATC - Principio Attivo: L01X – Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19
Titolare: KITE PHARMA EU B.V.
Cod. Procedura EMEA/H/C/005102/0000
GUUE 29/01/2021



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

Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK).

Modo di somministrazione

Tecartus deve essere somministrato in una struttura clinica qualificata da un medico esperto nel trattamento dei tumori maligni ematologici e istruito nella somministrazione e nella gestione di pazienti trattati con Tecartus. Prima dell'infusione devono essere disponibili dispositivi di emergenza e almeno una dose di tocilizumab, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (*cytokine release syndrome*, CRS). La struttura clinica qualificata deve avere accesso a una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente.

I pazienti saranno inseriti in un registro e seguiti per meglio comprendere la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Tecartus.

Tecartus è destinato esclusivamente all'uso endovenoso.

Tecartus non deve essere irradiato. NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

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

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Tecartus devono adottare precauzioni appropriate (indossare guanti e occhiali) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive (vedere paragrafo 6.6).

Preparazione per l'infusione

- Controllare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori del paziente riportati sul contenitore metallico di Tecartus.
- La sacca per infusione contenente Tecartus non deve essere rimossa dal contenitore metallico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente corretto.
- Una volta confermata l'identità del paziente, rimuovere la sacca per infusione dal contenitore metallico.
- Controllare che le informazioni del paziente sull'etichetta del contenitore metallico corrispondano alle informazioni riportate sull'etichetta della sacca.
- Ispezionare visivamente la sacca per infusione per rilevare eventuali danni all'integrità del contenitore prima dello scongelamento. Se la sacca risulta danneggiata, seguire le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti di materiali di origine umana (oppure contattare immediatamente Kite).
- Posizionare la sacca per infusione in una seconda sacca.
- Scongelare Tecartus a circa 37 °C mediante un bagno ad acqua o un metodo di scongelamento a secco, fino a far scomparire qualsiasi traccia visibile di ghiaccio nella sacca per infusione.
Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per rimuovere eventuali aggregati di materiale cellulare. Se nella sacca sono ancora visibili aggregati di cellule, continuare a miscelarne delicatamente il contenuto. I piccoli aggregati di materiale cellulare dovrebbero disperdersi se il contenuto della sacca viene agitato manualmente con delicatezza. Tecartus non deve essere sottoposto a lavaggio, centrifugazione e/o risospensione in un altro liquido prima dell'infusione.
Lo scongelamento dovrebbe richiedere circa 3-5 minuti.
- Una volta scongelato, Tecartus è stabile a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per un massimo di 3 ore. Tuttavia, è necessario che l'infusione di Tecartus abbia inizio entro 30 minuti dal termine dello scongelamento.

Somministrazione

- Solo per uso autologo singolo.
- Prima dell'infusione e durante tutto il periodo di monitoraggio del paziente devono essere disponibili tocilizumab e dispositivi di emergenza.
- Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Si raccomanda di somministrare mediante accesso venoso centrale.
- Verificare nuovamente che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori sulla sacca di Tecartus.
- Lavare le linee infusionali con 9 mg/mL (0,9%) di soluzione fisiologica per iniezione (0,154 mmol di sodio per mL) prima dell'infusione.
- Infondere l'intero contenuto della sacca di Tecartus entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.

- Agitare delicatamente la sacca durante l'infusione per evitare la formazione di aggregati cellulari.
- Terminata l'infusione dell'intero contenuto della sacca, lavare le linee infusionali con 9 mg/mL (0,9%) di soluzione fisiologica per iniezione (0,154 mmol di sodio per mL) alla stessa velocità di infusione, al fine di garantire che venga somministrata l'intera dose del trattamento.

Per istruzioni sulla manipolazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1492/001 AIC: 049148012 /E In base 32:1GVW3D
 0.4 X 10 ALL'OTTAVA - 2.0 X 10 ALL'OTTAVA CELLULE - DISPERSIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - SACCA (EVA) 68 ML - 1 SACCA

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**

Elementi chiave

Disponibilità di tocilizumab e qualifica dei centri

Per minimizzare i rischi associati al trattamento con Tecartus, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Tecartus siano specificamente qualificati in base al programma concordato di controllo e distribuzione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire presso il centro, per ogni paziente, l'accesso immediato ad almeno una dose di tocilizumab per la gestione della sindrome da rilascio di citochine (CRS) prima del trattamento. Gli ospedali e i relativi centri associati devono avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente.

Tecartus sarà fornito esclusivamente agli ospedali e ai centri associati qualificati e solo se gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento dei pazienti avranno completato il programma educativo.

Programma educativo – Prima del lancio di Tecartus in ogni Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo con l'autorità nazionale competente.

Programma educativo per gli operatori sanitari

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro ove viene commercializzato Tecartus, tutti gli operatori sanitari autorizzati alla prescrizione, dispensazione e somministrazione di Tecartus riceveranno un documento guida per:

- fornire informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine sulla sicurezza e l'efficacia e sull'importanza di contribuire a un tale studio
- facilitare l'identificazione della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- facilitare la gestione della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- assicurare un adeguato monitoraggio della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- facilitare la consegna delle informazioni importanti ai pazienti
- garantire che le reazioni avverse siano segnalate adeguatamente e in modo appropriato
- garantire che siano fornite istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento
- assicurare, prima del trattamento, che sia disponibile presso la struttura clinica almeno una dose di tocilizumab per ogni paziente. La struttura clinica qualificata deve avere accesso a dosi supplementari di tocilizumab entro 8 ore.

Programma educativo per il paziente

Per informare e spiegare ai pazienti:

- i rischi della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi, associate a Tecartus
- la necessità di riportare immediatamente i sintomi al medico curante
- la necessità di rimanere nei pressi della struttura dove Tecartus è stato somministrato per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Tecartus
- la necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente

- **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
Al fine di definire ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus in pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico basato sui dati di registro, in base a un protocollo concordato.	Rapporti intermedi da presentare in base al RMP. 30 giugno 2042

Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio subordinata a condizioni

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus in pazienti adulti con MCL recidivante o refrattario e il rapporto beneficio/rischio nelle donne, nei pazienti anziani e in quelli gravemente affetti, il titolare dell'autorizzazione in commercio deve presentare i risultati di uno studio prospettico che ha analizzato l'efficacia e la sicurezza basato sui dati dello stesso registro utilizzato per definire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus, in base a un protocollo concordato.	30 settembre 2025
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus in pazienti adulti con MCL recidivante o refrattario, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di follow-up a 24 mesi di tutti i pazienti trattati nella coorte 1 dello studio cardine ZUMA-2.	31 marzo 2022

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (OSP), utilizzabile esclusivamente nei centri associati qualificati individuati dalle regioni secondo i criteri minimi stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco, su parere della Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica.