

**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 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;

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 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;

Vista la determinazione STDG n. 973 del 18.8.2021 di conferimento alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, 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. 245/2004 citati, 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 ai sensi della determinazione n. 960/2021.

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 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 22 Agosto 2022 (protocollo 0096658/P-22/08/2022-AIFA-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale KIMMTRAK (tebentafusp);

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 6, 7 e 8 giugno 2022;

DETERMINA

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

- KIMMTRAK

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, 26/09/2022

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 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**KIMMTRAK****Codice ATC - Principio Attivo: L01 Tebentafusp****Titolare:** Immunocore Ireland Ltd**Cod. Procedura** EMEA/H/C/004929/0000**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

KIMMTRAK è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico.

Modo di somministrazione

KIMMTRAK deve essere somministrato sotto la guida e la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di agenti antitumorali e preparato a gestire la sindrome da rilascio di citochine in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili apparecchiature complete per la rianimazione. È raccomandato il ricovero ospedaliero almeno in occasione delle prime tre infusioni di KIMMTRAK (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con KIMMTRAK devono presentare genotipo HLA-A*02:01 determinato tramite un qualsiasi saggio di genotipizzazione HLA validato.

Modo di somministrazione

KIMMTRAK è per uso endovenoso. La durata raccomandata dell'infusione è compresa tra 15 e 20 minuti.

KIMMTRAK richiede la diluizione con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) contenente albumina umana per infusione endovenosa. Ciascun flaconcino di KIMMTRAK è esclusivamente monodose. Non agitare il flaconcino di KIMMTRAK.

Per le istruzioni sulla diluizione e sulla somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Prime tre dosi del trattamento

Le prime tre dosi di KIMMTRAK devono essere somministrate in una struttura ospedaliera con monitoraggio notturno degli eventuali segni e sintomi di CRS per almeno 16 ore. I parametri vitali devono essere monitorati prima della somministrazione e almeno ogni 4 ore fino alla risoluzione dei sintomi. Se clinicamente indicato, il monitoraggio dovrà essere più frequente e il ricovero ospedaliero prolungato.

Se i pazienti manifestano ipotensione di grado 3 o 4 durante una qualsiasi delle prime tre infusioni di KIMMTRAK, devono essere monitorati ogni ora per almeno 4 ore in un contesto ambulatoriale per le tre infusioni successive.

Dosi successive del trattamento

Qualora il livello di dose di 68 mcg sia tollerato (vale a dire in assenza di ipotensione di grado ≥ 2 che necessiti di intervento medico), le dosi successive possono essere somministrate in un contesto di assistenza ambulatoriale adatto. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 60 minuti dopo ogni infusione. Per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento ambulatoriale con KIMMTRAK per almeno 3 mesi senza interruzioni superiori a 2 settimane, il monitoraggio ambulatoriale dopo l'infusione può essere ridotto a un minimo di 30 minuti per le dosi successive

Confezioni autorizzate:

EU/1/22/1630/001 AIC:050004011 /E In base 32: 1HQ01C
100 mcg / 0,5 mL - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - flaconcino (vetro) 0,5 mL - 1 flaconcino

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**

Prima del lancio di KIMMTRAK in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il contenuto e il formato del programma formativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con le autorità nazionali competenti.

Il programma formativo intende sottolineare l'importanza del processo di monitoraggio, con l'obiettivo di facilitare una diagnosi e un trattamento tempestivi della sindrome da rilascio di citochine (CRS) per ridurre la gravità.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, in ogni Stato membro nel quale sarà commercializzato KIMMTRAK, tutti gli operatori sanitari destinati a prescrivere e i pazienti destinati a utilizzare KIMMTRAK siano provvisti del seguente materiale formativo, o vi abbiano accesso:

- Materiale formativo destinato al medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Materiale formativo destinato al medico

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida al trattamento per gli operatori sanitari

Guida al trattamento per gli operatori sanitari

- Informazioni dettagliate sulle modalità di monitoraggio dei pazienti durante le prime tre infusioni e in occasione delle infusioni successive.
- Informazioni dettagliate sulle modalità di minimizzazione del rischio di ipotensione associato alla CRS.
- Descrizione dei sintomi della CRS, fra cui gravità, frequenza, tempo all'insorgenza, trattamento e risoluzione, nei pazienti trattati con KIMMTRAK.
- Informazioni dettagliate sulle modalità di gestione della CRS in base alla gravità, compresa la raccomandazione di somministrare una premedicazione con corticosteroidi in caso di CRS di grado 2 persistente o ricorrente o di qualsiasi CRS di

grado 3.

- Descrizione del programma di esecuzione degli ECG e della gestione richiesta in base ai risultati dell'ECG.
- Raccomandazione di monitorare attentamente i pazienti con malattie cardiache, prolungamento dell'intervallo QT e fattori di rischio di insufficienza cardiaca.
- Informazioni sull'importanza di avvertire i pazienti del rischio di CRS, e della necessità di contattare immediatamente il medico o l'infermiere in caso di sviluppo dei sintomi della CRS.
- Informazioni sull'importanza di segnalare le reazioni avverse, insieme a informazioni dettagliate sulle modalità di segnalazione.

Pacchetto informativo per il paziente

- Foglio illustrativo
- Guida per il paziente

Guida per il paziente

- Informazioni sul rischio di CRS in associazione al trattamento con KIMMTRAK e descrizione dei sintomi.
- Informazioni sull'importanza di contattare immediatamente il medico o l'infermiere in caso di sviluppo dei sintomi della CRS da parte del paziente.
- Informazioni dettagliate sul programma di monitoraggio e sulle implicazioni per il paziente.
- Informazioni sull'importanza di segnalare gli effetti indesiderati, insieme a informazioni dettagliate sulle modalità di segnalazione

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