

**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 29 settembre 2021 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° agosto 2021 al 31 agosto 2021 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 4, 5 e 6 ottobre 2021;

Vista la decisione della Commissione europea n. 8518 del 18 novembre 2021 relativa al trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano Abecma - decabtagene vicleucel dalla ditta titolare CELGENE EUROPE BV, alla ditta Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (variazione EMEA/H/C/004662/T/0007);

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 10 gennaio 2023 (protocollo 0001793/P-10/01/2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale - ABECMA (decabtagene vicleucel);

DETERMINA

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

- ABECMA

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,24/01/2023

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 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

ABECMA

Codice ATC - Principio Attivo: L01 Idecabtagene vicleucel

Titolare: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004662/0000

GUUE 29/09/2021



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

Abecma è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia.

Modo di somministrazione

Abecma deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato.

La terapia con Abecma 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 Abecma.

Prima dell'infusione di Abecma, devono essere disponibili almeno una dose di tocilizumab da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS) e dispositivi di emergenza. Il centro di trattamento deve avere accesso ad una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente.

Abecma è solo per uso endovenoso.

Somministrazione

- NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Assicurarsi che prima dell'infusione e durante il periodo di recupero siano disponibili tocilizumab e dispositivi di emergenza .
- Per l'infusione di Abecma può essere usato un accesso venoso centrale, consigliato nei pazienti con difficile accesso periferico.
- Confermare che l'identità del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione di Abecma.

Per le istruzioni sulla preparazione, sulla somministrazione, sull'esposizione accidentale e sullo smaltimento del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1539/001 AIC:049604010 /E In base 32: 1H9TFB
260 - 500 X 10 ALLA SESTA CELLULE - DISPERSIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO -
SACCA (EVA) SPECIFICA PER PAZIENTE FINO A UN MASSIMO DI 100 ML - 1 O PIU' SACCHE

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

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

I requisiti definiti 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 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 Abecma siano certificati in conformità con il programma di distribuzione controllato concordato:

- garantendo un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente;
- garantendo che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento di un paziente abbiano completato il programma educativo.

Programma educativo

Prima del lancio di Abecma in ciascuno 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

A tutti gli operatori sanitari che ci si aspetta possano prescrivere, dispensare e somministrare Abecma sarà fornita una guida per gli operatori sanitari contenente 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 neurologiche gravi;
- comunicazione di tutte le informazioni rilevanti ai pazienti;
- garanzia di un immediato accesso in loco a una dose di tocilizumab per paziente prima dell'infusione di Abecma. Il centro di trattamento deve avere accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore da ciascuna dose precedente;
- recapiti per l'analisi di campioni tumorali dopo lo sviluppo di una neoplasia maligna secondaria originata da cellule T;
- comunicazione di informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine per la sicurezza e l'efficacia e sull'importanza di contribuire a tale studio;
- garanzia che le reazioni avverse siano adeguatamente e correttamente segnalate;
- garanzia che siano fornite istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento.

Programma educativo per il paziente

A tutti i pazienti che ricevono Abecma sarà fornita una scheda per il paziente contenente i seguenti messaggi chiave:

- i rischi di CRS e reazioni avverse neurologiche gravi associate ad Abecma;
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi di CRS e neurotossicità (NT) sospette al

- proprio medico curante;
- la necessità di rimanere in prossimità del luogo nel quale è stato ricevuto Abecma per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Abecma;
 - 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 Abecma;
 - 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
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico basato sui dati derivanti da un registro, secondo un protocollo concordato, e ne presenterà i risultati.	Rapporti intermedi da presentare in conformità al RMP. Rapporto finale: 3° trimestre del 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-bis 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 di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di follow-up a 24 mesi post-infusione di Abecma (nella popolazione arruolata e trattata) dello studio registrativo KarMMa (MM-001).	Dicembre 2021
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Abecma in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare i risultati dello studio di fase 3 KarMMa-3 (MM-003) che confronta l'efficacia e la sicurezza di Abecma rispetto ai regimi	Giugno 2023

triplici standard in soggetti con mieloma multiplo recidivante e refrattario.	
---	--

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