



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 ottobre 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1^a settembre 2023 al 30 settembre 2023 che riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 07/11/2023 (Prot.n. 0136700-07/11/2023-AIFA-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale TEPKINLY (Epcoritamab);

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 08 - 10 novembre 2023;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- TEPKINLY

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.

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, 29/12/2023

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**TEPKINLY****Codice ATC - Principio Attivo: L01FX27 Epcoritamab****Titolare: ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG****Cod. Procedura EMEA/H/C/005985/0000****GUUE 31/10/2023**

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**Conf. 001**

Tepkinly, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Conf. 002

Tepkinly, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Modo di somministrazione**Conf. 001**

Tepkinly deve essere somministrato solamente sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato nell'uso della terapia anticancro. Nel Ciclo 1, prima della somministrazione di epcoritamab, deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da utilizzare in caso di CRS.

L'accesso a una dose supplementare di tocilizumab deve essere disponibile entro 8 ore dall'uso della dose di tocilizumab precedente.

Tepkinly è per uso sottocutaneo. Deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, preferibilmente nella parte inferiore dell'addome o della coscia. Si raccomanda di cambiare la sede di iniezione da sinistra a destra o viceversa, soprattutto durante il programma di somministrazione settimanale (ovvero, Cicli 1-3).

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

Conf. 002

Tepkinly deve essere somministrato solamente sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato nell'uso della terapia anticancro. Nel Ciclo 1, prima della somministrazione di epcoritamab, deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da utilizzare in caso di CRS.

L'accesso a una dose supplementare di tocilizumab deve essere disponibile entro 8 ore dall'uso della dose di tocilizumab precedente.

Tepkinly è per uso sottocutaneo. Deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, preferibilmente nella parte inferiore dell'addome o della coscia. Si raccomanda di cambiare la sede di iniezione da sinistra a destra o viceversa, soprattutto durante il programma di somministrazione settimanale (ovvero, Cicli 1-3).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/23/1759/001 AIC:050855016 /E In base 32: 1JHZ38
4 mg / 0,8 ml - Concentrato per soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Flaconcino (vetro)
0,8 ml - 1 flaconcino

EU/1/23/1759/002 AIC:050855028 /E In base 32: 1JHZ3N
48 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Flaconcino (vetro) 0,8 ml (60 mg / 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 degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

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**

Le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per ridurre il più possibile gli importanti rischi identificati di CRS e ICANS consistono in una Scheda per il Paziente destinata ai pazienti trattati con epcoritamab.

Prima del lancio di epcoritamab in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato della Scheda per il Paziente, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che in ciascuno Stato membro in cui è commercializzato epcoritamab gli operatori sanitari che prescriveranno epcoritamab e i pazienti trattati con epcoritamab abbiano accesso/ricevano la Scheda per il Paziente che informerà e spiegherà ai pazienti i rischi di CRS e ICANS.

La Scheda per il Paziente conterrà i seguenti messaggi chiave:

- Fornire informazioni sui segni/sintomi di CRS e ICANS
- Allertare i pazienti di contattare prontamente i propri operatori sanitari/il pronto soccorso se osservano uno qualsiasi dei segni o sintomi di CRS e ICANS
- Un messaggio di avvertimento per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, circa il fatto che il paziente sta usando epcoritamab.
- Recapiti del medico prescrittore di epcoritamab

- **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
PAES: Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto dello studio clinico (CSR) aggiornato nella parte di incremento dello studio GCT3013-01.	22 Dic 2023

Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio rilasciata in circostanze eccezionali

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
Per confermare la sicurezza e l'efficacia di epcoritamab nel trattamento del DLBCL R/R dopo due o più linee di terapia sistemica, deve essere presentato il rapporto dello studio clinico (CSR) primario e finale dello studio GCT3013-05. <ul style="list-style-type: none"> - Analisi primaria del CSR (inclusa l'analisi di OS finale) – scadenza: Q4/2024 - CSR finale - scadenza: Q1/2029 	Q4/2024 Q1/2029
Per confermare la sicurezza e l'efficacia di epcoritamab nel trattamento del DLBCL recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto dello studio clinico (CSR) finale per la coorte principale aNHL dello studio GCT3013-01.	Q3/2026

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