



IL PRESIDENTE

CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA 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 dalla 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 del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 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 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze: “Regolamento recante norme sull’organizzazione ed il funzionamento dell’Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea del 27 marzo 2024 che riporta la sintesi delle decisioni dell’Unione europea relative all’autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2024 al 29 febbraio 2024 unitamente all’insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 24/07/2023 (Prot.n. 0094309-24/07/2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato approvato l'aggiornamento del materiale educativo del prodotto medicinale TECENTRIQ (*Atezolizumab*);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 22, 23 e 24 aprile 2024;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- TECENTRIQ

descritta in dettaglio nell'Allegato, che forma 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.

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 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla 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 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà 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 sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, /05/2024

(Prof. Robert Giovanni Nisticò)

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.

Nuove confezioni

TECENTRIQ

Codice ATC - Principio Attivo: L01FF05 Atezolizumab

Titolare: ROCHE REGISTRATION GMBH

Cod. Procedura EMEA/H/C/004143/X/0076

GUUE 27/03/2024

Indicazioni terapeutiche

Carcinoma uroteliale (CU)

Tecentriq in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con CU localmente avanzato o metastatico:

- dopo una precedente chemioterapia contenente platino o
- che sono considerati non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un'espressione di PDL1 \geq 5% (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non small cell lung cancer*, NSCLC) in stadio iniziale

Tecentriq in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

NSCLC metastatico

Tecentriq, in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC non squamoso metastatico. Nei pazienti affetti da NSCLC con mutazioni del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) o positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK), Tecentriq, in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino, è indicato solo dopo il fallimento di adeguate terapie a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq, in associazione con nab-paclitaxel e carboplatino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC non squamoso metastatico che non presentano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 50% sulle TC o \geq 10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o

riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con Tecentriq, i pazienti affetti da NSCLC con mutazioni di EGFR o ALK-positivo devono essere stati sottoposti anche a terapie a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare a piccole cellule (small cell lung cancer, SCLC)

Tecentriq, in associazione con carboplatino ed etoposide, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC)

Tecentriq in associazione con nab-paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC)

Tecentriq, in associazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con HCC avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con Tecentriq deve essere avviato e seguito da un medico esperto nel trattamento del cancro.

I pazienti attualmente in terapia con atezolizumab per via endovenosa possono passare a Tecentriq soluzione iniettabile.

Test per PD-L1 per pazienti affetti da CU, TNBC o NSCLC

Tecentriq in monoterapia

I pazienti affetti da CU in prima linea (1L), NSCLC in stadio iniziale e NSCLC metastatico in prima linea devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermata da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in terapia di associazione

I pazienti affetti da TNBC non trattato precedentemente devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermata da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

È importante controllare l'etichettatura del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea), secondo quanto prescritto. Tecentriq soluzione iniettabile non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.

Prima della somministrazione, estrarre Tecentriq soluzione iniettabile dal frigorifero e lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente. Per le istruzioni sull'uso e sulla manipolazione di Tecentriq soluzione iniettabile prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrare 15 mL di Tecentriq soluzione iniettabile mediante iniezione sottocutanea nella coscia in circa 7 minuti. Si raccomanda l'uso di un set per infusione sottocutanea (ad es. sistema a farfalla). NON somministrare al paziente il volume morto residuo presente nel tubo.

Il sito di iniezione deve essere alternato soltanto tra la coscia destra e quella sinistra. Le nuove iniezioni devono essere somministrate ad almeno 2,5 cm di distanza dal precedente sito di iniezione e mai in zone in cui la cute si presenta arrossata, livida, sensibile o indurita. Durante il trattamento con Tecentriq soluzione iniettabile, la somministrazione per via sottocutanea di altri farmaci deve avvenire preferibilmente mediante iniezione in altri siti.

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1220/003 AIC:045590039 /E In base 32: 1CH9JR
1875 mg - Soluzione Iniettabile - Uso sottocutaneo - Flaconcino (vetro) 15 ml (125 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 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.

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 in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità Nazionale competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi comunicazioni ai media, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha l'intento di aumentare la consapevolezza e di fornire informazioni relativamente ai segni e sintomi di alcuni importanti rischi identificati di atezolizumab, compresi alcune reazioni avverse immuno-mediate e reazioni correlate

all'infusione, e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare in ciascuno Stato Membro in cui Tecentriq è commercializzato, che tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti che è previsto che prescrivano ed usino Tecentriq abbiano accesso a/abbiano a disposizione il seguente pacchetto educativo:

- **Scheda per il paziente**

La scheda per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Breve introduzione su atezolizumab (indicazione e scopo di questo strumento).
- Informazione che atezolizumab può causare gravi eventi avversi durante il trattamento o dopo il trattamento, che necessitano di essere trattati subito.
- Descrizione dei principali segni e sintomi dei seguenti problemi di sicurezza e promemoria dell'importanza di segnalarli ai medici immediatamente se i sintomi si manifestano, persistono o peggiorano.
 - Epatite immuno-mediata
 - Polmonite immuno-mediata
 - Colite immuno-mediata
 - Pancreatite immuno-mediata
 - Endocrinopatie immuno-mediate (diabete mellito di tipo 1, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica ed ipofisite)
 - Neuropatie immuno-mediate (Sindrome di Guillain-Barré, Sindrome miastenica/miastenia grave, Paresi facciale)
 - Mielite immuno-mediata
 - Meningoencefalite immuno-mediata
 - Miocardite immuno-mediata
 - Nefrite immuno-mediata
 - Miosite immuno-mediata
 - Malattie del pericardio immuno-mediate
 - Linfoistocitosi emofagocitica
 - Reazioni correlate all'infusione
- Messaggio di allerta per i pazienti sull'importanza di consultare i medici immediatamente in caso sviluppino qualsiasi dei segni e sintomi riportati e sull'importanza di non tentare di trattarli da soli.
- Promemoria di portare la Scheda per il paziente ogni volta e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che potrebbero trattarli.
- Nella Scheda deve inoltre essere suggerito di inserire i recapiti del medico e di includere un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, riguardo al fatto che il paziente sta utilizzando Tecentriq.

- **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
Studi di efficacia post-autorizzativi (PAES): per meglio valutare l'efficacia di atezolizumab per il trattamento di pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati finali della sopravvivenza globale (OS) dello studio IMvigor210.	Presentazione dei risultati dello studio: 31 dicembre 2023

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, gastroenterologo, epatologo, internista (RNRL).