



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;

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: "Regolamento recante norme sull'organizzazione e 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 vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal Consiglio di Amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025)";

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 il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

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 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 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;

Visto il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10 recante «*Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano*» e in particolare l'articolo 4, comma 7 nella parte in cui prevede, nel termine di 30 giorni dalla data di entrata in vigore del suddetto decreto legislativo, che l'AIFA adotti le istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'AIC e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, anche con riguardo ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Visto il decreto del Ministro della salute del 6 marzo 2025, recante «*Specifiche tecniche dell'identificativo univoco «Data Matrix» dei medicinali ad uso umano di cui al regolamento delegato (UE) 2016/161, in attuazione dell'articolo 3, comma 3 del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10*», pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 10 aprile 2025, n. 84;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, del 20 maggio 2025, recante «Disciplina del dispositivo, contenente le caratteristiche

tecniche e grafiche e delle informazioni nel medesimo contenute», pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 9 luglio 2025, n. 157;

Considerata la determinazione AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, comma 7, del decreto legislativo 6 febbraio 2025 n. 10, anche relativamente ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 21 maggio 2026 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° aprile 2026 al 30 aprile 2026 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Vista la lettera di approvazione dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 23 febbraio 2026 (Prot. n. 0027925-23/02/2026-AIFA-UMGR-P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale OPDIVO (*Nivolumab*);

Considerato 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 15 – 29 giugno 2026;

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:

- OPDIVO

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 - Servizio online <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - 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

4. La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

5. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale "Trovanorme" accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma,

Il Presidente
Robert Giovanni Nisticò

Allegato alla Determina AIFA

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

OPDIVO

Principio attivo: Nivolumab

Codice Procedura EMA/X/0000304427

Codice ATC: L01FF01

Titolare: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

GUUE 21/05/2026

Indicazioni terapeutiche

Melanoma

OPDIVO in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di adulti con melanoma allo stadio IIB o IIC o melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa (vedere paragrafo 5.1).

OPDIVO in monoterapia o in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto a nivolumab in monoterapia, un aumento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) per l'associazione nivolumab ed ipilimumab è stato stabilito solo in pazienti con una bassa espressione tumorale del PD-L1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

OPDIVO in associazione a chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento neoadiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva in pazienti adulti con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 1\%$ (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

OPDIVO, in associazione a chemioterapia a base di platino come trattamento neoadiuvante, seguito da OPDIVO in monoterapia come trattamento adiuvante, è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva in pazienti adulti con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 1\%$ (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.

Carcinoma a cellule renali (RCC)

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

OPDIVO in associazione a cabozantinib è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato (vedere paragrafo 5.1).

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti.

Carcinoma squamoso della testa e del collo (SCCHN)

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo ricorrente o metastatico negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma uroteliale (UC)

OPDIVO in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma uroteliale muscolo invasivo (MIUC) con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$, che sono ad alto rischio di recidiva dopo resezione radicale del MIUC (vedere paragrafo 5.1).

OPDIVO in associazione a cisplatino e gemcitabina è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti dopo fallimento di precedente terapia a base di platino.

Carcinoma del colon-retto (CRC) con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti nei setting seguenti:

- trattamento in prima linea del carcinoma del colon-retto non resecabile o metastatico (vedere paragrafi 4.2 e 5.1);
- trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC)

OPDIVO in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$.

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino.

Trattamento adiuvante del cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea (OC o GEJC)

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea che presentano malattia patologica residua a seguito di precedente chemioradioterapia neoadiuvante (vedere paragrafo 5.1).

Adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea (GEJ) o dell'esofago

OPDIVO in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5 .

Carcinoma epatocellulare (HCC)

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare non resecabile o avanzato.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

I pazienti attualmente in trattamento con nivolumab per via endovenosa in monoterapia, o in associazione a chemioterapia o cabozantinib, possono essere passati a OPDIVO soluzione iniettabile.

Test PD-L1

Se specificato nell'indicazione, la selezione del paziente per il trattamento con OPDIVO in base all'espressione tumorale del PD-L1 deve essere valutata da un test eseguito con un dispositivo medico IVD in vitro con marchio CE. Qualora il dispositivo medico IDV con marchio CE non fosse disponibile, deve essere utilizzato un test alternativo convalidato (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 5.1).

Test MSI/MMR

Se specificato nell'indicazione, la selezione del paziente per il trattamento con OPDIVO in base allo stato tumorale del MSI-H/dMMR deve essere valutata mediante un IVD con marchio CE con la corrispondente destinazione d'uso. Qualora l'IVD con marchio CE non fosse disponibile, deve essere utilizzato un test alternativo convalidato (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 5.1).

OPDIVO soluzione iniettabile è per uso sottocutaneo.

È importante controllare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che al paziente vengano somministrate la formulazione (endovenosa o sottocutanea) e la dose appropriate come da prescrizione.

OPDIVO soluzione iniettabile non è destinato alla somministrazione endovenosa, ma solo alla somministrazione mediante iniezione sottocutanea alle dosi specificate. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di OPDIVO soluzione iniettabile. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione di OPDIVO soluzione iniettabile prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrare il contenuto completo della siringa di OPDIVO soluzione iniettabile nel tessuto sottocutaneo dell'addome o della coscia mediante un'iniezione della durata di 3-5 minuti. La dose non deve essere divisa tra due siringhe o tra due sedi di somministrazione. Alternare le sedi di iniezione per le successive iniezioni. Non iniettare in aree in cui la cute è dolorabile, arrossata o contusa, oppure in aree con cicatrici o nei. Se la somministrazione di OPDIVO soluzione iniettabile viene interrotta, può essere ripresa nella stessa sede o in una sede diversa.

Durante il ciclo di trattamento con OPDIVO soluzione iniettabile, altri medicinali per somministrazione sottocutanea devono essere iniettati preferibilmente in sedi diverse.

OPDIVO soluzione per infusione (formulazione endovenosa)

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di OPDIVO concentrato per soluzione per infusione per informazioni sulle istruzioni di dosaggio e il modo di somministrazione.

Confezioni autorizzate:

EU/1/15/1014/006

AIC:044291060

In base 32: 1B7NZN

300 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Flaconcino(vetro) 2.5 mL (120 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 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 per i 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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in tutti gli Stati Membri dove OPDIVO è commercializzato, tutto il personale sanitario, i pazienti/coloro che prestano le cure che si prevede possano prescrivere e usare OPDIVO abbiano accesso/siano forniti della scheda per il paziente.

- **La scheda per il paziente** dovrà contenere i seguenti elementi chiave:
- Che il trattamento con OPDIVO può aumentare il rischio di:
 - Polmoniti immuno-correlate
 - Coliti immuno-correlate o Epatiti immuno-correlate
 - Nefriti e disfunzione renale immuno-correlate
 - Endocrinopatie immuno-correlate
 - Reazioni avverse cutanee immuno-correlate
 - Altre reazioni avverse immuno-correlate
- Segni o sintomi delle problematiche di sicurezza e quando richiedere l'intervento di un medico
- Riferimenti per contattare il prescrittore di OPDIVO
- **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
1. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di chiarire ulteriormente il contributo di ipilimumab all'efficacia e tossicità nel regime di associazione nivolumab e ipilimumab, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio clinico randomizzato che confronti l'efficacia e la sicurezza di nivolumab in associazione con ipilimumab rispetto a nivolumab in monoterapia nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole precedentemente non trattati e con uno spettro adeguato dei livelli di espressione di PD-L1. Questo studio deve essere condotto secondo un protocollo concordato.	Entro il 28 febbraio 2027
2. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di nivolumab nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma uroteliale muscolo invasivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di OS della seconda analisi ad interim e l'analisi finale di OS dello studio di fase III CA209274 nella popolazione con PD-L1 $\geq 1\%$.	Entro il 31 dicembre 2027

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