



**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**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del D.L. 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, 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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

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 (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) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, 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 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;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi 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 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 settembre 2018 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 agosto al 31 agosto 2018 e che riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

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 29- 31 ottobre 2018;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 02 maggio 2019 protocollo MGR/49107/P (I e II parte) di approvazione del materiale educativo del prodotto medicinale KYMRIA (tisagenlecleucel);

DETERMINA

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

- KYMRIA

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 D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione 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 D.L. 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, 06/05/2019

Il Dirigente

(Dott.ssa Giuseppa Pistrutto)



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 autorizzazione

KYMRIAH

Codice ATC - Principio Attivo: Pending - tisagenlecleucel

Titolare: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/4090

GUUE 28/09/2018



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 il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Kymriah è indicato per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
- Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

Modo di somministrazione

Kymriah deve essere somministrato in un centro clinico qualificato. La terapia deve essere iniziata sotto la direzione di e supervisionata da un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche maligne e istruito a somministrare e gestire pazienti trattati con Kymriah. Prima dell'infusione devono essere disponibili almeno quattro dosi di tocilizumab da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine e le apparecchiature di emergenza.

Kymriah è solo per uso autologo (vedere paragrafo 4.4). Di solito occorrono circa 3-4 settimane per la produzione e il rilascio di Kymriah.

Kymriah è solo per uso endovenoso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene cellule ematiche di origine umana geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Kymriah devono pertanto adottare opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione per l'infusione

Prima dell'infusione di Kymriah, si deve confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche essenziali riportate sulla/e sacca/sacche per infusione.

I tempi di scongelamento di Kymriah e di infusione devono essere coordinati. Fare riferimento al paragrafo 6.6 per i dettagli riguardanti l'ispezione e lo scongelamento della sacca per infusione. Il tempo di inizio dell'infusione deve essere confermato in anticipo e adeguato allo scongelamento, in modo tale che Kymriah sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Una volta scongelato e a temperatura ambiente (20°C-25°C), Kymriah deve essere infuso entro 30 minuti per mantenere la massima vitalità del prodotto, ad inclusione di eventuali interruzioni durante l'infusione.

Somministrazione

Kymriah deve essere somministrato come infusione endovenosa utilizzando una linea di infusione endovenosa senza lattice e senza filtro per leucodeplezione, a una velocità di flusso di circa 10-20 mL/minuto per gravità. Deve essere infuso l'intero contenuto di ogni sacca per infusione. Deve essere utilizzata una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per preparare la linea di infusione prima dell'infusione e per lavare la stessa dopo l'infusione. Quando l'intero volume di Kymriah è stato infuso, la sacca per infusione deve essere lavata con 10-30 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) mediante retro-caricamento per assicurare che il maggior numero possibile di cellule sia infuso nel paziente.

Per le precauzioni speciali di smaltimento vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/18/1297/001 AIC: 046996017 /E In base 32:1DU6KK
1,2 X 10 ALLA SESTA - 6 X 10 ALLA OTTAVA CELLULE - DISPERSIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - SACCA (ETILENE VINIL ACETATO) - PAZIENTE SPECIFICO FINO A 50 ML MAX. - 1 - 3 SACCHE

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 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 qualifica dei siti

Per minimizzare i rischi associati al trattamento con KYMRIAH, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano KYMRIAH siano specificatamente qualificati in conformità con il programma concordato di controllo della distribuzione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire presso i siti, prima del trattamento dei pazienti, l'accesso immediato per ogni paziente a 4 dosi di tocilizumab come medicinale per la gestione della CRS.

KYMRIAH sarà fornito solo agli ospedali e ai centri associati che sono qualificati e solo se gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento di un paziente hanno completato il programma educativo. La disponibilità di tocilizumab presso tutti gli ospedali e centri associati deve essere garantita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fino a quando non sarà disponibile in Europa un trattamento autorizzato per la CRS.

Programma educativo

Prima del lancio di KYMRIAH in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educativi con l'Autorità Nazionale Competente.

Programma educativo per l'operatore sanitario

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che in ogni Stato membro in cui viene commercializzato KYMRIAH, tutti gli operatori sanitari per i quali si prevede che prescrivano, dispensino e somministrino KYMRIAH abbiano a disposizione un documento guida per:

- facilitare l'identificazione della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche
- facilitare la gestione della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche
- assicurare un adeguato monitoraggio della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche
- facilitare la fornitura di tutte le informazioni rilevanti ai pazienti
- assicurare che le reazioni avverse siano segnalate in modo adeguato e appropriato
- assicurare che siano fornite dettagliate istruzioni sulla procedura di scongelamento
- assicurarsi che, prima di trattare un paziente, siano disponibili presso il sito 4 dosi di tocilizumab per ogni paziente

Programma educativo per il paziente

Per informare e spiegare ai pazienti:

- i rischi della CRS e delle gravi reazioni avverse neurologiche associate a KYMRIAH
- la necessità di riferire immediatamente i sintomi al proprio medico curante

- la necessità di rimanere nei pressi della struttura in cui ha ricevuto KYMRIAH per almeno 4 settimane dopo l'infusione di KYMRIAH
- la necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente

- **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
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza - compresa la sicurezza a lungo termine - di Kymriah, il richiedente deve condurre e presentare uno studio basato su dati ottenuti da un registro di malattia in pazienti con LLA e DLBCL.	Rapporti di aggiornamento: Rapporti di sicurezza annuali e rapporti intermedi quinquennali Rapporto finale dei risultati dello studio: Dicembre 2038
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Kymriah nei pazienti con LLA al di sotto dei 3 anni di età, il richiedente deve condurre e presentare uno studio basato su dati ottenuti da un registro di malattia in pazienti con LLA.	Rapporti di aggiornamento: Inclusi come parte dei rapporti annuali dello studio PASS non interventistico Rapporto finale: Dicembre 2023
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di valutare ulteriormente l'efficacia di Kymriah in pazienti con DLBCL recidivante/refrattario, il richiedente deve condurre e presentare uno studio osservazionale prospettico in pazienti con DLBCL r/r basato su dati provenienti da un registro con i risultati delle misure di efficacia in linea con lo studio C2201, compresi i dettagli dei tempi di completamento della produzione (cioè il tempo dall'ultima recidiva o dalla conferma dello stato refrattario, il tempo dalla decisione al trattamento e il tempo dalla leucoaferesi all'infusione).	Giugno 2022
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Kymriah nel DLBCL recidivante/refrattario, il richiedente deve presentare il follow-up a 24 mesi relativo ai pazienti nella coorte principale e il follow-up a 24 mesi relativo a tutti i pazienti infusi nello studio C2201. Inoltre, il richiedente deve presentare il rapporto finale dello studio, inclusi 5 anni di follow-up.	Rapporti di aggiornamento: Settembre 2019, novembre 2020 Rapporto finale dello studio: Agosto 2023
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Kymriah nel DLBCL recidivante/refrattario, il richiedente deve presentare i risultati dello studio CCTL019H2301 - studio di fase III in aperto di Kymriah <i>versus</i> il trattamento standard in pazienti adulti con linfoma non-Hodgkin a cellule B aggressivo recidivante o refrattario.	Giugno 2022

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