

zionale, 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;

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;

linfocitocitosi 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 IMvigor2010.	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).

24A02725

DETERMINA 24 maggio 2024.

Aggiornamento della determina del 25 agosto 2011, recante «Attuazione del comma 1-bis dell'articolo 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci», così come integrata dalla determina del 12 marzo 2019 n. DG/512/2019 e dalla determina del 19 luglio 2021 n. DG/880/2021. (Determina n. 95/2024).

IL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO

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, e successive modificazioni ed integrazioni, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco (di seguito AIFA);

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'art. 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 8 gennaio 2024, n. 3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

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, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016;

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'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 e successive modifiche ed integrazioni, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Visto l'art. 35 del suindicato decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, che disciplina le modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio e, in particolare il comma 1-bis il quale dispone, tra l'altro, che «in caso di valutazione positiva della variazione di tipo IA e di tipo IB, comprovata dalla mancata adozione da parte dell'AIFA di un provvedimento di rifiuto anche solo parziale, il richiedente, scaduti i termini previsti dal regolamento (CE) n. 1084/2003, dà corso alla modifica»;



Visto il regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione del 24 novembre 2008 e successive modifiche e integrazioni, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari, che ha abrogato il regolamento (CE) n. 1084/2003;

Vista la comunicazione della Commissione europea, recante «Orientamenti concernenti le caratteristiche delle varie categorie di variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e medicinali veterinari», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 21 dicembre 2010 e successivi aggiornamenti;

Visto l'art. 20, comma 1, della legge 7 agosto 1990, n. 241, secondo il quale «nei procedimenti ad istanza di parte per il rilascio di provvedimenti amministrativi il silenzio dell'amministrazione competente equivale a provvedimento di accoglimento della domanda, senza necessità di ulteriori istanze o diffide, se la medesima amministrazione non comunica all'interessato, nel termine di cui all'art. 2, commi 2 o 3, il provvedimento di diniego, ovvero non procede ai sensi del comma 2»;

Vista la determina AIFA n. 204 del 25 agosto 2011, recante «Attuazione del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci» pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 2 settembre 2011 e la relativa nota esplicativa pubblicata sul sito istituzionale dell'AIFA;

Vista la determina AIFA n. 512 del 12 marzo 2019, recante «Modifica della determina 25 agosto 2011 recante «Attuazione del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci»» pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 89 del 15 aprile 2019 e la relativa nota esplicativa pubblicata sul sito istituzionale dell'AIFA;

Vista la determina AIFA n. 880 del 19 luglio 2021, recante «Modifica della determina del 25 agosto 2011, recante «Attuazione del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci», così come integrata dalla determina del 12 marzo 2019 n. DG/512/2019», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 178 del 27 luglio 2021 e la relativa nota esplicativa pubblicata sul sito istituzionale dell'AIFA;

Tenuto conto che, con le sopra citate determinine, l'AIFA ha inteso applicare quanto disposto dall'art. 35, comma 1-bis del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 a ulteriori tipologie di variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

Riscontrata, comunque, la possibilità per l'AIFA di procedere, ai sensi dell'art. 21-nonies della legge n. 241/1990, all'annullamento d'ufficio del provvedimento formatosi tacitamente, fatta salva la responsabilità, anche penale, del produttore e del titolare dell'A.I.C.;

Considerato che l'istituto del silenzio-assenso continua, quindi, a non applicarsi ai medicinali omeopatici, alle variazioni di tipo II e a quelle di tipo I afferenti alle prime, nei casi in cui siano inserite in un «grouping» o in un «worksharing»; alle variazioni nelle quali si configuri un'aggiunta di confezione; alle variazioni nelle quali si configuri una estensione delle indicazioni terapeutiche, anche ove richiesta dall'Autorità competente, ad eccezione dei casi in cui la variazione riguardi medicinali non rimborsati dal Servizio sanitario nazionale o non comporti la necessità di rinegoziazione per la rimborsabilità e il prezzo;

Preso atto della determina AIFA n. 821 del 24 maggio 2018, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 133 dell'11 giugno 2018, concernente «Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento delle scorte dei medicinali ai sensi dell'art. 1, comma 164, della legge 4 agosto 2017, n. 124», adottata in attuazione dell'art. 37 del decreto legislativo n. 219/2006 succitato e preso atto che la disciplina oggetto di detta determina si applica anche ai medicinali le cui domande di variazione dei termini sono soggette all'istituto del silenzio-assenso.

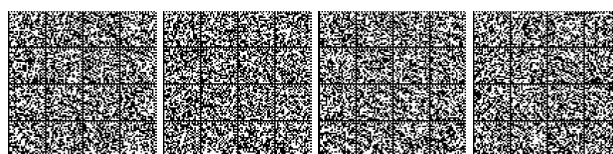
Vista la determina AIFA n. 1496 del 7 dicembre 2016, recante «Applicazione degli articoli 23 e 24 del regolamento (CE) n. 1234/2008», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 295 del 19 dicembre 2016;

Considerato, in particolare, l'art. 5, comma 2, della sopracitata determina, ove si prende atto che, per le variazioni di tipo I e relativi *grouping*, presentate secondo le procedure di mutuo riconoscimento e decentrata, che non comportano modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, rientranti nell'ambito di applicazione della determina AIFA del 25 agosto 2011, «Viene meno l'obbligo in capo al titolare di A.I.C. della pubblicazione della variazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - parte seconda»;

Ritenuto opportuno, in coerenza e per uniformità con quanto previsto dall'art. 5, comma 2, della determina AIFA DG/1496/2016 sopra richiamata, prendere atto del venire meno dell'obbligo per il titolare A.I.C. della pubblicazione della variazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - parte seconda, anche per le variazioni di tipo I e relativi *grouping* presentate secondo procedura nazionale, che non comportano modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rientranti nell'ambito di applicazione della determina AIFA del 25 agosto 2011 e successive modificazioni ed integrazioni;

Ritenuto opportuno sostituire la determina AIFA del 25 agosto 2011 di «Attuazione del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci» e successive modificazioni ed integrazioni

Per tutto quanto sopra premesso;



Determina:

Art. 1.

1. L'Agenzia italiana del farmaco applica, alle domande di variazione dei termini di una autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali, presentate secondo procedura nazionale, di mutuo riconoscimento e decentrate, il regolamento (CE) n. 1234/2008 e successive modificazioni ed integrazioni e, ai sensi del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, adotta una procedura di silenzio assenso per il rilascio del relativo provvedimento amministrativo.

2. Per le variazioni minori di Tipo IA, IAIN, IB e relativi «grouping», ai fini di cui all'art.11 del predetto regolamento (CE), in caso di valutazione positiva dell'AIFA o del *Reference Member State*, comprovata dalla mancata adozione da parte dell'AIFA di un provvedimento di rifiuto anche solo parziale, il richiedente, scaduti i termini previsti dal regolamento, potrà dare corso alla modifica e/o assumerla come approvata.

Art. 2.

1. Le modifiche relative alle variazioni saranno pubblicate, a spese degli interessati, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, seconda parte, in linea con le disposizioni della determina AIFA 24 maggio 2018, n. 821, utilizzando i *template* pubblicati nel portale AIFA.

Gli interessati sono tenuti ad inviare all'AIFA la comunicazione dell'avvenuta pubblicazione e il testo degli stampati, se modificati.

2. Sono escluse dall'obbligo di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana

a) le variazioni rientranti nell'applicazione di cui all'art. 5 della determina DG/1496/2016;

b) le variazioni di tipo I e relativi *grouping*, presentate secondo procedura nazionale, che non comportano modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Art. 3.

1. Il richiedente, ai fini della presentazione delle domande, dovrà fornire tutti i documenti previsti dal regolamento (CE) n. 1234/2008 e, qualora l'Amministrazione sia già in possesso di quanto previsto, indicarne gli estremi ai fini della ricerca.

Art. 4.

1. Il mancato rispetto delle condizioni sopra enunciate e la mancanza di uno o più documenti tra quelli obbligatori per legge comportano l'irregolarità della domanda. In caso di variazioni minori di tipo IA e tipo IAIN respinte, il titolare è tenuto a cessare l'applica-

zione della variazione in questione senza indugio, successivamente al ricevimento della comunicazione da parte di AIFA.

2. In caso di implementazione degli stampati, a seguito della conclusione della procedura, in difformità a quanto approvato dal RMS con i testi «*common*», si applicano le sanzioni amministrative previste dalla normativa vigente, salvo che il fatto costituisca reato.

3. In caso di dichiarazioni mendaci o di false attestazioni o nel caso di svolgimento dell'attività in difformità o in carenza del parere espresso dall'Amministrazione, si applicano le sanzioni amministrative previste dalla normativa vigente, salvo che il fatto costituisca reato.

Art. 5.

1. Le confezioni del medicinale interessate dalla modifica dovranno essere poste in commercio con gli stampati, così come precedentemente autorizzati dall'AIFA, integrati delle modifiche necessarie per l'adeguamento. La ditta titolare dell'A.I.C. dovrà far pervenire, entro trenta giorni dalla data di pubblicazione della modifica in *Gazzetta Ufficiale*, all'AIFA, Ufficio procedure post - autorizzative, una riproduzione degli stampati così come modificati.

2. In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca.

3. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Art. 6.

1. La presente determina, che sostituisce la determina AIFA n. 204 del 25 agosto 2011, recante «Attuazione del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci» e le successive determinazioni di modifica n. 512 del 12 marzo 2019 e n. 880 del 19 luglio 2021, è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana nonché sul sito istituzionale dell'AIFA. Essa produce effetti dal giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 24 maggio 2024

Il direttore tecnico-scientifico: RUSSO

24A02823

