



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**CLASSIFICAZIONE AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 DI
MEDICINALI PER USO UMANO - APPROVATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA**

IL DIRETTORE GENERALE

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 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio Centrale del Bilancio presso il Ministero della Salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del Farmaco il Prof. Mario Melazzini;

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 delle 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 Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 29 gennaio 2016 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 dicembre al 31 dicembre 2015 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Assessment Europeo, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 10 -12 febbraio 2016;

Vista la lettera dell'Ufficio di Farmacovigilanza del 19.12.2016 (protocollo FV/127462/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale IMLYGIC;

DETERMINA

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

- IMLYGIC

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.

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, 18/10/2017

Il Direttore Generale
Mario Melazzini



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 registrazione

IMLYGIC

Codice ATC - Principio Attivo: ATC pending - talimogene laherparepvec

Titolare: AMGEN EUROPE B.V.

GUUE 29/01/2016



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

Imlygic è indicato per il trattamento di adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIb, IIIc e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con talimogene laherparepvec deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato con esperienza in terapie oncologiche. I pazienti in trattamento con Imlygic devono avere la scheda promemoria paziente e devono essere informati circa i rischi di Imlygic (vedere anche il foglio illustrativo).

Imlygic deve essere somministrato mediante iniezione intralesionale nelle lesioni cutanee, sottocutanee e/o linfonodali visibili, palpabili o localizzabili sotto guida ecografica.

Nel caso di un'esposizione accidentale del personale sanitario a Imlygic, vedere i paragrafi 4.4 e 6.6.

Gli operatori sanitari immunocompromessi o in stato di gravidanza non devono somministrare Imlygic e non devono entrare in contatto diretto con il/i sito/i di iniezione di Imlygic o con i fluidi corporei dei pazienti trattati (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Confezioni autorizzate:

EU/1/15/1064/001 AIC: 044653018/E In base 32: 1BLQGU
10 ALLA SESTA (PFU/ML) - SOLUZIONE INIETTABILE - USO INTRALESIONALE - FLACONCINO (PPC) 1
ML - 1 FLACONCINO

EU/1/15/1064/002 AIC: 044653020/E In base 32: 1BLQGW
10 ALL'OTTAVA (PFU/ML) - SOLUZIONE INIETTABILE - USO INTRALESIONALE - FLACONCINO (PPC) 1
ML - 1 FLACONCINO

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

· Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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 dell'immissione in commercio di IMLYGIC in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Competente Nazionale il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione ed ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di informare circa i rischi importanti associati ad IMLYGIC:

- Infezioni da herpes che si verificano attraverso tutto l'organismo (infezioni da herpes diffuse) in individui immunocompromessi (con qualsiasi immunodeficienza congenita o cellulare acquisita, o umorale come HIV/AIDS, leucemia, linfoma, immunodeficienza comune variabile, o che richiedano alte dosi di steroidi o altri agenti immunosoppressori)
- Esposizione accidentale degli Operatori Sanitari ad IMLYGIC
- Schizzi di IMLYGIC alle persone che vivono a stretto contatto o agli operatori sanitari dopo il contatto diretto con lesioni trattate o fluidi corporei
- Infezioni da herpes sintomatiche dovute a latenza e reattivazione di IMLYGIC o herpes (HSV-1 wild-type) nei pazienti
- Pazienti con un sistema immunitario indebolito (pazienti immunocompromessi) trattati con IMLYGIC e affetti da infezione concomitante
- Combinazione con altre terapie come la chemioterapia o agenti immunosoppressivi
- Donne in gravidanza ed allattamento

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato Membro dove IMLYGIC è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e ai pazienti/assistenti domiciliari che ci si aspetta prescrivano, dispensino ed usino IMLYGIC siano forniti del seguente materiale educativo:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per il paziente

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- La guida per gli operatori sanitari
- La scheda di allerta per il paziente

· **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:

- o Informazioni sul rischio di infezione da herpes nei pazienti trattati con IMLYGIC;
- o Informazioni sul rischio delle infezioni da herpes diffuse negli individui immunocompromessi trattati con IMLYGIC;
- o Raccomandazioni riguardo l'esposizione accidentale di IMLYGIC agli operatori sanitari:
- o Indossare sempre camice protettivo/camice da laboratorio, occhiali di sicurezza e guanti durante la preparazione o la somministrazione IMLYGIC;
- o Per evitare il contatto con la pelle, gli occhi, le mucose e il contatto diretto senza guanti con lesioni trattate o fluidi corporei dei pazienti trattati;
- o Istruzioni sul primo soccorso dopo l'esposizione accidentale;
- o Gli operatori sanitari immunocompromessi e in gravidanza non devono preparare e somministrare IMLYGIC;
- o Raccomandazioni riguardo la trasmissione accidentale di IMLYGIC dal paziente alle persone che vivono a stretto contatto o agli operatori sanitari:
- o Istruzioni su come comportarsi dopo la somministrazione/trasmissione accidentale e come e quanto spesso i vestiti devono essere cambiati e chi non deve cambiarli;
- o Istruzioni per minimizzare il rischio di esposizione del sangue e dei fluidi corporei alle persone che vivono a stretto contatto per la durata del trattamento con IMLYGIC fino a 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di IMLYGIC. Le seguenti attività devono essere evitate:
 - Rapporti sessuali senza preservativo
 - Baciare se si hanno delle ferite aperte in bocca
 - Uso in comune di posate, stoviglie e bicchieri
 - Uso in comune di aghi per iniezione, rasoi e spazzolini da denti;
- o Usare un adeguato contenitore per i rifiuti e la decontaminazione seguendo le raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico
- o Informazioni sull'uso di IMLYGIC in gravidanza
- o Istruzioni su come gestire possibili eventi avversi fornendo il numero di lotto quando si riportano le reazioni avverse

· **La scheda di allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- o Un messaggio di avvertenza, che il paziente sta usando IMLYGIC, per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, incluse le condizioni di emergenza.
- o I contatti del prescrittore di IMLYGIC.
- o I dettagli sulla data di inizio del trattamento con IMLYGIC, numero di lotto, data di somministrazione, produttore del prodotto e titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- o Informazioni sulle lesioni da herpes.
- Il pacchetto informativo del paziente deve contenere:
 - o Foglio illustrativo
 - o Una guida per il paziente/assistente domiciliare e le persone che vivono a stretto contatto

· **La guida per il paziente/assistente domiciliare e le persone che vivono a stretto contatto deve contenere i seguenti messaggi chiave:**

o Una descrizione dei rischi importanti associati all'uso di IMLYGIC;
o Istruzioni su come comportarsi dopo la somministrazione e come e quanto spesso i vestiti devono essere cambiati e chi non deve cambiarli;
o Informazioni sui segni e sintomi del rischio di infezioni da herpes;
o Informazioni sull'uso di IMLYGIC in gravidanza;
o Raccomandazioni riguardo la trasmissione accidentale di IMLYGIC dal paziente alle persone che vivono a stretto contatto o agli operatori sanitari;
o Istruzioni per minimizzare il rischio di esposizione del sangue e dei fluidi corporei alle persone che vivono a stretto contatto per la durata del trattamento con IMLYGIC fino a 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di IMLYGIC. Le seguenti attività devono essere evitate:

- Rapporti sessuali senza preservativo
- Baciare se si hanno delle ferite aperte in bocca
- Uso in comune di posate, stoviglie e bicchieri
- Uso in comune di aghi per iniezione, rasoi e spazzolini da denti;

o Usare un adeguato contenitore per i rifiuti e la decontaminazione seguendo le raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico

o Istruzioni su come comportarsi dopo trasmissione accidentale

Il programma di distribuzione controllata ha lo scopo di gestire la catena di distribuzione del prodotto per assicurare che i requisiti della catena del freddo vengano rispettati e per controllare la distribuzione di IMLYGIC ai centri qualificati e ai pazienti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni stato membro dove IMLYGIC è commercializzato vi sia un sistema per controllare la distribuzione di IMLYGIC oltre il livello di controllo garantito dalle misure di minimizzazione del rischio di routine. I seguenti requisiti devono essere soddisfatti prima della dispensazione del prodotto:

- Operatori sanitari adeguatamente formati e con esperienza al fine di minimizzare il rischio di insorgenza di specifiche reazioni avverse nei pazienti, negli operatori sanitari e nelle persone a stretto contatto con i pazienti;
- Operatori sanitari e personale di supporto formati riguardo la conservazione sicura ed appropriata, la manipolazione e la somministrazione di IMLYGIC e follow-up clinici per i pazienti trattati con IMLYGIC;
- Fornire informazioni di sicurezza dettagliate ai pazienti e comunicare ai pazienti l'importanza di condividere queste informazioni con la famiglia e con le persone che si prendono cura di loro;
- Operatori sanitari formati per registrare il numero di lotto nelle cartelle cliniche dei pazienti e sulla scheda di allerta del paziente per tutte le iniezioni e fornire il numero di lotto quando si riportano le reazioni avverse.

· **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati preliminari dello studio 20120325 (studio clinico di fase II, multicentrico, in aperto, a braccio singolo per la valutazione della correlazione tra il tasso di risposta obiettiva e la densità delle cellule CD8+ intratumorali al basale nei soggetti con melanoma non resecato di stadio da IIIB a IVM1c trattati con talimogene laherparepvec)	31 dicembre 2018
Sottomettere i risultati preliminari dello studio 20110266 (studio clinico di fase II, multicentrico, randomizzato, in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento neoadiuvante di talimogene laherparepvec in associazione a chirurgia vs la sola chirurgia nel melanoma in stadio resecabile da IIIB a IVM1a)	31 dicembre 2019
Fornire i risultati preliminari di efficacia dello studio di fase III 20110265 (uno studio multicentrico per la valutare l'associazione di talimogene laherparepvec con pembrolizumab)	30 giugno 2019

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

