



*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 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 Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AlFA, 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 24 giugno 2016 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 al 31 maggio 2016 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

**Visto** il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta del Settore Innovazione e Strategia del Farmaco, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AlFA in data 11-13 luglio 2016;

**Vista** la lettera dell'Ufficio di Farmacovigilanza del 11.10.2016 (protocollo FV/103328/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale

#### **DETERMINA**

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

- DARZALEX

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, 13/3/2017

**Il Direttore Generale**  
*Mario Melazzini*

Allegato alla Determina AIFA Numero **432** /2017 del **13/3/2017**

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**

**DARZALEX**

**Codice ATC - Principio Attivo: L01XC24 - Daratumumab**

**Titolare: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.**

**GUUE 24/06/2016**

- ▼ **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**

DARZALEX in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

**Modo di somministrazione**

DARZALEX è per uso endovenoso.

Esso viene somministrato per infusione endovenosa previa diluizione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

DARZALEX deve essere somministrato da personale sanitario professionale, in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

**Terapia post-infusione**

Per la prevenzione di IRRs ritardate, il corticosteroide orale (metilprednisolone 20 mg o dose equivalente di un corticosteroide in accordo con gli standard locali) deve essere somministrato in ognuno dei due giorni successivi tutte le infusioni (partendo dal giorno dopo l'infusione).

Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva, deve essere considerato l'impiego di una terapia post-infusione comprendente broncodilatatori ad azione breve e lunga, e corticosteroidi inalatori. Dopo le prime quattro infusioni, se il paziente non presenta IRRs maggiori, questi medicinali inalatori post-infusione possono essere interrotti a discrezione del medico.

**Profilassi della riattivazione del virus Herpes zoster**

Deve essere effettuata la profilassi antivirale per la prevenzione della riattivazione del virus herpes zoster.

### Confezioni autorizzate:

**EU/1/16/1101/001      AIC: 044885010/E      In base 32: 1BTT0L**  
20 MG/ML - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 5 ML - 1 FLACONCINO

**EU/1/16/1101/002      AIC: 044885022/E      In base 32: 1BTT0Y**  
20 MG/ML - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 20 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 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 del lancio di DARZALEX (daratumumab), il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare in ogni Stato Membro (MS) il contenuto e il formato dei materiali educazionali, con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza circa gli importanti rischi identificati della "Interferenza con Test dell'Antiglobulina Indiretto (antigene minore) (Test indiretto di Coombs)" e fornendo la guida su come gestirli.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni MS dove DARZALEX (daratumumab) è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti potenzialmente in grado di prescrivere, dispensare e ricevere questo medicinale abbiano accesso o che gli venga fornito quanto riportato qui di seguito.

**Il materiale educativo per gli operatori sanitari e le banche del sangue deve contenere i seguenti elementi chiave:**

- La guida per gli operatori sanitari e le banche del sangue, che informa relativamente ai rischi di interferenza per il gruppo sanguigno e a come minimizzarli;
- La *card* di allerta per il paziente (*Patient Alert Card*).

La guida per gli operatori sanitari e le banche del sangue deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Tutti i pazienti devono essere tipizzati e sottoposti a *screening* prima di iniziare il trattamento con daratumumab; in alternativa, può essere presa in considerazione anche la fenotipizzazione;
- La positività mediata da daratumumab nel test indiretto di Coombs (interferenza con *cross-matching* del sangue) può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione del medicinale;
- Daratumumab legato ai globuli rossi (RBCs) può mascherare la rivelazione di anticorpi per antigeni minori nel siero dei pazienti, pertanto, gli operatori sanitari devono informare il paziente di tenere con sé la *Patient Alert Card* fino a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento;
- Non viene influenzata la determinazione del gruppo sanguigno dei pazienti con il sistema ABO e del fattore Rh;
- I metodi che servono a mitigare l'interferenza includono il trattamento dei RBCs con il reagente ditiotreitolo (DTT) al fine di rompere il legame tra daratumumab e RBCs o altri metodi validati a livello locale. Siccome anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, devono essere fornite unità Kell-negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino globuli rossi trattati con DTT. In alternativa, anche la genotipizzazione può essere presa in considerazione;
- Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi ABO/RhD-compatibili *non-cross-matched* secondo la prassi della banca del sangue locale;
- In caso di trasfusione pianificata, gli operatori sanitari devono notificare i centri trasfusionali circa l'interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto;
- Riferimento alla necessità di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
- Riferimento alla necessità di fornire ai pazienti la "*Patient Alert Card*" e di consigliare loro di consultare il Foglio Illustrativo (FIL).

La *Patient Alert Card*, deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, incluso in condizioni di emergenza, che informi che il paziente sta ricevendo DARZALEX (daratumumab), e che questo trattamento è associato ad un importante rischio identificato di interferenza per il riconoscimento del gruppo sanguigno (antigene minore) (positività al test indiretto di Coombs), che potrebbe persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione del medicinale, e una chiara istruzione che il paziente debba continuare a tenere con sé questa card fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento;
- I contatti di riferimento del medico prescrittore di DARZALEX (daratumumab);
- Il riferimento alla necessità di consultare il Foglio Illustrativo (FIL).

#### Obbligo di condurre misure post-autorizzative per l'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 7 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Al fine di affrontare le incertezze legate alla progettazione dello studio pivotal a braccio singolo che supporta l'approvazione di DARZALEX, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati dello studio MMY3003, uno studio di fase III randomizzato che indaga l'uso di lenalidomide e desametasone con o senza daratumumab in pazienti con mieloma multiplo precedentemente trattato.	30 settembre 2017

Al fine di affrontare le incertezze legate alla progettazione dello studio pivotal a braccio singolo che supporta l'approvazione di DARZALEX, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati dello studio MMY3004, uno studio di fase III randomizzato che indaga l'uso di bortezomib e desametasone con o senza daratumumab in pazienti con mieloma multiplo precedentemente trattato.

31 dicembre 2016

**Regime di prescrizione:** Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).

