



**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 decreto legislativo 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, così 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 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

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) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

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" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

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. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 26 giugno 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 maggio al 31 maggio 2020 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

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 15 – 17 luglio 2020;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 18/09/2020 (protocollo MGR/0102184/P, con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale SARCLISA (isatuximab);

DETERMINA

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

- SARCLISA

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 decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina 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 decreto legislativo n. 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,10/12/2020

Il Dirigente
(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

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

SARCLISA

Codice ATC - Principio Attivo: L01XC38 Isatuximab

Titolare: SANOFI-AVENTIS GROUPE

Cod. Procedura EMEA/H/C/004977/0000

GUUE 26/06/2020



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

SARCLISA è indicato, in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Modo di somministrazione

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

Premedicazione

Prima dell'infusione di SARCLISA, deve essere somministrata la seguente premedicazione per ridurre il rischio e la severità delle reazioni correlate all'infusione:

- desametasone 40 mg per via orale o endovenosa (o 20 mg per via orale o endovenosa per pazienti di età ≥ 75 anni);
- paracetamolo da 650 mg a 1000 mg per via orale (o equivalente);
- antagonisti H2 (ranitidina 50 mg per via endovenosa o equivalente [per esempio, cimetidina]) o inibitori della pompa protonica per via orale (per esempio, omeprazolo, esomeprazolo),

- difenidramina da 25 mg a 50 mg per via endovenosa o orale (o equivalente [per esempio, cetirizina, prometazina, desclorfeniramina]). La via endovenosa è preferibile almeno per le prime 4 infusioni.

La dose raccomandata di desametasone (per via orale o endovenosa) sopra indicata corrisponde alla dose totale da somministrarsi solo una volta prima dell'infusione, nell'ambito della premedicazione e della terapia di base, prima della somministrazione di isatuximab e pomalidomide.

I farmaci raccomandati come premedicazione devono essere somministrati 15-60 minuti prima di iniziare l'infusione di SARCLISA. Nei pazienti che non manifestano una reazione correlata all'infusione nel corso delle prime 4 somministrazioni di SARCLISA può essere riconsiderata la necessità di premedicazioni successive.

Gestione della neutropenia

L'uso di fattori di stimolazione delle colonie (per esempio, G-CSF) deve essere preso in considerazione per attenuare il rischio di neutropenia. In caso di neutropenia di grado 4, la somministrazione di SARCLISA deve essere rimandata finché la conta dei neutrofili non migliora fino ad almeno $1,0 \times 10^9 /L$ (vedere paragrafo 4.4).

SARCLISA è per uso endovenoso. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Velocità di infusione

Dopo la diluizione, SARCLISA deve essere somministrato per via endovenosa alla velocità di infusione riportata nella Tabella 2 sottostante (vedere paragrafo 5.1). L'aumento incrementale della velocità di infusione deve essere considerato solo in assenza di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8).

Tabella 2. Velocità di infusione della somministrazione di SARCLISA

	Volume di diluizione	Velocità iniziale	Assenza di reazione correlata all'infusione	Incremento della velocità	Velocità massima
Prima infusione	250 mL	25 mL/ora	Per 60 minuti	25 mL/ora ogni 30 minuti	150 mL/ora
Seconda infusione	250 mL	50 mL/ora	Per 30 minuti	50 mL/ora per 30 minuti, poi aumentare di 100 mL/ora ogni 30 minuti	200 mL/ora
Infusioni successive	250 mL	200 mL/ora	—	—	200 mL/ora

Devono essere effettuati aggiustamenti della somministrazione se i pazienti manifestano reazioni da infusione (vedere paragrafo 4.4)

- Nei pazienti che manifestano reazioni correlate all'infusione di grado 2 (moderate), è necessario prendere in considerazione un'interruzione temporanea dell'infusione ed è possibile somministrare altri prodotti medicinali per la gestione dei sintomi. Dopo il miglioramento a grado ≤ 1 (lieve), l'infusione di SARCLISA può essere ripresa a metà della velocità di infusione iniziale, sotto stretto monitoraggio e con terapia di supporto, secondo necessità. Se i sintomi non si ripresentano dopo 30 minuti, la velocità di infusione può essere aumentata alla velocità iniziale e poi aumentata in modo incrementale, come indicato nella Tabella 2.
- Se i sintomi non si risolvono rapidamente o non migliorano fino al grado ≤ 1 dopo l'interruzione dell'infusione di SARCLISA, si ripresentano dopo il miglioramento iniziale con una terapia adeguata o richiedono il ricovero ospedaliero o sono potenzialmente letali (grado ≥ 3), il trattamento con SARCLISA deve essere interrotto definitivamente e deve essere somministrata una terapia di supporto aggiuntiva, secondo necessità.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1435/001	AIC:048617017	/E	In base 32:	1GCPKT
20 MG/ML - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) 100 MG/5 ML - 1 FLACONCINO				
EU/1/20/1435/002	AIC:048617029	/E	In base 32:	1GCPL5
20 MG/ML - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) 100 MG/5 ML - 3 FLACONCINI				
EU/1/20/1435/003	AIC:048617031	/E	In base 32:	1GCPL7
20 MG/ML - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) 500 MG/25 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 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).

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro {tempistica concordata con il CHMP}.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il materiale educativo per gli operatori sanitari e le banche del sangue include i seguenti elementi:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto
- opuscolo per gli operatori sanitari e le banche del sangue
- scheda di allerta per il paziente

L’opuscolo per gli operatori sanitari e le banche del sangue conterrà le seguenti informazioni fondamentali:

Informazioni rilevanti sui rischi per la sicurezza “Interferenza con il test dell’antiglobulina indiretto (test di Coombs indiretto)”:

- il legame di isatuximab ai globuli rossi (GR) può mascherare il rilevamento di anticorpi anti-antigeni minori nel siero del paziente
- la determinazione di ABO e del fattore Rh del paziente non viene influenzata

Informazioni specifiche su come minimizzare, tramite misure appropriate, i rischi per la sicurezza trattati nelle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio:

- Tutti i pazienti devono essere sottoposti a tipizzazione del gruppo sanguigno e screening prima di iniziare il trattamento con isatuximab. Si può prendere in considerazione la fenotipizzazione prima di iniziare il trattamento con isatuximab, come da pratica locale.
- Attualmente non vi sono informazioni disponibili sulla persistenza dell’interferenza con il test di Coombs indiretto dopo l’ultima infusione di isatuximab. Sulla base dell’emivita di isatuximab, la positività mediata da isatuximab nel test di Coombs indiretto potrebbe persistere per circa 6 mesi dopo l’ultima infusione di isatuximab; per questo motivo il professionista sanitario deve raccomandare al paziente di portare con sé la scheda di allerta per il paziente fino a 6 mesi dopo il termine del trattamento.
- I metodi per mitigare l’interferenza includono il trattamento dei GR reagenti con ditiotreitolo (DTT) per rompere il legame di isatuximab o altri metodi localmente convalidati. Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, dovranno essere fornite unità Kell-negative dopo aver escluso

o identificato gli alloanticorpi qualora si utilizzino GR trattati con DTT.

- Se è necessaria una trasfusione di emergenza, è possibile somministrare GR ABO/Rhcompatibili non cross-matched, secondo la prassi della banca del sangue locale.
- Nel caso di una trasfusione programmata, il professionista sanitario deve informare i centri di trasfusione del rischio di interferenza con i test dell'antiglobulina indiretti.
- Sottolineare la necessità di consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).
- Istruire gli operatori sanitari sulla necessità di fornire ai pazienti la scheda di allerta per il paziente e di raccomandare loro di consultare il foglio illustrativo (FI).

Scheda di allerta per il paziente

La scheda di allerta per il paziente conterrà le seguenti informazioni, in forma breve e concisa, sul rischio di "Interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (test di Coombs indiretto)", a beneficio del paziente e degli operatori sanitari consultati:

- un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, incluse condizioni di emergenza per informare che il paziente sta utilizzando SARCLISA (isatuximab) e che questo trattamento è associato ad un importante rischio identificato di interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (test di Coombs indiretto), che può persistere per circa 6 mesi dopo l'ultima infusione di isatuximab;
- un chiaro riferimento al fatto che il paziente deve continuare a portare con sé questa scheda fino a 6 mesi dopo il termine del trattamento;
- informazioni di contatto del medico prescrittore e del paziente.

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