



**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 31 luglio 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 giugno al 30 giugno 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 16 – 17 – 18, 23 settembre 2020;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 27/11/2020 (protocollo MGR/133590/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale REBLOZYL (luspatercept);

Vista la variazione EMEA/H/C/004444/T/0003 del 20 gennaio 2021 approvata con Decisione della Commissione Europea n. 880 del 04 febbraio 2021 con la quale è stata trasferita alla ditta Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG la titolarità dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata alla ditta Celgene Europe B.V. del medicinale Reblozyl;

Vista l'istanza presentata dalla ditta CELGENE S.r.l. in qualità di rappresentante locale del titolare dell'AIC (pervenuta via PEC protocollo UPC/27671/A) in data 03 marzo 2021, riguardante la richiesta di riattivazione della procedura di classificazione in C(nn) precedentemente sospesa con comunicazione PEC del 20 maggio 2020;

DETERMINA

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

- REBLOZYL

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, 08/03/2021

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

REBLOZYL

Codice ATC - Principio Attivo: B03XA06 Luspatercept

Titolare: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004444/0000

GUUE 31/07/2020



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

Reblozyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina (vedere paragrafo 5.1).

Reblozyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente, associata a beta-talassemia (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con Reblozyl deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle malattie ematologiche.

Per uso sottocutaneo.

Dopo la ricostituzione, la soluzione di Reblozyl deve essere iniettata per via sottocutanea nel braccio, nella coscia o nell'addome. L'esatto volume di dosaggio totale della soluzione ricostituita richiesto per il paziente deve essere calcolato e aspirato lentamente in una siringa dal/dai flaconcino/i monodose.

Il volume massimo raccomandato di medicinale per sede di iniezione è di 1,2 ml. Se sono necessari più di 1,2 ml, il volume totale deve essere suddiviso in iniezioni separate di volume simile e somministrato in sedi separate.

Se sono necessarie iniezioni multiple, per ogni iniezione sottocutanea devono essere usati una nuova siringa e un nuovo ago. Non deve essere somministrata più di una dose da un flaconcino.

Se la soluzione di Reblozyl è stata refrigerata dopo la ricostituzione, deve essere tolta dal frigorifero 15-30 minuti prima di effettuare l'iniezione, per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente. Questo renderà l'iniezione più agevole.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1452/001 AIC:048905018 /E In base 32: 1GNGTU
25 MG - POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - FLACONCINO
(VETRO) - 1 FLACONCINO

EU/1/20/1452/002 AIC:048905020 /E In base 32: 1GNGTW
75 MG - POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - FLACONCINO
(VETRO) - 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 la tempistica concordata con il CHMP.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Reblozyl in ciascun Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a garantire che, in ogni Stato membro in cui è commercializzato Reblozyl, tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere Reblozyl siano provvisti di un kit informativo per operatori sanitari contenente quanto segue:

1. Informazioni su dove trovare l'RCP più recente
2. Lista di controllo per gli operatori sanitari
3. Scheda della paziente (solamente per le donne potenzialmente fertili).

Lista di controllo per gli operatori sanitari

La lista di controllo per gli operatori sanitari deve essere usata prima di iniziare il trattamento, a ciascuna somministrazione e successivamente a intervalli regolari durante il follow-up. La lista di controllo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- Informazioni sugli studi condotti su animali da cui si evince la tossicità riproduttiva ed embrio-fetale di luspatercept, che è pertanto controindicato in gravidanza.
- Avvertenza che luspatercept è controindicato in gravidanza e per le donne potenzialmente fertili che non adottano un metodo contraccettivo efficace.
- Necessità di offrire consulenza prima di iniziare il trattamento e regolarmente in seguito in relazione al potenziale rischio teratogeno di luspatercept e alle azioni necessarie per minimizzare tale rischio.
- Obbligo di eseguire un test di gravidanza e verificarne i risultati da parte del medico prescrittore prima di avviare il trattamento. Detto test deve essere ripetuto a idonei intervalli.
- Uso di metodi contraccettivi altamente efficaci da parte delle pazienti durante il trattamento con luspatercept.
- Divieto di avere una gravidanza nel corso del trattamento. In caso di gravidanza o pianificazione della stessa da parte della paziente, la terapia deve essere sospesa. Nel corso del trattamento con luspatercept e per almeno 3 mesi successivi alla sua interruzione, le donne potenzialmente fertili sono tenute ad adottare metodi contraccettivi altamente efficaci.

- Necessità di offrire consulenza in caso di gravidanza e valutazione dei relativi esiti.
- Ricordare alla paziente che, in caso di gravidanza nel periodo di trattamento con luspatercept o entro 3 mesi dall'interruzione dello stesso, è tenuta a riferire tale evento all'operatore sanitario, all'autorità nazionale competente e/o a Celgene mediante l'indirizzo e-mail locale o visitando il sito all'URL riportato nel materiale informativo, indipendentemente dagli esiti avversi osservati.

Scheda della paziente (solamente per le donne potenzialmente fertili).

La scheda della paziente deve essere consegnata alle donne potenzialmente fertili dall'operatore sanitario all'inizio del trattamento. L'operatore sanitario deve chiedere alle donne potenzialmente fertili di confermare se sono in possesso della scheda della paziente prima di ciascuna somministrazione successiva e deve fornire loro ulteriori schede se necessario. Nella scheda della paziente devono essere riportati i seguenti messaggi fondamentali:

- Prima di iniziare il trattamento con luspatercept le donne potenzialmente fertili devono risultare negative a un test di gravidanza.
- Nel corso del trattamento con luspatercept e per almeno 3 mesi successivi alla sua interruzione, le donne potenzialmente fertili sono tenute a utilizzare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace.
- Obbligo di riferire al medico un'eventuale gravidanza sospetta o confermata durante il periodo di trattamento e nei 3 mesi successivi alla sua interruzione.

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 - ematologo, emotrasfusionista, nefrologo, oncologo ed internista (RNRL).