



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 Pistritto;

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 Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 aprile 2021 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 marzo al 31 marzo 2021 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 10/08/2012 (protocollo FV/94030/P e successive integrazioni di cui la più recente del 29/4/2021 protocollo MGR/52602/P), con le quali è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale TYSABRI (Natalizumab);

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 5, 6, 7 e 13 maggio 2021;

DETERMINA

La nuova confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- TYSABRI

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata 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, 24/06/2021

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.

Nuove confezioni

TYSABRI

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA23 Natalizumab

Titolare: BIOGEN NETHERLANDS BV

Cod. Procedura EMEA/H/C/000603/X/0116

GUUE 30/04/2021

Indicazioni terapeutiche

Tysabri è indicato come monoterapia *disease-modifying* negli adulti con sclerosi multipla recidivante/remittente (SMRR) ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:

- pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia *disease-modifying* (DMT) (per le eccezioni e le informazioni riguardo ai periodi di washout vedere paragrafi 4.4 e 5.1) oppure
- pazienti con SMRR severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato costantemente da un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie neurologiche, presso centri in cui sia possibile un accesso tempestivo alla risonanza magnetica (RM). Il trattamento a domicilio non è raccomandato. La somministrazione deve essere eseguita da un operatore sanitario e i pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi precoci di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

Ai pazienti trattati con questo medicinale deve essere consegnata la scheda di allerta per il paziente e devono essere fornite informazioni circa i rischi del medicinale (vedere anche il

foglio illustrativo). Dopo 2 anni di trattamento i pazienti devono essere informati di nuovo circa i rischi, in particolare, circa l'aumento del rischio di PML, e sia i pazienti che coloro che li assistono devono essere istruiti a riconoscere i segni e i sintomi precoci di PML.

Devono essere disponibili i mezzi per trattare le reazioni di ipersensibilità e l'accesso alla RM

Sono disponibili dati limitati sull'uso della formulazione sottocutanea nella popolazione dei pazienti *naïve* al trattamento con Tysabri (vedere paragrafo 4.4).

Alcuni pazienti possono essere stati esposti a medicinali immunosoppressori (es. mitoxantrone, ciclofosfamide, azatioprina). Tali medicinali possono causare una prolungata immunosoppressione, anche dopo la sospensione della loro somministrazione. Quindi, prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 4.4), il medico deve accertarsi che tali pazienti non siano immunocompromessi.

Per iniezione sottocutanea da parte di un operatore sanitario.

Devono essere somministrate due siringhe preriempite (dose totale di 300 mg), una dopo l'altra senza ritardi significativi. La seconda iniezione deve essere somministrata non più tardi di 30 minuti dopo la prima iniezione.

I siti per l'iniezione sottocutanea sono la coscia, l'addome o la parte posteriore del braccio. L'iniezione non deve essere effettuata in un'area del corpo in cui la pelle sia in qualche modo irritata, arrossata, contusiva, infetta o sfregiata. Quando si rimuove la siringa dal sito di iniezione, lo stantuffo deve essere lasciato andare mentre l'ago viene estratto diritto. Lasciando andare lo stantuffo si permette alla protezione dell'ago di coprire l'ago. La seconda iniezione deve essere a più di 3 cm di distanza dal primo punto di iniezione (vedere le istruzioni per la somministrazione alla fine del foglio illustrativo).

I pazienti devono essere osservati durante le iniezioni sottocutanee e successivamente per 1 ora per eventuali segni e sintomi di reazioni all'iniezione, compresa l'ipersensibilità.

Per le prime 6 dosi, i pazienti devono essere osservati durante l'iniezione e per 1 ora dopo l'iniezione, per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni legate all'iniezione, compresa l'ipersensibilità.

Dopo di che, indipendentemente dalla via di somministrazione, il tempo di osservazione di 1 ora dopo l'iniezione può essere ridotto o eliminato a seconda del giudizio clinico se i pazienti non hanno avuto reazioni all'iniezione.

Tysabri 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita non è destinato all'infusione endovenosa e deve essere somministrato solo per via sottocutanea.

Confezioni autorizzate:

EU/1/06/346/002 AIC:037150024 /E In base 32: 13FRB8
150 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) 1
ML (150 MG / ML) - 2 SIRINGHE PRERIEMPITE

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.

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).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

In relazione a come vengono monitorati attualmente, a livello nazionale, i pazienti in terapia con Tysabri, il titolare dell' AIC dovrà discutere e concordare con le Autorità nazionali competenti le misure più appropriate per migliorare ulteriormente il monitoraggio (per es. registri, studi di sorveglianza post-marketing). Il titolare AIC dovrà provvedere a mettere in pratica le misure di monitoraggio stabilite secondo la tempistica concordata con le Autorità nazionali competenti.

Il programma educativo ha lo scopo di istruire gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che prestano assistenza sul potenziale e sui fattori di rischio per lo sviluppo della PML, la sua diagnosi e trattamento, e l'identificazione e la gestione di possibili complicazioni.

Il titolare AIC deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui è commercializzato Tysabri, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che prestano assistenza che potrebbero prescrivere/utilizzare Tysabri siano provvisti del seguente materiale educativo:

- Materiale educativo destinato ai medici:
 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - Informazioni e linee guida destinate ai medici per la gestione di pazienti con Sclerosi Multipla in terapia con Tysabri

- Pacchetto informativo per il paziente:
 - foglio illustrativo
 - scheda di allerta per il paziente
 - moduli di inizio e prosecuzione del trattamento
 - modulo di interruzione del trattamento

Tale materiale educativo deve contenere i seguenti elementi chiave:

Informazioni e linee guida destinate ai medici per la gestione di pazienti con Sclerosi Multipla in terapia con Tysabri

- Informazioni di base sul rischio aumentato di infezioni atipiche/opportunistiche, in particolare la PML, che si possono verificare con Tysabri, compresa una discussione dettagliata dei dati (che include **epidemiologia, eziologia e patologia**) relativi allo sviluppo della PML nei pazienti trattati con Tysabri.
- Informazioni in merito all'**identificazione di fattori di rischio** per PML associata a Tysabri, compresi dettagli dell'algoritmo di stima del rischio di PML che indica il rischio di PML in base ai fattori di rischio (stato anticorpale anti virus John Cunningham [JCV], precedente utilizzo di IS, e durata del trattamento [per anno di trattamento]), e stratificazione di tale rischio per il valore index, se applicabile.
- **Informazioni sull'estensione dell'intervallo di somministrazione per la mitigazione del rischio di PML**, compreso un promemoria sulla posologia approvata. La diminuzione del rischio di PML si basa sui dati provenienti dalla somministrazione per via endovenosa. Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza o sull'efficacia del dosaggio ogni 6 settimane con somministrazione sottocutanea.

Inclusione di **linee guida per il monitoraggio** di RM e anticorpi anti-JCV sulla base del rischio di PML, compresi la tempistica raccomandata, i protocolli, e l'interpretazione dei risultati.

Dettagli riguardanti la **diagnosi di PML**, compresi i principi, la valutazione clinica (incluse RM e analisi di laboratorio), e la differenziazione tra PML e SM.

- Raccomandazioni sulla **gestione** dei casi di sospetta PML, comprese considerazioni sull'efficacia del trattamento con PLEX e sulla gestione dell'IRIS associata.
- Dettagli riguardanti la **prognosi** di PML, comprese le informazioni sul miglioramento degli esiti osservati in casi di PML asintomatica.
- Promemoria del fatto che, a prescindere dalla presenza o assenza dei fattori di rischio di PML, deve essere mantenuta una elevata vigilanza clinica per la PML in tutti i pazienti in terapia con Tysabri e per 6 mesi dopo **l'interruzione del trattamento**.
- Dichiarazione che tutti i dati disponibili per caratterizzare il rischio di PML provengono dalla via di somministrazione endovenosa. Considerando profili di PD simili, viene assunto lo stesso rischio di PML e i relativi fattori di rischio per vie di somministrazione differenti.
- Promemoria sul bisogno di discutere col paziente in merito al profilo rischio-beneficio del trattamento con Tysabri, e obbligo di fornire il pacchetto informativo del paziente.

Scheda di Allerta per il Paziente

- Promemoria ai pazienti di mostrare la carta a tutti i medici e/o a coloro che li assistono c nel trattamento e di portare la carta sempre con sé per circa 6 mesi dopo l'ultima dose del trattamento con Tysabri.
- Promemoria ai pazienti di leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare ad assumere Tysabri, e di non iniziare ad assumere Tysabri se hanno un problema serio a carico del sistema immunitario.
- Promemoria ai pazienti di non assumere alcun farmaco a lungo termine per SM durante il trattamento con Tysabri.
- Una descrizione della PML, dei potenziali sintomi e della gestione della PML.
- Un promemoria su dove segnalare gli effetti indesiderati.
- Dettagli del paziente, del medico curante e della data di inizio della terapia con Tysabri.

Moduli di inizio e prosecuzione del trattamento:

- Informazioni sulla PML e sulla IRIS, compreso il rischio di insorgenza di PML durante il trattamento con Tysabri, stratificato secondo precedente trattamento con farmaci immunosoppressori e infezione da JCV.
- La conferma che il medico ha discusso con il paziente i rischi di insorgenza di PML e di sindrome IRIS se il trattamento viene interrotto per sospetta PML, e la conferma che il paziente ha compreso il rischio di sviluppare PML e che ha ricevuto una copia del modulo di inizio trattamento e della scheda di Allerta per il Paziente.
- Dati del paziente, e nome del medico prescrittore.

Il modulo di prosecuzione del trattamento deve contenere gli stessi elementi del modulo di inizio, con l'aggiunta di una dichiarazione che il rischio di PML aumenta con l'aumentare della durata del trattamento e che un trattamento di oltre 24 mesi comporta rischi supplementari.

Modulo di interruzione del trattamento

- Informazione per il paziente che la comparsa di PML è stata segnalata fino a 6 mesi dopo l'interruzione di Tysabri, e quindi di conservare la scheda di allerta per il Paziente dopo l'interruzione del trattamento.
- Ricordare i sintomi di PML, e quando può essere richiesto un esame di RM.
- Segnalare gli effetti indesiderati

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