

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****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**

**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 determinazione del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

**Vista** la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245 del 20 settembre 2004, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 maggio 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° aprile 2022 al 30 aprile 2022 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 6, 7 e 8 giugno 2022;

**Vista** la Decisione della Commissione n. 4715 del 29 giugno 2022 relativa al trasferimento dell'autorizzazione ad immettere in commercio il medicinale per uso umano "Uplizna - Inebilizumab" dalla società VIELA BIO B.V. alla società Horizon Therapeutics Ireland DAC;

**Vista** la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 30 gennaio 2023 (protocollo 0011174/P-30/01/2023-AIFA\_UMGR-P) e la successiva lettera di integrazione del 16.03.2023 (protocollo 0034619/P-16/3/2023-AIFA\_UMGR-P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale UPLIZNA (Inebilizumab);

**Visti** gli atti di ufficio:

### **DETERMINA**

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

- UPLIZNA

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, 28/03/2023

**Il dirigente**  
*(Dott. Adriana Ammassari)*

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****UPLIZNA****Codice ATC - Principio Attivo: L04AA47 Inebilizumab****Titolare:** Horizon Therapeutics Ireland DAC**Cod. Procedura** EMEA/H/C/005818/0000**GUUE** 31/05/2022

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**

Uplizna è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4) (vedere paragrafo 5.1).

**Modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della NMOSD e che abbia accesso a idonee misure di supporto medico per gestire potenziali reazioni severe, come le reazioni gravi correlate all'infusione.

Il paziente deve essere monitorato durante l'infusione e per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione per individuare eventuali reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

**Analisi da eseguire prima della prima dose di inebilizumab**

Prima dell'inizio del trattamento, devono essere eseguite le seguenti analisi

- Test quantitativo delle immunoglobuline nel siero, conta delle cellule B ed emocromo completo (CBC), incluse conte differenziali (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
- Screening per il virus dell'epatite B (HBV) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
- Screening per il virus dell'epatite C (HCV) e trattamento iniziato prima di iniziare il

trattamento con inebilizumab (vedere paragrafo 4.4)

- Test per la tubercolosi attiva e l'infezione latente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

In base alle linee guida sull'immunizzazione, tutte le immunizzazioni con vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento con inebilizumab (vedere paragrafo 4.4).

Se si ritiene che la perdita di efficacia sia causata da immunogenicità, il medico deve seguire la conta delle cellule B come misura diretta dell'impatto clinico (vedere paragrafo 5.1).

Per uso endovenoso.

I flaconcini non devono essere agitati.

I flaconcini devono essere conservati in posizione verticale.

La soluzione preparata deve essere somministrata per via endovenosa mediante una pompa per infusione a una velocità crescente fino al completamento (circa 90 minuti) attraverso una linea contenente un filtro in linea sterile da 0,2 o 0,22 micron, a basso legame proteico, in base allo schema illustrato nella Tabella 1.

**Tabella 1. Velocità di infusione raccomandata per la somministrazione della soluzione diluita in una sacca per infusione endovenosa da 250 mL**

Durata (minuti)	Velocità di infusione (mL/ora)
0-30	42
31-60	125
61-termini	333

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

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/21/1602/001      AIC:050085012      /E      In base 32:      1HSH4N**  
100 mg - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - flaconcino (vetro) 10 ml (10 mg / ml) - 3 flaconcini

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei 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).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che, in ogni Stato membro dove UPLIZNA viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/caregiver che si prevede prescrivano e utilizzino UPLIZNA abbiano accesso al seguente pacchetto educativo:

- **Una scheda per il paziente**

La **scheda per il paziente** deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Cos'è e come agisce inebilizumab
- Cosa sono i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)
- L'informazione che il trattamento con inebilizumab può aumentare il rischio di infezioni serie, riattivazione virale, infezioni opportunistiche e PML
- Un'avvertenza sulla necessità di rivolgersi urgentemente a un medico in caso di segni e sintomi di infezione e PML
- Un'avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in situazioni di emergenza, che il paziente sta ricevendo inebilizumab
- Informazioni di contatto del medico curante/centro

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