



IL PRESIDENTE

**CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA 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-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla 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 del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 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 regolamento (CE) N. 1234/2008 della Commissione europea del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;

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

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 maggio 2025 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° aprile 2025 al 30 aprile 2025 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 10 giugno 2025 (Prot.n. 0075221-10.6.2025-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale LEQEMBI (*Lecanemab*);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 16–20 giugno 2025;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

-LEQEMBI

descritte in dettaglio nell'Allegato, che forma 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.

2. 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 - Servizio online <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali, di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

5. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale "Trovanorme" accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma,

Il Presidente
Robert Giovanni Nisticò

Allegato alla Determina AIFA

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 una 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

LEQEMBI

Codice ATC - Principio Attivo: N06DX04 Lecanemab

Titolare: EISAI GMBH

Cod. Procedura EMEA/H/C/005966/0000

GUUE 28/05/2025



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

Legembi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con diagnosi clinica di disturbo cognitivo lieve o demenza di grado lieve dovuti alla malattia di Alzheimer (malattia di Alzheimer in fase iniziale) che non sono portatori dell'allele ε4 del gene per l'apolipoproteina E (ApoE ε4) o sono eterozigoti con patologia amiloide confermata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Alzheimer con accesso tempestivo all'imaging con risonanza magnetica (RM). Le infusioni di lecanemab devono essere somministrate da operatori sanitari qualificati, formati per monitorare, riconoscere e gestire le reazioni correlate all'infusione. Ai pazienti trattati con lecanemab deve essere consegnata la scheda paziente e i pazienti devono essere informati sui rischi di lecanemab (vedere anche il foglio illustrativo).

Test ApoE4

Il genotipo ApoE4 deve essere valutato mediante un test diagnostico in vitro (IVD) con marchio CE e atto allo scopo specifico. Se non è disponibile un test IVD con marchio CE, è necessario utilizzare un test alternativo convalidato (vedere paragrafo 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con lecanemab, è necessario eseguire il test per lo stato ApoE ε4 per acquisire informazioni in merito al rischio di sviluppare ARIA (vedere paragrafi 4.1 e 5.1). Prima di sottoporre i pazienti al test, questi devono seguire un percorso di consulenza e prestazione del consenso secondo le linee guida nazionali o locali, ove applicabili.

Lecanemab è destinato esclusivamente all'uso endovenoso. Lecanemab viene somministrato tramite infusione endovenosa della durata di circa 1 ora una volta ogni 2 settimane. Per la prima infusione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per circa 2,5 ore dopo il completamento dell'infusione per segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Lecanemab viene diluito prima dell'infusione endovenosa.

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

Confezioni autorizzate:

EU/1/24/1891/001	AIC:051960019	/E	In base 32:	1KKQ6M
100 mg/mL - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro)				
2 mL - 1 flaconcino				
EU/1/24/1891/002	AIC:051960021	/E	In base 32:	1KKQ6P
100 mg/mL - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro)				
5 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 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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato

membro, prima che LEQEMBI venga immesso in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che dovrebbero prescrivere o utilizzare LEQEMBI abbiano accesso/ricevano il seguente pacchetto educativo che deve essere concordato con le autorità nazionali competenti di tali Stati membri:

- **Guida per gli operatori sanitari**

La Guida per gli operatori sanitari dovrebbe contenere i seguenti elementi chiave:

- Dichiarazione che illustri l'esistenza di un programma di accesso controllato.
- Dichiarazione secondo cui tutti i pazienti trattati con lecanemab nell'UE devono essere registrati nel registro e brevi informazioni sulle modalità di arruolamento dei pazienti.
- Controindicazioni.
- Informazioni su ARIA: definizione, incidenza e sintomi (ARIA-E e ARIA-H, microemorragie e siderosi superficiale).
- Emorragia intracerebrale ARIA di diametro > 1 cm: definizione, incidenza e uso concomitante di farmaci antitrombotici.
- Attività da intraprendere prima del trattamento, tra cui RM al basale e test APOE4.
- Come identificare e gestire le ARIA attraverso il monitoraggio RM, i criteri di gravità radiografica e le raccomandazioni terapeutiche (le informazioni possono essere adattate in base alla pratica clinica nazionale).
- I pazienti omozigoti di APOE4 hanno un'incidenza più elevata di ARIA quando trattati con anticorpi monoclonali diretti contro forme aggregate di A β , incluso lecanemab, rispetto agli eterozigoti di APOE4 e ai non portatori. Lecanemab non è indicato per l'uso in omozigoti di APOE4.
- Dichiarazione che indichi che le ARIA-E possono causare deficit neurologici focali simili a quelli di un ictus ischemico.
- Il foglio illustrativo e la Scheda paziente devono essere consegnati al paziente/caregiver.
- Promemoria su come e dove segnalare gli effetti collaterali.
- Elenco degli esami da effettuare per lo screening iniziale del paziente:
 - Il paziente ha una diagnosi clinica di disturbo cognitivo lieve (MCI) dovuto alla malattia di Alzheimer o alla malattia di Alzheimer lieve, inclusa la presenza di patologia betaamiloide. Prima di iniziare il trattamento con Leqembi è stata eseguita una RM cerebrale al basale recente (da non più di 6 mesi).
 - APOE ϵ 4 (gene) (la comprensione del genotipo APOE ϵ 4 è importante per identificare i pazienti idonei al trattamento).
 - Nessun riscontro indicativo di CAA nella RM pre-trattamento.
 - Organizzazione degli appuntamenti per le RM di controllo.

- **Scheda paziente**

La Scheda paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Richiesta di lettura del foglio illustrativo.
- Riepilogo delle indicazioni terapeutiche di Leqembi.
- Informazione che indichino che il trattamento con Leqembi non deve essere iniziato nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante in corso.
- Informazioni sulle modalità di somministrazione di Leqembi, sulla gestione dei tempi di somministrazione e informazioni sulla necessità e sul numero di esami RM.
- Un messaggio di avvertimento per i medici che hanno in cura il paziente in qualsiasi

momento, anche in condizioni di emergenza, che il paziente sta assumendo lecanemab.

- Segni o sintomi di problemi di sicurezza e quando è il momento di rivolgersi a un operatore sanitario.

- **Programma di accesso controllato**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare i dettagli di un Programma di accesso controllato con ciascuna autorità nazionale competente e dovrà implementare tale programma a livello nazionale per garantire che un Programma di accesso controllato (CAP) promuova l'uso sicuro ed efficace di lecanemab e ne impedisca l'uso offlabel.

Il Programma di accesso controllato comprende i seguenti principi chiave che saranno incorporati in ciascun sistema in tutti gli Stati Membri. Questi sono:

- Ogni operatore sanitario dovrà registrarsi separatamente prima di poter arruolare i pazienti nel CAP. Come parte del processo di registrazione degli operatori sanitari, questi ultimi saranno tenuti a confermare di aver ricevuto e compreso la Guida per gli operatori sanitari e l'RCP e di soddisfare i requisiti per conformarsi allo stato di medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (descritto nel paragrafo 4.2 dell'RCP).
- Il trattamento di tutti i pazienti deve essere avviato attraverso un sistema di registrazione centrale imposto. Il sistema garantirà informazioni appropriate e pertinenti sui campi dati specificati (come patologia amiloide, MCI o AD lieve, genotipo APOE4, RM, anamnesi di emorragia cerebrale, terapia anticoagulante, scheda paziente e FI, accettazione dei rischi) prima della prima infusione di lecanemab, per tutti i pazienti.
- **Obbligo di condurre attività post autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di tutti i pazienti trattati con lecanemab nell'UE	Bozza di protocollo: Gennaio 2025
	Protocollo finale: Marzo 2025
	Relazioni di avanzamento: Annualmente a partire da settembre 2026

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