



**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 D.L. 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, 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;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

**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 (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) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

**Visto** il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, 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 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 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto;

**Vista** la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi 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 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 24 maggio 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 aprile al 30 aprile 2019 e che riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

**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 05 - 07 giugno 2019;

## **DETERMINA**

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

- ONDEXXYA

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 D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione 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 D.L. 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, 20 /06/2019

**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 autorizzazione

#### **ONDEXXYA**

**Codice ATC - Principio Attivo:** V03AB38 - Andexanet alfa

**Titolare:** PORTOLA NETHERLANDS B.V.

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/4108

**GUUE** 24/05/2019



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**

Per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate.

#### **Modo di somministrazione**

Uso esclusivamente ospedaliero.

#### Uso endovenoso

Ricostituire un numero idoneo di flaconcini di Ondexxya e quindi trasferire la soluzione ricostituita (10 mg/mL) in un'idonea sacca per uso endovenoso vuota in poliolefina (PO) o polivinil cloruro (PVC), senza ulteriore diluizione (vedere paragrafo 6.6), prima della somministrazione mediante infusione e.v., utilizzando un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico.

Ondexxya viene somministrato sotto forma di bolo e.v. a una velocità target di circa 30 mg/min in 15-30 minuti, seguito da un'infusione continua di 4 mg/min (dose bassa) o 8 mg/min (dose elevata) per 120 minuti (vedere tabella 1).

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

**Confezioni autorizzate:****EU/1/18/1345/001    AIC:    047822010    /E    In base 32:    1FMF5U****200 MG - POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 4 FLACONCINI****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).

**Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio subordinata a condizioni**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| Descrizione   | Tempistica   |
|---|--|
| Per comprovare ulteriormente la correlazione del biomarcatore (attività anti-FXa) con l'efficacia emostatica e chiarire il rischio di trombosi ed eventi tromboembolici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di ANNEXA-4, uno studio interventistico non randomizzato, multicentrico, prospettico, in aperto, a gruppo singolo, in pazienti con emorragie acute maggiori.   | Presentazione della relazione finale sullo studio clinico (CSR) entro il 30 giugno 2019    |
| Per confermare ulteriormente la posologia di Ondexxya, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio farmacocinetico comparativo con materiale di 1 <sup>a</sup> generazione, 3° processo e materiale di 2 <sup>a</sup> generazione (studio 19-514). Lo studio deve basarsi su un protocollo approvato.   | Presentazione della relazione finale sullo studio clinico (CSR) entro il 30 settembre 2019 |
| Per comprovare la correlazione del biomarcatore (attività anti-FXa) con l'efficacia emostatica e chiarire il rischio di trombosi ed eventi tromboembolici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio clinico globale, randomizzato, controllato, volto ad analizzare l'uso di andexanet in confronto con la terapia convenzionale in pazienti con emorragia intracranica (ICH) che assumono apixaban, rivaroxaban o edoxaban (studio 18-513).   | Presentazione della relazione finale sullo studio clinico (CSR) entro il 30 giugno 2023    |
| Per confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un modello farmacocinetico/farmacodinamico aggiornato utilizzando tutti i dati precedentemente incorporati (dagli studi 11-501, 12-502, 14-503, 14-504 e 14-506) nonché i nuovi dati incorporati dallo studio 16-512 (studio farmacocinetico-farmacodinamico su andexanet di 2 <sup>a</sup> generazione vs. 1 <sup>a</sup> generazione), dallo studio 16-508 (studio farmacocinetico-farmacodinamico su andexanet in soggetti di etnia giapponese) e dallo studio 14-505 (ANNEXA-4). | Presentazione entro il 30 settembre 2019   |

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