



**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. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto ;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistrutto, 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 04 ottobre 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal medicinali dal 1 luglio al 31 agosto 2019 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 10/10/2019 (protocollo MGR/112956/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ULTOMIRIS (eculizumab);

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 11 - 13 settembre 2019;

DETERMINA

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

- ULTOMIRIS

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.

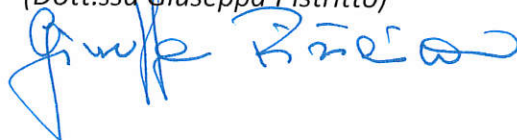
Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro 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, ^{22¹⁰}/₁/2019

Il Dirigente

(Dott.ssa Giuseppa Pistrutto)



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 nella 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**ULTOMIRIS****Codice ATC - Principio Attivo:** L04AA - Ravulizumab**Titolare:** ALEXION EUROPE S.A.S.**Cod. Procedura** EMEA/H/C/4954**GUUE** 04/10/2019

Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. 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

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Ravulizumab deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con patologie ematologiche.

Solo per infusione endovenosa. Ultomiris deve essere diluito a una concentrazione finale di 5 mg/mL. Questo medicinale deve essere somministrato tramite un filtro da 0,2 µm e non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o in bolo.

Ultomiris deve essere diluito prima della somministrazione per infusione endovenosa nell'arco di un periodo minimo compreso tra 1,7 e 2,4 ore, a seconda del peso corporeo, vedere Tabella 2 di seguito.

Tabella 2: Velocità di somministrazione della dose

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di carico (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)	Dose di mantenimento (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	2.400	114 (1,9)	3.000	140 (2,4)
da ≥ 60 a < 100	2.700	102 (1,7)	3.300	120 (2,0)
≥ 100	3.000	108 (1,8)	3.600	132 (2,2)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

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

Confezioni autorizzate:**EU/1/19/1371/001****AIC: 048059012****/E****In base 32:1FUNN4**

300 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 30 ML (10 MG/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 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; 25
- 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 Ultomiris in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo e di distribuzione controllata, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo e di distribuzione controllata ha lo scopo di fornire informazioni e istruzioni agli operatori sanitari/ai pazienti in merito al rilevamento, all'attento monitoraggio e/o alla

corretta gestione di rischi per la sicurezza associati a Ultomiris.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che hanno l'intenzione di prescrivere, dispensare e utilizzare Ultomiris abbiano accesso a/ricevano il pacchetto educativo seguente, distribuito attraverso gli organismi professionali:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per i pazienti

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- o Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- o La Guida per gli operatori sanitari

- **La Guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:

- o Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del medicinale nei pazienti affetti da EPN, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
- o Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
- o Tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni di meningite.
- o La necessità per i pazienti di essere vaccinati contro *N. meningitidis* due settimane prima di ricevere ravulizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- o Il rischio di immunogenicità e i consigli sul monitoraggio post infusione.
- o Il rischio di sviluppare anticorpi contro ravulizumab.
- o Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Ravulizumab deve essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario. La necessità per le donne in età fertile di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante e fino a otto mesi dopo il trattamento.
- o Il rischio di grave emolisi dopo la sospensione e il posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi parametri, il monitoraggio post-trattamento richiesto e la gestione proposta. 19
- o La necessità di spiegare e di garantire che i pazienti comprendano:
 - o il rischio associato al trattamento con ravulizumab (inclusi i potenziali rischi di infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche)
 - o i segni e sintomi di infezione meningococcica e quali azioni intraprendere
 - o le guide per il paziente e il loro contenuto
 - o la necessità di portare con sé la scheda di sicurezza del paziente e di comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab
 - o la necessità di vaccinazioni/profilassi antibiotica prima del trattamento
 - o l'arruolamento nel Registro EPN
- o Informazioni dettagliate sul registro EPN e come arruolare i pazienti

Il Pacchetto informativo per i pazienti deve contenere:

- o Foglio illustrativo
- o Guida per il paziente
- o Scheda di sicurezza per il paziente

- **La Guida per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- o Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del medicinale nei pazienti affetti da EPN, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
- o Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
- o Segni e sintomi di infezione meningococcica e la necessità di ricorrere a cure mediche urgenti.
- o La scheda di sicurezza per il paziente e la necessità di portarla con sé e comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab.
- o L'importanza della vaccinazione anti-meningococcica prima del trattamento e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- o Il rischio di immunogenicità con ravulizumab, compresa l'anafilassi, e la necessità di un monitoraggio clinico post-infusione.
- o La necessità di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento, per le donne in età fertile, e di interrompere l'allattamento durante e fino a otto mesi dopo il trattamento.
- o Il rischio di emolisi grave in seguito alla sospensione/posticipo delle somministrazioni di ravulizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di ravulizumab
- o I potenziali rischi di gravi infezioni non dovute a *Neisseria*, di tumori maligni e di anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN trattati con ravulizumab.
- o L'arruolamento nel Registro EPN.

• **La scheda di sicurezza per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- o Segni e sintomi di infezione meningococcica
- o L'avvertimento di richiedere immediatamente assistenza medica in caso di comparsa di quanto indicato sopra
- o L'informazione che il paziente sta ricevendo ravulizumab
- o I recapiti a cui si può rivolgere un operatore sanitario per ricevere ulteriori informazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare annualmente ai medici o ai farmacisti che prescrivono/dispensano ravulizumab un promemoria in modo che il medico/farmacista controlli se è necessario rivaccinare contro *Neisseria meningitidis* i pazienti in trattamento con ravulizumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, sia previsto un sistema finalizzato alla distribuzione controllata di Ultomiris, addizionale rispetto alle misure di minimizzazione del rischio di routine. Prima della dispensazione del medicinale devono essere soddisfatti i seguenti requisiti:

- Presentazione di una conferma scritta che il paziente è stato sottoposto a vaccinazione contro tutti i sierotipi di *N. meningitidis* responsabili di infezione meningococcica disponibili e/o a profilassi antibiotica in conformità alle linee guida di vaccinazione nazionali.

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