



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

**CLASSIFICAZIONE AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 DI
MEDICINALI PER USO UMANO - APPROVATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA**

IL DIRETTORE GENERALE

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 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio Centrale del Bilancio presso il Ministero della Salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del Farmaco il prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 06 febbraio 2017, al n. 141, con cui il Prof. Mario Melazzini è stato confermato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

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 delle 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 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 Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 marzo 2018 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 febbraio al 28 febbraio 2018 e 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 09 - 11 aprile 2018;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 17/04/2018 (protocollo MGR/43156/P con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale HEMLIBRA (emicizumab);

Vista la Decisione della Commissione n.2774 del 30.4.2018 che trasferisce la titolarità della autorizzazione all'immissione in commercio;

DETERMINA

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

- HEMLIBRA

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa 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.

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.

RF

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 4/S/2018

Il Direttore Generale
Mario Melazzini



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

HEMLIBRA

Codice ATC - Principio Attivo: B02BX06 - emicizumab

Titolare: ROCHE REGISTRATION GmbH

Cod. Procedura EMEA/H/C/4406

GUUE 28/03/2018

▼
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 il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Hemlibra è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII.

Hemlibra può essere usato in tutte le fasce d'età.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione.

Hemlibra è esclusivamente per uso sottocutaneo e deve essere somministrato avvalendosi di un'adeguata tecnica asettica (vedere paragrafo 6.6).

L'iniezione deve essere praticata esclusivamente in corrispondenza delle sedi di iniezione raccomandate: addome, parte esterna delle braccia e cosce (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di Hemlibra mediante iniezione sottocutanea nella parte superiore esterna del braccio deve essere effettuata da una persona che si prende cura del paziente o da un operatore sanitario.

Alternare le sedi di iniezione può contribuire a prevenire o ridurre le reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (vedere paragrafo 4.8). L'iniezione sottocutanea di Hemlibra non deve essere somministrata in aree dove la cute è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici.

Durante il trattamento con Hemlibra, è preferibile che l'iniezione sottocutanea di altri medicinali avvenga in sedi anatomiche diverse.

Somministrazione da parte del paziente e/o della persona che si prende cura del paziente

Hemlibra è destinato ad essere usato sotto la guida di un operatore sanitario. Dopo adeguato addestramento alla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono autoiniettarsi Hemlibra oppure il medicinale può essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente, qualora il medico lo ritenga appropriato.

Il medico e la persona che si prende cura del paziente devono stabilire se sia idoneo per il bambino autoiniettarsi Hemlibra. L'autosomministrazione è tuttavia sconsigliata nei bambini di età inferiore a 7 anni di età.

Per istruzioni esaustive sulla somministrazione di Hemlibra, vedere paragrafo 6.6 e foglio illustrativo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/18/1271/001	AIC: 046130011	/E	In base 32:1CZSUV
30 MG/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - FLACONCINO (VETRO) - 1 ML - 1 FLACONCINO			
EU/1/18/1271/002	AIC: 046130023	/E	In base 32:1CZSV7
150 MG/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - FLACONCINO (VETRO) - 0.4 ML - 1 FLACONCINO			
EU/1/18/1271/003	AIC: 046130035	/E	In base 32:1CZSVM
150 MG/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - FLACONCINO (VETRO) - 0.7 ML - 1 FLACONCINO			
EU/1/18/1271/004	AIC: 046130047	/E	In base 32:1CZSVZ
150 MG/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - FLACONCINO (VETRO) - 1 ML - 1 FLACONCINO			

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

● **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

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).

● Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Hemlibra 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, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo è finalizzato ad accrescere la comunicazione e la formazione di medici e pazienti riguardo agli importanti rischi identificati di eventi tromboembolici e di microangiopatia trombotica, associati all'uso concomitante di emicizumab e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC); all'importante rischio potenziale di sanguinamento pericoloso per la vita dovuto a un'errata interpretazione dei test della coagulazione standard (inaffidabili nei pazienti trattati con emicizumab) e a fornire informazioni sulla relativa modalità di gestione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Hemlibra è in commercio, tutti gli operatori sanitari, i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente, che prescrivono, dispensano o utilizzano Hemlibra abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per i medici
- Materiale educativo per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente
- Materiale educativo per gli operatori di laboratorio

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- Scheda di allerta per il paziente
- **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Breve introduzione a emicizumab (classe chimica, modalità d'azione, farmacodinamica e indicazione)
 - Informazioni rilevanti (ad es. gravità, severità, frequenza, tempo all'insorgenza, reversibilità come applicabile) dei seguenti problemi di sicurezza associati all'uso di Hemlibra:
 - eventi tromboembolici associati all'uso concomitante di emicizumab e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC),
 - microangiopatia trombotica associata all'uso concomitante di emicizumab e aPCC,
 - sanguinamento pericoloso per la vita dovuto a un'errata interpretazione dei test della coagulazione standard (inaffidabili nei pazienti trattati con emicizumab)
 - Linee guida sull'uso di agenti bypassanti in concomitanza con emicizumab, incluse le informazioni seguenti:
 - Il trattamento profilattico con agenti bypassanti deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con emicizumab;
 - I medici sono tenuti a discutere con tutti i pazienti e/o le persone che si prendono cura del paziente la dose e la posologia esatte degli agenti bypassanti da utilizzare,
 - Emicizumab incrementa la capacità coagulativa del paziente, pertanto può essere necessario aggiustare la dose e la durata del trattamento con agenti bypassanti a seconda della sede e della portata del sanguinamento, nonché delle condizioni cliniche del paziente;
 - Per tutti gli agenti di coagulazione (aPCC, rFVIIa, FVIII, ecc.), si deve prendere in considerazione l'idea di controllare il sanguinamento prima di ripeterne la somministrazione;
 - L'utilizzo di aPCC deve essere evitato, a meno che non ci siano altre opzioni/alternative terapeutiche disponibili e in caso vanno seguite le raccomandazioni posologiche per aPCC, qualora aPCC rappresenti l'unica opzione.
 - Nel considerare il trattamento con aPCC, i medici curanti devono valutare attentamente il rischio di TMA e di tromboembolismo rispetto a quello del sanguinamento.

- Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab su determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità nel contesto con emicizumab, e avvertenza che tali test non devono essere usati per monitorare l'attività di emicizumab, determinare la necessità di una terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o misurare gli inibitori del fattore VIII.
- Informazioni sui test e sulle metodiche non influenzati da emicizumab, che possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII;
- Elenco dei test di laboratorio non influenzati da emicizumab;
- Promemoria in merito alla necessità che tutti i pazienti sottoposti a trattamento con emicizumab debbano ricevere una Scheda di allerta per il paziente e alla necessità di doverla portare sempre con sé e di mostrarla agli operatori sanitari che possono somministrare loro un trattamento e agli operatori di laboratorio che eseguono i test della coagulazione;
- Promemoria in merito alla necessità di segnalare gli eventi avversi associati all'uso di emicizumab.

● **La Scheda di allerta per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- Istruzioni per i pazienti affinché portino sempre con sé la scheda, anche in condizioni di emergenza, e la presentino in occasione di visite con medici, in cliniche ospedaliere, persone che si prendono cura del paziente, operatori di laboratorio o farmacisti, per informare in merito al trattamento e ai rischi di emicizumab;
- Informazioni su eventi tromboembolici o eventi di microangiopatia trombotica gravi, potenzialmente letali, osservati con l'uso concomitante di emicizumab e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), in pazienti sottoposti a profilassi con emicizumab;
- Linee guida sull'uso di agenti bypassanti in concomitanza con emicizumab e sulle raccomandazioni posologiche per pazienti che necessitano di trattamento con agenti bypassanti nel contesto perioperatorio;
- Avvertenza in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità, e informazione riguardo i dosaggi di singoli fattori che si avvalgono di metodiche cromogeniche o immunologiche che non sono influenzati da emicizumab e possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del fattore VIII;
- Dati di contatto del medico prescrittore di emicizumab per il paziente.

Il materiale educativo per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente deve contenere:

- Foglio illustrativo
- Guida per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente
- **La guida per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Cos'è emicizumab, come è stato testato emicizumab e come usare emicizumab;
 - Avvertenza in merito ai rischi associati all'uso concomitante di agenti bypassanti e Hemlibra e alla necessità di consultare il loro medico se ricevono concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) in concomitanza alla prescrizione o al trattamento con Hemlibra;
 - Descrizione dei segni e sintomi dei seguenti problemi di sicurezza e promemoria riguardo l'importanza di interrompere immediatamente l'uso di Hemlibra e di aPCC e di informare il medico curante in caso di comparsa dei sintomi:
 - Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)
 - Coaguli di sangue (tromboembolismo)
 - Informazioni sulla necessità di ricevere una Scheda di allerta per il paziente e alla necessità di portarla sempre con sé e di mostrarla agli operatori sanitari che possono somministrare un trattamento;

- Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità, e all'importanza di mostrare la Scheda di allerta per il paziente agli operatori sanitari che possono somministrare loro un trattamento e agli operatori di laboratorio che eseguono i test della coagulazione;
- Promemoria in merito alla necessità di segnalare gli eventi avversi al medico curante.

Il materiale educativo per gli operatori di laboratorio deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli Operatori di laboratorio
- **La guida per gli operatori di laboratorio** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Classe chimica, modalità d'azione, farmacodinamica e indicazione per emicizumab
 - Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, che influenza la loro affidabilità e non rispecchia accuratamente lo stato emostatico del paziente durante la profilassi con emicizumab. Avvertenza che tali test non devono essere usati per monitorare l'attività di emicizumab, determinare la necessità di una terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o misurare gli inibitori del FVIII;
 - Informazioni sui test e sulle metodiche non influenzati da emicizumab e che possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII;
 - Elenco dei test di laboratorio non influenzati da emicizumab;
 - Raccomandazione per il direttore del laboratorio di contattare il medico curante del paziente per discutere di eventuali anomalie nei risultati dei test.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo (RRL).