



**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 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 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 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 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 Pistritto;

**Visto** il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

**Vista** la determina direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 26 febbraio 2021 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio al 31 gennaio 2021 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

**Vista** la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 12/03/2021 (protocollo MGR/30397/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ENHERTU (trastuzumab deruxtecan);

**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 17-18-19 marzo 2021;

### **DETERMINA**

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

- ENHERTU

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, 29/03/2021

**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 registrazione**

**ENHERTU**

**Codice ATC - Principio Attivo:** L01XC41 - Trastuzumab deruxtecan

**Titolare:** DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/005124/0000

**GUUE** 26/02/2021



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**

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto due o più precedenti regimi a base di anti-HER2.

**Modo di somministrazione**

Enhertu deve essere prescritto da un medico e somministrato sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nell'uso di medicinali antitumorali. Al fine di evitare errori con il medicinale, è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Enhertu non deve essere sostituito con trastuzumab o trastuzumab emtansine.

I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan devono avere stato tumorale HER2-positivo documentato, definito come punteggio di 3 + mediante esame immunoistochimico (IHC) o

rapporto  $\geq 2,0$  mediante ibridazione in situ (ISH) o ibridazione in situ fluorescente (FISH), valutato con un dispositivo medico-diagnostico in vitro dotato di marcatura CE. Qualora non sia disponibile un dispositivo medico-diagnostico in vitro dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo.

Enhertu è per uso endovenoso. Deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario e somministrato come infusione endovenosa. Enhertu non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o in bolo.

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

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/20/1508/001      AIC:049328014      /E      In base 32:      1H1CWG**  
100 MG - POLVERE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO  
ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 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;
- 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 sono necessarie per l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Prima del lancio in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato dei materiali educazionali, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/le persone che assistono i pazienti, destinati a prescrivere, dispensare e ricevere ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) abbiano accesso a/ricevano i seguenti materiali educazionali, distribuiti attraverso gli organismi professionali e così composti:

### **I) Guida per gli operatori sanitari riguardo a ILN/polmonite**

La Guida per gli operatori sanitari conterrà i seguenti elementi essenziali:

- riassunto dei risultati importanti riguardo a ILN/polmonite indotta da trastuzumab deruxtecan (ad es. frequenza, grado, tempo all'insorgenza) osservati nel contesto delle sperimentazioni cliniche
- descrizione del monitoraggio e della valutazione appropriati di ILN/polmonite nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan
- descrizione dettagliata della gestione di ILN/polmonite nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan, incluse le linee guida sulla sospensione e riduzione del farmaco e sull'interruzione del trattamento per ILN/polmonite
- promemoria all'operatore sanitario della necessità di ripetere le informazioni in merito ai segni e sintomi di ILN/polmonite in occasione di ogni visita del paziente, compresi i casi in cui il paziente deve rivolgersi a un operatore sanitario (ad es. sintomi a cui prestare attenzione, importanza di rispettare gli appuntamenti programmati)
- promemoria all'operatore sanitario della necessità di fornire al paziente la Scheda per il paziente, inclusa la raccomandazione di portarla sempre con sé.

### **Scheda per il paziente**

La Scheda per il paziente conterrà i seguenti elementi essenziali:

- descrizione dei rischi importanti di ILN/polmonite associati all'uso di trastuzumab deruxtecan
- descrizione dei segni e sintomi essenziali di ILN/polmonite e indicazione di quando rivolgersi a un operatore sanitario
- recapiti del medico prescrittore di trastuzumab deruxtecan
- rimando al foglio illustrativo.

### **II) Guida per gli operatori sanitari riguardo alla prevenzione di errori terapeutici**

La Guida per gli operatori sanitari conterrà i seguenti elementi essenziali:

- avviso agli operatori sanitari riguardo al potenziale rischio di confusione tra Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e altri medicinali contenenti trastuzumab e l'anticorpo

farmaco-coniugato mirato a HER2 Kadcyła® (trastuzumab emtansine)

- misure di mitigazione per gli errori di prescrizione dovuti alle somiglianze nei nomi dei principi attivi e misure per evitare errori da parte dei medici durante la fase di prescrizione
- confronto dell'aspetto commerciale tra Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e altri medicinali contenenti trastuzumab e l'anticorpo farmaco-coniugato mirato a HER2 Kadcyła® (trastuzumab emtansine)
- potenziali strategie di mitigazione per evitare errori da parte dei farmacisti durante la fase di preparazione
- informazioni dettagliate riguardo alla posologia, al modo di somministrazione e alla preparazione, oltre a istruzioni per evitare errori terapeutici da parte degli infermieri durante la fase di somministrazione.

**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-a(4) 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:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Enhertu nel trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile e/o metastatico che hanno ricevuto due o più regimi precedenti basati su anti-HER2, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati ad interim dello studio DS-8201-A-U301, uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, di Enhertu, rispetto al trattamento scelto dallo sperimentatore, per soggetti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattati con terapie anti-HER2 standard di cura, incluso T-DM1.	Marzo 2022

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