



UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

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

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 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 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 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 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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245 del 20 settembre 2004, 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 per il periodo di durata dell'incarico conferitole;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 marzo 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1^a febbraio 2023 al 28 febbraio 2023 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

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 13 aprile 2023;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 09.06.2023 (Prot. n. 0074842-09/06/2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale HEMGENIX (*etranacogene dezaparvovec*);

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- HEMGENIX

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.

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 - Settore HTA ed economia del farmaco - 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 n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, 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 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

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

Roma,23/06/2023

Il dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

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

HEMGENIX

Codice ATC - Principio Attivo: B06 Etranacogene dezaparvovec

Titolare: CSL BEHRING GMBH

Cod. Procedura EMEA/H/C/004827/0000

GUUE 31/03/2023



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

Hemgenix è indicato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi emorragici. Questo medicinale deve essere somministrato in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili personale e apparecchiature idonei a trattare eventuali reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Hemgenix deve essere somministrato solo a pazienti che hanno dimostrato l'assenza di inibitori del fattore IX. In caso di test positivo per gli inibitori del fattore IX umano, deve essere eseguito un nuovo test entro circa 2 settimane. Se entrambi i test danno un risultato positivo, il paziente non deve assumere Hemgenix.

Inoltre, prima della somministrazione di Hemgenix, devono essere eseguiti dei test al basale per la valutazione dello stato di salute del fegato e del preesistente titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5; vedere il paragrafo 4.4.

Hemgenix viene somministrato con infusione endovenosa singola, dopo diluizione della dose necessaria con una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Etranacogene dezaparovec non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso.

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

Velocità di infusione

Il prodotto diluito deve essere somministrato ad una velocità di infusione costante di 500 mL/ora (8 mL/min).

- In caso di reazione all'infusione durante la somministrazione, la velocità di infusione deve essere rallentata o interrotta per garantire la tollerabilità del paziente. Se l'infusione viene interrotta, può essere ripresa ad una velocità più lenta quando la reazione all'infusione viene risolta (vedere paragrafo 4.4).
- Se la velocità di infusione deve essere ridotta, o se l'infusione viene interrotta e ripresa, la soluzione di etranacogene dezaparovec deve essere infusa entro il periodo di validità di etranacogene dezaparovec diluito, cioè entro 24 ore dalla preparazione della dose (vedere paragrafo 6.3).

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, sulla manipolazione, sulle misure da adottare in caso di esposizione accidentale e sullo smaltimento di Hemgenix, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/22/1715/001 AIC:050548015 /E In base 32: 1J6M9H
1 x 10¹³ cg/ml - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 10 ml - Ogni confezione specifica per il paziente contiene una quantità di flaconcini sufficiente per la dose di ciascun paziente pari a 2 x 10¹³ cg/kg di peso corporeo

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 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

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 eseguire le attività e gli

interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventuali successivi aggiornamenti concordati del RMP.

È necessario inviare un RMP aggiornato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA);
 - Ogni volta che il sistema di gestione del rischio viene modificato, soprattutto a seguito della ricezione 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).
- Altre misure di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Hemgenix in ciascuno Stato membro, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve concordare con le autorità nazionali competenti il contenuto e il formato del programma educativo.

Il titolare dell'AIC deve garantire che, in ciascuno Stato membro in cui Hemgenix viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi si prende cura dei pazienti che potrebbero prescrivere, utilizzare o supervisionare la somministrazione di Hemgenix abbiano accesso ai seguenti pacchetti educativi. Questi pacchetti saranno tradotti nella lingua locale per garantire la comprensione delle misure di mitigazione proposte da parte dei medici e pazienti:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente.

Il materiale educativo per il medico è costituito da:

- La guida per gli operatori sanitari;
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- La guida del paziente/chi si prende cura dei pazienti
- La scheda paziente

Il pacchetto informativo per il paziente è composto da:

- La guida del paziente/chi si prende cura dei pazienti;
- La scheda paziente;
- Il foglio illustrativo per il paziente.

Argomenti fondamentali della guida per gli operatori sanitari:

- Informare il paziente dell'importante rischio identificato di epatotossicità e degli importanti rischi potenziali di trasmissione orizzontale e germinale, sviluppo di anticorpi inibitori del fattore IX, tumorigenicità in relazione all'integrazione del genoma del vettore e tromboembolia, e dettagli su come questi rischi possono essere ridotti al minimo.
- Prima di prendere una decisione terapeutica, l'operatore sanitario deve discutere i rischi, i benefici e le incertezze di Hemgenix con il paziente quando presenta Hemgenix come opzione terapeutica, tra i quali:
 - Che l'uso di Hemgenix richiederà in alcuni casi la somministrazione di

corticosteroidi per gestire il danno epatico che questo medicinale potrebbe indurre. Ciò richiede un monitoraggio adeguato della funzionalità epatica dei pazienti e l'astensione dall'uso concomitante di farmaci o agenti epatotossici, per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità e un potenziale effetto terapeutico ridotto di Hemgenix.

- Che un livello elevato di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti possa ridurre l'efficacia della terapia con Hemgenix; i pazienti devono essere valutati per il titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti prima del trattamento con Hemgenix.
- Che esiste la possibilità di non rispondere al trattamento con Hemgenix. I pazienti che non rispondono sono comunque esposti a rischi a lungo termine.
- Che l'effetto a lungo termine del trattamento non può essere previsto.
- Che non è noto se o in quali condizioni Hemgenix possa essere somministrato ai pazienti che non hanno risposto o hanno perso la risposta.
- Che i pazienti debbano essere testati per gli inibitori del fattore IX e per monitorare lo sviluppo degli inibitori del fattore IX.
- Ricordare ai pazienti l'importanza di essere arruolati in un registro per il monitoraggio degli effetti a lungo termine.

L'operatore sanitario deve fornire al paziente la guida per il paziente e la scheda paziente.

Argomenti fondamentali della guida per il paziente/chi si prende cura dei pazienti:

- Importanza di comprendere appieno i benefici e i rischi del trattamento con Hemgenix, ciò che è noto e non ancora noto sugli effetti a lungo termine, relativi sia alla sicurezza che all'efficacia.
- Pertanto, prima di prendere una decisione sull'inizio della terapia, il medico discuterà con il paziente quanto segue:
 - Che Hemgenix, in alcuni casi, richiederà un trattamento con corticosteroidi per superare il danno epatico che questo medicinale può produrre, e che il medico assicurerà che i pazienti siano disponibili per esami del sangue regolari per controllare la risposta a Hemgenix e valutare lo stato di salute del fegato.

I pazienti devono informare l'operatore sanitario sull'uso corrente di corticosteroidi o altri immunosoppressori. Se il paziente non può assumere corticosteroidi, il medico può raccomandare medicinali alternativi per gestire i problemi al fegato.
 - Che l'elevata immunità preesistente contro il vettore virale può ridurre l'efficacia della terapia con Hemgenix; i pazienti devono essere valutati per il titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti prima del trattamento con Hemgenix.
 - Che non tutti i pazienti possono beneficiare del trattamento con Hemgenix. I pazienti che non rispondono al trattamento sono comunque esposti a rischi a lungo termine.
 - Descrive in dettaglio come i potenziali rischi importanti di trasmissione orizzontale e germinale, sviluppo di anticorpi inibitori del fattore IX, tumorigenicità in relazione all'integrazione del genoma del vettore virale e tromboembolia possono essere riconosciuti e ridotti al minimo mediante un

monitoraggio regolare come raccomandato dai medici, incluso quanto segue:

- Il paziente deve consultare immediatamente un medico per qualsiasi sintomo indicativo di un evento tromboembolico.
 - I pazienti di sesso maschile in età fertile o le loro partner di sesso femminile devono usare contraccettivi di barriera per un anno dopo la somministrazione di Hemgenix.
 - Che Hemgenix ha una componente di vettore virale e può essere associato ad un aumentato rischio di tumore maligno. È necessario un monitoraggio epatico regolare per almeno 5 anni dopo il trattamento con Hemgenix nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per carcinoma epatocellulare.
 - I pazienti non devono donare sangue, sperma o organi, tessuti e cellule per trapianti.
- o Che il paziente riceva una scheda paziente che deve essere mostrata a qualsiasi medico o infermiere ogni volta che il paziente ha un appuntamento medico.
 - o L'importanza di partecipare al registro pazienti per una sorveglianza a lungo termine di 15 anni.

Argomenti fondamentali della scheda paziente:

- Questa scheda ha lo scopo di informare gli operatori sanitari che il paziente ha ricevuto Hemgenix per l'emofilia B.
 - Il paziente deve mostrare la scheda paziente a un medico o a un infermiere ad ogni appuntamento.
 - Il paziente deve rivolgersi al medico per qualsiasi sintomo indicativo di un evento tromboembolico.
 - Il paziente deve sottoporsi regolarmente a esami del sangue ed esami come indicato dal proprio medico.
 - La scheda deve avvertire gli operatori sanitari che il paziente può essere sottoposto a trattamento con corticosteroidi per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità con Hemgenix.
- **Obbligo di implementare misure post-autorizzative**

Il titolare dell'AIC dovrà completare, entro le scadenze assegnate, le seguenti misure:

Descrizione	Scadenza
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una	31 Dicembre 2044
storia di inibitori del fattore IX, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare il rapporto di analisi finale di uno studio proveniente da un registro, secondo il protocollo concordato.	

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

Trattandosi di un'AIC subordinata a condizioni e ai sensi dell'articolo 14-a(4), del

regolamento (CE) n. 726/2004, il titolare dell'AIC deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti misure:

Descrizione	Scadenza
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una storia di inibitori del fattore IX, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare i risultati finali comprendenti 5 anni di monitoraggio dello Studio CT-AMT-061-01.	30 Giugno 2024
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una storia di inibitori del fattore IX, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare i risultati finali (5 anni) dello Studio CT-AMT-061-02 con 54 pazienti.	31 Ottobre 2025
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una storia di inibitori del fattore IX, indipendentemente dal titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 al basale, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare i risultati dell'analisi ad interim di monitoraggio a 1 anno dopo che i primi 50 pazienti sono stati arruolati nello Studio CSL222_4001.	31 Dicembre 2026

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