



**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 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 26 luglio 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dai medicinali dal 1 giugno al 30 giugno 2019 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 11/10/2016 (protocollo FV/103328/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale DARZALEX (daratumumab);

;

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

Le nuove confezioni dei seguenti medicinali per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- DARZALEX

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.

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

Roma, ²² / ¹⁰ / 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.

Nuove confezioni

DARZALEX

Codice ATC - Principio Attivo: L01XC24 - Daratumumab

Titolare: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/4077/II/0027

GUUE 26/07/2019



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

DARZALEX è indicato:

- in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.
- in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.

Modo di somministrazione

DARZALEX deve essere somministrato da personale sanitario professionale, in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

Prima e dopo l'infusione devono essere somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRRs) con daratumumab. Vedere più sotto "Terapie concomitanti raccomandate", "Gestione delle reazioni correlate all'infusione" e paragrafo 4.4.

DARZALEX è per uso endovenoso. Esso viene somministrato per infusione endovenosa previa diluizione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/16/1101/003 AIC: 044885034 /E In base 32:1BTT1B
20 MG/ML - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 5ML + 20 ML - CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO: 11 FLACONCINI (6 FLACONCINI X 5 ML + 5 FLACONCINI X 20 ML)

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.

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 DARZALEX (daratumumab), il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare in ogni Stato Membro (MS) il contenuto e il formato dei materiali educazionali, con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza circa gli importanti rischi identificati della "Interferenza con Test dell'Antiglobulina Indiretto (antigene minore) (Test indiretto di Coombs)" e fornendo la guida su come gestirli.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni MS dove DARZALEX (daratumumab) è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti potenzialmente in grado di prescrivere, dispensare e ricevere questo medicinale abbiano accesso o che gli venga fornito quanto riportato qui di seguito.

Il materiale educativo per gli operatori sanitari e le banche del sangue deve contenere i seguenti elementi chiave:

o La guida per gli operatori sanitari e le banche del sangue, che informa relativamente ai rischi di

interferenza per il gruppo sanguigno e a come minimizzarli;
o La card di allerta per il paziente (Patient Alert Card).

La guida per gli operatori sanitari e le banche del sangue deve contenere i seguenti elementi chiave:

- o Tutti i pazienti devono essere tipizzati e sottoposti a screening prima di iniziare il trattamento con daratumumab; in alternativa, può essere presa in considerazione anche la fenotipizzazione;
- o La positività mediata da daratumumab nel test indiretto di Coombs (interferenza con crossmatching del sangue) può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione del medicinale;
- o Daratumumab legato ai globuli rossi (RBCs) può mascherare la rivelazione di anticorpi per antigeni minori nel siero dei pazienti, pertanto, gli operatori sanitari devono informare il paziente di tenere con sé la Patient Alert Card fino a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento;
- o Non viene influenzata la determinazione del gruppo sanguigno dei pazienti con il sistema ABO e del fattore Rh;
- o I metodi che servono a mitigare l'interferenza includono il trattamento dei RBCs con il reagente ditiotreitolo (DTT) al fine di rompere il legame tra daratumumab e RBCs o altri metodi validati a livello locale. Siccome anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, devono essere fornite unità Kell-negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino globuli rossi trattati con DTT. In alternativa, anche la genotipizzazione può essere presa in considerazione;
- o Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi ABO/RhD-compatibili non-cross-matched secondo la prassi della banca del sangue locale;
- o In caso di trasfusione pianificata, gli operatori sanitari devono notificare i centri trasfusionali circa l'interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto;
- o Riferimento alla necessità di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
- o Riferimento alla necessità di fornire ai pazienti la "Patient Alert Card" e di consigliare loro di consultare il Foglio Illustrativo (FIL).

La Patient Alert Card, deve contenere i seguenti elementi chiave:

- o Un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, incluso in condizioni di emergenza, che informi che il paziente sta ricevendo DARZALEX (daratumumab), e che questo trattamento è associato ad un importante rischio identificato di interferenza per il riconoscimento del gruppo sanguigno (antigene minore) (positività al test indiretto di Coombs), che potrebbe persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima 26 infusione del medicinale, e una chiara istruzione che il paziente debba continuare a tenere con sé questa card fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento;
- o I contatti di riferimento del medico prescrittore di DARZALEX (daratumumab);
- o Il riferimento alla necessità di consultare il Foglio Illustrativo (FIL).

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