



IL PRESIDENTE

CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA 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 dalla 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 del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 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 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze: “Regolamento recante norme sull’organizzazione ed il funzionamento dell’Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea del 27 marzo 2024 che riporta la sintesi delle decisioni dell’Unione europea relative all’autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2024 al 29 febbraio 2024 unitamente all’insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 15/03/2024 (Prot.n. 0032468-15/03/2024-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato approvato il nulla osta alla redistribuzione del materiale educativo del medicinale HEMLIBRA (emicizumab).

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 22, 23 e 24 aprile 2024;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- HEMLIBRA

descritta in dettaglio nell'Allegato, che forma 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 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla 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 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà 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 sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, /05/2024

(Prof. Robert Giovanni Nisticò)

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.

Nuove confezioni

HEMLIBRA

Codice ATC - Principio Attivo: B02BX06 Emicizumab

Titolare: ROCHE REGISTRATION GMBH

Cod. Procedura EMEA/H/C/004406/II/0033 - EMEA/H/C/004406/II/0037

GUUE 27/03/2024

Indicazioni terapeutiche

Hemlibra è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII):

- con inibitori del fattore VIII
- senza inibitori del fattore VIII che presentano: - malattia severa (FVIII < 1%) - malattia moderata (FVIII ≥ 1% e ≤ 5%) con fenotipo emorragico severo.

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 superiore 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/1/18/1271/005 AIC: 046130050/E In base 32: 1CZSW2
150 mg/ml - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Flaconcino (vetro) 2 ml - 1 flaconcino

EU/1/18/1271/006 AIC: 046130062/E In base 32: 1CZSWG
30 mg/ml - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Flaconcino (vetro) 0.4 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 dei 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;
- 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 (TMA) associati all'uso concomitante di emicizumab e complesso protrombinico concentrato attivato (aPCC), e 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
- Scheda per il paziente

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari.
- **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 aPCC,
 - TMA 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, se necessari durante la proflassi con emicizumab;
 - 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, ad eccezione di situazioni in cui non esistano altre opzioni/alternative terapeutiche disponibili, e qualora aPCC rappresenti l'unica opzione vanno seguite le raccomandazioni posologiche per aPCC;
 - 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

il monitoraggio dell'attività di emicizumab, per determinare la necessità di una terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o per misurare gli inibitori del fattore VIII.

- Informazioni sui test e sulle metodiche non influenzati da emicizumab, che possono essere usati per valutare 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 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.

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 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 (TMA);
 - Coaguli di sangue (tromboembolismo);
 - Informazioni sulla necessità di ricevere una Scheda 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 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 valutare 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.

La Scheda 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, a persone che si prendono cura del paziente, a operatori di laboratorio o a 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 valutare 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.

Regime di fornitura:

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