



**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 31 luglio 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 giugno al 30 giugno 2020 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 16 – 17 – 18, 23 settembre 2020;

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);

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 02/10/2020 (protocollo MGR/0107998/P, con la quale è stato autorizzato l'aggiornamento del materiale educativo del prodotto medicinale DARZALEX (daratumumab);

DETERMINA

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

- DARZALEX

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, 08/10/2020

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/004077/X/0032

GUUE 31/07/2020



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 lenalidomide e desametasone o 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 associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- 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.
- 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.

Modo di somministrazione

La formulazione sottocutanea di DARZALEX non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi indicate.

DARZALEX deve essere somministrato da personale sanitario professionale e la prima dose deve essere somministrata in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

È importante controllare le etichette del flaconcino per garantire che il paziente riceva la corretta formulazione (endovenosa o sottocutanea) e la corretta dose come da prescrizione.

Nei pazienti che stanno ricevendo la formulazione endovenosa di daratumumab, DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea può essere utilizzato come alternativa alla formulazione endovenosa di daratumumab a partire dalla dose successiva prevista. Prima e dopo l'iniezione devono essere somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRR) con daratumumab. Vedere di seguito "Medicinali concomitanti raccomandati" e paragrafo 4.4.

La formulazione sottocutanea di DARZALEX non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi indicate. Per le precauzioni speciali prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Per evitare ostruzioni dell'ago, collegare l'ago ipodermico per iniezioni o il set per infusione sottocutanea alla siringa immediatamente prima dell'iniezione.

Iniettare 15 ml di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nel tessuto sottocutaneo dell'addome a circa 7,5 cm a destra o a sinistra dell'ombelico, in circa 3-5 minuti. Non iniettare DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in altre sedi, perché al momento non sono disponibili dati.

I siti di iniezione devono essere alternati nelle iniezioni successive.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea non deve mai essere iniettato in zone dove la pelle presenta arrossamenti, lividi, sensibilità, indurimenti o in zone dove sono presenti cicatrici.

Sospendere o rallentare la velocità di somministrazione se il paziente lamenta dolore. Se il dolore non viene alleviato rallentando l'iniezione, si può scegliere un secondo sito di iniezione sul lato opposto dell'addome per somministrare la dose rimanente.

Durante il trattamento con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, non somministrare altri medicinali per uso sottocutaneo nello stesso sito usato per DARZALEX.

Confezioni autorizzate:

EU/1/16/1101/004 AIC:044885046 /E In base 32: 1BTT1Q
1800 MG - SOLUZIONE PER INIEZIONE - USO SOTTOCUTANEO - FLACONCINO (VETRO) - 15
ML (120 MG/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 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 (MAH) 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 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 la tipizzazione del sangue (antigene minore) (Test di Coombs indiretto positivo)" 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:

- 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;
- 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:

- 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;
- La positività mediata da daratumumab nel test di Coombs indiretto (interferenza con crossmatching del sangue) può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione del medicinale;
- 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;
- Non viene influenzata la determinazione del gruppo sanguigno dei pazienti con il sistema ABO e del fattore Rh;
- I metodi che servono a mitigare l'interferenza includono il trattamento dei RBCs con il reagente ditiotretolo (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;
- 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;
- In caso di trasfusione pianificata, gli operatori sanitari devono notificare i centri trasfusionali circa l'interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto;
- Riferimento alla necessità di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
- 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:

- 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 di Coombs indiretto), che potrebbe persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima 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;
- I contatti di riferimento del medico prescrittore di DARZALEX (daratumumab);
- 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).