



**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 27 dicembre 2018 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dai medicinali dal 1 novembre al 30 novembre 2018 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

**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 14 - 16 gennaio 2019;

**Vista** la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 12/07/2019 (protocollo MGR/80497/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale LUXTURNA (voretigene neparvovec);

## DETERMINA

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

- LUXTURNA

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 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, 23/07/2019

**Il Dirigente**

(Dott.ssa Giuseppa Pistrutto)



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 autorizzazione

#### **LUXTURNA**

**Codice ATC - Principio Attivo:** voretigene neparvovec

**Titolare:** SPARK THERAPEUTICS IRELAND LTD

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/4451

**GUUE** 27.12.2018



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 il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

#### **Indicazioni terapeutiche**

Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.

#### **Modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e somministrato da un chirurgo della retina esperto in chirurgia maculare.

Uso sottoretinico.

Luxturna è una soluzione concentrata sterile per l'iniezione sottoretinica che richiede scongelamento e diluizione prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

Questo medicinale non deve essere somministrato tramite iniezione intravitreale.

Luxturna è un flaconcino monouso per una singola somministrazione in un solo occhio. Il prodotto viene somministrato tramite iniezione sottoretinica dopo vitrectomia in ciascun occhio. Non deve essere somministrato nelle immediate vicinanze della fovea per mantenere l'integrità foveale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di voretigene neparvovec deve essere eseguita in sala operatoria in condizioni asettiche controllate. Prima della procedura deve essere somministrata al paziente una anestesia adeguata. La pupilla dell'occhio da iniettare deve essere dilatata e un microbicide ad ampio spettro deve essere somministrato per via topica prima dell'intervento secondo la normale pratica medica.

#### Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Durante la preparazione o la somministrazione di voretigene neparvovec devono essere indossati dispositivi di protezione individuale (inclusi camice da laboratorio, occhiali di sicurezza e guanti) (vedere paragrafo 6.6).

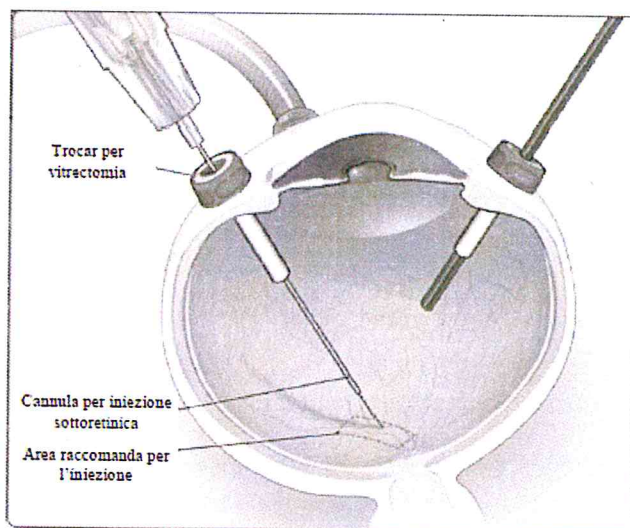
Per le istruzioni relative alla preparazione, all'esposizione accidentale e all'eliminazione di Luxturna, vedere paragrafo 6.6.

#### Somministrazione

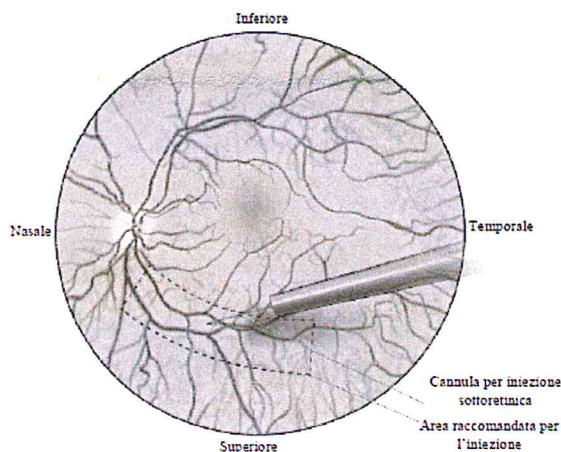
Per somministrare voretigene neparvovec ai pazienti seguire i passaggi sottostanti:

- Dopo diluizione Luxturna deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. Se si osservano particolato, torbidità, o scolorimento, il medicinale non deve essere usato.
- Collegare la siringa contenente il prodotto diluito al tubo e alla microcannula. Il prodotto viene lentamente iniettato attraverso il tubo e la microcannula per eliminare eventuali bolle d'aria nel sistema.
- Il volume di prodotto disponibile per l'iniezione è confermato nella siringa, allineando l'estremità dello stantuffo con la linea che segna 0,3 mL.
- Dopo il completamento della vitrectomia, Luxturna viene somministrato mediante iniezione sottoretinica utilizzando una cannula per iniezione sottoretinica introdotta tramite pars plana (Figura 1A).
- Sotto visualizzazione diretta, la punta della cannula per iniezione sottoretinica viene posta a contatto con la superficie retinica. Il sito di iniezione raccomandato deve trovarsi lungo l'arcata vascolare superiore, ad almeno 2 mm di distanza dal centro della fovea (Figura 1B). Una piccola quantità di prodotto viene iniettata lentamente fino alla iniziale osservazione di una vescichetta sottoretinica, quindi il volume rimanente viene iniettato lentamente per un totale di 0,3 mL.

**Figura 1A** Cannula per iniezione sottoretinica introdotta via pars plana



**Figura 1B** Punta della cannula per iniezione sottoretinica posizionata all'interno del sito di iniezione raccomandato (vista del chirurgo)



- Al termine dell'iniezione, la cannula per iniezione sottoretinica viene rimossa dall'occhio.
- Dopo l'iniezione, il prodotto inutilizzato deve essere eliminato. La siringa di *back-up* non può essere conservata. Fare riferimento alle linee guida locali di biosicurezza applicabili per lo smaltimento del prodotto.
- Viene effettuato uno scambio fluido-aria, evitando accuratamente il drenaggio di liquidi vicino alla retinotomia effettuata per l'iniezione sottoretinica.
- Nel periodo post-operatorio, viene assunto immediatamente un posizionamento supino della testa che, in seguito alla dimissione, deve essere mantenuto dal paziente per 24 ore.

#### Confezioni autorizzate:

**EU1/18/1331/001**

**AIC: 047423013**

**/E**

**In base 32:1F77K5**

5 X 10 ALLA DODICESIMA GENOMI VETTORIALI/ML - CONCENTRATO E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTORETINICO - CONCENTRATO: FLACONCINO DI POLIMERO DI OLEFINA CICLICA (COC); SOLVENTE: FLACONCINO DI POLIMERO DI OLEFINA CICLICA (COC) - CONCENTRATO: 0,5 ML; SOLVENTE: 1,7 ML - 1 FLACONCINO DI CONCENTRATO + 2 FLACONCINI DI SOLVENTE

#### 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**

Prima del lancio di LUXTURNA in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui LUXTURNA è commercializzato, il prodotto sia distribuito attraverso centri di trattamento in cui personale qualificato (ad esempio chirurghi vitreoretinici e farmacisti) abbia partecipato al programma educativo obbligatorio relativo all'uso del prodotto e alla formazione in farmacia, al fine di garantire il corretto utilizzo di LUXTURNA in modo da minimizzare i rischi associati alla sua somministrazione e/o alla procedura di somministrazione (pressione intraoculare aumentata, lacerazione retinica, disturbi maculari, cataratta, infiammazione intraoculare e/o infezione correlata alla procedura e distacco retinico, trasmissione a terzi).

I criteri per i centri in studio/di trattamento devono includere:

1. Presenza di un oftalmologo con esperienza nella cura e nel trattamento di pazienti con distrofia retinica ereditaria;
2. Presenza di o affiliazione con un chirurgo della retina esperto in chirurgia sottoretinica e in grado di somministrare LUXTURNA;
3. Presenza di una farmacia clinica in grado di manipolare e preparare prodotti di terapia genica basati su vettori AAV.

La formazione e le istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento in sicurezza dei materiali interessati, da seguire per 14 giorni dopo la somministrazione del prodotto, devono essere forniti insieme alle informazioni relative all'esclusione dalla donazione di sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto, dopo la somministrazione di LUXTURNA.

Il personale qualificato (cioè chirurghi vitreoretinici e farmacisti) presso i centri di trattamento deve essere provvisto di materiale educativo che includa:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
  - Formazione chirurgica per la somministrazione di LUXTURNA, compresa la descrizione dei materiali e delle procedure necessari per eseguire l'iniezione sottoretinica di LUXTURNA
- o
- Manuale di formazione per la farmacia, comprese le informazioni relative alla preparazione e conservazione di LUXTURNA;

I pazienti e le persone che li seguono devono essere provvisti di pacchetto informativo per il paziente, che comprende:

- I Foglio Illustrativo, che deve essere disponibile anche in altri formati (inclusa la stampa di grandi dimensioni e file audio);
- La scheda per il paziente
  - Sottolinea l'importanza delle visite di follow-up e della segnalazione degli effetti indesiderati al medico del paziente.
  - Informa gli operatori sanitari che il paziente è stato sottoposto a terapia genica e che è importante segnalare gli eventi avversi.
  - Informazioni di contatto per la segnalazione degli eventi avversi.
  - La scheda per il paziente sarà disponibile in formati alternativi quali la stampa di grandi dimensioni e il file audio. Informazioni su come ottenere i formati speciali verranno fornite nella scheda per il paziente.
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
SPKRPE-EUPASS: studio post-autorizzativo di sicurezza non interventistico (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza, inclusa quella a lungo termine, di Luxturna, il richiedente deve condurre e presentare uno studio basato su dati ottenuti da un registro di malattia in pazienti con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65.	30 giugno 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia a lungo termine e i risultati sulla sicurezza di LUXTURNA in pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65, il richiedente deve presentare i dati di efficacia a lungo termine e di follow-up di sicurezza dei partecipanti allo studio che hanno ricevuto Luxturna durante il programma clinico (follow-up di 15 anni).	31 dicembre 2031

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