



**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 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) 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;

**Visti** gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni

**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 28 giugno 2019 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 maggio al 31 maggio 2019 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 9 – 12 luglio 2019;

**Vista** la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 29/09/2020 (protocollo MGR/106162/P, con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel);

## **DETERMINA**

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

- ZYNTEGLO

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, 05/10/2020

**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.

### **Farmaco di nuova autorizzazione**

#### **ZYNTEGLO**

**Codice ATC - Principio Attivo:** betibeglogene autotemcel

**Titolare:** BLUEBIRD BIO (NETHERLANDS) BV

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/3691

**GUUE** 28/06/2019



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**

Zynteglo è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo  $\beta^0/\beta^0$ , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cells*, HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA)-compatibile (vedi paragrafi 4.4 e 5.1).

#### **Modo di somministrazione**

Zynteglo deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato, da uno o più medici con esperienza nel trapianto di HSC e nel trattamento di pazienti con TDT.

Per i pazienti è previsto l'arruolamento in un registro attraverso il quale saranno seguiti al fine di comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Zynteglo.

#### **Modo di somministrazione**

Zynteglo è per solo uso endovenoso (vedere paragrafo 6.6 per tutti i dettagli sul processo di somministrazione).

Dopo il completamento del ciclo di 4 giorni di condizionamento mieloablativo deve esserci

un minimo di 48 ore di washout prima dell'infusione di Zynteglo.

Prima dell'infusione, deve essere confermato che l'identità del paziente corrisponda all'informazione univoca del paziente sulla/e sacca/sacche per infusione di Zynteglo. Il numero totale delle sacche per infusione da somministrare deve anche essere confermato con il Foglio Illustrativo del Lotto (vedere paragrafo 4.4).

L'infusione di Zynteglo deve essere completata non appena possibile e non più di 4 ore dopo lo scongelamento. Ogni sacca per infusione deve essere somministrata in meno di 30 minuti. Nel caso in cui sia fornita più di una sacca per infusione, devono essere somministrate tutte le sacche. Deve essere infuso l'intero volume di ciascuna sacca per infusione.

Dopo l'infusione di Zynteglo devono essere seguite le procedure standard per la gestione del paziente dopo il trapianto di HSC.

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/19/1367/001      AIC:047906019      /E      In base 32:      1FPZ73**  
1,2-20 X 10ALLAESTA CELLULE/ML - DISPERSIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - SACCA - 20 ML - 1 SACCA (O PIÙ)

#### **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 Zynteglo in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) è tenuto a concordare con l'autorità competente nazionale il contenuto e la forma del programma educativo e di distribuzione controllata inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma. Il programma educativo e di distribuzione controllata è finalizzato a fornire informazioni sicure riguardo all'utilizzo di Zynteglo. Il MAH dovrà assicurare che negli Stati membri in cui Zynteglo è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che li assistono per i quali si prevede la prescrizione, dispensazione e/o utilizzo di Zynteglo abbiano accesso a/siano dotati del seguente pacchetto educativo da diffondere attraverso gli organismi professionali:

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

**Il materiale educativo per il medico** deve contenere:

- o Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- o Guida per gli operatori sanitari
- o Guida per la manipolazione e modo di somministrazione.

- **La Guida per gli operatori sanitari** dovrà contenere i seguenti elementi chiave:
  - Devono essere considerate le avvertenze e le precauzioni relative agli agenti per la mobilitazione e all'agente per il condizionamento mieloablativo.
  - Il trattamento con Zynteglo negli studi clinici è stato associato a un ritardato attecchimento delle piastrine. Non è stata osservata alcuna correlazione tra l'incidenza di eventi avversi (AEs) di sanguinamento e il tempo di attecchimento delle piastrine. Devono essere prese precauzioni riguardanti le conseguenze di sanguinamento dovute alla trombocitopenia. I pazienti devono essere informati in merito al rischio di eventi di sanguinamento non facilmente identificabili, come il sanguinamento interno.
  - Il trattamento con Zynteglo è in teoria associato al rischio di mutagenesi inserzionale che può potenzialmente portare allo sviluppo di tumori maligni. Tutti i pazienti devono essere messi al corrente dei segni di leucemia e devono rivolgersi immediatamente al medico se questi segni sono presenti.
  - È necessario un test sierologico negativo per l'HIV per assicurare l'accettazione del materiale di aferesi per la produzione di Zynteglo.
  - Il rischio potenziale di perdita di risposta alla terapia genica può condurre alla scomparsa dell'indipendenza dalla trasfusione o all'aumento delle necessità trasfusionali per i pazienti che non abbiano raggiunto l'indipendenza dalla trasfusione.
  - Tutti i pazienti devono ricevere un controllo su base annuale dell'emocromo completo e dei livelli di emoglobina totale, rispettivamente per il monitoraggio di leucemia/linfoma e del mantenimento dell'efficacia.
  - Il potenziale rischio a breve termine del trattamento con Zynteglo risiede nel fallimento dell'attecchimento che sarà gestito tramite la somministrazione delle cellule di salvataggio.
  - La necessità di spiegare e assicurarsi che i pazienti comprendano:

- I potenziali rischi del trattamento con Zynteglo
  - I segni di leucemia/linfoma e quali azioni intraprendere
  - Il contenuto della guida per il paziente
  - La necessità di portare con sé la scheda di allerta per il paziente e di mostrarla a ogni operatore sanitario
  - L'arruolamento nel registro del medicinale
  - Scopo del registro e come arruolare i pazienti.
- **La Guida per la manipolazione e il modo di somministrazione per gli operatori sanitari** dovrà contenere i seguenti elementi chiave:
    - Istruzioni sulla ricezione e sullo stoccaggio di Zynteglo e su come controllare Zynteglo prima della somministrazione
    - Istruzioni sullo scongelamento di Zynteglo
    - Istruzioni protettivo sui dispositivi di protezione e sul trattamento degli sversamenti.

**Il pacchetto informativo per il paziente** deve contenere:

- Il foglio illustrativo
  - Una guida per il paziente/coloro che lo assistono
  - Una scheda di allerta per il paziente.
- **La Guida per il paziente/coloro che lo assistono** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
    - Il trattamento con Zynteglo è in teoria associato al rischio di sviluppo di tumori maligni. Segni di leucemia e la necessità di ottenere urgenti cure mediche se questi segni sono presenti.
    - La scheda di allerta per il paziente e la necessità di portarla con sé e di informare ogni operatore sanitario curante di essere stati trattati con Zynteglo.
    - Il rischio potenziale di perdita di risposta alla terapia genica può condurre alla scomparsa dell'indipendenza dalla trasfusione o all'aumento delle necessità trasfusionali per i pazienti che non abbiano raggiunto l'indipendenza dalla trasfusione.
    - L'importanza di check-up su base annuale.
    - Il trattamento con Zynteglo è associato al rischio di ritardato attecchimento delle piastrine che potrebbe condurre a un'aumentata tendenza al sanguinamento.
    - Segni e sintomi di sanguinamento e la necessità di contattare il medico nel caso in cui siano presenti segni di sanguinamento insolito o prolungato o altri segni rilevanti.
    - Iscrizione nel registro di prodotto del medicinale.
  - **La scheda di allerta per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
    - Informazione sui rischi di ritardato attecchimento delle piastrine, che può portare potenzialmente a sanguinamenti e rischi teorici.
    - Dichiarazione che il paziente è stato trattato con terapia genica e non deve donare sangue, organi, tessuti o cellule.
    - Dichiarazione che il paziente è stato trattato con Zynteglo, inclusi il numero del lotto e la/le data/e del trattamento.
    - Dettagli sulla segnalazione degli effetti avversi
    - Informazioni sulla possibilità di falsa positività ad alcuni test commerciali per HIV a

causa di Zynteglo.

- Dettagli di contatto dove un operatore sanitario può ricevere ulteriori informazioni.

Il MAH dovrà assicurare negli Stati membri in cui Zynteglo è commercializzato un sistema finalizzato a controllare la distribuzione di Zynteglo oltre il livello di controllo garantito dalle misure di minimizzazione del rischio di routine. I seguenti requisiti devono essere soddisfatti prima che il prodotto sia prescritto, prodotto, dispensato e utilizzato.

- Zynteglo sarà disponibile solo attraverso i centri di trattamento qualificati da bluebird bio per garantire la tracciabilità delle cellule del paziente e il medicinale prodotto tra l'ospedale dove avviene la cura e il sito di produzione. La selezione dei centri di trattamento sarà condotta in collaborazione con le autorità sanitarie nazionali, come appropriato.
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

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

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'adeguatezza dei criteri di accettabilità, il MAH deve rivalutare i criteri di accettabilità relativi ai test di attività biologica ( <i>potency</i> ) utilizzando i dati di rilascio dei lotti e i risultati clinici dopo 6 mesi di follow-up relativamente a 20 pazienti trattati con lotti commerciali.	Report intermedio: ad ogni rinnovo annuale  Quando 20 pazienti sono stati trattati con un follow-up di 6 mesi
Studio di sicurezza ed efficacia non-interventistico post-autorizzativo: al fine di caratterizzare e contestualizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo $\beta^0/\beta^0$ , il MAH deve condurre e inviare i risultati relativi a uno studio basato sui dati provenienti da un registro di prodotto (REG-501) e usare come gruppo di confronto i dati su pazienti trattati con trasfusioni e/o pazienti trattati con HSCT (trapianto di cellule staminali ematopoietiche) alloigenico HLA (antigene leucocitario umano)-compatibile provenienti da un registro europeo consolidato.	Presentazione del protocollo: luglio 2020  Risultati intermedi: - a ogni rinnovo annuale - Dicembre 2024 - Dicembre 2034  Risultati finali: Q4 2039

### **Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:



<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo $\beta^0/\beta^0$ , il MAH deve presentare i risultati intermedi e i dati finali dello studio HBG-207	Risultati intermedi: a ogni rinnovo annuale  Risultati finali: Dicembre 2021
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo $\beta^0/\beta^0$ , il MAH deve presentare i risultati intermedi e i dati finali relativi a pazienti con un grave genotipo non- $\beta^0/\beta^0$ come IVS-I-110 inclusi nello studio HBG-212.	Risultati intermedi: a ogni rinnovo annuale  Risultati finali: Dicembre 2021
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di Zynteglo in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non abbiano un genotipo $\beta^0/\beta^0$ , il MAH deve presentare i risultati intermedi e i risultati di 5 anni di follow-up dello studio LTF-303.	Risultati intermedi: a ogni rinnovo annuale  Risultati finali: Dicembre 2024

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