



**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 Pistrutto;

**Vista** la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistrutto, 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 determina direttoriale n. DG/1849/2019 del 12 dicembre 2019 con la quale sono stati confermati tutti i provvedimenti di delega tra cui la sopracitata determinazione n. 2037 del 19 dicembre 2018, conferita alla dott.ssa Giuseppa Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

**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 determinazione 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 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 09 – 12 luglio 2019;

**Vista** la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 11/03/2020 (protocollo MGR/0029432/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale PALYNZIQ (pegvaliase);

### **DETERMINA**

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

- PALYNZIQ

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, 22/04/2020

**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 registrazione**

#### **PALYNZIQ**

**Codice ATC - Principio Attivo:** Pegvaliase

**Titolare:** BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/4744

**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**

Palynziq è indicato per il trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari e superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili.

### **Modo di somministrazione**

Il trattamento con Palynziq deve essere condotto da medici esperti nella gestione della PKU.

Uso sottocutaneo. Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.

In considerazione della possibilità di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta, prima di ogni dose è necessaria una premedicazione durante l'induzione e la titolazione (periodo precedente al raggiungimento di livelli ematici di fenilalanina inferiori a 600 micromol/L durante la somministrazione di una dose stabile; vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti ad assumere una premedicazione con un antagonista dei recettori H1, un antagonista dei recettori H2 e un antipiretico. Durante il mantenimento, potrà essere rivalutata la premedicazione per le iniezioni successive, in base alla tollerabilità del paziente a Palynziq.

La somministrazione o le somministrazioni iniziali devono essere eseguite sotto la supervisione di un operatore sanitario e i pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per almeno 60 minuti dopo ciascuna di queste iniezioni iniziali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Prima della prima dose di Palynziq, il paziente deve essere istruito a riconoscere i segni e i sintomi di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta, a cercare immediatamente assistenza medica nel caso in cui si verifichi una reazione e addestrato alla somministrazione corretta di adrenalina con un dispositivo di iniezione (auto-iniettore o siringa/penna preriempita).

I pazienti devono essere istruiti a portare il dispositivo di iniezione di adrenalina sempre con sé durante il trattamento con Palynziq.

Per almeno i primi 6 mesi di trattamento, quando il paziente si auto-inietta il medicinale (ovvero quando la somministrazione non avviene sotto la supervisione di un operatore sanitario), deve essere presente un osservatore durante ogni somministrazione e per almeno i 60 minuti successivi. Un osservatore è qualcuno che:

- resti insieme al paziente durante e dopo la somministrazione di Palynziq,
- che sia in grado di riconoscere i segni e i sintomi di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta,
- che, se necessario, sia in grado di chiamare l'assistenza medica di emergenza e somministri l'adrenalina.

Dopo 6 mesi di trattamento con Palynziq, la necessità di un osservatore potrà essere rivalutata.

Prima dell'auto-iniezione indipendente, un operatore sanitario deve:

- istruire il paziente e valutarne la competenza ad auto-somministrarsi correttamente questo medicinale.
- istruire l'osservatore a riconoscere i segni e i sintomi di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta, a cercare immediatamente assistenza medica nel caso in cui si verifichi una reazione e a somministrare correttamente l'adrenalina con un dispositivo di iniezione (auto-iniettore o siringa/penna preriempita).

Risomministrazione in seguito a reazioni da ipersensibilità sistemica acuta da lievi a moderate: il medico prescrittore deve tenere conto dei rischi e dei benefici della risomministrazione del medicinale dopo la risoluzione della prima reazione da ipersensibilità sistemica acuta da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La risomministrazione della prima dose deve essere effettuata sotto la supervisione di un operatore sanitario in grado di gestire le reazioni da ipersensibilità sistemica acuta.

Le sedi di iniezione raccomandate nel corpo sono: la parte anteriore centrale delle cosce e la

parte inferiore dell'addome, eccetto i 5 cm immediatamente intorno all'ombelico. Se l'iniezione è somministrata da una persona che presta le cure, anche la parte superiore dei glutei e la parte posteriore superiore delle braccia sono sedi di iniezione appropriate.

Palynziq non deve essere iniettato in nei, cicatrici, voglie, lividi, eruzioni cutanee o aree in cui la cute sia indurita, dolorante, arrossata, danneggiata, bruciata, infiammata o tatuata. Verificare eventuale arrossamento, tumefazione o dolorabilità nella sede di iniezione.

I pazienti o la persona che presta le cure devono essere istruiti ad alternare le sedi delle iniezioni sottocutanee. Se è necessaria più di una iniezione per una singola dose, le sedi di iniezione devono essere almeno a 5 cm di distanze le une dalle altre.

Palynziq è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. La soluzione non deve essere utilizzata in presenza di alterazione del colore, torbidità o particelle visibili.

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/19/1362/001      AIC:047940010      /E      In base 32:      1FROFB**  
2,5 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 0,5 ML (5 MG/ML) - 1 SIRINGA PRERIEMPITA

**EU/1/19/1362/002      AIC:047940022      /E      In base 32:      1FROFQ**  
10 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 0,5 ML (20 MG/ML) - 1 SIRINGA PRERIEMPITA

**EU/1/19/1362/003      AIC:047940034      /E      In base 32:      1FROG2**  
20 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 1 ML (20 MG/ML) - 1 SIRINGA PRERIEMPITA

**EU/1/19/1362/004      AIC:047940046      /E      In base 32:      1FROGG**  
20 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 1 ML (20 MG/ML) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

#### **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 dell'immissione in commercio in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'AIC garantirà che in ogni Stato Membro in cui verrà commercializzato Palynziq, tutti gli operatori sanitari, i pazienti, le persone che prestano le cure e gli osservatori che si prevede prescrivano, utilizzino o supervisionino la somministrazione di Palynziq abbiano accesso/ricevano il seguente materiale educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente
- **Il materiale educativo per il medico deve contenere:**
  - Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto
  - La guida per gli operatori sanitari
- **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi principali:
  - Informazioni sul rischio di reazioni da ipersensibilità sistemica acuta e dettagli delle misure di minimizzazione del rischio necessarie a minimizzare il rischio (ovvero premedicazione, osservatore addestrato, prescrizione di un dispositivo di iniezione di adrenalina).
  - Gestione delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta e informazioni sul ri-trattamento
  - Messaggi principali che devono essere comunicati e aspetti che devono essere discussi prima dell'auto-iniezione del paziente, in particolare:  
o addestramento dei pazienti a riconoscere i segni e i sintomi delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta e spiegazione dell'azione da intraprendere nel caso in cui si verifichi una reazione



- o prescrizione di un dispositivo di iniezione di adrenalina e addestramento al suo utilizzo
- o requisiti di premedicazione
- o comunicazione di istruzioni appropriate per l'auto-somministrazione di pegvaliase
- o valutazione della competenza del paziente nell'auto-iniezione
- o necessità di un osservatore addestrato per almeno i primi 6 mesi di trattamento
- o addestramento dell'osservatore a riconoscere i segni e i sintomi delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta, a rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui si verifichi una reazione e a somministrare correttamente l'adrenalina con un dispositivo di iniezione
- o consegna della guida per i pazienti e gli osservatori addestrati e la scheda di allerta per il paziente
- o Informazioni sullo studio osservazionale di valutazione della sicurezza a lungo termine e importanza del contributo a tale studio, ove opportuno

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

- Il foglio illustrativo per il paziente
- La guida per i pazienti e gli osservatori addestrati
- o La scheda di allerta per il paziente

- **La guida per i pazienti e gli osservatori addestrati** deve contenere i seguenti messaggi principali:

- Descrizione dei segni e dei sintomi delle reazioni allergiche gravi
- Informazioni sull'azione da intraprendere da parte del paziente e/o dell'osservatore addestrato nel caso in cui si verifichi una reazione allergica grave
- Descrizione delle misure di minimizzazione del rischio necessarie a minimizzare il rischio di reazioni allergiche gravi, in particolare:
  - Requisiti di premedicazione
  - Necessità di portare sempre con sé un dispositivo di iniezione di adrenalina
  - Necessità di un osservatore addestrato per almeno i primi 6 mesi di trattamento
- Necessità di rivolgersi al medico prescrittore prima di continuare il trattamento in caso di una reazione allergica grave
- Importanza di portare con sé la scheda di allerta per il paziente

- **La scheda di allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi principali:

- Un messaggio di avvertenza rivolto agli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, che informi che il paziente sta utilizzando Palynziq e che a questo prodotto sono state associate reazioni allergiche gravi
- Segni o sintomi delle reazioni allergiche gravi e azione da intraprendere nel caso in cui si verifichi una reazione

- Importanza di portare sempre con sé il dispositivo di iniezione di adrenalina e la scheda di allerta per il paziente
- Recapiti di emergenza per il paziente e recapiti del medico prescrittore

**Regime di fornitura:** Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di riferimento indicati dalle regioni per la cura delle malattie rare (RRL).