



**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 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" 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 28 agosto 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 luglio al 31 luglio 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;

DETERMINA

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

- VEKLURY

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 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.

Farmaco di nuova registrazione**VEKLURY****Codice ATC - Principio Attivo: Remdesivir****Titolare: GILEAD SCIENCES IRELAND UC****Cod. Procedura EMEA/H/C/005622/0000****GUUE 28/08/2020**

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**Confezione 001**

Veklury è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare (vedere paragrafo 5.1).

Confezione 002

Veklury è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione**Confezione 001**

L'utilizzo di remdesivir è limitato alle strutture sanitarie in cui sia possibile tenere i pazienti sotto stretta osservazione (vedere paragrafo 4.4).

Per uso endovenoso.

Remdesivir deve essere somministrato mediante infusione endovenosa dopo un'ulteriore diluizione.

Non deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare (IM).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Tabella 1. Velocità d'infusione raccomandata – per remdesivir concentrato per soluzione per infusione diluito

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min

Confezione 002

L'utilizzo di remdesivir è limitato alle strutture sanitarie in cui sia possibile tenere i pazienti sotto stretta osservazione (vedere paragrafo 4.4).

Per uso endovenoso.

Remdesivir deve essere somministrato mediante infusione endovenosa dopo un'ulteriore diluizione.

Non deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare (IM).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Tabella 1. Velocità d'infusione raccomandata – per remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione ricostituita e diluita

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min
100 mL	30 min	3,33 mL/min
	60 min	1,67 mL/min
	120 min	0,83 mL/min

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1459/001 AIC:048854018 /E In base 32: 1GLX02
100 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO -

FLACONCINO (VETRO) 20 ML (5 MG/ML) - 1 FLACONCINO
EU/1/20/1459/002 AIC:048854020 /E In base 32: 1GLX04
100 MG - POLVERE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO
ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 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.

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).

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-a(4) 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:

Descrizione	Tempistica
Al fine di migliorare la strategia di controllo delle impurezze, abbassare il rischio di contaminazione e garantire un controllo completo lungo l'intero ciclo di vita del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve, come concordato, ridefinire le materie prime per la sintesi del principio attivo, aggiornare di conseguenza la documentazione	giugno 2021

del dossier e implementare le materie prime ridefinite. La relativa richiesta di variazione deve essere presentata entro agosto 2020.	
Al fine di garantire la coerenza tra i lotti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ampliare la descrizione della sintesi del principio attivo con maggiori dettagli riguardanti rese e condizioni di processo, specificando in modo inequivocabile quando si applica ciascuna fase del processo, i materiali utilizzati e le loro specifiche, e definendo le dimensioni dei lotti. Inoltre, gli intervalli dei parametri di processo devono essere ulteriormente giustificati o ristretti.	agosto 2020
Al fine di convalidare ulteriormente la strategia di controllo per il principio attivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ulteriormente approfondire la discussione sulle impurezze in relazione alla formazione di potenziali impurezze nelle materie prime ridefinite e correnti, la rappresentatività del principio attivo usato nel programma tossicologico rispetto al prodotto commerciale, la contaminazione del principio attivo da parte di impurezze elementali e la giustificazione proposta relativa all'idoneità e all'adeguatezza dei controlli proposti.	agosto 2020
Al fine di migliorare la strategia di controllo per il principio attivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rivedere le specifiche del principio attivo includendo il parametro "limiti microbici", rivedendo i limiti proposti per il saggio, le impurezze, i solventi residui e l'acqua, in linea con i dati sul lotto e/o le linee guida pertinenti e la Ph. Eur., ove del caso, e confermare che il metodo analitico può controllare le impurezze non specificate GS-832698 e GS-832699.	agosto 2020
Al fine di garantire la coerenza tra i lotti della polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve approfondire la descrizione della produzione del prodotto finito con ulteriori dettagli, fornendo il report di convalida del processo effettivo, giustificando il livello di solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, definendo chiaramente le dimensioni dei lotti in linea con gli studi di convalida del processo e in base al sito di produzione, definendo i parametri di processo e i criteri di accettazione e introducendo ulteriori controlli all'interno del processo.	agosto 2020
Al fine di confermare l'appropriatezza della lavorazione aseptica del prodotto bulk sterile per la polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare i risultati delle prove di media fill.	agosto 2020
Al fine di migliorare la strategia di controllo per la polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rivedere le specifiche del prodotto finito e degli eccipienti, rivedendo i limiti per il titolo, le impurezze e il contenuto di acqua in linea con i dati sulla stabilità e sui lotti, secondo i requisiti della Ph.Eur. e le linee guida, ove del caso.	agosto 2020
Al fine di convalidare ulteriormente le raccomandazioni per la ricostituzione e la conservazione della polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati sulla stabilità in-use per la polvere per	agosto 2020

<p>concentrato per soluzione per infusione ricostituita diluita a 100 mL con soluzione fisiologica allo 0,9%. Inoltre, deve essere fornita una giustificazione per i diversi regimi di diluizione per la polvere per concentrato per soluzione per infusione (diluita a 100 mL o 250 mL) e il concentrato per soluzione per infusione (diluito a 250 mL). Deve essere considerato il potenziale di errori di manipolazione.</p>	
<p>Al fine di garantire la coerenza tra lotti del concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ampliare la descrizione della produzione del prodotto finito con ulteriori dettagli, fornendo il report di convalida del processo effettivo, giustificando il livello di solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, definendo chiaramente le dimensioni dei lotti in linea con gli studi di convalida del processo e in base al sito di produzione, definendo i parametri di processo e i criteri di accettazione, introducendo ulteriori controlli durante il processo e fornendo ulteriori dati sui lotti.</p>	agosto 2020
<p>Al fine di confermare l'appropriatezza della lavorazione asettica del prodotto bulk sterile per il concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare i risultati delle prove di media fill.</p>	agosto 2020
<p>Al fine di migliorare la strategia di controllo per il concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rivedere le specifiche del prodotto finito e degli eccipienti, rivedendo i limiti per il titolo, le impurezze e le endotossine in linea con i dati sulla stabilità e sui lotti, secondo i requisiti della Ph. Eur. e le linee guida, ove del caso.</p>	agosto 2020
<p>Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio clinico (CSR) dello studio CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1).</p>	dicembre 2020
<p>Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di remdesivir nei pazienti che hanno ricevuto IMV/ECMO, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati finali sulla mortalità al G28 per categorie su scala ordinale dello studio CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1). Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve discutere del potenziale squilibrio nell'uso dei corticosteroidi e della modifica dell'effetto nello studio CO-US-540-5776.</p>	agosto 2020
<p>Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il CSR finale per la Parte A (Giorno 28) dello Studio GS-US-540-5773.</p>	dicembre 2020
<p>Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il CSR finale per la Parte A (Giorno 28) dello Studio GS-US-540-5774.</p>	dicembre 2020
<p>Al fine di confermare il profilo di sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare nel Modulo 2.7.4 un'analisi di tutti i dati sulla sicurezza disponibili derivanti dagli studi clinici CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 e CO-US-540-5758, una volta completati, incluse narrazioni dei casi,</p>	dicembre 2020

informazioni dettagliate sulle reazioni avverse e dati sull'esposizione, oltre a un'analisi dell'occorrenza e del peggioramento di EA, EAG e ADR associati all'aumento dell'esposizione.	
--	--

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